

ISSN 2658-6584
eISSN 2658-6576

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2022
Volume 7
4

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2022, VOLUME 7, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2), Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru.

Статьи просьба направлять по адресу: avas7@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 136. Дата выхода 29.12.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Заместитель главного редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор И.А. Виноградова I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

д. м. н., профессор К.Л. Козлов K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.

д. м. н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Д.С. Медведев D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2022, ТОМ 7, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОБЫТИЯ

Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисов
Кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» исполняется 20 лет..... 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Г. Багаев, В.Г. Амчелавский, В.А. Митиш, Т.Ф. Иванова, А.Ю. кызы Джанмирзоева, Ю.В. Бисиркин, В.И. Лукьянов, И.Ф. Острейков, М.В. Быков

Влияние ингаляционных анестетиков на микроциркуляцию при комбинированной анестезии у детей 14

А.Н. Колесников, Ю.Н. Поляхова
Прогнозирование риска церебральных осложнений среди детей с инфекционным поражением центральной нервной системы различной этиологии..... 21

В.В. Лазарев, П.М. Негода, В.В. Щукин, Л.Е. Цыпин, Е.А. Спиридонова, Б.Н. Изотов, Н.Н. Ерошченко, А.Н. Кирюшин
Плазменная концентрация фентанила при супрааддитивном эффекте нефопама в комбинированной общей анестезии у детей 29

В.В. Викторов, П.И. Миронов, Р.З. Богданова, Н.Н. Мингазов
Ассоциированность выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела с носительством генов предрасположенности к адверсивному течению респираторного дистресс-синдрома новорожденных 38

Л.М. Ценципер, А.Н. Кондратьев
Нейрогуморальная реакция на операционную травму у пациентов, перенесших операцию по поводу опухоли головного мозга 45

И.В. Боронина, Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисов
Эффективность гемодинамической поддержки у новорожденных в критическом состоянии 51

А.Н. Шмаков, К.В. Бударова, С.В. Данченко
Влияние сукцинсодержащих медикаментов на кислородный статус у детей 58

Р.Х. Гизатуллин, И.Н. Лейдерман, А.М. Мухаметзянов, Р.Р. Гизатуллин
Взаимосвязь содержания жирных кислот и количества тромбоцитов в крови при неонатальном сепсисе 62

EVENTS

Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov
Department of anesthesiology, resuscitation and emergency pediatrics, faculty of postgraduate and additional professional education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» 20 years to come 4

ORIGINAL PAPERS

V.G. Bagaev, V.G. Amcheslavsky, V.A. Mitish, T.F. Ivanova, A.Yu. kzy Dzhanmirzoeva, Yu.V. Bisirkin, V.I. Lukyanov, I.F. Ostreikov, M.V. Bykov

Effects of inhalation anesthetics at the microcirculation under precombined anesthesia in children 14

A.N. Kolesnikov, Yu.N. Polyakhova
Prediction of the risk of cerebral complications among children with infections lesions of the central nervous system of various etiologies 21

V.V. Lazarev, P.M. Negoda, V.V. Schukin, L.E. Tsy-pin, E.A. Spiridonova, B.N. Izotov, N.N. Eroshchenko, A.N. Kiryushin
Plasma concentration of fentanyl with supraadditive effect of nefopam in combined general anesthesia in children 29

V.V. Victorov, P.I. Mironov, R.Z. Bogdanova, N.N. Mingazov
The association of survival of newborns with extremely low body weight with the carriage of genes predisposition to the inverse course of respiratory distress syndrome of newborns 38

L.M. Tsentsiper, A.N. Kondratiev
Neurohumoral response to surgical trauma in post brain tumor neurosurgery patients 45

I.V. Boronina, Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov
Efficacy of hemodynamic support in newborns in critical states 51

A.N. Shmakov, K.V. Budarova, S.V. Dantschenko
Effect of succine-containing medicines on oxygen status in children 58

R.H. Gizatullin, I.N. Leiderman, A.M. Mukhametzyanov, R.R. Gizatullin
The relationship between the content of fatty acids in the blood and platelet count in neonatal sepsis 62

<i>А.Н. Обедин, А.Ю. Васильев, Е.В. Волков</i> Диагностическая информативность пресеписина и традиционных маркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных при раннем неонатальном сепсисе 68	<i>A.N. Obedin, A.Yu. Vasilyev, Ye.V. Volkov</i> Diagnostic information value of presepsin and traditional markers in the blood serum of premature newborns with early neonatal sepsis 68
<i>Е.А. Лебедева, Н.В. Никитина, Ф.Г. Шаршов, А.Ю. Смыков, А.Д. Шарнина</i> Применение неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у детей с различной патологией в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара 74	<i>E.A. Lebedeva, N.V. Nikitina, F.G. Sharshov, A.Yu. Smykov, A.D. Sharnina</i> The use of non-invasive ventilation and high-flow oxygen therapy in children with various pathologies in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital 74
<i>А.Л. Музуров, Х.М. Эмирова, Т.Е. Панкратенко, Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова, Б.Д. Бабаев, М.В. Кварацхелия, А.В. Попа, С.А. Мстиславская, А.Д. Майоров</i> Течение и исходы лечения пациентов с типичным гемолитико-уремическим синдромом 81	<i>A.L. Muzurov, Kh.M. Emirova, T.E. Pankratenko, T.Yu. Abaseeva, G.A. Generalova, B.D. Babaev, M.V. Kvaratskheliya, A.V. Popa, S.A. Mstislavskaya, A.D. Mayorov</i> The course and outcomes of treatment of patients with typical hemolytic-uremic syndrome 81
<i>О.Э. Миткинов, А.А. Дашибалов</i> Клиническое применение принципов отлучения от инвазивной вентиляции у глубоко недоношенных новорожденных 91	<i>O.E. Mitkinov, A.A. Dashibalov</i> Clinical application of the principles of weaning from invasive ventilation in very preterm infants 91
<i>Л.С. Золотарева, В.В. Хорев, Е.В. Зильберт, А.А. Демахин, Т.О. Светличная, С.М. Степаненко</i> Влияние перегрузки жидкостью на длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких и функцию легких у детей после колозофагопластики 98	<i>L.S. Zolotareva, V.V. Khorev, E.V. Zilbert, A.A. Demakhin, T.O. Svetlichnaya, S.M. Stepanenko</i> Influence of fluid overload after colo-esophagoplasty on the duration of intensive care unit stay, duration of mechanical ventilation and lung function in children 98
<i>Н.Н. Еремин, В.А. Сергеева, И.А. Сараев</i> Прогностические возможности применения теории хаоса при анализе динамики интраоперационно мониторируемых параметров 107	<i>N.N. Eremin, V.A. Sergeeva, I.A. Saraev</i> Prognostic possibilities of applying chaos theory in analyzing the dynamics of intraoperative monitored parameters 107
<i>П.И. Миночкин, А.С. Ткаченко, И.В. Боронина, М.А. Кулев</i> Эффективность и безопасность объемно-целевой вентиляции легких у детей с бронхолегочной дисплазией ... 114	<i>P.I. Minochkin, A.S. Tkachenko, I.V. Boronina, M.A. Kulev</i> Efficiency and safety of volume-targeted lung ventilation in infants with bronchopulmonary dysplasia 114

ОБЗОРЫ

<i>А.Р. Карпенко, В.А. Сергеева</i> Роль белков теплового шока в механизме иммунотромбоза при острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 COVID-19 (обзор литературы) 121
--

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 126

REVIEWS

<i>A.R. Karpenko, V.A. Sergeeva</i> The role of heat shock proteins in the mechanism of immunothrombosis in acute coronavirus SARS-CoV-2 COVID-19 (literature review) 121
--

INFORMATION

Rules for authors 126

УДК 616-089.5-036-06+617-089.844+616-053.2+93/94
DOI: 10.56871/RBR.2022.11.43.001

КАФЕДРЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ, РЕАНИМАТОЛОГИИ И НЕОТЛОЖНОЙ ПЕДИАТРИИ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» ИСПОЛНЯЕТСЯ 20 ЛЕТ

© Юрий Станиславович Александрович, Константин Викторович Пшениснов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Константин Викторович Пшениснов — д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. E-mail: Psh_K@mail.ru

Поступила: 26.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Статья представляет собой исторический очерк, посвященный основоположникам и ключевым моментам развития кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Особое внимание уделено роли д.м.н., профессоров Э.К. Цыбулькина и В.И. Гордеева, отражены основные направления научных исследований и достижения сотрудников кафедры, представлены перспективы дальнейшего развития.

Ключевые слова: анестезиология; реаниматология; интенсивная терапия; педиатрия; история.

DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY, RESUSCITATION AND EMERGENCY PEDIATRICS, FACULTY OF POSTGRADUATE AND ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION «ST. PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY» 20 YEARS TO COME

© Yuriy S. Aleksandrovich, Konstantin V. Pshenisnov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Konstantin V. Pshenisnov — MD, professor of anesthesiology, intensive care and emergency pediatrics postgraduate education State budget institution of higher professional education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: Psh_K@mail.ru

Received: 26.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The article is a historical essay devoted to the founders and key moments of the development of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. Particular attention is paid to the role of Doctor of Medical Sciences, Professors E.K. Tsybulkin and V.I. Gordeev, the main directions of scientific research and achievements of the department staff are reflected, prospects for further development are presented.

Key words: anesthesiology; resuscitation; intensive care; pediatrics; history.



В январе 2022 года кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации исполняется двадцать лет.

Основанием для создания 3 января 2003 года ныне существующей кафедры была очередная проверка, по результатам которой все кафедры Педиатрической академии были реорганизованы в зависимости от принадлежности к факультетам. Кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии с курсом факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки также претерпела эти изменения. В результате были созданы две самостоятельные кафедры: анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета дипломного образования (заведующий кафедрой профессор В.И. Гордеев) и анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования (заведующий — доцент Ю.С. Александрович).

Однако еще задолго до создания кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии на факультете была кафедра неотложной педиатрии, созданная в 1986 году ее первым и бессменным руководителем — профессором Эдуардом Кузьмичом Цыбулькиным (рис. 1), уникальная идея которого заключалась в повышении квалификации врачей-педиатров путем расширения их кругозора по оказанию помощи детям с жизнеугрожающими состояниями.

Его по праву можно считать одним из основоположников педиатрической реаниматологии в СССР и Российской Федерации. Благодаря его блистательным идеям достигнуты многие успехи современной педиатрической анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Одной из особен-



Рис. 1. Эдуард Кузьмич Цыбулкин

ностей Э.К. Цыбулькина было умение предвидеть будущее своей специальности: многие его идеи, как и все гениальные открытия других естествоиспытателей, опередили свое время и только сегодня воплощены (опередили и воплотились) в клинической практике.

Он впервые в СССР реализовал концепцию дистанционного консультирования врачей — анестезиологов-реаниматологов участковых и центральных районных больниц по оказанию помощи детям, находящимся в критическом состоянии и нуждающимся в анестезиологической и реанимационной помощи. Благодаря его активному и непосредственному участию была создана система региональных реанимационно-консультационных центров, основная задача которых заключалась в динамическом интенсивном наблюдении за всеми детьми, находящимися в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций региона. При необходимости консультации на месте к ребенку направлялись высококвалифицированные специалисты выездных реанимационно-консультативных бригад. По показаниям осуществлялась медицинская эвакуация пациентов в специализированные педиатрические центры [28].

Учениками Эдуарда Кузьмича Цыбулькина были Арунас Любшис, Анатолий Михайлович Пулин, Андрей Павлович Кучеров, Сергей Петрович Шефер, Иван Николаевич Меньшугин, Валерий Феликсович Серков, Анатолий Михайлович Гусаров, Вячеслав Андреевич Любименко, Владимир Евгеньевич Ломовских и многие другие.

В 1997 году профессором Владимиром Ильичом Гордеевым (рис. 2) была создана кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии, куда присоединился и коллектив кафедры неотложной педиатрии факультета усовершенствования врачей, который спустя шесть лет вновь стал самостоятельной кафедрой.

За долгие годы работы на кафедре профессор В.И. Гордеев воспитал не одно поколение врачей — анестезиологов-реаниматологов, многие из его учеников стали заведующими отделений реанимации и интенсивной терапии детских стационаров города и различных регионов Российской Федерации.

В 1986 году В.И. Гордеев создал курс субординатуры по анестезиологии и реаниматологии, и уже в 1987 году были подготовлены первые высококвалифицированные специалисты из выпускников Ленинградского педиатрического медицинского университета. За семь лет существования курса на нем прошли обучение более 100 человек. В настоящее время идея внедрения субординатуры и интернатуры в учебный процесс подготовки врачей вообще и анестезиологов-реаниматологов в частности активно обсуждается. Предполагается, что такой подход позволит решить проблему дефицита кадров.

По словам д.м.н., профессора Д.Д. Купатадзе: «Владимир Ильич — родоначальник, учитель всех наших анестезиологов. Наши профессиональные достижения не только в городских стационарах, но и во всей стране — заслуга Гордеева.



Рис. 2. Владимир Ильич Гордеев

Владимир Ильич способствовал развитию анестезиолого-реанимационного обеспечения микрохирургических операций на основе регионарного обезболивания с помощью регионарных блокад, чего не было раньше в детской анестезиологии» [8].

Наряду с обширной лечебной деятельностью профессор В.И. Гордеев постоянно занимался и научно-исследовательской работой. Им опубликовано более двухсот статей в ведущих специальных изданиях Российской Федерации и десять монографий по наиболее актуальным вопросам педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии.

Профессором В.И. Гордеевым подготовлено четырнадцать кандидатов и четыре доктора медицинских наук, трое из которых являются заведующими профильных кафедр медицинских вузов Санкт-Петербурга [8].

Будучи заведующим кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета дипломного образования, профессор В.И. Гордеев оставался одним из ведущих сотрудников одноименной кафедры факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. Все циклы кафедры открывались его блестящей лекцией — «Медико-юридические аспекты в медицине критических состояний», созданию и совершенствованию которой он посвятил многие годы своей жизни.

С целью повышения уровня своей подготовки, будучи пожилым человеком, в 2017 году Владимир Ильич Гордеев закончил Российский государственный университет правосудия и получил звание бакалавра юриспруденции [9].

Являясь выдающимся специалистом в детской анестезиологии-реаниматологии, имеющим юридическую подготовку, он никогда не отказывал в помощи врачам — анестезиологам-реаниматологам, которым требовалась правовая консультация и защита. До последнего вздоха он был надежной

опорой для своих коллег, которых постигла жизненная или профессиональная неудача.

Уже через девять месяцев после избрания на должность заведующего кафедрой в октябре 2003 года его ученик Ю.С. Александрович защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-физиологические и нейропсихологические предпосылки изменения качества жизни детей, перенесших нейроинтенсивную терапию черепно-мозговой травмы», а в 2004 году ему было присвоено ученое звание профессора.

За время существования кафедры на ней работали следующие сотрудники:

Профессора: д.м.н. В.И. Гордеев, Д.О. Иванов, А.Н. Кондратьев, В.А. Корячкин, И.Б. Михайлов, И.А. Саввина.

Доценты: Л.В. Иванова, М.Я. Иоффе, Г.А. Лапис, Д.Г. Ларин, Е.В. Паршин, В.В. Погорельчук, А.М. Пулин.

Ассистенты: Л.З. Гринишин, В.Ю. Гришманов, С.Л. Иванов, В.В. Копылов, Ю.В. Леваднов, О.С. Мальцева, Г.В. Рубин, М.А. Русак, И.А. Цветкова.

Лаборанты: С.С. Ахмедова, Е.К. Билошицкая, Е.А. Зиновьева, М.С. Кокорева, О.В. Раджапова, П.О. Свиридова.

В настоящее время на кафедре работают ученики и последователи идей профессора В.И. Гордеева:

Профессора: д.м.н. Ю.С. Александрович, Д.В. Заболотский, Г.Э. Ульрих, К.В. Пшенисов.

Доценты: к.м.н. В.Е. Ироносков, В.А. Казиахмедов, К.Ю. Красносельский, А.Б. Левандовский.

Ассистенты: Т.И. Акименко, Н.М. Зеленин, К.С. Кирьяков, А.И. Конев, Е.Ю. Павловская, К.В. Середняков, Е.В. Тризна, А.Е. Филимонов, О.А. Мурашова.

Лаборанты: Е.А. Волчкова, К.Ю. Ермоленко, В.И. Колодяжная, О.А. Начебия, И.В. Ульяновкина.

Основными научными направлениями кафедры на сегодняшний день являются интенсивная терапия критических состояний у новорожденных, разработка и внедрение новых стратегий респираторной поддержки в педиатрии и неонатологии, оказание реанимационной помощи на этапе межгоспитальной транспортировки, объективизация оценки тяжести состояния детей в критическом состоянии, прогнозирование исходов критических состояний в педиатрии.

Продолжается углубленное исследование вопросов диагностики и интенсивной терапии острой церебральной недостаточности, постоянно разрабатываются рекомендации по оптимизации интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы, сепсиса, септического шока и критических врожденных пороков сердца у детей.

Сохраняя верность традициям, проводятся исследования по эфферентным методам и гемотрансфузии в педиатрической практике, совершенствуются и разрабатываются новые методы анестезии и анальгезии у детей.

Под руководством профессора Ю.С. Александровича защищено 28 диссертационных исследований, из которых пять — на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 23 кандидатских.

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

1. Мелех Александр Владимирович «Катамнез детей, перенесших черепно-мозговую травму» (2000).
2. Гришманов Вадим Юрьевич «Вариабельность сердечного ритма как критерий адекватности анестезии при челюстно-лицевых операциях у детей» (2001).
3. Зедгенизова Елена Владимировна «Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у детей первого года жизни, перенесших асфиксию новорожденного» (2007); второй научный руководитель — д.м.н., профессор Д.О. Иванов.
4. Кулев Андрей Геннадьевич «Анализ вариабельности ритма сердца в оценке эффективности и безопасности нейроаксиальных блокад у детей» (2007).
5. Казиахмедов Виталий Анварович «Метаболизм селена при тяжелой черепно-мозговой травме у детей» (2007).
6. Аруцова Илона Юльевна «Динамика процессов свободного-радикального окисления при тяжелой черепно-мозговой травме у детей» (2007).
7. Пшениснов Константин Викторович «Диагностика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке» (2009).
8. Суханов Юрий Викторович «Послеоперационное обезболивание у детей» (2009).
9. Ширинбеков Назим Расимович «Мониторинг спектральной мощности электроэнцефалограммы и амплитуды пульсовой волны в интраоперационном периоде» (2009).
10. Капиносов Александр Анатольевич «Совершенствование модели оказания реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (на примере Мурманской области)» (2009); второй научный руководитель — д.м.н., профессор В.И. Орёл.
11. Сальников Виталий Геннадьевич «Состояние периферической гемодинамики в периоперационном периоде» (2010).
12. Копылов Владимир Владимирович «Анестезиолого-реанимационная помощь детям: организация в условиях мегаполиса» (2012).
13. Рязанова Оксана Владимировна «Влияние общей и регионарной анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного» (2012).
14. Муриева Элона Александровна «Влияние длительной эпидуральной анальгезии в родах на неврологический статус новорожденного» (2012).
15. Андреев Вадим Владимирович «Факторы, определяющие исход межгоспитальной транспортировки новорожденных в критическом состоянии» (2012).
16. Кушнерик Любовь Александровна «Особенности кислородного статуса у новорожденных в критическом состоянии» (2012).
17. Печуева Ольга Андреевна «Маневр мобилизации альвеол в интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных» (2013).

18. Блинов Сергей Анатольевич «Биомеханические свойства легких у новорожденных с низкой массой тела при рождении, нуждающихся в респираторной поддержке» (2013).

19. Владимирас Хиенас «Ранняя неинвазивная респираторная поддержка в интенсивной терапии респираторного дистресса у новорожденных» (2018).

20. Дальжинова Светлана Бадмаевна «Выбор метода неинвазивной респираторной поддержки при дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных» (2021).

21. Акименко Татьяна Игоревна «Влияние различных методов анестезии на когнитивные функции после гистерэктомии» (2021).

22. Рыбьянов Валерий Витальевич «Прогнозирование анестезиологического риска в педиатрической ЛОР-хирургии» (2021).

23. Середняков Константин Владимирович «Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии септического шока у детей» (2022).

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

1. Сергеева Вера Алексеевна «Роль фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии патологии плода и новорожденного» (2011).

2. Чичахов Дьулустан Анатольевич «Научное обоснование анестезиолого-реанимационного обеспечения детского населения региона (на примере Республики Саха (Якутия))» (2011); второй научный руководитель — д.м.н., профессор В.И. Орёл.

3. Паршин Евгений Владимирович «Прогнозирование ранних исходов интенсивной терапии у новорожденных детей в критическом состоянии» (2015).

4. Пшениснов Константин Викторович «Стратегии интенсивной терапии, улучшающие исход критических состояний у детей» (2021).

5. Рязанова Оксана Владимировна «Влияние анестезиологической стратегии при родоразрешении на развитие послеродовой депрессии» (2021).

Юрий Станиславович Александрович воспитал блистательную плеяду учеников, обладающих мощным научным и творческим потенциалом. Многие из них являются ведущими специалистами, главными врачами клинических больниц, заведующими отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и сотрудниками кафедр медицинских вузов во многих регионах Российской Федерации, что позволяет обеспечить преемственность между поколениями. К их числу можно отнести д.м.н., профессора В.А. Сергееву (кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России), д.м.н. Е.В. Паршина (кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ Минздрава России), д.м.н. Д.А. Чичахова (главный педиатр

МЗ Республики Саха (Якутия)), к.м.н. С.А. Блинова (заведующий ОАР № 1 ЛОГБУЗ «ДКБ» КЗ ЛО), к.м.н. В.В. Копылова (заведующий ОАРИТ ГБУЗ «ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса»), к.м.н. А.Г. Кулева (в течение нескольких лет заведующий отделением анестезиологии-реанимации, затем главный врач Клинической больницы ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, ныне руководитель территориального органа Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области), к.м.н. О.А. Печуеву (врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский перинатальный центр»), к.м.н. Ю.В. Суханова (главный внештатный специалист по паллиативной помощи детям Департамента здравоохранения города Москвы) и многих других.

В 2017 году д.м.н., профессор Ю.С. Александрович в соответствии с приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 386/нк от 27 апреля 2017 года назначен председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.087.02 по специальностям «Детская хирургия» и «Анестезиология и реаниматология».

11 марта 2020 года д.м.н., профессору Ю.С. Александровичу было присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Сотрудниками кафедры опубликовано более 200 методических пособий и 25 руководств для врачей, среди которых наиболее известны такие как «Педиатрическая анестезиология-реаниматология», «Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний», «Базисная и расширенная реанимация у детей», «Респираторная поддержка у детей», «Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей», «Неотложная педиатрия», «Интенсивная терапия новорожденных», «Интенсивная терапия критических состояний у детей» [3–6, 13].

В 2014 году д.м.н., профессор Ю.С. Александрович и д.м.н., доцент К.В. Пшениснов были удостоены премии Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области высшего и среднего профессионального образования.

За 2014–2019 годы были опубликованы руководства для врачей «Сосудистый доступ», «Современные принципы респираторной поддержки в неонатологии», «Modern concepts of noninvasive respiratory support in neonatology», «Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний», «Сердечно-легочная реанимация у детей. Изменения и дополнения 2015 года», «Инфузионная терапия у детей».

В соавторстве с сотрудниками ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» в 2016 году издана монография «Позвоночно-спинномозговая травма у детей», где отражены современные принципы хирургического лечения и интенсивной терапии спинальной травмы [19].

В 2018 году совместно с главным внештатным специалистом-неонатологом Министерства здравоохранения РФ, ректором ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Рос-

сии д.м.н. Д.О. Ивановым опубликована монография «Сепсис новорожденных», в которой нашли отражение все современные достижения в этой области знаний [7].

Ключевые принципы проведения анестезии у детей отражены в монографиях «Анестезия в педиатрии» и «Ингаляционная анестезия у детей», которые являются азбукой для анестезиологов-реаниматологов, настольными книгами для ординаторов и врачей, обучающихся на циклах профессиональной переподготовки [12, 16].

В 2019 году издано пособие для врачей «Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей», где изложены особенности коррекции нарушений водно-электролитного баланса в педиатрической практике [15].

В 2020 году опубликована монография «Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии», посвященная актуальным вопросам интенсивной терапии заболеваний дыхательной системы у детей в критическом состоянии [17].

Профессор, д.м.н. Ю.С. Александрович и д.м.н. К.В. Пшениснов являются соавторами национального руководства «Скорая медицинская помощь» и «Интенсивная терапия», клинических рекомендаций по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций, по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока у детей [24].

Коллектив кафедры принимает активное участие во всех научно-практических конференциях и семинарах по проблемам специальности, активно участвует в реализации проекта «Школа главного специалиста», возглавляемого главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Российской Федерации профессором С.М. Степаненко. С момента начала реализации проекта до настоящего времени сотрудники кафедры приняли участие в работе тридцати практических конференций.

Сотрудники кафедры неоднократно были инициаторами и организаторами научно-практических конференций, семинаров и мастер-классов по современным направлениям педиатрической анестезиологии и реаниматологии, активно воплощая в жизнь концепцию непрерывного медицинского образования.

Ежегодно проводится научно-практическая конференция «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста». В 2019 году очередная конференция была посвящена памяти профессора В.И. Гордеева.

Все сотрудники кафедры являются членами научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга, выступают с лекциями и докладами по актуальным вопросам специальности.

Коллектив кафедры систематически публикует результаты своих исследований в отечественных и зарубежных журналах. За последние пять лет было опубликовано более 200 научных статей и 100 работ в виде тезисов.

При проведении научных исследований и лечебной работы сотрудники кафедры тесно взаимодействуют с профильными кафедрами других медицинских высших учебных

заведений страны, многими кафедрами Педиатрического университета и подразделениями клиники, что является залогом успешной деятельности анестезиологической и реанимационной службы Педиатрического университета в целом.

Кроме научных исследований сотрудниками кафедры проводится большая педагогическая работа. Последипломная подготовка ординаторов и слушателей факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ДПО ведется по трем основным разделам педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии: общая анестезиология и реаниматология; неонатальная анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия, регионарная анестезия и неотложная педиатрия.

За истекшие пять лет на кафедре прошли обучение более 2500 слушателей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, более 100 ординаторов и 60 интернов.

Сотрудниками кафедры проводится значительная учебно-методическая работа. За последние несколько лет разработаны программы циклов последипломного и дополнительного профессионального образования «Анестезиология-реаниматология», «Неонатальная анестезиология-реаниматология», «Регионарная анестезия и особенности ее применения у детей», «Критические состояния у детей. Диагностика и интенсивная терапия».

С целью реализации концепции непрерывного медицинского образования созданы такие программы, как «Гемодинамическая поддержка при критических состояниях у детей», «Респираторная поддержка в медицине критических состояний», «Анестезия и интенсивная терапия послеоперационного периода у новорожденных», «Акушерская анестезиология и интенсивная терапия», «Регионарная анестезия и анальгезия», «Ультразвуковая визуализация в анестезиологии и интенсивной терапии».

Профессором Ю.С. Александровичем и д.м.н. К.В. Пшенисным разработаны авторские циклы «Респираторная поддержка в неонатологии» и «Первая врачебная помощь при неотложных состояниях у детей».

Для проведения итоговой аттестации на кафедре созданы современные фонды оценочных материалов, что существенно повышает объективность оценки полученных знаний. Постоянно проводится работа по обновлению методических разработок к лекциям, семинарам и практическим занятиям.

С целью повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов сотрудниками кафедры периодически проводятся выездные циклы по анестезиологии и реаниматологии в отдаленных регионах Российской Федерации, которые позволяют слушателям получить углубленные знания по современным вопросам специальности и значительно повысить свой профессиональный уровень.

За последние пять лет проведено более десяти циклов в различных регионах (Калининградская, Новгородская, Самарская области) и городах Российской Федерации (Барнаул, Краснодар, Липецк, Мурманск, Нальчик, Ростов-на-Дону, Симферополь, Сургут, Тверь, Уфа и многих других).

Учебный процесс включает как теоретические, так и практические занятия и семинары, которые проводятся на клинических базах кафедры, которые одновременно являются и крупными многопрофильными стационарами.

Одной из основных клинических баз кафедры является отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, которое послужило крепким фундаментом для многочисленных плодотворных научных исследований кафедры. В настоящее время его возглавляет Евгений Юрьевич Фелькер, активно участвующий в работе кафедры.

Отделение оказывает высококвалифицированную анестезиологическую и реанимационную помощь детям с любыми жизнеугрожающими состояниями. Сотрудниками отделения широко используются все современные методы анестезиологии и интенсивной терапии, постоянно ведется поиск новых и более эффективных методов анестезиологического обеспечения и терапии критических состояний. Одним из достижений отделения является широкое внедрение в клиническую практику региональных методик анестезии при различных видах хирургических операций.

В 2013 году в СПбГПМУ был открыт Перинатальный центр, в состав которого вошли три отделения анестезиологии и реанимации: отделение анестезиологии-реанимации для беременных женщин, отделение неонатальной анестезиологии и интенсивной терапии и отделение анестезиологии, реанимации для детей с кардиохирургической патологией.

Именно это стало основанием для проведения научных исследований в области акушерской анестезиологии и реанимации. В настоящее время по этой теме на кафедре защищено три диссертационных исследования: кандидатская и докторская диссертация О.В. Рязановой и диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Э.А. Муриевой.

В 2022 году сотрудниками кафедры стали заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Назар Мартович Зеленин и заведующий отделением анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Евгений Владимирович Тризна.

Клиническими базами кафедры являются Детская городская больница № 1 (заведующий ОРИТ М.А. Русак), Центральная медико-санитарная часть № 122 им. Л.Г. Соколова, Детский научный клинический центр инфекционных болезней (заведующий ОРИТ А.И. Конев), детская городская клиническая больница № 5 им Н.Ф. Филатова (заведующий ОАРИТ В.В. Есиков), ГБУЗ Ленинградской области «Всеволожская межрайонная клиническая больница» (заведующий ОАРИТ Н.Д. Запасников).

Перспективным научным направлением кафедры является интенсивная терапия врожденных пороков сердца у детей. В настоящее время сотрудники кафедры активно взаимодействуют с коллективом отделения анестезиологии, реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра СПбГПМУ, участвуют в обходах

и клинических разборах тяжелых пациентов, работают в качестве врачей ОРИТ, оказывая круглосуточную помощь.

Важным направлением работы кафедры является научно-общественная деятельность, а также помощь органам практического здравоохранения.

На протяжении многих лет сотрудники кафедры оказывают консультативную и методическую помощь практически всем лечебно-профилактическим учреждениям города и крупным стационарам Северо-Запада.

С 2011 года профессор Ю.С. Александрович является главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения РФ, детским анестезиологом-реаниматологом Северо-Западного региона Российской Федерации. Кроме этого, он заместитель главного редактора журнала «Педиатр», член редакционной коллегии журналов «Анестезиология и реаниматология», «Вестник анестезиологии и реаниматологии», «Вестник интенсивной терапии им. профессора А.И. Салтанова», «Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии», «Неонатология: новости, мнения, обучение», «Клиническое питание и метаболизм», «Медицина и организация здравоохранения», «Interdisciplinary approaches to medicine», вице-президент ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада РФ.

В мае 2013 года при участии сотрудников кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО была создана общественная профессиональная организация «Ассоциация детских анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации». В период с 2017 по 2019 годы президентом этой Ассоциации был профессор Ю.С. Александрович, с июня 2019 года на этом посту его сменил доктор медицинских наук, доцент Д.В. Заболотский.

С 2018 года профессор Ю.С. Александрович является куратором проекта Министерства здравоохранения по взаимодействию медицинских вузов с исполнительными органами регионального здравоохранения, целью которого является улучшение качества оказания медицинской помощи населению путем оптимизации подготовки специалистов с учетом потребностей конкретного региона.

Наиболее приоритетными направлениями работы кафедры являются разработка комплекса мероприятий, направленных на снижение младенческой смертности и смертности взрослого населения от социально значимых заболеваний: сердечно-сосудистой и онкологической патологии.

В апреле 2021 года К.В. Пшенисновым была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Стратегии интенсивной терапии, улучшающие исход критических состояний у детей». Им были выявлены предикторы неблагоприятного исхода критических состояний у детей с политравмой, тяжелым течением инфекционных заболеваний и врожденными пороками сердца, продемонстрированы основные пути оптимизации мероприятий интенсивной терапии.

В январе 2022 года он был избран по конкурсу на должность профессора, в настоящее время является куратором

учебно-методической и научно-исследовательской работы кафедры, ученым секретарем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций. Д 208.087.02 по специальностям «Детская хирургия» и «Анестезиология и реаниматология» (приказ Министерства образования и науки Российской Федерации № 75/нк от 22 января 2022 г.).

В настоящее время им и его учениками проводятся исследования по прогнозированию исходов политравмы и тяжелых нейротравм у детей, изучению особенностей обмена кортикостероидов у новорожденных в критическом состоянии, выявлению предикторов неблагоприятного течения послеоперационного периода у детей с врожденными пороками сердца, поиску главных черт личности, присущих успешному анестезиологу-реаниматологу.

Во время вспыхнувшей пандемии новой коронавирусной инфекции сотрудники кафедры также не остались в стороне и неоднократно выезжали в различные регионы Российской Федерации с целью оказания консультативной, лечебной и методической помощи.

Профессор Ю.С. Александрович оказывал помощь коллегам при лечении пациентов с COVID-19 в Хабаровске. Д.м.н., профессор Г.Э. Ульрих — врачам анестезиологам-реаниматологам Псковской области и Хабаровска (рис. 3), принимал непосредственное участие в лечении детей с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на лечении в специализированном инфекционном отделении клиники Университета. На основании Постановления губернатора Санкт-Петербурга он был удостоен знака отличия «За доблесть в спасении».

Профессор Д.В. Заболотский непосредственно участвовал в лечении данной категории пациентов в Псковской области. Доктор медицинских наук К.В. Пшениснов оказывал помощь пациентам с COVID-19 в Псковской области и Республике Саха (Якутия), за что был удостоен благодарности губернатора Псковской области и министра здравоохранения Республики Саха (Якутия). Он постоянно оказывает консультативную помощь врачам отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ СПб «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», которая является специализированным городским стационаром, оказывающим помощь детям с новой коронавирусной инфекцией.

Самые первые случаи успешного лечения детей с этой инфекцией на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний описаны в статье «Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда» [27].

Личное впечатление сотрудников кафедры об особенностях течения инфекции COVID-19 и оказании помощи данной категории пациентов нашло отражение в монографии «Дети COVIDом не болеют» под редакцией д.м.н., профессора Д.О. Иванова [23].

Профессорами и преподавателями кафедры опубликовано двенадцать статей по проблемам интенсивной терапии



Рис. 3. Профессора Г.Э. Ульрих и Ю.С. Александрович на консультации у пациента с COVID-19 (г. Хабаровск)

COVID у детей и его осложнений, в том числе мультисистемного воспалительного синдрома, для повышения квалификации врачей, оказывающих помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией [1, 2, 10, 11, 18, 20–23, 25–27].

На протяжении всей истории существования кафедры ее надежным другом и соратником был доктор медицинских наук, профессор Николай Павлович Шабалов — замечательный человек и выдающийся учёный, который всегда готов помочь советом и делом в самой тяжелой ситуации. Самые тёплые отношения с ним остаются у сотрудников кафедры и в настоящее время.

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования сегодня — это коллектив высококвалифицированных, целеустремленных единомышленников, который трепетно сохраняя и укрепляя многолетние традиции и заветы своих учителей, продолжает активно развиваться, реализуя свой мощный творческий потенциал в лечебной, учебной и научно-исследовательской работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(3): 187–212. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
2. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). Педиатрическая фармакология. 2020; 17(2): 103–118. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>.
3. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Неотложная педиатрия. СПб.: СпецЛит; 2010.
4. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. Пособие для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2010.
5. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Н-Л; 2014.
6. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний: Справочник. СПб.: Элби-СПб; 2015.
7. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
8. Александрович Ю.С., Ивахнова-Гордеева А.М. Владимир Ильич Гордеев. Жизненный путь. Медицина: теория и практика. 2018; 3(4): 7–12.
9. Александрович Ю.С., Ивахнова-Гордеева А.М., Пшениснов К.В. К жизненному призванию профессора В.И. Гордеева. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(3): 66–75.
10. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(4): 29–36. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36>.
11. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Вестник ане-

- стеziологии и реаниматологии. 2021; 18(6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36>.
12. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Анестезия в педиатрии. Пособие для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2013.
 13. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб.: Н-Л; 2013.
 14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация у детей. Пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
 15. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей. Пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2019.
 16. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Ингаляционная анестезия у детей. Пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
 17. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
 18. Александрович Ю.С., Эсауленко Е.В., Басина В.В. и др. Особенности подготовки кадров для обеспечения массовой вакцинации населения Санкт-Петербурга от SARS-CoV-2 в условиях текущей пандемии. Сборник: Безопасность и качество медицинской помощи при инфекционных болезнях. Материалы всероссийской научно-практической конференции. СПб.; 2022.
 19. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Александрович Ю.С. Позвоночно-спинномозговая травма у детей. СПб.: Онли-Пресс; 2016.
 20. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Горьковая И.А. и др. Взаимосвязь смысловых ориентаций и тревоги у студентов-медиков в первую волну пандемии. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(1): 130–1.
 21. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орел В.И. и др. Пандемия коронавирусной инфекции: вызов высшему медицинскому образованию и реагирование. *Педиатр*. 2020; 11(3): 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1135-12>.
 22. Иванов Д.О., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. и др. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре. *Педиатр*. 2020; 11(2): 5–14. <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>.
 23. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др. Дети ковидом не болеют. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
 24. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 11(2): 241–92. <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
 25. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>.
 26. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Миронов П.И. и др. Оценка эффективности телемедицинского консультирования при лечении тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 4: 78–84. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204178>.
 27. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда (клинические случаи). *Журнал инфектологии*. 2020; 12(3): 80–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89>.
 28. Шабалов Н.П., Александрович Ю.С. Эдуард Кузьмич Цыбулькин — основоположник детской реаниматологии в Ленинграде — Санкт-Петербурге (80 лет со дня рождения). *Педиатр*. 2018; 9(5): 131–8. <https://doi.org/10.17816/PED95131-138>.
 29. Самородов А.В., Золотухин К.Н., Заболотский Д.В. и др. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОПИТ. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(6): 39–44. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44>.
 30. Rozhdestvenskiy V.I., Titova V.V., Gorkovaya I.A. et al. Russian physicians burnout during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey study. *Clin Med Res*. 2022; 20(1): 23–33. <https://doi.org/10.3121/cm.2022.1642>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. Osobnosti klinicheskikh projavlenij i lechenija zabojevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), u detej [Clinical features and management of the disease caused by new coronaviral infection (COVID-19) in children]. *Versija 2. Peditricheskaja farmakologija*. 2020; 17(3): 187–212. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Bajbarina E.N., Baranov A.A. i dr. Vedenie detej s zabojevaniem, vyzvannym novoj koronavirusnoj infekciej (SARS-CoV-2) [Management of children with disease caused by new coronaviral infection (SARS-CoV-2)]. *Peditricheskaja farmakologija*. 2020; 17(2): 103–18. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Neotlozhnaja peditrija [Emergency pediatrics]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2010. (in Russian).
4. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Intensivnaja terapija infekcionnyh zabojevanij u detej [Intensive therapy of infectious diseases in children]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb Publ.; 2010. (in Russian).
5. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. Intensivnaja terapija kriticheskikh sostojanij u detej [Intensive care of critical states in children]. Sankt-Peterburg: N-L Publ.; 2014. (in Russian).
6. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Ocenochnye i prognosticheskie shkaly v medicine kriticheskikh sostojanij [Scoring and prognostic scales in critical condition medicine]. *Spravochnik*. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb Publ.; 2015. (in Russian).
7. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisnov K.V. Sepsis novorozhdennyh [Neonatal sepsis]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2018. (in Russian).
8. Aleksandrovich Yu.S., Ivahnova-Gordeeva A.M. Vladimir Il'ich Gordeev. *Zhiznennyj put'* [Vladimir Ilyich Gordeev. Life way]. *Medicina: teorija i praktika*. 2018; 3(4): 7–12. (in Russian).



9. Aleksandrovich Yu.S., Ivahnova-Gordeeva A.M., Pshenisnov K.V. K zhiznennomu prizvaniyu professora V.I. Gordeeva [Life mission of professor V.I. Gordeev]. *Medicina i organizacija zdravoohraneniya*. 2019; 4(3): 66–75. (in Russian).
10. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Prediktory letal'nogo ishoda novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 u detej [Predictors of death in severe new coronavirus infection in children]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18(4): 29–36. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36>. (in Russian).
11. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Ocenka meroprijatij intensivnoj terapii u detej s tjazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii [Evaluation of intensive care measures in children with severe new coronavirus infection in pediatric intensive care units]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18(6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36>. (in Russian).
12. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Gordeev V.I. Anestezija v pediatrii [Anesthesia in pediatrics]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: Elbi-SPb Publ.; 2013. (in Russian).
13. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaja terapija novorozhdennyh [Neonatal intensive care]. *Rukovodstvo dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: N-L Publ.; 2013. (in Russian).
14. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Serdechno-legochnaja reanimacija u detej [Cardiopulmonary resuscitation in children]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2018. (in Russian).
15. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Volemicheskaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah u detej. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2019. (in Russian).
16. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Ingaljacionnaja anestezija u detej [Inhalation anesthesia in children]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian).
17. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratornaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah v pediatrii i neonatologii [Respiratory support for critical states in pediatrics and neonatology]. *Rukovodstvo dlja vrachej*. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
18. Aleksandrovich Yu.S., Jesaulenko E.V., Basina V.V. i dr. Osobnosti podgotovki kadrov dlja obespechenija massovoj vakcinacii naselenija Sankt-Peterburga ot SARS-CoV-2 v uslovijah tekushhej pandemii [Features of training to ensure mass vaccination of the population of St. Petersburg against SARS-CoV-2 in the current pandemic]. *Sbornik: Bezopasnost' i kachestvo medicinskoj pomoshhi pri infekcionnyh boleznyah. Materialy vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Sankt-Peterburg; 2022. (in Russian).
19. Baidurashvili A.G., Vissarionov S.V., Aleksandrovich Yu.S. Pozvonozhno-spinnomozgovovaja travma u detej [Spinal injury in children]. Sankt-Peterburg: Onli-Press Publ.; 2016. (in Russian).
20. Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Gor'kovaja I.A. i dr. Vzaimosvjaz' smyslozhiznennyh orientacij i trevogi u studentov medikov v pervuju volnu pandemii [The relationship between meaningful orientations and anxiety among medical students in the first wave of the pandemic]. *Children's Medicine of the North-West*. 2021; 9(1): 130–1. (in Russian).
21. Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Orel V.I. i dr. Pandemija koronavirusnoj infekcii: vyzov vysshemu medicinskomu obrazovaniju i reagirovanie. [The COVID-19 pandemic: higher medical education challenges and responses]. *Pediatr*. 2020; 11(3): 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1135-12>. (in Russian).
22. Ivanov D.O., Zabolotskij D.V., Korjachkin V.A. i dr. Lechenie detej, inficirovannyh COVID-19, v neprofil'nom stacionare. [The treatment of children infected with COVID-19 in a non-core hospital] *Pediatr*. 2020; 11(2): 5–14. <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>. (in Russian).
23. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A. i dr. Deti kovidom ne bolejut [Children do not get sick with COVID]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2022. (in Russian).
24. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Sepsis u detej: federal'nye klinicheskie rekomendacii (proekt). [Sepsis in children: federal clinical guideline (draft)]. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 11(2): 241–92. <https://doi.org/10.17816/psaic969>. (in Russian).
25. Lobzin Yu.V., Vil'nic A.A., Kostik M.M. i dr. Pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshennye problemy [Pediatric multi-system inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues]. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13(1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>. (in Russian).
26. Prometnoj D.V., Aleksandrovich Yu.S., Mironov P.I. i dr. Ocenka jeffektivnosti telemedicinskogo konsul'tirovanija pri lechenii tjazhelyh form novoj koronavirusnoj infekcii u detej [Efficacy of clinical guidelines in the treatment of severe forms of a novel coronavirus infection in children]. *Anesteziologija i reanimatologija*. 2022; 4: 78–84. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204178>. (in Russian).
27. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziahmedov V.A. i dr. Novaja koronavirusnaja infekcija u detej s soputstvujushhimi zabolevanijami: shans na vyzdorovlenie est' vseгда (klinicheskie sluchai) [Features of current and intensive therapy of new coronavirus infection in children with comorbidities (clinical cases)]. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(3): 80–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89>. (in Russian).
28. Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S. Jeduard Kuz'mich Cybul'kin — osnovopolozhnik detskoj reanimatologii v Leningrade — Sankt-Peterburge (80 let so dnja rozhdenija) [Eduard Kuzmich Tsybul'kin the founder of critical and emergency care for children in Leningrad — Saint-Petersburg (the 80th anniversary of his birth)]. *Pediatr*. 2018; 9(5): 131–8. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED95131-138>.
29. Samorodov A.V., Zolotuhin K.N., Zabolotskij D.V. i dr. Osobnosti tromboelastograficheskogo profilja pacientov s COVID-19 v uslovijah ORIT. [Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17(6): 39–44. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44>. (in Russian).
30. Rozhdestvenskij V.I., Titova V.V., Gorkovaya I.A. et al. Russian physicians burnout during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey study. *Clin Med Res*. 2022; 20(1): 23–33. <https://doi.org/10.3121/cmr.2022.1642>.

УДК 616-009.614+615.211+616-089.5+615.216.2+57.089.27+612.014.469+616-053.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.66.55.002

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ

© Владимир Геннадьевич Багаев^{1,2}, Валерий Генрихович Амчеславский¹, Валерий Афанасьевич Митиш¹,
Татьяна Федоровна Иванова¹, Айтен Юнис кызы Джанмирзоева¹, Юрий Вадимович Бисиркин¹,
Валерий Иванович Лукьянов¹, Иван Федорович Острейков², Михаил Викторович Быков³

¹ Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии. 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, с. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117049, Москва, Ленинский пр., 117, корп. 7

Контактная информация: Владимир Геннадьевич Багаев — д.м.н., главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации.
E-mail: багаев61@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3773-5185>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Введение. Ингаляционные анестетики оказывают влияние на микроциркуляцию в ходе операции, что сказывается на результате реконструктивно-пластических вмешательств. **Цель исследования.** Провести сравнительный анализ влияния ингаляционных анестетиков севофлурана с закисью азота и ксенона в комбинированной анестезии на микроциркуляцию кожи при реконструктивно-пластических операциях у детей. **Материалы и методы.** В исследование вошли 67 детей в возрасте $10,8 \pm 4,9$ года, получивших общую комбинированную эндотрахеальную анестезию при плановых реконструктивно-пластических операциях. Выделены две группы, сравнимые по возрасту, полу, ASA, длительности и травматичности операций, но имевшие различие по поддержанию анестезии: 1-я группа — севофлуран 2,0 об% + N₂O + O₂; 2-я группа — Xe в концентрации 55–65% с O₂. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), нутритивный/транскапиллярный (М нутр.) и шунтовой (М шунт.) кровотоки в коже I пальца стопы до анестезии (1-й этап исследования) и во время поддержания анестезии (2-й этап исследования). **Результаты исследования.** Анализ динамики средних значений показателей гемодинамики (ЧСС, АД сист., АД диаст., АД ср.) в группах сравнения не выявил статистически достоверных различий. Средние величины ПМ в 1-й группе на 1-м и 2-м этапах исследования не имели статистически значимых различий ($16,5 \pm 10,5$ п.ед.; $13,1 \pm 7,4$ п.ед. соответственно). Средние величины М нутр. ($6,6 \pm 5,5$ п.ед.; $5,4 \pm 3,6$ п.ед. соответственно) и М шунт. ($9,9 \pm 5,9$ п.ед.; $7,6 \pm 4,8$ п.ед. соответственно) также статистически достоверно не отличались. Во 2-й группе было выявлено статистически достоверное ($p < 0,02$) снижение на 29% средних значений ПМ на 2-м этапе по сравнению с 1-м этапом ($18,7 \pm 8,8$ п.ед.; $13,3 \pm 7,6$ п.ед. соответственно). Также статистически достоверно ($p < 0,02$) снижались средние величины М шунт. ($9,8 \pm 4,7$ п.ед.; $6,8 \pm 4,1$ п.ед. соответственно), в то время как средние величины М нутр. на 1-м и 2-м этапах ($8,4 \pm 5,6$ п.ед. и $6,0 \pm 4,5$ п.ед. соответственно) не имели статистически достоверных различий. При межгрупповом сравнении средние значения ПМ не имели статистически значимой разницы. **Выводы.** 1) Снижение ПМ на 29% во 2-й группе свидетельствует об умеренных нарушениях микроциркуляции при поддержании анестезии Xe. 2) Сравнительный анализ средних значений ПМ в группах показал, что методики поддержания комбинированной эндотрахеальной анестезии Se + N₂O и поддержания анестезии Xe сопоставимы по влиянию на микроциркуляцию и транскапиллярный обмен при реконструктивно-пластических операциях у детей.

Ключевые слова: анестетики и микроциркуляция; ЛДФ при анестезии; ксенон и перфузия.

EFFECTS OF INHALATION ANESTHETICS AT THE MICROCIRCULATION UNDER PRECOMBINED ANESTHESIA IN CHILDREN

© Vladimir G. Bagaev^{1,2}, Valery G. Amcheslavsky¹, Valery A. Mitish¹, Tatiana F. Ivanova¹, Ayten Younis kyzy Dzhanmirzoeva¹, Yuri V. Bisirkin¹, Valery I. Lukyanov¹, Ivan F. Ostreikov², Mikhail V. Bykov³

¹ Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma. 119180, Moscow, Russia, Bolshaya Polynka str., 20

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 123242, Moscow, Russia, Barrikadnaya str., 2/1

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. 117049, Moscow, Russia, Leninsky pr., 117, bldg. 7

Contact information: Vladimir G. Baraev — MD, Prof., Chief Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: bagaev61@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3773-5185>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Introduction. Inhalation anesthetics affect microcirculation during surgery, which, in its turn, affects outcomes of reconstructive plastic interventions. **Purpose.** To make a comparative analysis of the effects of inhalation anesthetics Sevoflurane with Nitrous Oxide and Xenon in combined anesthesia at the skin microcirculation during reconstructive plastic surgeries in children. **Material and methods.** 67 children, aged 10.8 ± 4.9 , who had general combined endotracheal anesthesia for elective reconstructive plastic surgery, were taken in the study. All patients were divided into two groups comparable in age, gender, ASA, length of surgery and traumatism level, but had different forms of maintaining anesthesia: Group 1 — Sevoflurane 2.0 vol% + N₂O + O₂; Group 2 — Xe at concentration 55–65% with O₂. Laser Doppler flowmetry (LDF) was used to assess the microcirculation index (MI), nutritional/transcapillary (M nutr.) and shunt (M shunt.) blood flow in the skin of the first toe before anesthesia (Stage 1) and during anesthesia support (Stage 2). **Results.** Assessment of the dynamics of hemodynamic average values (HR, BP syst., BP diast., BP mean) in the comparison groups did not reveal statistically significant differences. Average MI values in Group 1 at stages 1 and 2 were not statistically different (16.5 ± 10.5 PU; 13.1 ± 7.4 PU, respectively). Average (M nutr.) values (6.6 ± 5.5 PU; 5.4 ± 3.6 PU, respectively) and M shunt. values (9.9 ± 5.9 PU; 7.6 ± 4.8 PU, respectively) were not statistically different either. In Group 2, a statistically significant ($p < 0.02$) decrease by 29% in average MI values at Stage 2 compared to Stage 1 was revealed (18.7 ± 8.8 PU; 13.3 ± 7.6 PU, respectively). A statistically significant ($p < 0.02$) decrease in average M shunt. values (8.4 ± 5.6 PU and 6.0 ± 4.5 PU, respectively) was registered as well; while average M nutr. values at Stages 1 and 2 (8.4 ± 5.6 PU and 6.0 ± 4.5 PU, respectively) had no any statistically significant difference. On comparing findings in both groups, the researchers did not reveal any statistically significant difference in MI parameters. **Conclusion.** 1) MI decrease by 29% in Group 2 indicates moderate microcirculation disorders under maintained Xe anesthesia. 2) A comparative analysis of average MI values in the studied groups showed that both applied techniques — combined endotracheal anesthesia Ce + N₂O and anesthesia with Xe — are comparable in terms of effects at the microcirculation and transcapillary exchange during reconstructive plastic surgeries in children.

Key words: anesthetics and microcirculation; LDF in anesthesia; Xenon and perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «микроциркуляция» (МЦ), появившийся в 1954 г., не теряет актуальности и сегодня, так как представляет важную фундаментальную проблему теоретической и практической медицины, подразумевая процессы, происходящие в мельчайших кровеносных и лимфатических сосудах, где реализуется трансапиллярный обмен и необходимый для жизни тканевый гомеостаз [7]. В 1992 году European Laser Doppler User Group (ELDUG) был принят единый термин «Laser Doppler Perfusion» (перфузия), определяемый как произведение линейной скорости эритроцитов на их концентрацию.

Методы изучения МЦ позволяют оценить проницаемость сосудистой стенки, плотность и архитектуру микроциркуляторного русла (МЦР), а также диаметр микрососудов, изменения скорости кровотока и нарушения реологических свойств крови [4, 11, 12]. Широкому распространению мониторинга МЦ в клинике препятствует недостаток безопасных методов исследования, а также сложность интерпретации получаемых данных [9]. Известный метод капилляроскопии позволяет визуализировать в ногтевом ложе только капиллярные петли, тогда как другие важные звенья МЦ остаются неизученными. К недостаткам метода также следует отнести чувствительность к температуре окружающей среды [3]. Метод биоми-

микроскопии бульбарной конъюнктивы по визуализации сосудов конъюнктивы и кровотоку позволяет получать представление о состоянии МЦ при различных заболеваниях [5]. В начале 1990-х годов компанией Cytometrics (США) был разработан метод поляризационно-спектральной микроскопии с использованием источника поляризованного света с длиной волны 550 нм [13]. На основе спектра поглощения света гемоглобином формируется картина микрососудистого русла в виде высококонтрастного изображения. Наиболее совершенным и информативным методом изучения МЦ является темнопольная биомикроскопия (MicroVision, Нидерланды), использующая пульсирующий свет от светодиодов. Оптические линзы располагаются внутри кольца светодиодов, поэтому отраженный свет от глубоких слоев ткани исключает появление бликов [19]. Последние два метода находят применение для оценки капиллярного кровотока центрального звена МЦР в анестезиологии и реаниматологии, сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии и трансплантологии [14].

Для оценки вазомоторной функции микрососудов кожи наиболее широкое распространение получил метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с амплитудно-частотным анализом колебаний тканевой перфузии [6]. Метод основан на оптическом неинвазивном зондировании тканей на глубину 1,0–1,2 мм лазерным излучением (длина волн от 630 до 800 нм) и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения [22]. Спонтанные колебания кровотока во многом обусловлены вазомоциями (диапазон частот от 0,0095 до 1,6 Гц) — ритмическими изменениями диаметра прекапиллярных резистивных сосудов, которые вызывают ритмические колебания скорости движения эритроцитов в микроциркуляторном русле [7]. Наиболее значимыми в диагностическом плане являются медленные волны:

- эндотелиальные и нейрогенные, связанные с адренергическими (в основном терморегуляторными) влияниями на гладкую мускулатуру артериол, артериолярных участков и артериоло-веноулярных анастомозов;
- миогенные, отражающие состояние мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное звено микроциркуляторного русла.

Интерес к изучению влияния анестетиков на микроциркуляцию продиктован оптимизацией анестезии у пациентов в кардиохирургии, абдоминальной и реконструктивно-пластической хирургии (эстетической, закрытие кожных и мягкотканых дефектов и т.д.) [8, 20, 24]. Ранее проведенные исследования показали, что нарушения МЦ ведут к развитию послеоперационных осложнений [2, 16, 24]. Известно, что галогеносодержащие анестетики (ГСА) в концентрации 1 МАК дозозависимо вызывают гипотензию в результате снижения периферического сопротивления сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию [1, 15, 18]. Доказано, что ГСА, влияя на микроциркуляцию кишечника, показывают лучшую перфузию при анестезии десфлураном по сравнению с анестезией изофлураном [21]. В исследованиях, проведенных у взрослых пациентов при кардиохирургических операциях, было проде-

монстрировано, что ингаляционные анестетики севофлуран (Се) и десфлуран не имеют преимуществ по показателям перфузии миокарда [8, 10]. Необходимость изучения органной перфузии при анестезии продиктована еще и тем, что ее улучшение реализует важный механизм защиты органов — органопротекцию от возможного ишемического повреждения [23].

Данное исследование продиктовано оптимизацией анестезии с целью снижения рисков нарушения перфузии лоскута при выполнении операций по закрытию обширных посттравматических дефектов у детей с травмой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ влияния ингаляционных анестетиков севофлурана с закисью азота и ксенона на микроциркуляцию кожи при реконструктивно-пластических операциях у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 67 пациентов в возрасте $10,8 \pm 4,9$ года, получивших общую комбинированную эндотрахеальную анестезию по поводу плановых реконструктивно-пластических операций у детей. Вводная анестезия включала внутривенную индукцию: пропофол 3,5 мг/кг, фентанил 2,5–3,0 мкг/кг и рокурониум 0,6 мг/кг. По ингаляционным анестетикам в ходе поддержания анестезии пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (37 пациентов) с поддержанием анестезии — Се 2,0 об% + N₂O: O₂ = 60–65 об% : 30 об% с фентанилом 2,5–3,0 мкг/кг в час; 2-я группа (30 больных) — с поддержанием анестезии Хе : O₂ = 60–65 об% : 30 об% (closed system anesthesia) с фентанилом 3,0–3,5 мкг/кг в час. Сравнительная характеристика исследуемых групп по различным показателям представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий по возрасту,

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=30)
Возраст	10,7±5,0	11,0±4,9
Пол (мальчики/девочки)	29/8	19/11
Оценка по шкале ASA I/II класс	20/17	20/10
Длительность анестезии, мин	92±15	85±23
Инфузионная терапия, мл/кг в час	8,8±1,7	7,3±2,0
Температура тела до исследования, °С	36,6±0,4	36,8±0,7

Примечание: температура воздуха в операционной во время исследования 24 °С.

полу, физическому статусу, оцениваемому по ASA, ввиду оперативных вмешательств, длительности анестезии, составу и количеству инфузионных растворов, переливаемых интраоперационно, а также по температуре тела. Больные в группах также не различались по травматичности оперативных вмешательств. Для поддержания водно-электролитного баланса детям проводилась инфузия 0,9% физиологическим раствором (1-я группа — $8,8 \pm 1,7$ мл/кг в час; 2-я группа — $7,3 \pm 2,0$ мл/кг в час — различия статистически достоверными не были). Проводимые операции не сопровождались кровопотерей, требующей замещения компонентами крови и кровезаменителями. Известно, что на микроциркуляцию кожи влияет не только температура тела, но и температура окружающей среды, поэтому в операционной поддерживалась средняя температура $24\text{ }^{\circ}\text{C}$, а температура тела пациентов до исследования не имела статистически значимых различий при сравнении между группами (1-я группа — $36,6 \pm 0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2-я группа — $36,8 \pm 0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Для изучения влияния анестетиков на микроциркуляцию в исследовании использовали метод ЛДФ аппаратом «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «Лазма», Россия, регистр. удостоверение № РЗН 2018/7853 от 26.11.2018 г.). Для проведения ЛДФ использовался гелий-неоновый лазер, длиной волны от 630 до 800 нм. Метод ЛДФ позволял определять средние показатели: микроциркуляции (ПМ), нутритивный кровоток (М нутр.) и шунтирующий кровоток (М шунт.), измеряемые в

перфузионных единицах (п.е.). Средняя величина ПМ была пропорциональна произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения в области зондирования. Средние значения М нутр. отражают снижение или повышение перфузии в МЦ-звене, участвующем в транскапиллярном обмене. Среднее арифметическое значение М шунт. характеризует кровоток в МЦ-русле, не участвующем в транскапиллярном обмене. На рисунке 1 представлена схема работы беспроводного анализатора микроциркуляции крови «Лазма ПФ», оценивающего состояние микроциркуляции и температуру кожи в области подошвенной поверхности большого пальца стопы и передающего данные на компьютер с использованием технологии Bluetooth. Результаты исследования ПМ, М нутр. и М шунт. анализировались на двух этапах: 1-й этап — исходные значения (до проведения анестезии); 2-й этап — в ходе поддержания анестезии ингаляционными анестетиками.

Для анализа полученных результатов исследования использовалась шкала нарушений микроциркуляции по отклонениям ПМ от нормы: до 20% — нет нарушений; от 21 до 50% — умеренные нарушения; более 51% — выраженные нарушения. Оценку показателей гемодинамики (ЧСС, АД неинв., индекс перфузии — ИП) проводили с помощью монитора MP 60 (Philips, США). Измерение ИП методом фотоплетизмографии сегодня интегрировано во все современные мониторы, метод чувствителен к ноцицептивным параметрам во время общей анестезии и способен информативно отражать периферический кровоток [14].

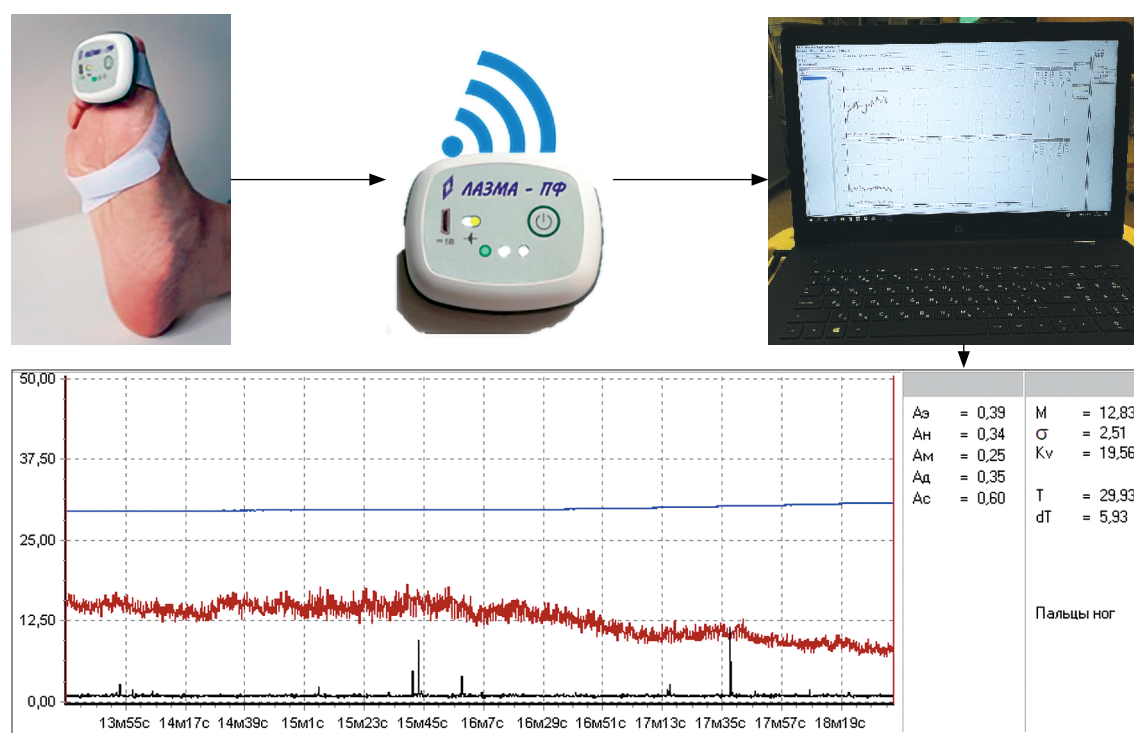


Рис. 1. Схема работы беспроводного анализатора микроциркуляции крови «Лазма ПФ» с беспроводной передачей данных о микроциркуляции в области подошвенной поверхности большого пальца стопы с анализатора на компьютер по системе Bluetooth. Согласно рекомендациям разработчиков метода ЛДФ, для объективного анализа получаемых результатов регистрация значений на этапах исследования проводилась не менее 5 минут

Статистическую обработку данных выполнили с помощью пакетов программ Excel, StatSoft Statistica v6.0 и Multilingual SPSS 11.0. Использовались также методы статистического анализа: критерий Колмогорова–Смирнова, критерий Вилкоксона. Коэффициент корреляции определяли по Спирмену. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 1-м этапе исследования регистрацию значений ПМ проводили в предоперационной, продолжительностью 10 ± 2 минут, а на 2-м этапе для анализа брались данные значений, регистрируемые не ранее чем через 20 минут после вводной анестезии, так как индукционные препараты оказывают влияние на показатели центральной и периферической гемодинамики. Результаты исследования показателей гемодинамики представлены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, средние показатели гемодинамики (ЧСС, АД сист., АД диаст., АД ср., ИП) на 1-м этапе исследования при межгрупповом сравнении не имели статистически значимой разницы. Учитывая отсутствие статистически значимых различий, показатели 1-го этапа являлись контрольными для сравнения со средними значениями 2-го этапа. Анализ динамики средних величин макрогемодинамики на этапах исследования в 1-й группе не выявил статистически значимой разницы в значениях за исключением ИП. Средние значения ИП в 1-й группе на 2-м этапе исследования были статистически достоверно выше ($p < 0,05$) в 5 раз по сравнению с 1-м этапом ($3,73 \pm 0,93$ ЕД; $0,69 \pm 0,3$ ЕД соответственно). Во 2-й группе, так же как и в 1-й группе, не было выявлено статистически достоверных различий в средних значениях показателей гемодинамики, но показатель ИП на 2-м этапе был также статистически значимо выше ($p < 0,05$) в 6 раз по сравнению

с 1-м этапом исследования ($0,68 \pm 0,5$ ЕД и $4,3 \pm 1,5$ ЕД соответственно). Статистически значимое увеличение ИП в обеих группах свидетельствует о том, что анестетики, используемые для поддержания анестезии (Се + N_2O и Хе), увеличивают объем периферического кровотока. Механизмы воздействия на периферический кровоток во время анестезии различны: тонус симпатической нервной системы, сердечный выброс, сосудистый тонус, объем сосудистой жидкости и т.д. [17]. Увеличение капиллярного кровотока при анестезии Се + N_2O обусловлено воздействием ГСА на общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), что подтверждают ранее проведенные исследования [12]. Сочетание ГСА с N_2O позволяет снижать МАК Се на 30%, что оказывает меньшее влияние на ОПСС и органную перфузию. Механизм стабильности гемодинамики и улучшения тканевой перфузии при анестезии Хе иной, он обеспечивается улучшением лузитропной функции миокарда, что проявляется увеличением фракции выброса левого желудочка, минутного объема сердца и ударного объема [1].

В отличие от ИП, определяемого с помощью фотоплетизмографии, метод ЛДФ позволяет по анализу тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров оценить не только ПМ в зондируемой области, но и М Nutr., а также М шунт. кровотока в МЦР [5]. Результаты проведенного исследования по влиянию анестетиков на данные показатели микроциркуляции с помощью метода ЛДФ представлены в таблице 3.

Согласно представленным данным таблицы 3, у пациентов 1-й группы средние значения ПМ на 1-м и 2-м этапах исследования не имели статистически значимых различий ($16,5 \pm 10,5$ п.ед. и $13,1 \pm 7,4$ п.ед. соответственно). Отсутствие статистически значимых различий в средних значениях ПМ на этапах исследования свидетельствует о том, что поддержание анестезии Се в концентрации 2 об% с N_2O и дробным введением фентанила не оказывают влияния на микроциркуляцию кожи в ходе операции у детей. Анализ средних величин М Nutr. и М шунт. в 1-й группе на 1-м и 2-м этапах исследования показал отсутствие статистически значимых различий в значениях (М Nutr. — $6,6 \pm 5,5$ п.ед. и $5,4 \pm 3,6$ п.ед. соответственно; М шунт. —

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей гемодинамики (М±σ) на этапах исследования

Показатели гемодинамики	1-я группа		2-я группа	
	1-й этап	2-й этап	1-й этап	2-й этап
ЧСС, уд./мин	100,5±19,4	104,5±25,8	110,1±19,3	98,2±13,2
АД сист., мм рт.ст.	117,2±16,9	115,1±22,9	100,1±10,3	114,2±17,4
АД диаст., мм рт.ст.	68,4±17,5	63,1±11,6	51,4±9,9	63,3±12,6
АД ср., мм рт.ст.	78,8±16,7	72,8±11,0	62,2±8,4	74,9±11,6
ИП, ЕД	0,69±0,3*	3,73±0,93*	0,68±0,5*	4,3±1,5*

Примечание: * — $p < 0,05$ различия статистически достоверны при сравнении показателей 1-го этапа исследования со 2-м этапом в группах.

Таблица 3

Сравнительная оценка показателя микроциркуляции (М±σ) и кровотока на этапах исследования

Показатели микроциркуляции	1-я группа (Се + N_2O)			2-я группа (Хе)		
	1-й этап	2-й этап	p	1-й этап	2-й этап	p
ПМ, п.ед.	16,5±10,5	13,1±7,4	0,10	18,7±8,8*	13,3±7,6*	0,02
М Nutr., п.ед.	6,6±5,5	5,4±3,6	0,20	8,4±5,6	6,0±4,5	0,10
М шунт., п.ед.	9,9±5,9	7,6±4,8	0,07	9,8±4,7*	6,8±4,1*	0,02

Примечание: М Nutr. — среднее значение нутритивного кровотока; М шунт. — среднее значение шунтового кровотока; ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции за время измерения; * — $p < 0,05$ различия статистически достоверны по сравнению с 1-м этапом исследования.



9,9±5,9 п.ед. и 7,6±4,8 п.ед. соответственно). Отсутствие статистически достоверной разницы в средних значениях М нутр. и М шунт. на этапах исследования в 1-й группе доказывает, что нутритивный кровоток, участвующий в транскапиллярном обмене, и шунтовой при поддержании анестезии Се с N₂O с внутривенным введением фентанила не изменяется.

Анализируя аналогичные показатели во 2-й группе (табл. 3), видим, что средние значения ПМ на 1-м этапе исследования статистически достоверно ($p < 0,02$) выше, чем на 2-м этапе (18,7±8,8 и 13,3±7,6 п.ед. соответственно). Статистически достоверное снижение ПМ на 29% во время 2-го этапа исследования по сравнению с 1-м этапом доказывает, что поддержание комбинированной анестезии Хе в концентрации 55–60% с внутривенным введением фентанила в дозе 2,5–3,0 мкг/кг в час вызывает «умеренные изменения» микроциркуляции, не влияющие на транскапиллярный обмен, так как средние величины М нутр. на 1-м и 2-м этапе исследования (8,4±5,6; 6,0±4,5 п.ед. соответственно) не имеют статистически значимой разницы. Анализируя средние значения М шунт. во 2-й группе, было выявлено статистически значимое ($p < 0,02$) снижение шунтирующего кровотока на 29% во время 2-го этапа по сравнению с 1-м этапом (9,8±4,7 п.ед.; 6,8±4,1 п.ед. соответственно). Исходя из полученных результатов, можно заключить, что снижение средних величин М шунт., свидетельствующее о повышении тонуса (спазм) артериол, обуславливает перераспределение крови в нутритивный кровоток, обеспечивая тем самым удовлетворительный транскапиллярный обмен при поддержании анестезии Хе. Как видно из таблицы 3, сравнительный анализ средних значений ПМ в исследуемых группах на 2-м этапе исследования не выявил статистически значимых различий (1-я группа — 13,09±7,41 п.ед.; 2-я группа — 13,33±7,69 п.ед.), что свидетельствует о том, что поддержание комбинированной анестезии Се 2 об% + N₂O + O₂ в 1-й группе и Хе 55 – 65% + O₂ во 2-й группе не имеют преимуществ друг перед другом по влиянию на микроциркуляцию при реконструктивно-пластических операциях у детей.

ВЫВОДЫ

1. Поддержание комбинированной анестезии севофлураном с закисью азота и фентанилом в сравнении с ксеноном и фентанилом не имеют преимуществ по влиянию на микроциркуляцию и транскапиллярный обмен при плановых операциях у детей.

2. Обе методики поддержания анестезии могут быть рекомендованы для проведения кожных реконструктивно-пластических операций у детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Ингаляционная анестезия у детей. Пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Анестезия в педиатрии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013.
- Быков М.В., Багаев В.Г., Амчславский В.Г. Гемодинамические эффекты при анестезии ксеноном у детей. Педиатрическая фармакология. 2014; 11(3): 42–7.
- Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5(1): 84–101.
- Корнеева Н.В., Сиротин Б.З. Влияние прекращения курения на параметры микроциркуляторного русла при инфаркте миокарда. Дальневосточный медицинский журнал. 2018; 1: 13–7.
- Крупаткин А.И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Физиология человека. 2018; 44(5): 103–14. DOI: 10.1134/S0131164618050077.
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В., ред. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005.
- Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(1): 82–92. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
- Поленов С.А. Основы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 7(1): 5–19.
- Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Козубов М.Ю. Ингаляционная седация у детей в отделении интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. Медиа Сфера. 2021; 3: 69–76.
- Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9(1): 49–60. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.
- Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirculation. 1997; 4(3): 329–40. DOI: 10/3109/10739689709146797.
- Černý V., Turek Z., Pařízková R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging. Physiol. Res. 2007; 56(2): 141–7. DOI: 10.33549/physiolres.930922.
- Cytometrics Inc. Available at: <http://www.cytometrics.com> (accessed: 15 September 2019).
- Hager H., Reddy D., Kurz A. Perfusion index — a valuable tool to assess changes in peripheral perfusion caused by sevofluran. Anesthesiology. 2003; 99: A593.
- Jhanji S., Lee C., Watson D., Hinds C., Pearse R.M. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. Intensive Care Med. 2009; 35(4): 671–7. DOI: 10.1007/s00134-008-1325-z.
- Li S.Q., Luo B.R., Wang B.G. Correlation of tip perfusion index with hemodynamics and catecholamines in patients undergoing general anesthesia. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2008; 88(17): 1177–80.
- Malan T.P. Jr., DiNardo J.A., Isner R.J. et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. Anesthesiology. 1995; 83(5): 918–28. DOI: 10.1097/0000542-199511000-00004.
- Microvision Medical. Available at: <http://www.microvisionmedical.com> (accessed: 15 September 2019).
- Mizuno J., Morita Y., Kakinuma A., Sawamura S. General anaesthesia induction using general anaesthetic agents and opioid analge-

- sics increases Perfusion Index (PI) and decreases Pleth Variability Index (PVI): Observational clinical study. *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*. 2012; 20(1): 7–12. DOI: 10.4038/slja.v20i1.3664.
21. O’Riordan J., O’Beirne H.A., Yang Y., Bellamy M.C. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *Br J Anaesth*. 1997; 78(1): 95–6. DOI: 10.1093/bja/78.1.95.
 22. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human. *Microvascular Research*. 2010; 80(1): 58–64. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.03.010.
 23. Toller W.G., Gross E.R., Kersten J.R. et al. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanisms of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology*. 2000; 92(6): 1731–9. DOI: 10.1097/00000542-200006000-00033.
 24. Turek Z., Sykora R., Matejovic M., Cerny V. Anesthesia and the Microcirculation. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009; 13(4): 249–58. DOI: 10.1177/1089253209353134.
 10. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kozubov M.Yu. Ingalyatsionnaya sedatsiya u detey v otdelenii intensivnoy terapii [Inhalation sedation in children in intensive care unit]. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021; (3): 69–76. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103169>. (in Russian).
 11. Fedorovich A.A. Funktsional’noye sostoyaniye regulyatornykh mekhanizmov mikrotsirkulyatornogo krovotoka v norme i pri arterial’noy gipertenzii po dannym lazernoy dopplerovskoy floumetrii [The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2010; 9(1): 49–60. DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60. (in Russian).
 12. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation*. 1997; 4(3): 329–40. DOI: 10/3109/10739689709146797.
 13. Černý V., Turek Z., Pařízková R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging. *Physiol. Res*. 2007; 56(2): 141–7. DOI: 10.33549/physiolres.930922.
 14. Cytometrics Inc. Available at: <http://www.cytometrics.com> (accessed: 15 September 2019).
 15. Hager H., Reddy D., Kurz A. Perfusion index — a valuable tool to assess changes in peripheral perfusion caused by sevoflurane. *Anesthesiology*. 2003; 99: A593.
 16. Jhanji S., Lee C., Watson D., Hinds C., Pearse R.M. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med*. 2009; 35(4): 671–7. DOI: 10.1007/s00134-008-1325-z.
 17. Li S.Q., Luo B.R., Wang B.G. Correlation of tip perfusion index with hemodynamics and catecholamines in patients undergoing general anesthesia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88(17): 1177–80.
 18. Malan T.P. Jr., DiNardo J.A., Isner R.J. et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995; 83(5): 918–28. DOI: 10.1097/00000542-199511000-00004.
 19. Microvision Medical. Available at: <http://www.microvisionmedical.com> (accessed: 15 September 2019).
 20. Mizuno J., Morita Y., Kakinuma A., Sawamura S. General anaesthesia induction using general anaesthetic agents and opioid analgesics increases Perfusion Index (PI) and decreases Pleth Variability Index (PVI): Observational clinical study. *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*. 2012; 20(1): 7–12. DOI: 10.4038/slja.v20i1.3664.
 21. O’Riordan J., O’Beirne H.A., Yang Y., Bellamy M.C. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *Br J Anaesth*. 1997; 78(1): 95–6. DOI: 10.1093/bja/78.1.95.
 22. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human. *Microvascular Research*. 2010; 80(1): 58–64. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.03.010.
 23. Toller W.G., Gross E.R., Kersten J.R. et al. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanisms of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology*. 2000; 92(6): 1731–9. DOI: 10.1097/00000542-200006000-00033.
 24. Turek Z., Sykora R., Matejovic M., Cerny V. Anesthesia and the Microcirculation. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009; 13(4): 249–58. DOI: 10.1177/1089253209353134.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Ingalyatsionnaya anesteziya u detey [Inhalation anesthesia in children]. *Posobie dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020.
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Anesteziya v pediatrii [Anesthesia in Pediatrics]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2013.
3. Bykov M.V., Bagaev V.G., Amcheslavskiy V.G. Gemodinamicheskiye efekty pri anestezii ksenonom u detey [Hemodynamic effects of xenon anesthesia in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11(3): 42–7. (in Russian).
4. Kozlov V.I. Sistema mikrotsirkulyatsii krovi: kliniko-morfologicheskiye aspekty izucheniya [The System of Microcirculation: Clinical-Morphological Aspects of Studying]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5(1): 84–101. (in Russian).
5. Korneeva N.V., Sirotnin B.Z. Vliyaniye prekrashcheniya kureniya na parametry mikrotsirkulyatornogo rusla pri infarkte miokarda [Effect of Smoking Cessation on the Parameters of the Microcirculatory Bed in Patients with Myocardial Infarction]. *Dal’nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 13–7. (in Russian).
6. Krupatkin A.I. Znachenije kolebatel’nykh protsessov v diagnostike sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem [Oscillatory processes in the diagnosis of the state of microvascular-tissue systems]. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44(5): 103–14. DOI: 10.1134/S0131164618050077.
7. Krupatkin A.I., Sidorov V.V., eds. Lazernaya doplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: Medicina Publ.; 2005. (in Russian).
8. Litvickij P.F. Narusheniya regionarnogo krovotoka i mikrotsirkulyatsii [Regional blood flow and microcirculation disorders]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2020; 19(1): 82–92. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92. (in Russian).
9. Polenov S.A. Osnovy mikrotsirkulyatsii [Basical aspects of microcirculation]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2008; 7(1): 5–19. (in Russian).



УДК 61.616-002.1+616.8-00:005+616.98+519.235:237
DOI: 10.56871/RBR.2022.87.33.003

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© Андрей Николаевич Колесников¹, Юлия Николаевна Поляхова²

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. 283003, Донецкая народная республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16.

² Республиканский многопрофильный медицинский центр. 100001, Республика Южная Осетия, г. Цхинвал, ул. Осетинская, д. 78

Контактная информация: Андрей Николаевич Колесников — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии. E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Инфекционные поражения нервной системы занимают 40% в когорте неврологических заболеваний детского возраста. Зачастую тяжелое течение увеличивает риск развития осложнений и инвалидизации. В работе исследованы церебральные нарушения у детей на фоне течения бактериальных, вирусных менингоэнцефалитов, токсической энцефалопатии, а также поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции. На основании сформированных групп изучены данные клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа ликвора, интегральных лейкоцитарных индексов, данные шкалы SOFA, ROX-индекса и индекса оксигенации. При помощи метода многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных были сформированы математические модели прогнозирования риска церебральных осложнений в каждой из трех групп в зависимости от этиологии. В модель включены переменные, доступные практикующему врачу на всем протяжении лечения. Выбранные значения не требуют дополнительных дорогостоящих анализов или оборудования, что имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: менингит; энцефалит; инфекция; лейкоцитарный индекс; церебральные осложнения.

PREDICTION OF THE RISK OF CEREBRAL COMPLICATIONS AMONG CHILDREN WITH INFECTIONS LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARIOUS ETIOLOGIES

© Andrey N. Kolesnikov¹, Yu. N. Polyakhova²

¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky. 283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyich Avenue, 16

² Republican Multidisciplinary Medical Center. 100001, Republic of South Ossetia, Tskhinval, Osetinskaya str., 78

Contact information: Andrey N. Kolesnikov — MD, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Neonatology. E-mail: akolesnikov1972@gmail.com

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Infectious lesions of the nervous system occupy 40% of the cohort of neurological diseases of childhood. Often severe course increases the risk of complications and disability. The work investigated cerebral disorders in children against the background of bacterial, viral meningoencephalitis, toxic encephalopathy, as well as damage to the nervous system in a new coronavirus infection. Based on the formed groups, the data of clinical blood analysis, biochemical blood analysis, clinical analysis of cerebrospinal fluid, integral leukocyte indices, SOFA scale data, ROX index and oxygenation index were studied. Using the method of multifactorial binary logistic regression analysis with step-by-step inclusion of independent variables, mathematical models for predicting the risk of cerebral complications in each of the three groups, depending on the etiology, were formed. The model includes variables available to the practitioner throughout the treatment, the selected values do not require additional expensive analyses or equipment, which is of great practical importance.

Key words: meningitis; encephalitis; infection; leukocyte index; cerebral complications.

Инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) имеют большой удельный вес в структуре заболеваний нервной системы — около 40%. В зависимости от этиологии течение заболевания и осложнения имеют большое количество патогенетических звеньев и обладают полиморфной клинической картиной.

Наряду с бактериальными и вирусными возбудителями, с развитием пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) появилась проблема поражения ЦНС в результате заражения коронавирусом (SARS-CoV-2), развития мульти-системного воспалительного ответа (MIS-C).

При развернутой клинической картине бактериального поражения ЦНС имеет место сочетание общих инфекционных проявлений и признаков системной воспалительной реакции. В зависимости от клинической формы заболевания также могут выявляться симптомы септического шока, внутричерепной гипертензии [1]. Тяжелое течение и высокий процент инвалидизации оставляет открытым вопрос о возможностях прогнозирования церебральных осложнений и методах их предотвращения.

Вне зависимости от этиологии при бактериальном менингите (БМ) в остром периоде зачастую развиваются следующие церебральные осложнения: отек-набухание головного мозга, вентрикулиты, гидроцефалия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому или ишемическому типу, синус-тромбоз [7]. В 90% случаев из всех цереброваскулярных осложнений диагностируют ОНМК по ишемическому типу и только в 10% случаев по геморрагическому типу [11, 12].

При вирусных энцефалитах возникает острое воспаление и активная репликация вируса в нервных клетках, что приводит к некротическому повреждению мозга. В других случаях возбудитель без репликации вызывает воспаление клеток мозга по типу периваскулярной демиелинизации.

При энцефалитах, индуцированных вирусом простого герпеса (ВПГ), процесс зачастую локализуется в лобно-височных областях и стволе мозга. В периоде реконвалесценции возможно формирование постнекротических кист [4]. С ВПГ-1 зачастую связаны кровоизлияния с локализацией внутри височной доли. Ишемический инсульт чаще всего связан с ВПГ-2 с основным звеном патогенеза в виде васкулита крупных сосудов [10].

Ограниченное кровоизлияние является неотъемлемой частью токсической энцефалопатии. Как правило, возникает в результате ослабления нервно-сосудистой единицы мозга из-за повышенной проницаемости мембран вследствие действия медиаторов воспаления.

Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у детей являются наличие коморбидных состояний (в первую очередь органического поражения ЦНС) в сочетании с ярко выраженными клиническими проявлениями инфекционного процесса и острого респираторного дистресс-синдрома [2]. Поражения ЦНС при COVID-19 варьируют от краинальных мононевропатий до тяжелых поражений головного и спинного мозга в

виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. Неврологические нарушения могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), цитокиновым штормом, а также смешанным воздействием перечисленных факторов [6].

Максимально ранние мероприятия интенсивной терапии, начатые в течение 15 минут от момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, ассоциируются с уменьшением риска осложнений и летального исхода критических состояний у детей на фоне инфекционных заболеваний [3]. Таким образом, необходимым является разработка простых и доступных методов прогноза тяжелого течения заболевания с целью своевременной коррекции терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Снижение осложнений у детей с инфекционными поражениями ЦНС различной этиологии путем создания математической модели прогноза развития инвалидизирующих церебральных нарушений на основании данных клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, клинического анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) и интегральных лейкоцитарных индексов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинических случаев проходили на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) для детей с инфекционной патологией г. Донецка в период с 2016 по 2021 год. Число клинических наблюдений составляет 168. Все случаи разделены на 3 группы: первая — бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты (47 пациентов), вторая — вирусные менингоэнцефалиты и токсическая энцефалопатия (54 пациента), третья — поражения ЦНС при COVID-19 и MIS-C (67 пациентов). В первой группе частыми возбудителями выступали менингококк, пневмококк, золотистый стафилококк, отмечены 2 случая листериозного менингита. У 11 пациентов в исходе заболевания отмечены церебральные осложнения. Во второй группе возбудителями зачастую выступали энтеровирусы, ВПГ 1-го и 2-го типов, диагностированы единичные случаи гриппозного и коревого энцефалитов. Во второй группе церебральные нарушения выявлены в 13 случаях. Среди пациентов с COVID-19 церебральные осложнения отмечены у 3 больных.

Исследование статистической взаимосвязи между качественным признаком и клиническим исходом осуществляли при помощи анализа таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса с достигнутым уровнем статистической значимости (p) и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Исследование



взаимосвязи между количественным и качественным признаками осуществлялось при помощи однофакторного логистического регрессионного анализа с вычислением статистики χ^2 Вальда с достигнутым уровнем статистической значимости и ОШ с 95% ДИ. Построение математических моделей прогноза риска осложнений осуществлялось при помощи метода многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением независимых переменных. Влияние независимой переменной на вероятность исхода определяли при помощи ОШ и 95% ДИ [8].

Вероятность P отнесения пациента к одной из двух категорий вычисляется по формуле:

$$p = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)}, \quad (1)$$

здесь значение зависимой переменной y линейно зависит от независимых переменных x_1, \dots, x_n , то есть выражается регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n, \quad (2)$$

где b_0, b_1, \dots, b_n — регрессионные коэффициенты.

Для выполнения бинарного логистического регрессионного анализа соблюдались следующие условия: в первом случае зависимая переменная принимала два значения: 1 — благоприятный исход, 2 — неблагоприятный исход (абсцесс головного мозга, апаллический синдром, ОНМК).

В качестве независимых переменных использованы данные, полученные в результате анализа лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов, оценки ROX-индекса, индекса оксигенации, данных шкалы SOFA при поступлении и на 4–5-е сутки нахождения в стационаре. В результате получен массив данных из качественных и количественных переменных, характеризующих тяжесть состояния пациента, степень ответа организма на воспаление, уровень приспособительно-компенсаторных механизмов, а также состояние клеточного и гуморального иммунитета в динамике. Оценка дискриминирующей способности математической модели выполнялась на основе анализа таблицы классификаций. Оценка прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых с вычислением показателя площади под ROC-кривой, называемой AUC (Area Under Curve) [9].

В процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень статистической значимости (p), критическое значение которого составляло 0,05 [5]. Результаты исследования были подвергнуты статистическому анализу и математической обработке данных с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 10.0 на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При отборе переменных для построения моделей прогноза развития неврологических осложнений ориентировались

на результаты содержательного и формального анализов, а также использовали переменные, доступные медицинскому работнику независимо от наличия специализированного оборудования и уровня оказания помощи медицинского учреждения.

На первом этапе проведен одномерный анализ независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом заболевания, пригодных для построения модели. Для каждой из трех групп исследования были отобраны индивидуальные независимые переменные.

Особое внимание необходимо обратить на те интегральные индексы, которые включены в математические модели. Лейкоцитарный индекс определяется как отношение лимфоцитов к нейтрофилам (%). Индекс Гаркави — это отношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам (%). Оба показателя отражают соотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Уровень эндогенного токсикоза характеризует показатель интоксикации (ПИ) и определяется по формуле:

$$\text{ПИ} = \frac{\text{ЛИИ} \cdot \text{лейкоциты} \cdot \text{СОЭ}}{1000}, \quad (3)$$

где ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации, вычисляемый по формуле Кальф–Калифа:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ миел.} + 3 \text{ юн.} + 2 \text{ п.я. нейтр.} + \text{с.я. нейтр.}) \cdot (\text{плаз.} + 1)}{(\text{лимфоц.} + \text{моноц.}) \cdot (\text{эоз.} + 1)} \quad (4)$$

Оценку комплексного влияния лабораторных показателей крови, ликвора, лейкоцитарных индексов и шкал оценки органной дисфункции на изучаемый клинический исход осуществляли при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа, в результате которого были построены математические модели прогноза риска церебральных осложнений.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа из большого количества уравнений отобрано по одному для прогнозирования исследуемого явления в каждой группе. Каждое уравнение имело оптимальное значение показателя корректности прогноза модели более 80% и соответствовало вышеперечисленным условиям.

В математическую модель прогноза риска неврологического дефицита при БМ вошли четыре независимые переменные, описанные в таблице 1.

Подставив значения коэффициентов регрессии b_0 – b_4 из таблицы 1 в уравнение 2, получим математическую модель прогноза церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС:

$$y = 5,79 + (0,03 \cdot x_1) + (1,04 \cdot x_2) + (-0,59 \cdot x_3) + (-1,04 \cdot x_4),$$

где x_1 – x_4 — значения переменных, представленных в норме в таблице 2.

Таблица 1

Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при бактериальном менингите

Код	Переменные	Значение переменных	B	χ^2 Вальда	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X ₁	Лимфоциты в 4-е сутки	N=35–65%	0,03	0,42	0,05	1,03	0,95–1,11
X ₂	Лейкоцитарный индекс в 1-е сутки	N=0,41±0,03	1,04	0,67	0,04	2,83	0,22–36,71
X ₃	Уровень мочевины в 1-е сутки	N=1,8–6,4 мкмоль/л	-0,59	3,547	0,05	0,5	0,29–1,04
X ₄	SOFA	N=0 баллов	-1,04	7,87	0,005	0,35	0,17–0,75
b ₀	Константа	–	5,79	5,39	0,02		

Примечание: B — коэффициент регрессии; P — достигнутый уровень статистической значимости для статистики χ^2 Вальда; Exp (B) — отношение шансов (ОШ); 95% ДИ для Exp (B) — 95% доверительный интервал для ОШ.

Таблица 2

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе бактериальных поражений центральной нервной системы

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
			Верный	Ложный	
Бактериальные поражения центральной нервной системы	Выздоровление	31	Верный	26	83,9
			Ложный	5	
	Церебральное осложнение	11	Верный	9	81,8
			Ложный	2	

Подставив полученное значение u в уравнение 1, рассчитаем прогнозируемый риск P наступления неврологических осложнений в данной группе.

В таблице 2 приводятся результаты классификации спрогнозированного и фактического неврологического дефицита в группе бактериальных поражений ЦНС в результате применения математической модели.

В данной таблице представлены наблюдаемые и прогнозируемые значения зависимой переменной по результатам логистического регрессионного анализа. Прогнозируемая вероятность наличия неврологического дефицита совпадает с реальными результатами в 81,8% случаев (чувствительность), в группе пациентов с прогнозируемой вероятностью отсутствия неврологического дефицита совпадение с реальными данными составляет 80,9% (специфичность).

Предсказательная способность математической модели (точность) составляет 83,3%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 29,28, $p=0,00001$.

Таким образом, многофакторная математическая модель характеризуется достаточной специфичностью, то есть способностью правильно определять пациентов с благоприятным исходом, а также чувствительностью, то есть способностью правильно определять наличие неврологических осложнений в результате перенесенного заболевания.

Дискриминирующую способность математической модели оценивали при помощи ROC-кривой (рис. 1). Показатель площади AUC под ROC-кривой используют для анализа дис-

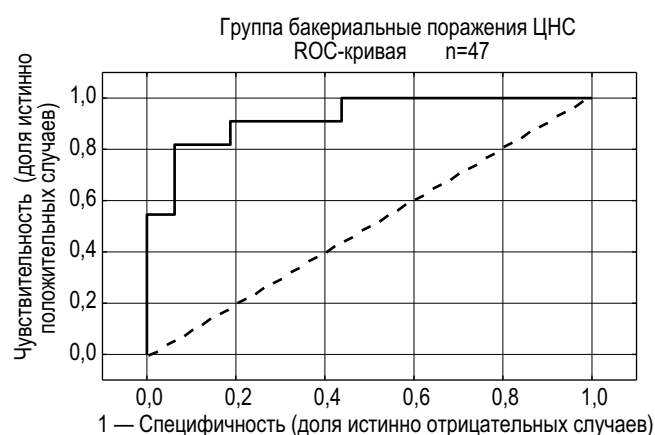


Рис. 1. ROC-кривая прогностической эффективности модели

криминирующей способности математической модели. В представленной математической модели показатель AUC составил $0,926 \pm 0,025$ с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,004 и границами доверительного интервала от 0,876 до 0,974, что соответствует хорошему качеству предсказательной способности математической модели.

В состав второй математической модели для прогноза риска неврологических осложнений в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии также вошли четыре независимые переменные (табл. 3).

Подставив коэффициенты регрессии b_0 – b_4 из таблицы 3, полученные в результате процедуры многофакторного

Таблица 3

Независимые переменные, включенные в модель прогноза риска неврологического дефицита при поражениях центральной нервной системы вирусной этиологии и токсической энцефалопатии

Код	Переменные	Значение переменных	B	χ^2 Вальда	p	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	
X ₁	День заболевания	Значение показателей	Значение в днях	-0,14	1,96	0,01	0,87	0,72–1,06
X ₂	Шкала SOFA при поступлении		N=0 баллов	-0,49	8,31	0,004	0,62	0,44–0,86
X ₃	Лейкоциты в 4-е сутки		N=4,5–9,5 г/л	-0,08	0,37	0,05	0,93	0,72–1,19
X ₄	Показатель интоксикации на 4-е сутки		N=0,5–0,75	0,03	0,01	0,01	1,03	0,6–1,75
b ₀	Константа			3,66	8,75	0,003		

Таблица 4

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе вирусных поражений центральной нервной системы и токсической энцефалопатии

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
			Верный	Ложный	
Вирусные поражения центральной нервной системы	Выздоровление	40	Верный	33	82,5
			Ложный	7	
	Церебральное осложнение	13	Верный	11	84,6
			Ложный	2	

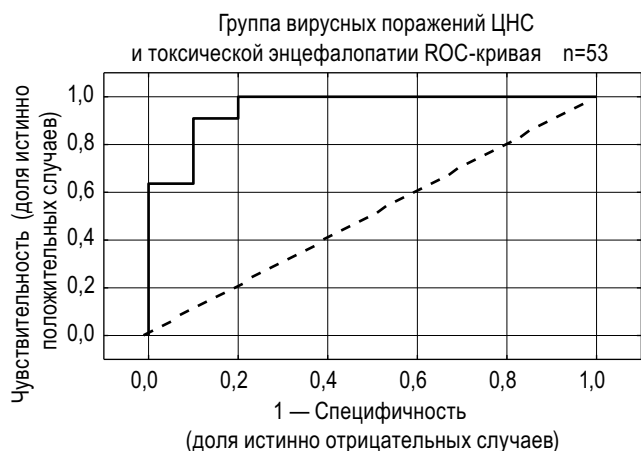


Рис. 2. ROC-кривая прогностической эффективности модели

регрессионного анализа, в уравнение 2, построим математическую модель прогноза риска неврологического дефицита у пациентов второй группы:

$$y = 3,66 + (-0,14 \cdot x_1) + (-0,49 \cdot x_2) + (-0,08 \cdot x_3) + (0,03 \cdot x_4),$$

где x_1 – x_4 — значения переменных, представленных в норме в таблице 3.

При введении значения y в уравнение 1 рассчитывается прогнозируемый риск P церебральных осложнений у пациентов второй группы. В таблице 4 приведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели.

По результатам переклассификации чувствительность модели составляет 84,6%, специфичность — 82,5%. Точность математической модели составляет 83,0%, что является хорошей степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 18,63, $p=0,0009$.

Анализ ROC-кривой на рисунке 2 оценивает дискриминирующую способность модели прогноза риска неврологических нарушений в исследуемой группе. Показатель AUC под ROC-кривой составил $0,995 \pm 0,012$ с достигнутыми значениями уровня статистической значимости 0,05 и границами доверительного интервала от 0,953 до 1,0, что соответствует отличному качеству предсказательной способности математической модели.

В состав математической модели прогноза риска неврологического дефицита в группе поражения ЦНС при COVID-19 и MIS-C вошли пять независимых переменных (табл. 5).

Подставив коэффициенты регрессии b_0 – b_5 из таблицы 5, полученные в результате процедуры многофакторного регрессионного анализа, в уравнение 2, построим математическую модель прогноза риска неврологических осложнений у пациентов данной группы:

$$y = 12,32 + (-0,42 \cdot x_1) + (-3,46 \cdot x_2) + (-0,15 \cdot x_3) + (-0,45 \cdot x_4) + (-0,9 \cdot x_5),$$

где x_1 – x_5 — значения переменных, представленных в таблице 5.

Подставив полученное значение y в уравнение 1, можно рассчитать прогнозируемый риск P неврологического дефицита у пациентов с поражением ЦНС при COVID-19 и MIS-C.

Таблица 5

Независимые переменные, включенные в модель прогнозирования неврологического дефицита при поражениях центральной нервной системы в результате COVID-19

Код	Переменные	Значение переменных	B	χ^2 Вальда	P	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)
X_1	Индекс Гаркави в 1-е сутки	N=0,3–0,5	–0,42	1,66	0,01	0,66	0,34–1,26
X_2	МНО в 1-е сутки	N=0,85–1,15	–3,46	2,02	0,01	0,03	0,0002–4,06
X_3	Лейкоциты в 4-е сутки	N=4,5–9,5 г/л	–0,15	6,39	0,01	0,86	0,76–0,97
X_4	SOFA	N=0 баллов	–0,45	3,76	0,05	0,64	0,4–1,01
X_5	Наличие флоры по результатам бактериального посева	нет	1	–0,9	1,98	0,02	0,41
		грибковая	2				
		бактериальная	3				
b_0	Константа		12,32	8,06	0,004		

Таблица 6

Классификация спрогнозированной и фактической принадлежности наблюдений к определенному клиническому исходу в группе поражений центральной нервной системы при COVID-19 и MIS-C

Группа	Вариант исхода	Фактический исход	Прогноз математической модели		Процент корректных прогнозов
			Верный	Ложный	
COVID-19+ MIS-C	Выздоровление	58	Верный	55	94,8
			Ложный	1	
	Церебральное осложнение	5	Верный	4	80,0
			Ложный	1	

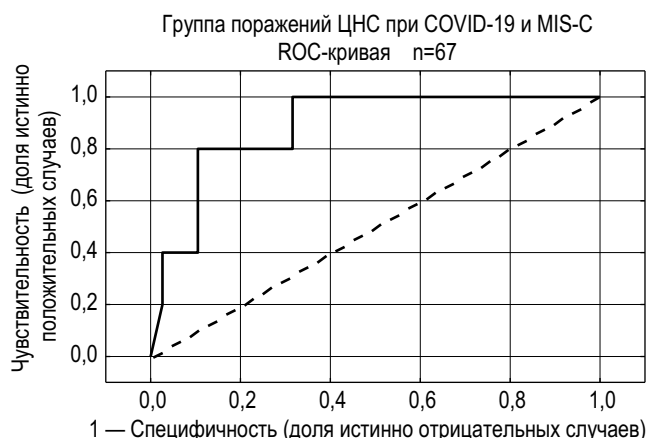


Рис. 3. ROC-кривая прогностической эффективности модели

В таблице 6 проведена оценка способности к переклассификации представленной математической модели.

Результаты переклассификации показали, что чувствительность модели составляет 80,0%, специфичность — 94,8%. Точность математической модели составляет 93,7%, что является высокой степенью информационной способности, при значении статистики χ^2 Вальда 18,52, $p=0,002$.

Оценка дискриминирующей способности модели прогноза риска церебральных осложнений в третьей группе проведена при помощи анализа ROC-кривой и отражена на рисунке 3. Показатель площади под ROC-кривой (AUC) составил $0,89 \pm 0,01$ с достигнутыми значениями уровня статистической

значимости 0,02 и границами доверительного интервала от 0,836 до 0,923, что соответствует удовлетворительному качеству предсказательной способности математической модели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Независимые переменные, входящие в состав математических моделей прогноза, имеющие значения ОШ $>1,0$, называются факторами риска, значения ОШ $<1,0$ носят название протективных переменных.

В математической модели прогноза церебральных осложнений в группе бактериальных поражений ЦНС наиболее значимым фактором риска является лейкоцитарный индекс при поступлении, при этом ОШ составляет 2,83 (95% ДИ 0,22–36,71). Так, в группе лиц с повышенным значением лейкоцитарного индекса в первые сутки при неизменных значениях других переменных в модели риск развития неврологических последствий выше почти в 3 раза по сравнению с пациентами с нормальным лейкоцитарным индексом. На втором ранговом месте по значимости в формировании риска — уровень лимфоцитов в 4-е сутки, при этом ОШ составляет 1,03 (95% ДИ 0,95–1,11). При выраженной лимфопении к 4-м суткам у пациентов с БМ при неизменных значениях других переменных в модели риск развития осложнений выше в 1,03 раза по сравнению с пациентами с лимфоцитами в пределах нормы.

Среди протективных переменных в вышеописанной математической модели первое место занимает оценка по шкале SOFA, где ОШ равно 0,35 (95% ДИ 0,17–0,75). У па-

циентов без нарушений органов и систем, которые оцениваются по данной шкале на 65% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,35) = 65,0$), меньше риск неврологических осложнений. На втором ранговом месте находится уровень мочевины при поступлении с ОШ, равным 0,5 (95% ДИ 0,29–1,04). Так, риск развития неврологического дефицита на 50% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,5) = 50,0$) ниже у больных с нормальным уровнем мочевины, чем у пациентов с повышенным показателем.

В математической модели для прогноза неврологического дефицита в группе поражений ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии фактором риска выступает показатель интоксикации в 4-е сутки, где ОШ равен 1,03 (95% ДИ 0,6–1,75). У пациентов с нарастанием ПИ к 4-м суткам при нормальных остальных значениях показателей в математической модели риск развития церебральных нарушений в 1,03 раза выше, чем у пациентов с ПИ в пределах допустимых значений.

Среди протективных факторов на первом месте по влиянию находится оценка SOFA, где ОШ составил 0,62 (95% ДИ 0,44–0,86). Это значит, что при нормальных иных показателях в модели снижение балла SOFA на 1 единицу уменьшает риск церебральных осложнений на 38% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,62) = 38,0$). На втором статистически значимом месте находится день госпитализации от момента начала заболевания с ОШ, равным 0,87 (95% ДИ 0,72–1,06). Таким образом, при сокращении отсроченности госпитализации на 1 день риск дальнейшего развития осложнения меньше на 13% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,87) = 13,0$) по сравнению с пациентами с более поздним обращением в стационар. На третьем ранговом месте по влиянию на исход заболевания находится уровень лейкоцитов в 4-е сутки, где ОШ составила 0,93 (95% ДИ 0,72–1,19). Если все остальные показатели в математической модели находятся в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов на 1 г/л уменьшает риск развития церебральных осложнений на 7% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,93) = 7,0$).

Математическую модель прогноза развития осложнений в группе COVID-19 и MIS-C составили только протективные факторы. По влиянию на прогноз исследуемого исхода на первое место выступает МНО в первые сутки, где ОШ составило 0,03 (95% ДИ 0,0002–4,06). При нормальном значении МНО риск развития церебральных осложнений (в частности ОНМК) снижается на 97% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,03) = 97,0$) по сравнению с больными с повышенным показателем. Второе ранговое место по статистической значимости отведено наличию флоры в организме пациента по данным бактериологического исследования, где ОШ равно 0,41 (95% ДИ 0,11–1,46). Таким образом, у больных в отсутствии бактериальной инфекции и микоза риск развития неврологических осложнений уменьшается на 59% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,41) = 59,0$). На третьем месте по значимости находится оценка по шкале SOFA с ОШ, равным 0,64 (95% ДИ

0,4–1,01). В условиях нормальных значений остальных показателей, используемых в модели, снижение балла SOFA на 1 единицу уменьшает риск осложнений на 36% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,64) = 36,0$). Четвертое место отведено индексу Гаркави в 1-е сутки, ОШ составило 0,66 (0,34–1,26). Нормальный уровень Гаркави в 1-е сутки при неизменных остальных значениях уменьшает вероятность церебральных осложнений на 34% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,66) = 34,0$). Последнее место по степени влияния на исход в данной группе отведено уровню лейкоцитов в 4-е сутки с ОШ, равным 0,86 (95% ДИ 0,76–0,97). При иных составляющих модели, значения которых в пределах нормы, снижение уровня лейкоцитов к 4-м суткам на 10 г/л уменьшает риск развития неврологического дефицита на 14% ($100 - (100 \cdot \exp(B)) = 100 - (100 \cdot 0,86) = 14,0$).

В целях упрощения расчетов по разработанным уравнениям регрессии в условиях практического здравоохранения данные формулы необходимо внести на платформу Microsoft Excel персонального компьютера медицинского работника. Оператору достаточно лишь ввести информацию, характеризующую пациента, в соответствующую ячейку, и значение прогнозируемого риска отобразится в процентах.

ВЫВОДЫ

При введении в практику математических моделей прогноза риска развития неврологического дефицита необходимо акцентировать внимание, что в исследовании были рассмотрены последствия в виде апаллического синдрома, развития абсцесса головного мозга и ОНМК. При прогнозировании необходимо учитывать, что в группе бактериальных поражений ЦНС среди осложнений на первое место выходит развитие абсцесса (63,6%), на втором месте — ОНМК (27,3%), третье место отводится крайне тяжелому исходу заболевания — апаллическому синдрому (9,1%).

В случае поражений ЦНС вирусной этиологии и токсической энцефалопатии в большинстве случаев наступают неврологические осложнения за счет ОНМК (83,3%), второе место занимает абсцедирование или формирование кистозных изменений головного мозга (16,7%). В этой группе у исследованных пациентов апаллического синдрома не встречалось.

При поражении ЦНС в результате коронавирусной инфекции и/или развитии MIS-C удельный вес рассматриваемых осложнений равен: у одного больного исход в виде апаллического синдрома, у одного больного — развитие абсцесса головного мозга, у одного больного — ОНМК.

Предложенные математические модели могут быть использованы в повседневной практике врачом анестезиологом-реаниматологом или инфекционистом, не владеющим специальными знаниями в области математического моделирования, для выявления риска развития неврологических

осложнений у пациентов с инфекционным поражением ЦНС с учетом этиологии заболевания. В связи с полученными результатами появится возможность корректировать лечение с целью изменения переменных и снижения вероятности неблагоприятных прогнозируемых клинических исходов. В состав математических моделей вошли переменные, доступные практикующему врачу на всем протяжении лечения. Выбранные значения не требуют дополнительных дорогостоящих анализов или оборудования, что имеет важное практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2010.
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 4: 29–34.
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Шмаков А.Н. и др. Факторы ятрогенного риска развития критических состояний у детей с инфекционной патологией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 2: 16–9.
4. Петрухин А.С. Детская неврология. Учебное пособие. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Учебное пособие. СПб.; 2002.
6. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020; 11(2): 60–80.
7. Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Карасева Е.А. и др. Осложнения бактериальных менингитов. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 1: 54–9.
8. Lang T.A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers, 3rd Edition; ACP Press; 2011.
9. Petri A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2009.
10. Hauer L., Slaven P., Schulte E.C. et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. Journal of Neuroinflammation; 2019; 1(16): 19.
11. Kastenbauer S., Pfister H.W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 case. Brain. 2003; 126: 1015.
12. Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. Journal of Neuroinflammation; 1998; 245 (2): 87–92.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I., Pshenisnov K.V. Intensivnaya terapiya infektsionnykh zabolevaniy u detey [Intensive therapy of infectious diseases in children]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2010. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I. i dr. Prediktory letal'nogo iskhoda novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 u detey [Predictors of death of a new coronavirus infection COVID-19 in children]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2021; 4: 29–34. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Shmakov A.N. i dr. Faktory yatrogennoogo riska razvitiya kriticheskikh sostoyaniy u detey s infektsionnoy patologiyey [Iatrogenic risk factors for the development of critical conditions in children with infectious pathology]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2018; 2: 16–9. (in Russian).
4. Petrukhin A.S. Detskaya nevrologiya [Pediatric neurology]. Uchebnoye posobiye. T. 1. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian).
5. Yunkerov V.I., Grigor'yev S.G. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data]. Uchebnoye posobiye. Sankt-Peterburg; 2002. (in Russian).
6. Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoylova Ye.M., Baklaushev V.P. Porazheniye nervnoy sistemy pri SOVID-19 [Damage to the nervous system in COVID-19]. Klinicheskaya praktika. 2020; 11(2): 60–80. (in Russian).
7. Martynov V.A., Zhdanovich L.G., Karaseva Ye.A. i dr. Oslozhneniya bakterial'nykh meningitov [Complications of bacterial meningitis]. Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 1: 54–9. (in Russian).
8. Lang T.A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers, 3rd Edition; ACP Press; 2011.
9. Petri A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance; 2nd ed. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009.
10. Hauer L., Slaven P., Schulte E.C. et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. Journal of Neuroinflammation; 2019; 1(16): 19.
11. Kastenbauer S., Pfister H.W. Pneumococcal meningitis in adults Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 case. Brain. 2003; 126: 1015.
12. Muller M., Merkelbach S., Hermes M., Konig J. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. Journal of Neuroinflammation; 1998; 245 (2): 87–92.

УДК 616-089.5+616.8-009.614-031.49+615.211+543.632.6+533.9+616-053.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.41.37.004

ПЛАЗМЕННАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕНТАНИЛА ПРИ СУПРААДДИТИВНОМ ЭФФЕКТЕ НЕФОПАМА В КОМБИНИРОВАННОЙ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ

© Владимир Викторович Лазарев^{1,2,6}, Павел Михайлович Негода⁶, Владислав Владимирович Щукин^{1,2}, Леонид Ефимович Цыпин¹, Елена Александровна Спиридонова², Борис Николаевич Изотов³, Николай Николаевич Ерошченко⁴, Алексей Николаевич Кирюшин⁵

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

² НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, ГСП-7

³ Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. 119435, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4

⁴ Центральная химико-токсикологическая лаборатория Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. 127018, Москва, ул. Складочная, д. 1 стр. 17

⁵ Лаборатория аналитической токсикологии Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского. 119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

⁶ Российская детская клиническая больница им. Н.И. Пирогова. 119571, Москва, Ленинский пр., д. 117

Контактная информация: Владимир Викторович Лазарев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии. E-mail: lazarev_vv@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Актуальность. Вопрос мультимодального обезболивания при хирургических вмешательствах с комбинированием опиоидных и неопиоидных анальгетиков (в частности, к неопиоидным относится нефопам), актуален как у взрослых, так и у детей. **Цель исследования.** Оценить эффективность применения нефопама с контролем уровня плазменных концентраций фентанила у детей при хирургических вмешательствах. **Материалы и методы.** В рандомизированном исследовании 20 детей (12–18 лет) были распределены на две группы: основная группа (ОГ) n=11 и контрольная группа (КГ) n=9, в которых после идентично выполненной индукции анестезии внутривенно в течение 20 минут вводили 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. При этом в ОГ добавляли нефопам в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг. Поддержание анальгезии в основной группе (ОГ) осуществляли фентанилом 3 мкг/кг, в контрольной группе (КГ) — 5 мкг/кг, остальные препараты были идентичны, использовали их в эквивалентных дозах и режимах введения, включая инфузионную терапию. Во время анестезии оценивали показатели гемодинамики (ЧСС, АД), уровень глюкозы, лактата и кортизола в плазме крови, кислотно-щелочное состояние (BE, pH), газообмен (P_aO_2 и P_aCO_2), температуру тела (T °C), плазменную концентрацию фентанила. **Результаты исследования.** На всех этапах анестезии не было отмечено статистически значимых различий между группами в оцениваемых показателях за исключением плазменной концентрации фентанила. После введения анальгетика во время индукции его концентрация в ОГ была в пределах 1,8 нг/мл, а в КГ — 2,3 нг/мл. К концу анестезии в ОГ плазменная концентрация фентанила практически не менялась (2,1 нг/мл), в то время как в КГ она достигала 5,3 нг/мл, что фактически на 40% превышало значение этого этапа в ОГ. **Заключение.** Предварительная, за 20 минут до оперативного вмешательства, инфузия нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг, обеспечивает эффективную анальгезию при плазменной концентрации фентанила 2 нг/мл и позволяет сократить его общую дозу на 40%.

Ключевые слова: анестезия; нефопам; фентанил; опиоиды; дети; плазменная концентрация.

PLASMA CONCENTRATION OF FENTANYL WITH SUPRAADDITIVE EFFECT OF NEFOPAM IN COMBINED GENERAL ANESTHESIA IN CHILDREN

© Vladimir V. Lazarev^{1,2,6}, Pavel M. Negoda⁶, Vladislav V. Schukin^{1,2}, Leonid E. Tsy-pin¹, Elena A. Spiridonova², Boris N. Izotov³, Nikolai N. Eroshchenko⁴, Alexey N. Kiryushin⁵

¹ Pirogov National Research Medical University. 117997, Moscow, Ostrovityanova st., bld. 1

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 117997, Moscow, Samora Mashela st., bld. 1, GSP-7

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2/4

⁴ Central Chemical-Toxicological Laboratory, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. 127018, Moscow, Skladochnaya st., bld. 1/17

⁵ Laboratory of Analytical Toxicology of the Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology of Serbsky. 119034, Moscow, Kropotkinsky per., bld. 23

⁶ Russian Children Clinical Hospital of Pirogov. 119571, Moscow, Leninsky pr., bld. 117

Contact information: Vladimir V. Lazarev — M.D., Ph.D., Professor, Chairman of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: lazarev_vv@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Introduction. The issue of multimodal anesthesia in surgical interventions with the combination of opioid and non-opioid analgesics, which include nefopam, is relevant in both adults and children. **Objectives.** To evaluate the effectiveness of using nefopam with the control of the level of plasma fentanyl concentrations in children during surgical interventions. **Material and methods.** In a randomized study, 20 children (12–18 y.o.) were divided into two groups, the main group (OG) n=11 and the control group (CG) n=9, in which 100 ml of 0.9% sodium chloride solution was administered intravenously for 20 minutes after identically performed induction of anesthesia. Nefopam was added to the OG at a dose of 0.3 mg/kg, but not more than a total dose of 20 mg. Analgesia was maintained in the OG with fentanyl 3 µg/kg, in the CG — 5 µg/kg, the other drugs were identical, they were used in equivalent dosages and modes of administration. Hemodynamic parameters (HR, BP), plasma glucose, lactate, cortisol, acid-base status (BE, pH), gas exchange (P_aO_2 , P_aCO_2), body temperature (T °C) and plasma concentration of fentanyl were assessed during anesthesia. **Results.** All parameters except fentanyl concentration had no significant differences between the groups. After the administration of the analgesic during induction, its concentration in the OG was within 1.8 ng/ml, and in the CG — 2.3 ng/ml. By the end of anesthesia in the MG, the plasma concentration of fentanyl practically did not change (2.1 ng/ml), while in the CG it reached 5.3 ng/ml, which actually exceeded the value of this stage in the MG by 40%. **Conclusion.** Preliminary, 20 minutes before surgery, infusion of nefopam at a dose of 0.3 mg/kg, but not more than a total dose of 20 mg, provides effective analgesia at a plasma fentanyl concentration of 2 ng/ml and reduces its total dose by 40%.

Key words: anesthesia, nefopam, fentanyl, opioids, children, plasma concentration

Вопрос мультимодального обезболевания при хирургических вмешательствах с применением препаратов различных фармацевтических групп актуален как в практике у взрослых, так и у детей [2, 9]. Одним из представителей неопиоидных центральных анальгетиков является препарат нефопам, успешно применяемый у взрослых [5–12]. Однако в детской практике анестезиологического обеспечения такие работы единичны [3, 4]. Ни в оценке применения нефопам у взрослых, ни у детей нам не встретились сообщения, где был бы представлен анализ эффективности использования анальгетика с контролем уровня плазменной концентрации совместно применяемого с ним опиоида, которой было бы достаточно для проведения эффективного анестезиологического пособия. В ранее опубликованных исследованиях минимальная достаточная интраоперационная концентрация фентанила в плазме в сочетании с пропофолом у взрослых пациентов определяется величиной 1 нг/мл [1]. У детей отмечено, что на фоне использования севофлурана концентрация фентанила, эффективная для выполнения хирургических вмешательств, может быть и менее 1 нг/мл [13].

В представляемом исследовании была поставлена **цель** — оценить эффективность применения нефопам с

контролем уровня плазменных концентраций фентанила у детей при хирургических вмешательствах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование было включено 20 детей с различной хирургической патологией и исходным физическим статусом, оцениваемым по ASA 2-3, оперированных в условиях общей анестезии. Характеристика больных представлена в таблице 1.

По всем оцениваемым показателям статистически значимых различий не отмечалось.

Критерии включения: физический статус, оцениваемый по ASA 2-3; возраст 12–18 лет; характер и объем хирургического вмешательства, не требующий гемотрансфузий и использования коллоидных инфузионных препаратов; интраоперационная инфузионная терапия кристаллоидным сбалансированным раствором стерофундина 7–10 мл/кг в час.

Критерии исключения: наличие в анамнезе каких-либо побочных эффектов на нефопам; возраст менее 12 лет; urgentные хирургические вмешательства; потребность во время хирургического вмешательства гемотрансфузий и использо-



Таблица 1

Распределение пациентов по антропометрическим данным, продолжительности оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения

Показатель	Основная группа (n=11)	Контрольная группа (n=9)	p
Возраст, годы	14,6±1,7	15,3±1,4	0,53
Масса тела, кг	56,9±16,7	61,3±15,3	0,74
Рост, см	162,6±6,9	159,8±7,9	0,73
Продолжительность операции, мин	83,8±32,8	85,7±26,4	0,58
Продолжительность анестезии, мин	152,5±35,6	153,6±29,8	0,62

вания коллоидных инфузионных препаратов; объем инфузионной терапии вне пределов 7–10 мл/кг в час.

Распределение больных по группам производилось с использованием таблиц случайных чисел.

Протокол анестезии в обеих группах предусматривал: постановку периферического катетера, индукцию анестезии ингаляцией севофлурана 8 об% в потоке 100% кислорода 6–8 л в минуту, внутривенно фентанил 2 мкг/кг и рокурониум 0,6 мг/кг с последующей интубацией трахеи. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана в 1-й минимальной альвеолярной концентрации (МАК) по полузакрытому контуру в потоке 2 л/мин кислородно-воздушной смеси ($F_iO_2=0,3$), постоянной инфузией рокурониума в дозе 0,3 мг/кг в час для поддержания миоплегии и постоянной инфузией фентанила в дозе 5 мкг/кг в час в контрольной группе (КГ) — 9 человек, и 3 мкг/кг в час в основной группе (ОГ) — 11 человек. В ОГ за 15–20 минут до начала оперативного вмешательства сразу после индукции анестезии и интубации трахеи выполняли внутривенную инфузию нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более 20 мг общей разовой дозы в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В КГ также выполняли инфузию 0,9% раствора натрия хлорида, но без нефопама. После окончания введения 0,9% раствора натрия хлорида в обеих группах проводили интраоперационно инфузионную терапию сбалансированным кристалло-

идным раствором стерофундина в объеме 7–10 мл/кг в час до окончания анестезии.

Интраоперационный мониторинг включал: показатели гемодинамики (частоту сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивного систолического и диастолического артериального давления (АДс, АДд); пульсоксиметрии (насыщение крови кислородом ($pSatO_2$)); кислотно-основного состояния (КОС) крови (кислотность крови (pH), парциальное давление кислорода в артериальной (артериализированной) крови (P_aO_2), парциальное давление углекислого газа в артериальной (артериализированной) крови (P_aCO_2); величину дефицита оснований (BE)); значения углекислого газа (CO_2) в конечной фракции выдыхаемой газовой смеси ($etCO_2$); центральную температуру тела, измеренную в градусах Цельсия ($T \text{ } ^\circ C$); концентрацию фентанила в плазме крови на этапах исследования.

Оцениваемые показатели регистрировались на этапах исследования: 1-й этап — исходное значение — на операционном столе, до начала индукции анестезии; 2-й этап — через 5 минут после интубации трахеи; 3-й этап — кожный разрез; 4-й этап — ушивание раны.

Оценка показателей гемодинамики и значений $pSatO_2$, $etCO_2$, температуры тела, измеряемой в слуховом проходе, производилась при помощи модульного монитора пациента Dräger Infinity Delta, производства Draeger Medical Systems, Inc. США.

Оборудование и условия хроматографии

Оборудование	Perkin Elmer — Flexar FX10, США
Колонка	ProntoSIL 120-3-C18 AQ (2×75 мм, 3 μm)
Температура колонки	50 $^\circ C$
Условия насоса	Градиент: 0,0–0,1 мин — 2% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты, 98% водная фаза: 0,1% муравьиной кислоты; 0,1 мин — 2% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты; 2,5 мин — 100% органическая фаза: ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты; 5,0 мин — 2% органическая фаза: MeOH, 98% водная фаза: 0,1% муравьиной кислоты
Объем вкола	5 мкл
Расход	350 мкл/мин

Детектор — масс-спектрометр

Оборудование	Sciex-4500 QTRAP, Канада
Режим ионизации	ESI+ — Электроспрей-ионизация в положительном режиме
MRM (Multiple Reaction Monitoring) — переход фентанил	337.2/188.0
MRM — переход верапамил (внутр. стандарт)	455.1/165.2

Значения КОС получали в артериализированной капиллярной крови из среднего пальца одной из рук в комплексе показателей на аппарате Radiometr ABL 800 Flex.

Фентанил в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС-МС).

МЕТОДИКА ПРОБОПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ ПЛАЗМЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ФЕНТАНИЛА

Экстракция аналитов производилась с помощью фильтрации через 96-well OSTRO Sample Preparation Plate. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Затем в каждую лунку картриджа 96-well OSTRO Sample Preparation Plate помещали 100 мкл исследуемой плазмы и добавляли 400 мкл раствора верапамила в метаноле с концентрацией 50 нг/мл. Картриджи встряхивали 2–3 мин и подвергали вакуумному фильтрованию в течение 5 мин. 400 мкл фильтрата переносили в виалы для автосамплера хроматографа и анализировали.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft®

Statistica 23.0 и Microsoft® Office Excel 2016 для Microsoft® Windows. Для данных, не соответствующих закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы (Me), квартилей (Q_1 , Q_3). Данные, соответствующие закону нормального распределения (оценивались на основании теста Шапиро–Уилка), представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения ($\pm\sigma$). Анализ различий между группами осуществлялся при помощи методов непараметрической статистики критериев Манна–Уитни (U-тест) и Вилкоксона (W-тест), в случае нормального распределения использовался критерий Стьюдента (t-тест). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика ЧСС и АД в обеих группах характеризовалась поэтапным статистически значимым снижением значений показателей (табл. 2), абсолютные величины которых свидетельствовали об эффективности анестезии.

При этом межгрупповые этапные различия были статистически незначимы, и это указывало на сопоставимость

Таблица 2

Динамика оцениваемых показателей на этапах исследования в основной и контрольной группах

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
ЧСС, в мин	ОГ	103,25±4,46	94,38±4,71	85,13±7,95	88,13±5,46
	p		0,002	0,004	0,002
	КГ	113,00±10,21	100,14±10,81	85,29±8,59	87,14±10,04
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,042	0,178	0,811	0,530
АДс, мм рт.ст.	ОГ	117,75±9,45	102,50±7,65	101,50±5,97	101,88±5,16
	p		0,001	0,001	0,006
	КГ	118,14±10,24	106,29±6,08	103,86±6,89	100,14±9,78
	p		0,001	0,001	0,001
p*		1,000	0,392	0,522	0,943
АДд, мм рт.ст.	ОГ	72,75±5,54	69,50±3,02	66,63±4,34	65,63±4,17
	p		0,019	0,005	0,001
	КГ	76,14±3,72	71,57±4,54	68,14±3,93	66,29±3,55
	p		0,046	0,001	0,001
p*		0,117	0,420	0,505	0,600

Продолжение табл. 2

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
pSatO ₂ , %	ОГ	97,38±1,50	99,37±0,91	99,63±0,74	99,88±0,35
	p		0,001	0,001	0,356
	КГ	98,00±1,15	99,57±0,78	98,00±0,82	98,14±1,22
	p		0,010	0,117	0,818
p*		0,715	1,000	0,170	0,177
pH	ОГ	7,40±0,03	7,39±0,04	7,36±0,05	7,38±0,04
	p		0,539	0,082	0,267
	КГ	7,40±0,02	7,40±0,03	7,42±0,03	7,40±0,04
	p		0,829	0,150	0,876
p*		0,935	0,676	0,088	0,297
P _a O ₂ , мм рт.ст.	ОГ	87,29±2,69	118,29±6,10	95,28±4,23	93,14±2,34
	p		0,001	0,005	0,013
	КГ	84,29±3,35	114,14±4,67	95,00±5,23	95,29±3,99
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,175	0,115	0,930	0,208
P _a CO ₂ , мм рт.ст.	ОГ	41,84±5,16	34,57±5,03	34,03±3,75	36,30±3,95
	p		0,016	0,007	0,079
	КГ	42,13±5,03	34,57±5,03	34,03±3,75	35,97±4,08
	p		0,011	0,004	0,067
p*		0,356	1,000	1,000	1,000
BE, ммоль/л (на этапе 2 «-», а на 3 и 4 «-»)	ОГ	0,07±1,41	-1,31±1,42	-0,15±1,31	-0,79±1,24
	p		0,112	0,792	0,283
	КГ	0,29±1,25	-0,7±1,42	-0,74±2,08	-1,13±0,60
	p		0,173	0,245	0,039
p*		0,779	0,571	0,505	0,574
etCO ₂ , мм рт.ст.	ОГ	39,00±2,83	32,88±4,23	33,63±3,07	34,25±1,58
	p		0,051	0,024	0,007
	КГ	40,43±3,41	29,71±3,50	30,57±3,99	31,71±3,30
	p		0,001	0,001	0,001
p*		0,310	0,249	0,190	0,038
T, °C	ОГ	36,61±0,10	35,80±0,70	35,47±0,98	34,49±0,66
	p		0,203	0,034	0,017
	КГ	36,63±0,15	35,97±0,81	35,26±0,71	34,13±0,47
	p		0,071	0,021	0,001
p*		0,846	0,752	0,818	1,000
Глюкоза, ммоль/л	ОГ	4,79±0,94	4,93±0,89	4,91±0,91	4,86±0,68
	p		0,070	0,157	0,733
	КГ	5,64±0,59	5,84±0,72	5,50±0,77	5,64±0,56
	p		0,312	0,701	1
p*		0,086	0,179	0,154	0,072

Окончание табл. 2

Показатель	Группа	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап
Кортизол, нмоль/л	ОГ	10,83±2,89	10,18±3,45	9,61±2,90	9,01±2,50
	p		0,930	0,012	0,014
	КГ	11,15±7,10	9,24±8,60	7,94±5,80	9,44±6,10
	p		0,487	0,145	0,239
p*		0,912	0,657	0,398	0,848
Лактат, ммоль/л	ОГ	1,25±0,35	1,30±0,42	1,20±0,39	1,23±0,37
	p		0,736	0,376	0,527
	КГ	1,97±0,97	1,84±0,88	1,84±0,57	1,83±0,75
	p		0,582	0,705	0,727
p*		0,175	0,282	0,134	0,074

Примечание: p — статистически значимое отличие от 1-го этапа, p* — статистически значимое отличие между группами на этапах исследования.

достигаемого в исследуемых группах уровня анестезиологического обеспечения.

Уровни глюкозы и кортизола как маркеры стресс-реакции на оперативное вмешательство на протяжении всей анестезии в обеих группах были близки к исходным значениям. Статистически значимые различия были выявлены только в ОГ при оценке кортизола на 3-м (p=0,012) и 4-м (p=0,014) этапах, концентрация которого в плазме крови была при этом ниже исходного уровня.

Отсутствием статистически значимых различий между группами и между этапами внутри каждой группы на про-

тяжении всего исследования характеризовалась динамика значений лактата, дефицита оснований (BE) и кислотности крови (pH), что свидетельствовало о постоянстве гомеостаза внутренней среды у пациентов исследуемых выборок и давало основание исключить значимость влияния этих показателей на фармакокинетику применяемых препаратов анестезии.

Динамика изменений pSatO₂, P_aO₂ и P_aCO₂ указывала на имевшие место статистически значимые различия на этапах исследования внутри групп, обусловленные использованием высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси на

Таблица 3

Плазменная концентрация фентанила (в пикограммах, пкг)

Группа и номер обследованного пациента	Этап исследования		
	2	3	4
Контрольная			
1	3107,29	3924,52	5669,94
2	4518,91	9394,59	7633,05
3	1015,27	4291,59	3543,04
4	2312,96	3601,07	5320,37
5	2339,88	8577,98	4587,65
6	1295,49	3327,37	5684,83
7	1756,33	2063,01	2389,69
Me (Q ₁ , Q ₃)	2312,96 (1525,91; 2723,59)	3924,52 (3462,22; 6434,79), p=0,01	5320,37 (4065,34; 5677,38), p=0,004
Основная			
1	1847,27	1122,63	1287,71
2	2555,83	1752,76	1983,15
3	2555,53	1710,56	3930,19
4	1842,26	2138,54	2424,77



Окончание табл. 3

Группа и номер обследованного пациента	Этап исследования		
5	1272,63	1972,16	3024,21
6	1046,95	1366,63	2094,26
7	1311,04	1192,24	2343,27
8	4908,17	1491,63	1734,04
9	1158,21	2420,76	4658,56
10	2761,85	1071,78	1353,7
11	2061,24	2520,15	1351,92
Me (Q ₁ , Q ₃)	1847,27 (1291,84; 2555,68)	1710,56 (1,279,44; 2055,35), p=0,27	2094,26 (1543,87; 2724,49), p=0,58
p*	0,7530	0,0003	0,0015

Примечание: p — статистически значимое отличие от 2-го этапа; p* — статистически значимое отличие между группами на этапах исследования.

этапе индукции анестезии и применением гипервентиляции перед интубацией трахеи. При этом межгрупповые различия были статистически незначимы на протяжении всего исследования.

Температура тела исследованных пациентов в течение анестезии статистически значимо снижалась к 4-му этапу в обеих группах — ОГ (p=0,017) и КГ (p < 0,001), оставаясь на нижней границе допустимых значений. Однако между группами на всех этапах исследования статистически значимых различий не было.

Плазменная концентрация фентанила в КГ была статистически значимо (p=0,0015) выше, за исключением исходного значения, на всем протяжении анестезии в сравнении с ОГ (табл. 3).

При этом в КГ концентрация анальгетика в плазме к концу анестезии динамично повышалась, достигая максимума на 4-м этапе — 5320,37 (4065,34; 5677,38) пкг (p=0,004), а в ОГ она была близка к исходному уровню — 2094,26 (1543,87; 2724,49) пкг (p=0,58).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают многочисленные сведения о целесообразности в протоколах обезболивания наряду с нефармакологическими методами использовать фармакологические, сочетая неопиоидные и опиоидные анальгетики для снижения таких неблагоприятных эффектов, как тошнота и рвота, угнетение дыхания, запоры, задержка мочи, толерантность или резистентность к опиоидам, гипералгезия, обусловленная опиоидами [14–17]. Схемы периоперационного обезболивания должны сводить к минимуму или полностью исключать использование опиоидов, когда это возможно [18]. Данные выполненного исследования указывают, что для проведения оперативного вмешательства возможно снижение дозы опиоидного анальгетика фентанила до 40%

на фоне применения неопиоидного нестероидного анальгетика центрального действия — нефопама. Поддержание интраоперационно плазменной концентрации фентанила в 2 нг/мл на фоне предварительно выполненной инфузии нефопама в дозе не более 0,3 мг/кг было сопоставимо по эффективности обезболивания с 5 нг/мл без нефопама. Эффективность и безопасность нефопама были оценены также в нескольких исследованиях для послеоперационной анальгезии [19, 20]. Недавний метаанализ показал, что внутривенная инфузия нефопама помогает снизить количество баллов послеоперационной боли, потребление опиоидов и побочных эффектов, связанных с опиоидами [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительная, за 20 минут до оперативного вмешательства, инфузия нефопама в дозе 0,3 мг/кг, но не более общей дозы 20 мг, обеспечивает эффективную анальгезию при плазменной концентрации фентанила 2 нг/мл и позволяет сократить его общую дозу на 40%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Absalom A.R., Struys M.M. Overview of Target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia. Academia Press. Belgium; 2005: 4–9; 45–49; 52.
2. Girard Ph., Chauvin M., Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2016; 43: 3–12.
3. Hannington-Kiff J.G. The need for analgesic cover after ENT surgery—comparison of nefopam and papaveretum. Anaesthesia. 1985; 40: 76–8.
4. Wilkinson P.A. A double-blind comparison of nefopam and placebo used as a premedication in children. Anaesthesia. 1984; 39: 815–9.

5. Баландин В.В., Горобец Е.С. Послеоперационное обезболивание нефопамом и нестероидными противовоспалительными препаратами у больных, оперированных по поводу опухолей области головы и шеи. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 1: 40–3.
6. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Павлов М.В. Применение анальгетика центрального действия нефопама для послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 2: 78–82.
7. Кузьмин В.В. Обезболивание нефопама гидрохлоридом после эстетических и пластических операций. *Уральский медицинский журнал*. 2013; 4: 107–11.
8. Кузьмин В.В. Послеоперационное обезболивание нефопама гидрохлоридом в пластической хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 2: 17–22.
9. Овечкин А.М. Роль и место нефопама (акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2011; 4(V): 5–12.
10. Полушин Ю.С., Вартанова И.В., Беженарь В.Ф. и др. Оценка эффективности сочетанного применения нефопама гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 6: 48–53.
11. Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генев П.Г. и др. Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 2: 32–7.
12. Хороненко В.Э., Петрова В.В., Стенина И.И. Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам в комплексном послеоперационном обезболивании онкохирургических вмешательств. *Онкология*. 2014; 3: 18–21.
13. Цыпин Л.Е., Лазарев В.В., Брызжева И.А. и др. Оценка анальгетического компонента при общей анестезии севофлураном и фентанилом у детей. *Детская больница*. 2011; 2(44): 35–9.
14. Kadado A., Slotkin S., Akiouamen N.O. et al. Total Knee Arthroplasty: Opioid-Free Analgesia in a Patient with Opioid-Induced Hyperalgesia: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2020; 10: e20.
15. Lavand'homme P., Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2017; 31: 487–98.
16. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(3): 79–94.
17. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. *Анестезия в педиатрии: Пособие для врачей*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013.
18. Soffin E.M., Wetmore D.S., Beckman J.D. et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: A retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019; 46: e8.
19. Oh C.S., Jung E., Lee S.J., Kim S.H. Effect of nefopam versus fentanyl — based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin*. 2015; 31: 1599–1607.
20. Zheng J., Han W., Han X.D. et al. Effect of naloxone on intravenous fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine*. 2016; 95: 5074.
21. Zhao T., Shen Z., Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(10): e0089.

REFERENCES

1. Absalom A.R., Struys M.M. *Overview of Target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia*. Academia Press. Belgium; 2005: 4–9; 45–49; 52.
2. Girard Ph., Chauvin M., Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016; 43: 3–12.
3. Hannington-Kiff J.G. The need for analgesic cover after ENT surgery-comparison of nefopam and papaveretum. *Anaesthesia*. 1985; 40: 76–8.
4. Wilkinson P.A. A double-blind comparison of nefopam and placebo used as a premedication in children. *Anaesthesia*. 1984; 39: 815–9.
5. Balandin V.V., Gorobets E.S. Postoperative analgesia with nefopam and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients operated on for head and neck tumors. *Anesthesiology and reanimatology*. 2014; 1: 40–3. (in Russian).
6. Eremenko A.A., Sorokina L.S., Pavlov M.V. The use of the centrally acting analgesic nefopam for postoperative pain relief in cardiac surgery patients. *Anesthesiology and reanimatology*. 2013; 2: 78–82. (in Russian).
7. Kuzmin V.V. Anesthesia of nefopam hydrochloride after aesthetic and plastic surgeries. *Ural Medical Journal*. 2013; 4: 107–11. (in Russian).
8. Kuzmin V.V. Postoperative anesthesia of nefopam hydrochloride in plastic surgery. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2013; 2: 17–22. (in Russian).
9. Ovechkin A.M. The role and place of nefopam (acupana®) in multimodal postoperative analgesia regimens (literature review). *Regional anesthesia and the treatment of acute pain*. 2011; 4(V): 5–12. (in Russian).
10. Polushin Yu.S., Vartanova I.V., Bezhenar V.F. i dr. Evaluation of the effectiveness of the combined use of nefopam hydrochloride and ketoprofen in the treatment of postoperative pain in patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 6: 48–53. (in Russian).
11. Timerbaev V.Kh., Smirnova O.V., Genov P.G. i dr. Evaluation of pain relief in patients using various schemes of multimodal analgesia after traumatic gynecological operations. *Anesthesiology and resuscitation*. 2014; 2: 32–7. (in Russian).
12. Khoronenko V.E., Petrova V.V., Stenina I.I. Non-opioid centrally acting analgesic nefopam in complex postoperative analgesia of oncosurgical interventions. *Oncology*. 2014; 3: 18–21. (in Russian).



13. Tsylin L.E., Lazarev V.V., Bryzheva I.A. Evaluation of the analgesic component in general anesthesia with sevoflurane and fentanyl in children. *J. Children Hospital.* 2011; 2(44): 35–9. (in Russian).
14. Kadado A., Slotkin S., Akiyamen N.O. i dr. Total Knee Arthroplasty: Opioid-Free Analgesia in a Patient with Opioid-Induced Hyperalgesia: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2020; 10: e20.
15. Lavand'homme P., Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017; 31: 487–98.
16. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Pre-operative preparation to anesthesia in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020; 17(3): 79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94. (in Russian).
17. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Gordeev V.I. Anesthesia in Pediatrics: A Handbook for Physicians. St. Petersburg: ELBI-SPb Publ.; 2013. (in Russian).
18. Soffin E.M., Wetmore D.S., Beckman J.D. i dr. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: A retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus.* 2019; 46: e8.
19. Oh C.S., Jung E., Lee S.J., Kim S.H. Effect of nefopam versus fentanyl — based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2015; 31: 1599–1607.
20. Zheng J., Han W., Han X.D. i dr. Effect of naloxone on intravenous fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine.* 2016; 95: 5074.
21. Zhao T., Shen Z., Sheng S. The efficacy and safety of nefopam for pain relief during laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97(10): e0089.

УДК 616-053.36-056.5+575.22+616-073.175+572.512.1+616-053.32-008.9
DOI: 10.56871/RBR.2022.10.81.005

АССОЦИИРОВАННОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА С НОСИТЕЛЬСТВОМ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АДВЕРСИВНОМУ ТЕЧЕНИЮ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ

© Виталий Васильевич Викторов, Петр Иванович Миронов,
Рамиля Заитовна Богданова, Назир Насильевич Мингазов

Башкирский государственный медицинский университет. 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Контактная информация: Петр Иванович Миронов — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Значимость особенностей генотипа в исходах тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с экстремально низкой массой тела пока не ясна. **Целью** исследования являлась оценка взаимосвязи выживаемости с носительством некоторых генов предрасположенности к адверсивному течению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). **Методы.** Дизайн — контролируемое, проспективное, нерандомизированное, одноцентровое исследование. Критерии включения: новорожденные с ЭНМТ менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее, ИВЛ более 3 суток. Критерии исключения: множественные пороки развития, гестационный возраст менее 26 недель, гибель в первые 48 часов жизни. В разработку включено 88 пациентов. Исследовался полиморфизм генов белка сурфактанта В (*SFTPB* 1580 C>T), интерлейкина-1 β (*IL1B* 3953 C>T), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* полиморфизм интрона 2 IL-1RN), интерлейкина-10 (*IL10* 627 C>A), фактора некроза опухоли (*TNF- α* 308 G>A), гена протромбина (*F2-20210* G>A), гена 5-го фактора свертывания (Лейдена) (*F5-1691* G>A), гена проконвертина (*F7-10976* G>A), гена фактора Хагемана (*F13*), гена фибриногена В (*FGB* 455), гена интегрина-альфа тромбоцитов (*ITGA2* 807 C>T), гена бета-субъединицы фибриногена тромбоцитов (*ITGB3-1565* T>C), гена ингибитора активации плазминогена 1-го типа (*PAI-1* 675). **Результаты.** Полученные данные указывают на отсутствие взаимосвязи между распределением аллелей и генотипов исследуемых генов и выживаемостью пациентов. **Заключение.** Носительство изученных генов предрасположенности к развитию респираторного дистресс-синдрома новорожденных, инфекционных осложнений и тромбофилии у новорожденных с ЭНМТ не ассоциировано с их выживаемостью в неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденные; экстремально низкая масса тела; генотип; выживаемость.

THE ASSOCIATION OF SURVIVAL OF NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT WITH THE CARRIAGE OF GENES PREDISPOSITION TO THE INVERSE COURSE OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF NEWBORNS

© Vitaliy V. Victorov, Peter I. Mironov, Ramilya Z. Bogdanova, Nazir N. Mingazov

Bashkir State Medical University. 450008, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3

Contact information: Peter I. Mironov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of IDPO. E-mail: mironovpi@mail.ru

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The significance of genotype features in the outcomes of severe respiratory failure in newborns with extremely low body weight (ELBW) is not yet clear. The aim of the study was to assess the relationship of survival with the carrier of certain genes of predisposition to the reversible course of respiratory distress syndrome in newborns with ELBW.



Methods. Design — controlled, prospective, non-randomized, single-center research. Inclusion criteria: newborns with ENMT less than 1000 g and gestational age of 28 or less weeks, ventilator for more than 3 days. Exclusion criteria: multiple malformations, gestational age less than 26 weeks, death in the first 48 hours of life. 88 patients were included in the development. Polymorphism of genes of surfactant B protein (*SFTPB* 1580 C>T), interleukin-1 β (*IL1B* 3953 C>T), IL-1 receptor antagonist (*VNTR* polymorphism of intron 2 *IL1RN*), interleukin-10 (*IL10* 627 C>A), tumor necrosis factor (*TNF- α* 308 G>A), prothrombin gene (*F2-20210* G>A), coagulation factor 5 (Leiden) gene (*F5-1691* G>A), proconvertin gene (*F7-10976* G>A), Hageman factor gene (*F13*), fibrinogen B gene (*FGB* 455), platelet integrin-alpha gene (*ITGA2* 807 C>T), platelet fibrinogen subunit beta gene (*ITGB3-1565* T>C), a type 1 plasminogen activation inhibitor gene (*PAI-1* 675). **Results.** The data obtained indicate that there is no relationship between the distribution of alleles and genotypes of the studied genes and the survival of patients. **Conclusion.** The carriage of the studied genes of predisposition to the development of respiratory distress syndrome of newborns, infectious complications and thrombophilia in newborns with ELBW is not associated with their survival in the neonatal period.

Key words: newborns; extremely low body weight; genotype; survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что крайне недоношенные младенцы имеют повышенный риск смертности и заболеваемости по сравнению с доношенными новорожденными [7, 10, 11]. Наиболее частым и тяжелым патологическим состоянием у новорожденных с экстремально низкой массой тела является респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) [1, 3]. Известно, что респираторный дистресс-синдром новорожденных обусловлен как морфофункциональной незрелостью организма, так и первичным дефицитом сурфактанта [10]. Причем повышенный риск глубокого невынашивания беременности и, соответственно, развития РДСН в настоящее время прочно ассоциирован с носительством генов предрасположенности к тромбофилии [15]. Современное понимание причин дыхательных расстройств недоношенных предполагает чрезвычайную важность изучения генетических предикторов как развития, так и течения РДСН. В настоящее время общеизвестна взаимосвязь полиморфизма генов белка В сурфактанта (*SFTPB*) и лимфотоксина- α (*LTA*) с реализацией РДСН [2, 8, 12, 15]. При оценке склонности к инфекционным осложнениям у новорожденных с РДСН учитывается носительство полиморфных вариантов генов рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа [4, 6]. Таким образом, результаты все большего числа исследований свидетельствуют о том, что траектория течения РДСН может быть обусловлена разными вариантами генотипа индивидуума. Кроме того, изучение генетических предикторов неблагоприятного исхода тяжелой дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных может способствовать более персонализированному подходу к лечению этих пациентов.

Однако преобладающее число публикаций данной направленности выполнено на новорожденных массой тела более 999 г [9]. Значимость мутаций многих вышеперечисленных генов в исходах тяжелой дыхательной недостаточности

у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) пока не ясна [9].

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи выживаемости с носительством некоторых генов предрасположенности к адверсивному течению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с ЭНМТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования — контролируемое, проспективное, нерандомизированное, одноцентровое.

Критерии соответствия. Критерии включения: новорожденные с ЭНМТ менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее, ИВЛ более 3 суток. Критерии исключения: множественные пороки развития, гестационный возраст менее 26 недель, гибель в первые 48 часов жизни. В разработку включено 88 пациентов с массой тела от 770 до 990 г. Погибло 12 детей. Конечная точка — уровень летальности.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе неонатальных отделений реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 17 г. Уфы и Республиканского перинатального центра Республики Башкортостан, г. Уфа.

Продолжительность исследования. Группа пациентов была сформирована в период с 01.03.2018 по 26.12.2018 г.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (протокол № 7 от 20.02.2018 г.).

Описание медицинского вмешательства. В исследовании оценивались исходы лечения новорожденных с экстремально низкой массой тела в зависимости от носительства мутантных генов: белка сурфактанта В (*SFTPB* 4 экзон 1580 C>T), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* интрона 2 *IL1RN*), интерлейкина-10 (*IL-10* 627 C>A), фактора некроза опухоли (*TNF- α* 308 G>A). Изучался полиморфизм гена протромбина (*F2-20210* G>A), гена 5-го фактора свертыва-

ния (Лейдена) (*F5-1691 G>A*), гена проконвертина (*F7-10976 G>A*), гена фактора Хагемана (*F13*), гена фибриногена В (*FGB-455*), гена интегрин-альфа тромбоцитов (*ITGA2 807 C>T*), гена бета-субъединицы фибриногена тромбоцитов (*ITGB3-1565 T>C*), гена ингибитора активации плазминогена 1-го типа (*PAI-1 675*).

Основной исход исследования: летальность в 28-дневный срок.

Генетические исследования. Молекулярно-генетические методы исследования (анализ полиморфизма ДНК) осуществлялся на базе лаборатории ПЦР-анализа кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета (зав. кафедрой проф. Э.К. Хуснутдинова). Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови исследуемых новорожденных. Для молекулярно-генетического исследования в момент госпитализации осуществляли забор цельной венозной крови в количестве 1 мл в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направлялись в лабораторию.

Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовалось при помощи флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Критерием качества ДНК было отношение поглощения при длинах волн 260 и 280 нм, лежащее в диапазоне значений 1,8–2,0. Необходимое суммарное количество ДНК для исследования составляло 500 нг. ДНК необходимого качества и количества была получена для всех субъектов исследования.

Аmplификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ Синтол, Россия. Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Дизайн набора праймеров и подбор рестриктазы проводили с помощью пакетов программ Vector NTI, Primer3 Plus и Primer Select.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использова-

нием статистической программы Statistica 6.0 v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные, представленные в виде медианы и квартилей, были оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, категоризованные переменные — с помощью χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки. Критериям включения и исключения соответствовало 88 новорожденных с экстремально низкой массой тела (от 670 до 990 г, в среднем $812,3 \pm 47,1$ г). У всех исследуемых пациентов имелась симптоматика РДСН. Группу сравнения составили 76 выживших детей, основную группу — 12 погибших пациентов. Причина смерти — тяжелое течение РДСН. Клиническая и демографическая характеристика сравниваемых групп больных представлена в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что обе группы пациентов были сопоставимы по анализируемым параметрам.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ МУТАЦИЙ

В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма аллелей генов белка сурфактанта В (*SFTPB*) среди исследуемых нами детей.

Данные таблицы 2 показывают, что аллели С и Т гена *SFTPB* встречались у исследуемых детей примерно с одинаковой частотой. Таким образом, аллели локуса 1580 C>T 4 экзона гена *SFTPB* не ассоциированы с повышенной летальностью новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Затем нами был осуществлен анализ полиморфизма генов рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-10 (табл. 3) и фактора некроза опухоли альфа (табл. 4).

Исходя из данных таблицы 3, нами не выявлено ассоциированности носительства какого-либо генотипа или аллелей

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики исследуемых детей

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the studied children

Параметры	Выжившие, n=76	Погибшие, n=12
Масса тела при рождении, г	922 (740–960)	840 (740–900)
Гестационный возраст, недель	27 (26–28)	27 (26–28)
Мальчиков, абс., %	33 (43,4%)	5 (41,6%)
Девочек, абс., %	43 (56,6%)	37 (58,4%)
РДСН, абс., %	76 (100%)	12 (100%)
ИВЛ, абс., %	76 (100%)	12 (100%)

Примечание: различия в группах достоверны, $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни — непрерывные переменные, критерий χ^2 — категоризованные переменные).



Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена *SFTPB* в сравниваемых группах новорожденных

Table 2

Distribution of genotypes and alleles of the *SFTPB* gene in the compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		χ^2	p
		n %					
SFTPB 580 C>T	Генотип ТТ	5	41,6%	20	26,3%	0,319	>0,05
	Генотип СТ	6	50,0%	37	48,7%	0,229	>0,05
	Генотип СС	1	8,4%	19	25,0%	0,714	>0,05
	Аллель Т	16	66,6%	77	50,7%	0,421	>0,05
	Аллель С	8	33,4%	75	49,3%	0,347	>0,05

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей генов *VNTR* и *IL-10 627 C>A* в сравниваемых группах новорожденных

Table 3

Distribution of genotypes and alleles of *VNTR* and *IL-10 627 C>A* genes in the compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		p	χ^2
		n %					
IL-10 627 C>A	Генотип АА	1	8,4%	13	17,1%	>0,05	0,290
	Генотип СА	6	50,0%	34	44,7%	>0,05	
	Генотип СС	5	41,6%	29	38,1%	>0,05	
	Аллель А	8	33,3%	60	39,5%	>0,05	1,096
	Аллель С	16	66,7%	92	60,5%	>0,05	
VNTR IL-1RN	Генотип А1А1	6	50,0%	39	51,3%	>0,05	0,166
	Генотип А1А2	3	25,0%	31	40,8%	>0,05	
	Генотип А1А3	0	0	1	1,3%	>0,05	
	Генотип А2А2	1	8,3%	3	4,0%	>0,05	
	Генотип А2А3	1	8,3%	1	1,3%	>0,05	
	Генотип А3А3	1	8,3%	1	1,3%	>0,05	
	Аллель А1	15	62,5%	110	72,4%	>0,05	0,179
	Аллель А2	6	25,0%	38	25,0%	>0,05	
	Аллель А3	3	12,5%	4	22,6%	>0,05	

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов гена *TNF- α* в сравниваемых группах новорожденных

Table 4

Distribution of alleles and genotypes of *TNF- α* gene in compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		p	χ_2
		n %					
TNF- α 308 G>A	Генотип АА	1	8,4%	2	2,6%	>0,05	0,130
	Генотип АG	2	16,8%	24	31,6%	>0,05	
	Генотип GG	9	74,8%	50	65,8%	>0,05	
	Аллель А	4	16,7%	28	18,4%	>0,05	0,05
	Аллель G	20	83,3%	124	81,6%	>0,05	

Таблица 5

Распределение аллелей генов предрасположенности к тромбофилии у исследуемых детей

Table 5

Distribution of alleles of genes predisposing to thrombophilia in the studied children

Аллели генов	Выжившие, n=76	Погибшие, n=12	χ^2	p
Аллель А гена <i>F2-20210 G>A</i>	1 (1,4%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F2-20210 G>A</i>	75 (98,6%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель А гена <i>F5-1691 G>A</i>	1(1,4%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F5-1691 G>A</i>	75(98,6%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель А гена <i>F7-10976 G>A</i>	3 (4,0%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F7-10976 G>A</i>	73 (96,0%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель G гена <i>F13</i>	44 (57,9%)	7 (58,3%)	0,689	>0,05
Аллель Т гена <i>F13</i>	32 (42,1%)	5 (42,7%)	0,130	>0,05
Аллель G гена <i>FGB-455</i>	58 (76,3%)	9 (75,0%)	0,119	>0,05
Аллель А гена <i>FGB-455</i>	18 (23,7%)	3 (25,0%)	0,126	>0,05
Аллель С гена <i>ITGA2-807 C>T</i>	41 (53,9%)	7(58,3%)	0,176	>0,05
Аллель Т гена <i>ITGA2-807 C>T</i>	35 (46,1%)	5 (42,7%)	0,163	>0,05
Аллель Т гена <i>ITGB3-1565 T>C</i>	68 (89,5%)	10 (83,3%)	0,689	>0,05
Аллель С гена <i>ITGB3 1565 T>C</i>	8 (10,5%)	2 (16,7%)	0,137	>0,05
Аллель 4G гена <i>RAI-1 675</i>	42 (55,3%)	6 (50,0%)	0,680	>0,05
Аллель 5G гена <i>RAI-1 675</i>	34 (44,7%)	6(50,0%)	0,170	>0,05

генов антагониста рецепторов интерлейкина-1 и интерлейкина-10 с летальностью у исследуемых нами больных.

Данные таблицы 4 свидетельствуют об отсутствии сопряженности выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли -308G>A *TNF- α* .

При изучении распределения генов предрасположенности к тромбофилии у исследованных нами детей мутация по 1 гену была выявлена у 31 пациента, по 2 генам у 5, по 3 генам — у 6 пациентов, по 4 генам — у 3 пациентов, по 5 генам — у 1 пациента. Наиболее часто отмечался полиморфизм по генам *F13* (18 пациентов, аллель G — 60%, мутантный аллель Т — 40%), *ITGA2-807 C>T* (24 пациента, аллель G — 58%, мутантная аллель Т — 42%), *PAI-1 675* (48 пациентов аллель 5G — 45%, мутантная аллель 4G — 55%). Анализ распределения аллелей показал, что только частота встречаемости аллеля 4G гена *PAI-1 675* статистически значимо превышала распространенность «дикой» аллели 5G ($\chi^2=5,01$, $p=0,01$). Содержание мутантных аллелей генов *F13*, *ITGA2-807 C>T*, *PAI-1 675* у исследуемых нами детей соответствовало их популяционным значениям.

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей генов предрасположенности к тромбофилии у выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела представлен в таблице 5.

Представленные в таблице 5 данные указывают на то, что отсутствует связь между распределением аллелей како-

го-либо из генов предрасположенности к тромбофилии и выживаемостью исследуемых пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В рамках нашего исследования была изучена ассоцированность выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела с полиморфизмом белка сурфактанта В (*SFTPB 1580C>T*), интерлейкина-1 β (*IL1B 3953 C>T*), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* полиморфизм интрона 2 *IL-1RN*), интерлейкина-10 (*IL-10 627 C>A*), фактора некроза опухоли (*TNF- α 308 G>A*) и генов предрасположенности к тромбофилии. Полученные нами данные позволяют заключить, что носительство мутантных генов предрасположенности к тромбофилии, развитие инфекции и формирование РДСН не ассоциировано с летальностью в неонатальном периоде у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Интерпретация результатов исследования

Результаты нашей работы позволяют предполагать, что для новорожденных с экстремально низкой массой тела значение некоторых известных генетических факторов предрасположенности к в развитию РДСН и прогрессированию про-

явлений дыхательной недостаточности, вероятно, не играют значимой роли в их выживаемости.

Представленные нами данные согласуются с заключениями P. Varga и соавт. [13] о том, что наиболее существенный вклад в снижение летальности у новорожденных с экстремально низкой массой тела в настоящее время может внести внедрение обоснованных протоколов посиндромной интенсивной терапии. При этом необходимо помнить, что очень важная проблема интенсивной терапии в неонатологии — выявление лиц, которые могут быть респондерами для определенного типа лечебного вмешательства. В настоящее время основные усилия персонализированной медицины ориентированы на обладающее максимальным потенциалом для будущих исследований тестирование вариантов одного и того же гена (генетический полиморфизм) или комплекса генов, а также на их ассоциированности с модуляцией течения заболеваний и характером ответа на лечение [6, 12]. Несмотря на возможные задержки и проблемы, генетические исследования, вероятно, будут расширяться и диверсифицироваться, определяя новые стимулы для развития индивидуализированных терапевтических процедур нового поколения.

Кроме того, вполне возможно, что имеется взаимосвязь с носительством какого-либо из этих генов с ранней заболеваемостью ишемической болезнью сердца в зрелом возрасте, на что указывает недавняя работа С. Crump и соавт. [5], либо с другой патологией, развивающейся в позднем постнатальном периоде.

Полученные нами данные также свидетельствуют о необходимости продолжения поисков биомаркеров, ассоциированных с выживаемостью у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Ограничения исследования

К числу основных недостатков нашей работы относится тот факт, что в исследование были включены только пациенты, проживающие на момент госпитализации на территории одного региона Российской Федерации, и отсутствие рандомизации. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки, что требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой популяции больных.

Следует также отметить, что в настоящее время неясно, какие из генетических маркеров адверсивного течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных могут быть достаточно информативными для оценки выживаемости пациентов. Кроме того, при исследовании детей на носительство генов предрасположенности к тромбофилии нами не выявлено ни одного больного с высоким риском тромбозов (гомозиготная мутация фактора Лейдена, гомозиготная мутация протромбина G20210A и гетерозиготная комбинация этих генов) [14].

Нами не проведен также многофакторный анализ с поправкой на обнаруженные ассоциации генов с учетом носительства полиморфных вариантов других генов и средовых факторов, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство изучаемых генов предрасположенности к развитию респираторного дистресс-синдрома новорожденных, инфекционных осложнений РДСН и тромбофилии у новорожденных с экстремально низкой массой тела не ассоциировано с их выживаемостью в неонатальном периоде.

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Financing source. Not specified.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interests. Not declared.

Вклад авторов: В.В. Викторов, П.И. Миронов — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание статьи; Р.З. Богданова — обработка материала, анализ литературы, Н.Н. Мингазов — написание и редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Паршин Е.В. Критерии тяжести поражения легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (1): 52–7.
2. Богданова Р.З., Цыденжапов Е.Ц., Фатыхова А.И. и др. Генетические маркеры предрасположенности к инфекционным заболеваниям у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2009, (1): 46–9.
3. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С. и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. Том 2. Издание 2-е, переработанное и дополненное. СПб.; 2019.
4. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2019; 11: 175–85. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.175-185>
5. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019; 173(8): 736–43. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.1327
6. Esposito S., Zampiero A., Pagni L. et al. Genetic Polymorphisms and Sepsis in Premature Neonates. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e101248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101248>
7. Fellman V., Hellström-Westas L., Norman M. et al; EXPRESS Group: One-year survival of extremely preterm infants after ac-

- tive perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301(21): 2225–33. DOI:10.1001/jama.2009.771
8. Hallman M., Haataja R. Genetic basis of respiratory distress syndrome *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12(1): 2670–82. DOI: 10.2741/2263
 9. Hallman M., Haapalainen A., Huusko J. M. et al Spontaneous premature birth as a target of genomic research. *Pediatric Research*. 2019; 85: 422–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0180-z>
 10. Marlow N., Bennett C., Draper E.S. et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F181–F188. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305555
 11. Serenius F., Sjörs G., Blennow M. et al. EXPRESS study group: EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014; 103(1): 27–37 DOI: 10.1111/apa.12421, PMID: 24053771
 12. Sheikh I. A., Ahmad E., Jamal M.S., Rehan M. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics*. 2016; 17(Suppl 9): 759, 39–50. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3089-0>
 13. Vargaa P., Berecza B., Gasparicsa Á. et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211(1): 134–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.051>.
 14. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol*. 2015; 169(3): 324–32. DOI: 10.1111/bjh.13301.
 15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(12): 1156–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>
- Izdaniye 2-ye, pererabotannoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian).
4. Nikitina I.V., Donnikov A.Ye., Krog-Yyensen O.A. i dr. Geneticheskiye polimorfizmy u detey, assotsirovannyye s razvitiyem vrozhdennykh infektsiy [Genetic polymorphisms in children associated with the development of congenital infections]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 11: 175–85. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.175-185>. (in Russian).
 5. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019; 173(8): 736–43. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
 6. Esposito S., Zampiero A., Pugni L. et al. Genetic Polymorphisms and Sepsis in Premature Neonates. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e101248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101248>.
 7. Fellman V., Hellström-Westas L., Norman M. et al; EXPRESS Group: One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301(21): 2225–33. DOI:10.1001/jama.2009.771.
 8. Hallman M., Haataja R. Genetic basis of respiratory distress syndrome *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12(1): 2670–82. DOI: 10.2741/2263.
 9. Hallman M., Haapalainen A., Huusko J. M. et al. Spontaneous premature birth as a target of genomic research. *Pediatric Research*. 2019; 85: 422–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0180-z>.
 10. Marlow N., Bennett C., Draper E.S. et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F181–F188. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305555.
 11. Serenius F., Sjörs G., Blennow M. et al. EXPRESS study group: EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014; 103(1): 27–37 DOI: 10.1111/apa.12421, PMID: 24053771.
 12. Sheikh I. A., Ahmad E., Jamal M.S., Rehan M. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics*. 2016; 17(Suppl 9): 759, 39–50. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3089-0>.
 13. Vargaa P., Berecza B., Gasparicsa Á. et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211(1): 134–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.051>.
 14. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol*. 2015; 169(3): 324–32. DOI: 10.1111/bjh.13301.
 15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(12): 1156–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Blinov S.A., Pshenishnov K.V., Parshin Ye.V. Kriterii tyazhesti porazheniya legkikh u novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom [Criteria for the severity of lung injury in newborns with respiratory distress syndrome]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; (1): 52–7. (in Russian).
2. Bogdanova R.Z., Tsydenzhapov Ye.Ts., Fatykhova A.I. i dr. Geneticheskiye markery predraspolozhennosti k infektsionnym zabolovaniyam u novorozhdennykh s respiratornym istress-sindromom [Genetic markers of predisposition to infectious diseases in newborns with respiratory stress syndrome]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009, (1): 46–9. (in Russian).
3. Ivanov D.O., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Rukovodstvo po perinatologii [Guide to perinatology]. V dvukh tomakh. Tom 2.



УДК 616.831-006+577.25+616.4-092+616-089.168.1+616-053.81-89-083.98
DOI: 10.56871/RBR.2022.23.39.006

НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА ОПЕРАЦИОННУЮ ТРАВМУ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© Любовь Марковна Ценципер, Анатолий Николаевич Кондратьев

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Контактная информация: Любовь Марковна Ценципер — д.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: lmt1971@yandex.ru ORCID ID 0000-0001-7527-7707

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Достижения современной нейроонкологии и нейроанестезиологии позволили нейрохирургам оперировать прежде труднодоступные опухоли. Это, с одной стороны, улучшило результаты лечения, с другой — привело к увеличению частоты осложненных течений послеоперационного периода. **Цель исследования:** выявление основных нейрогуморальных изменений при осложненном течении послеоперационного периода у нейроонкологических пациентов. **Материал и методы.** В исследование включено 49 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет. В 1-ю группу (n=12) вошли больные с благоприятным исходом, во 2-ю (n=13) — с неблагоприятным исходом. 3-я — группа сравнения (неосложненный интра- и послеоперационный периоды) (n=24). Проводились клинические, инструментальные, лабораторные исследования, в том числе гормонального статуса, воспалительного ответа. **Результаты.** Во всех группах выявлялось повышение уровней цитокинов относительно нормальных значений ($p < 0,01$). Со стороны нейроэндокринной системы во всех группах выявлялся стрессорный ответ, наблюдались развитие водно-электролитных нарушений, инфекционных и трофических осложнений (кроме группы сравнения), повышенный катаболизм; органная недостаточность, гиперферментемия; симпатическая гиперактивность. **Заключение.** Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о развитии у больных выраженного нейрогуморального ответа на тяжелое повреждение головного мозга. Этот ответ развивался со стороны нейроэндокринной, нейроиммунной, вегетативной нервной систем, на межклеточном и органном уровнях. Нейровегетативная стабилизация не подавляла функцию эндокринной и иммунной системы, а оказывала стресс-лимитирующее действие, способствовала сопряженности гуморальных систем.

Ключевые слова: опухоль головного мозга; нейровоспаление; нейроэндокринный ответ; послеоперационный период; нейровегетативная стабилизация.

NEUROHUMORAL RESPONSE TO SURGICAL TRAUMA IN POST BRAIN TUMOR NEUROSURGERY PATIENTS

© Lyubov' M. Tsentsiper, Anatoliy N. Kondratiev

Neurosurgery Research Institute (RNSRI) named after Prof. A.L. Polenov — Branch of the Almazov National Medical Research Center. 191014, Saint-Petersburg, Mayakovskaya str., 12

Contact information: Lyubov' M. Tsentsiper — Doctor of Medical Sciences, Anesthesiologist-Resuscitator.
E-mail: lmt1971@yandex.ru ORCID ID: 0000-0001-7527-7707

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Background. The achievements of modern neuro-oncology and neuroanesthesiology have allowed neurosurgeons to operate on previously inaccessible tumors. This, on the one hand, improved the results of treatment, on the other, led to an increase in the frequency of complicated postoperative course. **The aim of the study** was to identify the main neurohumoral changes in the complicated course of the postoperative period in neuro-oncological patients. **Material and methods.** The study included 49 patients aged 18 to 72 years. Group 1 (n=12) included patients

with a favorable outcome, group 2 (n=13) with an unfavorable outcome. Comparison group 3 (uncomplicated intra- and postoperative periods) (n=24). Clinical, instrumental, laboratory studies were conducted, including hormonal status, inflammatory response. **Results.** An increase in cytokine levels relative to normal values ($p < 0,01$) was detected in all groups. On the part of the neuroendocrine system, a stress response was detected in all groups, the development of water-electrolyte disorders, infectious and trophic complications (except for the comparison group), increased catabolism; organ failure, hyperfermentemia; sympathetic hyperactivity were observed. **Conclusion.** The data obtained as a result of the study indicate the development of a pronounced neurohumoral response to severe brain damage in patients. This response developed from the neuroendocrine, neuroimmune, autonomic nervous systems, at the intercellular and organ levels. Neurovegetative stabilization did not suppress the function of the endocrine and immune systems, but had a stress-limiting effect, contributed to the conjugation of humoral systems.

Key words: brain tumor; neuroinflammation; neuroendocrine response; postoperative period; neurovegetative stabilization.

Подготовка к оперативному вмешательству, операционная травма, послеоперационный период предъявляют повышенные требования к адаптационным системам организма. В особенности это относится к операциям на центральной нервной системе — высшем центре регуляции жизнедеятельности организма [1, 2, 7, 9, 13, 16].

Послеоперационный период у нейроонкологических пациентов может осложниться образованием гематом, развитием (нарастанием) отека головного мозга (ГМ), пневмоцефалией, ишемией и венозными инфарктами [4, 8, 9, 15, 16]. Повышение внутричерепного давления (ВЧД), нарушения ликвородинамики, дисгемические нарушения могут приводить к развитию вегетативной нестабильности, симпатической гиперактивности, водно-электролитным нарушениям (ВЭН), гипопитуитаризму или, при тяжелом поражении ствола головного мозга, к полной ареактивности [8, 15, 16].

Важную роль в патогенезе осложненного течения послеоперационного периода у нейроонкологических больных играет нейровоспаление. Нейровоспаление характерно как для первичных опухолей, которые возникают в головном мозге, так и для вторичных — метастазы в головной мозг из первичных экстракраниальных опухолей [10, 12]. Развитие ишемии является дополнительным фактором, запускающим или усугубляющим нейровоспаление. С первых часов гипоперфузии повышаются уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF, ИЛ-10 [3, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить основные нейрогуморальные изменения при осложненном течении послеоперационного периода у нейроонкологических пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 49 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, из них женщин — 23, мужчин — 26. Пациенты поступали в отделение реанимации после выполнения планового оперативного вмешательства по поводу опухоли супра- или субтенториальной локализации. Больные были разделены на 3 группы. Основные — 1-я и 2-я группы — пациенты с осложненным послеоперационным периодом (развитие

ишемии). В 1-ю группу (n=12) вошли больные с благоприятным исходом (более 50 баллов по шкале Карновского), во 2-ю (n=13) — с неблагоприятным исходом (смерть или глубокая инвалидизация — 50 баллов и менее по шкале Карновского): умершие (n=12) или глубоко инвалидизированные (n=1). Послеоперационные осложнения у больных 1-й и 2-й групп были связаны с дисгемическими нарушениями в стволе головного мозга. 3-я группа — группа сравнения (неосложненный интра- и послеоперационный периоды) (n=24). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Показаниями к проведению нейровегетативной стабилизации (НВС) (опиоидный анальгетик фентанил 0,5–1 мкг/кг в час, альфа-2 адреноагонист клонидин 0,2–0,5 мкг/кг в час, тиопентал натрия 2–4 мг/кг в час) являлись: развитие интраоперационных осложнений, отсутствие адекватного, гармоничного пробуждения.

Анестезиологическое пособие: вводный наркоз — пиперурионий 0,1 мг/кг или рокурний 0,6 мг/кг; пропופол 2 мг/кг; фентанил 3,5–5,97 мкг/кг (Mean \pm Std 4,76 \pm 0,56); клонидин 122,63 мкг/кг (Mean \pm Std 1,52 \pm 0,41); поддержание анестезии — пропופол 3–7 мг/кг в час (Mean \pm Std 4,46 \pm 0,88); фентанил 0,59–3,45 мкг/кг в час (Mean \pm Std 1,3 \pm 0,44); клонидин 0,18–0,81 мкг/кг в час (Mean \pm Std 0,4 \pm 0,15).

Использовались клинические данные: объективный осмотр, оценка по шкалам (комы Глазго (ШКГ), Карновского, Рамсей); данные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование НВС: индекс Кердо (ИК), балльная оценка выраженности пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА).

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп

Показатели	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=24)
Возраст, г	42 \pm 16	52 \pm 19	51 \pm 7
Мужчины	11	5	10
Женщины	1	8	14

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений и (M \pm m).

Мониторировались артериальное давление (АД): систолическое и диастолическое (мм рт.ст.) (непрямой метод), ЧСС (уд./мин), частота дыхания (ЧД), температура (Т °С) аксиллярная и ректальная.

Исследовались в плазме крови уровни: адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в утреннее и вечернее время (АКТГ-У, АКТГ-В, К-У, К-В), тиреотропного гормона (ТТГ), свободных трийодтиронина и тироксина (свТ₃) и (свТ₄), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), интерлейкинов (ИЛ): 1, 6, 8, 10, TNF- α , мозгового натрийуретического пептида по уровню NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, натрия (Na⁺), калия, альбумина, общего белка (ОБ), креатинина, мочевины, креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), истинной осмоляльности (Осм), лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина (PCT). В моче определяли суточную потерю натрия. Забор крови проводился в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сутки. В 3-й группе исследования проводились за сутки до операции, интраоперационно (после индукции и на этапе гемостаза), в 1-е послеоперационные сутки в 08.00. Исследования выполнялись на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000, биохимическом анализаторе Integra 400 plus, гематологическом анализаторе Micros 60, анализаторе электролитов AVL 9180.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических тестов Манна–Уитни и Манна–Кендалла, статистического теста Мак Немора. Анализ данных выполнялся с использованием специализированного приложения, основанного на «Accord.NET Machine Learning» библиотеке. Значение P менее 0,05 означает статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные исходные показатели были сопоставимы между группами и не имели достоверных различий.

Водно-электролитные нарушения. В 1-й и 2-й группах регистрировалось развитие ВЭН, таких как центральный несахарный диабет (НД) (во всех наблюдениях носил транзиторный характер) и синдром церебральной потери соли (СЦПС), в группе сравнения ВЭН не было. В 1-й группе наблюдалось развитие только центрального НД, в то время как у больных 2-й группы наблюдались оба варианта ВЭН. Частота развития ВЭН была выше во 2-й группе. Относительная частота эпизодов СЦПС была выше во 2-й группе, чем в 1-й (8,3 и 30,7% соответственно; $p < 0,05$). Существенных отклонений уровней электролитов крови и мочи от нормы не отмечалось. Уровень NT-proBNP превышал норму в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,01$) группах. Уровень NT-proBNP у больных 2-й группы ($p < 0,01$) был выше, чем у 1-й.

Воспалительный ответ. У пациентов 1-й и 2-й групп после прекращения НВС развивались инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит, сепсис. Количество инфекционных осложнений нарастало в динамике в обеих группах. У пациентов 1-й и 2-й групп в период проведения НВС и в 3-й группе в

течение всего периода наблюдения уровни PCT во всех пробах были $\leq 0,5$ нг/мл. В период после прекращения НВС PCT поднимался выше 0,5 нг/мл хотя бы один раз у 8 пациентов 1-й группы (67%) и у 9 больных 2-й группы (69%). Системный воспалительный ответ развивался у всех пациентов. У больных 3-й группы в послеоперационном периоде уровни лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8 превышали нормальные значения ($p < 0,01$). В послеоперационном периоде уровни ИЛ-6 в 3-й группе были выше, чем в период проведения НВС в 1-й группе ($p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что НВС ограничивала развитие нейровоспалительной реакции, так как уровни цитокинов у больных с осложненным течением послеоперационного периода были ниже или такими же, как у пациентов с неосложненным течением. У пациентов 1-й группы в динамике отмечалось снижение СРБ ($p < 0,05$), нарастание ИЛ-6 ($p < 0,01$). У больных 2-й группы относительно 1-й выявлялись более высокие уровни СРБ (с нарастанием в динамике), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF- α ($p < 0,01$).

Нейрогормональные изменения. Во всех группах в период проведения НВС (1-й период) Адсист было ниже, чем после ее прекращения (2-й период) ($p < 0,01$). Уровни глюкозы у пациентов 2-й группы в 1-м периоде превышали нормальные значения ($p < 0,01$), во 2-м периоде в этой группе отмечалось снижение гликемии ($p < 0,01$). В 3-й группе в послеоперационном периоде уровень глюкозы превышал исходный ($p < 0,05$). Показатели АКТГ-У во всех группах не превышали норму ($p < 0,01$). Уровни АКТГ-У во 2-м периоде были выше у пациентов 2-й группы относительно 1-й и 3-й групп ($p < 0,01$). АКТГ-У в динамике снижался в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$), а во 2-й группе — нарастал ($p < 0,05$). Уровни АКТГ-В не превышали нормы в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$). Во 2-й группе АКТГ-В был выше, относительно 1-й в течение обоих периодов наблюдения ($p < 0,01$). В 1-м периоде в 1-й и 2-й группах АКТГ-В был ниже, чем во 2-м. Уровни К-У превышали нормальные значения только в 3-й группе в послеоперационном периоде. Уровни К-У во 2-м периоде были ниже во 2-й группе в сравнении с 1-й и 3-й ($p < 0,01$), периодически приближаясь к нормально низким значениям. Уровни К-В не выходили за пределы нормы в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). В 1-й группе уровни К-В были ниже в 1-м периоде по сравнению со 2-м ($p < 0,01$). Соотношения К-У/К-В были нарушены в 1-й группе в период после прекращения НВС, а во 2-й группе — в течение всего периода наблюдения. Выявлены достоверные корреляции между уровнями К-У и провоспалительных цитокинов.

СвТ₃ был ниже нормы во 2-й группе ($p < 0,01$). Уровни свТ₄ оставались нормально стабильными во всех группах в течение всего периода наблюдения. Проводился анализ корреляций между изучаемыми показателями.

Уровни СТГ были достоверно выше у больных 2-й группы, относительно 1-й и 3-й ($p < 0,01$), причем в периоде после прекращения НВС выше, чем во время ее проведения ($p < 0,01$). Уровни СТГ также повышались в период после прекращения НВС в 3-й группе ($p < 0,01$), а в 1-й группе — снижались ($p < 0,01$). Во всех наблюдениях ПРЛ оставался в пределах

нормальных значений. У пациентов 1-й группы он был выше, чем у больных 2-й группы ($p < 0,01$).

У пациентов 3-й группы интраоперационно развивалась выраженная парасимпатикотония. У них определялась существенная разница в показателях гемодинамики (АДсист, ЧСС) между интра- и послеоперационными периодами ($p < 0,01$). Уровни ПСГА, ИК у пациентов 1-й, 2-й групп в течение всего периода наблюдения и в послеоперационном периоде в 3-й группе указывали на развитие симпатотонии. ИК в период после прекращения НВС был ниже в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,01$). Для оценки выраженности катаболического синдрома мы использовали как клинические показатели, так и лабораторные данные. Уровни КК превышали норму в период проведения НВС в 1-й и 2-й группах и в послеоперационном периоде в 3-й группе ($p < 0,01$). В динамике уровни КК снижались в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$), в 3-й группе прослеживалось ее нарастание ($p < 0,01$). В период проведения НВС уровень общего белка был ниже во 2-й группе, чем в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$). В динамике уровень белка нарастал в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$). Уровень альбумина у пациентов 2-й группы был ниже, чем в 1-й группе, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$). В период после прекращения НВС уровень ЛДГ существенно нарастал у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$) и был выше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,01$). У пациентов 1-й группы количество корреляций между исследуемыми показателями было выше, чем во 2-й группе. Катаболические процессы в период проведения НВС были выражены значительно меньше, чем после ее прекращения, что подтверждалось и клиническими данными. Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют о меньшей частоте развития осложнений, связанных с катаболическим синдромом у пациентов 1-й группы в сравнении со 2-й ($p < 0,05$).

Прогностическая ценность исследуемых показателей.

При повышении уровня NTpro-BNP более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения до нормальных показателей в динамике

отмечался неблагоприятный исход заболевания ($p < 0,01$), что могло быть связано с выраженным воспалением и ишемией [11].

Вероятность неблагоприятного исхода была выше, если медианные значения ИЛ-10 были меньше 8,5 пг/мл (вероятность ошибки <4%).

При оценке вероятности неблагоприятного исхода в зависимости от продолжительности НВС было выявлено, что она тем выше, чем дольше (5 суток и более) продолжительность НВС (вероятность ошибки <2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая нейрогуморальный ответ на операционную травму у нейроонкологических больных необходимо учитывать тот факт, что у этих пациентов изначально (до операции) существуют патологические изменения: повышение ВЧД; собственная сосудистая сеть опухоли, объемное воздействие опухоли на ствольные структуры [4, 6, 8]. За счет медленного роста опухоли мозговой кровотоки, ликвородинамика успевают несколько адаптироваться к новым условиям, однако это равновесие является крайне неустойчивым. Мы вправе ожидать, что у пациентов уже существует некий гуморальный ответ на развитие вышеописанных изменений.

Возникшее у наших больных ВЭН можно рассматривать как «симптомы на отдалении», так как непосредственного воздействия на дно III желудочка во время операций не проводилось. Развитие этих синдромов скорее всего обусловлено перестройками кровообращения и ликвородинамики. Транзиторный характер НД во всех наблюдениях подтверждает это предположение. Интенсивность воспалительного ответа закономерно отражает тяжесть послеоперационного течения и его фазность. Менее выраженный ответ на операционную травму со стороны ИЛ-6 и СРБ в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й можно связать с влиянием НВС на интенсивность воспалительного ответа.

Снижение в динамике АКТГ-У у пациентов 1-й группы свидетельствует об адекватно проведенной защите мозга, в то время как у больных 2-й группы, вероятно, на фоне развития вторичных осложнений наблюдается противоположная динамика. О нарушении циркадности ритмов выработки гормонов можно судить по изменению соотношения утренних и вечерних проб кортизола. Это может быть косвенным признаком повышения активности ГНС. Со стороны тиреоидной системы существенных изменений и межгрупповых отличий выявлено не было. Изменения уровней СТГ и ПРЛ закономерно отражают динамику стрессорного ответа на операционную травму [13].

Наличие достоверных корреляций между уровнями кортизола и цитокинов свидетельствует о сохранности сопряженности нейровоспалительного и гуморального ответа в острой фазе повреждения. Существенно большее количество корреляций у пациентов в период проведения НВС по сравнению с периодом после ее прекращения у пациентов

Таблица 2

Абсолютные и относительные показатели трофических и органных нарушений и у пациентов 1, 2 и 3-й групп

Показатель	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=24)
Трофические нарушения кожи и слизистых оболочек	2 (16,7%)*	5 (38,5%)	0 [^] , 0
Органная недостаточность	4 (33,3%)*	11 (84,6%)	0 [^] , 0
Полиорганная недостаточность	0*	10 (76,9%)	0 0
Итого на 1 пациента	6 (0,5)*	26 (2)	0 [^] , 0

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 2-й группами больных; [^] — $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 3-й группами; 0 — $p < 0,05$ при сравнении между 2-й и 3-й группами.



1-й и 2-й групп может быть показателем того, что НВС способствует сохранению интегративных функций мозга и не препятствует реализации основных приспособительных ответов (нейровоспаление, стрессорная реакция).

Проведение НВС позволяло уменьшить выраженность симпатического ответа на повреждение в острейшем периоде, что подтверждается стабильными показателями ИК в течение всего периода наблюдения в 1-й и 2-й группах. Выраженность ПСГА в период проведения НВС была минимальна, в период после прекращения НВС симпатическая активность нарастала, существенно у пациентов 2-й группы. Выраженная интраоперационная/интранаркозная парасимпатикотония у пациентов 3-й группы объясняется симпатолитическим действием вводимого клонидина [14, 18].

О более выраженном повреждении мозга у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й свидетельствуют как клинические проявления, так и биохимические признаки, хотя ответ на повреждение со стороны ГНС, воспалительная реакция не имеют существенных различий. Наличие корреляций между основными показателями, такими как натрий и осмоляльность, глюкоза и инсулин, АКТГ и кортизол свидетельствуют о сохранности интегративных функций ствола мозга на всех этапах наблюдения у пациентов 1-й группы относительно 2-й.

Отсутствие корреляций между уровнями цитокинов и гемодинамической реакцией САС связано, как нам кажется, с воздействием вводимых препаратов (клонидин, тиопентал натрия, фентанил и др.), оказывающих вегетостабилизирующий эффект и ограничивающих активность САС, влияющих на сердечно-сосудистую систему [5, 6, 8].

Оптимальная продолжительность НВС до 5 суток, вероятно, связана с тем, что основные острофазные процессы, на которые может повлиять НВС, происходят в первые 72 часа (реперфузия, отек). Дальнейшее проведение НВС может оказывать негативное влияние за счет относительного угнетения сердечно-сосудистой системы, необходимости вспомогательной ИВЛ, снижения активности восходящего активирующего влияния ретикулярной формации.

ВЫВОДЫ

1. Клинически значимыми нейрогуморальными нарушениями у нейроонкологических больных в послеоперационном периоде являются: водно-электролитные (центральный несахарный диабет и синдром церебральной потери соли), катаболический синдром, симпатическая гиперактивность, воспалительный ответ.

2. Нейровегетативная стабилизация (фентанил, клонидин, тиопентал натрия) оказывает стресс-лимитирующее, вегетостабилизирующее действие, ограничивает воспалительный ответ, способствует сохранности интегрированного и сопряженного ответа на острое тяжелое повреждение головного мозга.

3. Прогностически значимыми биомаркерами исхода заболевания у нейроонкологических пациентов с осложнен-

ным послеоперационным периодом являются NT-proBNP и ИЛ-10.

4. Оптимальная длительность проведения НВС у нейроонкологических пациентов с осложненным послеоперационным периодом — менее 5 суток.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING. Работа проведена без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Предоперационная подготовка к анестезии у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(3):79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Анестезия в педиатрии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2013.
3. Быкова А.Ю., Кулеш А.А., Кайлева Н.А. и др. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18 (4): 16–25.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия. М.: Медицина; 2000.
5. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А. и др. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. Анестезиология и реаниматология. 2014; 1: 82–4.
6. Кондратьев А.Н. (ред), Улитин А.Ю. (ред). Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога. Барнаул: ИП Колмогоров И.А.; 2020.
7. Мамытова, Э.М., Майназарова Э.С., Жусупова А.Т. Особенности иммунных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 57–61.
8. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А. Л. Поленова; 2001.
9. Batchelor T. (ed). Oxford Textbook of Neuro-Oncology. Oxford University Press; 2017.
10. Doron H.A., Pukrop T., Erez N. et al. Blazing Landscape: Neuroinflammation Shapes Brain Metastasis. Cancer research. 2019; 79(3): 423–36. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1805.
11. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. Eur J Heart Fail. 2004; 15, 6(3): 257–60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
12. Irshad K., Madan E., Chosdo K. Brain Tumors and Inflammation. In Inflammation: the Common Link in Brain Pathologies. Ed. By Jana N., Basu A., Tandon P.N.. Springer; 1st ed.; 2016: 253–80.

13. McEwen B.S. Chattarji S. Neuroendocrinology of Stress. In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Ed by Blaustein J.D, Lajtha A. Springer-Verlag US; 2007: 571–93.
14. Mizobe T., Maze M. Alpha-2 adrenomimetics and anesthesia. *New Drugs in Anesthesia*. 1995; 33(1): 81–103.
15. Morganti-Kossmann M.C., Semple B.D., Hellewell S.C. et al. Neuroinflammation Consequent to Traumatic Brain Injury: From Research Evidence to Potential Treatments. *Acta Neuropathol*. 2019; 137(5): 731–55. DOI: 10.1007/s00401-018-1944-6.
16. Ruskin J.K. (ed). *Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice*. 1 ed. Oxford University Press; 2013.
17. Tobin M.K. Bonds J.A., Minshall R.D. et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014; 34 (10): 1573–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.13.
18. Venn R.M., Bryant A., Hall G.M. et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J. Anaesthesiol*. 2001; 86(5): 650–56. DOI: 10.1093/bja/86.5.650.
6. Mamytova E.M., Majnazarova E.S., Zhusupova A.T. Osobennosti immunnyh narushenij v ostrom periode cherepno-mozgovoj travmy. [Features of immune disorders in the acute period of traumatic brain injury]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2013; 4: 57–61. (in Russian).
7. Kondrat'ev A.N. (red), Ulitin A.Yu. (red). *Nejroonkologiya glazami anesteziologa-reanimatologa [Neuro-oncology through the eyes of an anesthesiologist-resuscitator]*. Barnaul: IP Kolmogorov I.A. Publ.; 2020. (in Russian).
8. Tigliev G.S., Olyushin V.E., Kondrat'ev A.N. *Vnutricherepnye meningiomy [Intracranial meningiomas]*. Sankt-Peterburg: Izd-vo RNHI im. prof. A. L. Polenova; 2001. (in Russian).
9. Batchelor T. (ed). *Oxford Textbook of Neuro-Oncology*. Oxford University Press; 2017.
10. Doron H.A., Pukrop T., Erez N. et al. Blazing Landscape: Neuroinflammation Shapes Brain Metastasis. *Cancer research*. 2019; 79(3): 423–36. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1805.
11. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004; 15, 6(3): 257–60. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
12. Irshad K., Madan E., Chosdo K. *Brain Tumors and Inflammation. In Inflammation: the Common Link in Brain Pathologies*. Ed. By Jana N., Basu A., Tandon P.N.. Springer; 1st ed.; 2016: 253–80.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu. S., Pshenisnov K.V. Predoperacionnaya podgotovka k anestezii u detej. [Pre-operative preparation to anesthesia in children]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17(3): 79–94. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-79-94. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. *Anesteziya v pediatrii [Anesthesia in pediatrics]*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2013. (in Russian).
3. Bykova A.Yu., Kulesh A.A., Kajleva N.A. i dr. Vzaimosvyaz' dinamiki syvorotochnyh koncentracij interlejkina-1 β , interlejkina-6 i interlejkina-10 s klinicheskimi dannymi v ostrom periode shemicheskogo insul'ta v zavisimosti ot strategii reperfuzionnoj terapii [The relationship of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in the acute period of ischemic stroke, depending on the strategy of reperfusion therapy]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2019; 18 (4): 16–25 (in Russian).
4. Gusev E.I., Konovalov A.N., Burd G.S. *Neurology and Neurosurgery [Nevrologiya i nejrohirurgiya]*. Moskva: Medicina Publ.; 2000. (in Russian).
5. Kondrat'ev A.N., Tsentsiper L.M., Kondrat'eva E.A. i dr. Nejrovegetativnaya stabilizaciya kak patogeneticheskaya terapiya povrezhdeniya golovnogo mozga [Neurovegetative stabilization as pathogenetic therapy of brain damage]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; 1: 82–4. (in Russian).
13. McEwen B.S. Chattarji S. Neuroendocrinology of Stress. In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Ed by Blaustein J.D, Lajtha A. Springer-Verlag US; 2007: 571–93.
14. Mizobe T., Maze M. Alpha-2 adrenomimetics and anesthesia. *New Drugs in Anesthesia*. 1995; 33(1): 81–103.
15. Morganti-Kossmann M.C., Semple B.D., Hellewell S.C. et al. Neuroinflammation Consequent to Traumatic Brain Injury: From Research Evidence to Potential Treatments. *Acta Neuropathol*. 2019; 137(5): 731–55. DOI: 10.1007/s00401-018-1944-6.
16. Ruskin J.K. (ed). *Fundamentals of Neuroanesthesia: A Physiologic Approach to Clinical Practice*. 1 ed. Oxford University Press; 2013.
17. Tobin M.K. Bonds J.A., Minshall R.D. et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2014; 34 (10): 1573–84. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.13.
18. Venn R.M., Bryant A., Hall G.M. et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J. Anaesthesiol*. 2001; 86(5): 650–56. DOI: 10.1093/bja/86.5.650.

УДК 614.2616-053.3649.1
DOI: 10.56871/RBR.2022.76.68.007

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

© Ирина Владимировна Боронина¹, Юрий Станиславович Александрович²,
Константин Викторович Пшениснов²

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ирина Владимировна Боронина — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: irinaboronina@bk.ru

Поступила: 13.08.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Коррекция гемодинамических нарушений при критических состояниях неонатального периода является одной из главных задач интенсивной терапии. **Цель исследования** — оценить эффективность гемодинамической поддержки у новорожденных в критическом состоянии на основе неинвазивного мониторинга сердечного выброса. **Материалы и методы.** В исследование включено 323 ребенка: 133 доношенных и 190 недоношенных новорожденных. Для оценки гемодинамического статуса и эффективности назначения катехоламинов использовали ультразвуковой монитор для оценки сердечного выброса USCOM. Оценивали частоту сердечных сокращений, сердечный выброс, сердечный индекс, ударный объем, индекс ударного объема, системное сосудистое сопротивление и расстояние в минутах. **Результаты исследования.** Установлено, что гипердинамический тип кровообращения (СИ >5 л/мин/м²) при поступлении в ОРИТ имел место у 32 (30%) новорожденных; гиподинамический (СИ <2,5 л/мин/м²) — у 42 (40%) и нормодинамический (СИ = 2,5–4 л/мин/м²) — у 31 (30%) ребенка. После коррекции медикаментозной поддержки количество пациентов с гипердинамическим типом кровообращения уменьшилось на 14,3%, с гиподинамическим — на 15,2%, а число пациентов с нормодинамическим типом кровообращения возросло на 29,5%. Средняя длительность инфузии вазоактивных препаратов на фоне оценки сердечного выброса составила 54±9,75 часов, в то время как при эмпирическом назначении она достигала 79,03±11,5 часов (p < 0,05). Использование неинвазивного мониторинга сердечного выброса позволило снизить потребность в медикаментозной поддержке гемодинамики на 44% и сократить финансовые затраты стационара на 52%. **Заключение.** Патогенетически обоснованная цель-ориентированная терапия гемодинамических нарушений неонатального периода, основанная на неинвазивном мониторинге сердечного выброса, позволяет сократить финансовые затраты стационара и улучшить исходы заболеваний.

Ключевые слова: новорожденные; критическое состояние; сердечный выброс; мониторинг.

EFFICACY OF HEMODYNAMIC SUPPORT IN NEWBORNS IN CRITICAL STATES

© Irina V. Boronina¹, Yuriy S. Aleksandrovich², Konstantin V. Pshenisnov²

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Voronezh, Studencheskaya str., 10

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Irina V. Boronina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. E-mail: irinaboronina@bk.ru

Received: 13.08.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Correction of hemodynamic disorders in critical conditions of the neonatal period is one of the main tasks of intensive care. The **aim of the study** is to evaluate the effectiveness of hemodynamic support in newborns in critical condition based on non-invasive cardiac output monitoring. **Materials and methods.** The study included 323 babies: 133 full-term and 190 premature newborns. To assess the hemodynamic status and efficacy of catecholamine

administration, an ultrasound monitor was used to assess cardiac output USCOM. Heart rate, cardiac output, cardiac index, stroke volume, stroke volume index, systemic vascular resistance and distance in minutes were evaluated. *Study results.* It was established that the Hyperdynamic type of blood circulation ($CI > 5 \text{ l/min/m}^2$) at admission to ICU occurred in 32 (30%) newborns; hypodynamic ($CI < 2.5 \text{ l/min/m}^2$) — in 42 (40%) and normodynamic ($CI = 2.524 \text{ l/min/m}^2$) — in 31 (30%) children. After correction of medical support, the number of patients with hyperdynamic blood circulation type decreased by 14.3%, with hypodynamic — by 15.2%, and the number of patients with normodynamic blood circulation type increased by 29.5%. The average duration of vasoactive infusion during cardiac output assessment was 54 ± 9.75 hours, while with empirical prescription it reached 79.03 ± 11.5 hours ($p < 0.05$). The use of non-invasive cardiac output monitoring reduced the need for medical hemodynamic support by 44% and reduced the financial costs of the hospital by 52%. *Conclusion.* Pathogenetically justified target-oriented therapy of hemodynamic disorders of the neonatal period, based on non-invasive monitoring of cardiac output, allows to reduce the financial costs of the hospital and improve the outcomes of diseases.

Key words: newborns; critical condition; cardiac output; monitoring.

Синдром малого сердечного выброса и недостаточность кровообращения являются одним из наиболее частых проявлений критических состояний неонатального периода, что требует проведения обоснованной и цель-ориентированной инотропной и вазопрессорной поддержки [1–5]. Однако нельзя не отметить, что клинические проявления гемодинамических нарушений у детей раннего возраста очень разнообразны, неспецифичны и появляются лишь на поздних стадиях заболевания, когда нередко патологический процесс уже декомпенсирован [5, 6].

Целенаправленный мониторинг гемодинамики позволяет выявить минимальные изменения витальных функций организма на ранних стадиях, обеспечить проведение своевременной и патогенетически обоснованной терапии, способствует увеличению выживаемости и снижению инвалидизации у выживших [5–13].

В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к ультразвуковым методикам неинвазивного мониторинга насосной функции сердца, что особенно актуально для педиатрической практики не только в связи с опасностями и осложнениями большинства инвазивных методик, но и с тем, что их выполнение практически невозможно у новорожденных и детей раннего возраста [1, 13–17].

В 2001 году был создан монитор неинвазивного измерения сердечного выброса USCOM, принцип работы которого основан на доплеровском измерении непрерывных ультразвуковых волн. Аппарат широко используется при оказании помощи новорожденным во многих странах мира. Он измеряет всего лишь два показателя — скорость кровотока на аортальном клапане и клапане легочного ствола, при этом диаметры клапанов рассчитываются с помощью внутренних алгоритмов на основании данных о росте и массе тела пациента. Аппарат позволяет оценить величину сердечного выброса и ряда других показателей гемодинамики, позволяющих оценить сократимость сердца, преднагрузку и постнагрузку. Для хорошей воспроизводимости результатов при оценке гемодинамического

профиля с помощью аппарата USCOM врачу, не имеющему опыта измерений, достаточно проведения 15–20 исследований у взрослых пациентов и около 30 — у новорожденных [18, 19].

В настоящее время в системе здравоохранения значительное внимание уделяется проблеме обоснованного выбора лекарственных препаратов и рационального расходования финансовых ресурсов [20–24].

Применение неинвазивного мониторинга сердечного выброса у новорожденных, нуждающихся в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, является одним из путей решения проблемы рациональной коррекции медикаментозной терапии и уменьшения затрат на лекарственное обеспечение стационара.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность гемодинамической поддержки у новорожденных в критическом состоянии на основе неинвазивного мониторинга сердечного выброса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 323 ребенка: 133 доношенных и 190 недоношенных новорожденных.

Критерии включения: новорожденные в критическом состоянии, находившиеся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Воронежской областной клинической больницы.

Критерии исключения: новорожденные с врожденными пороками сердца и сосудов.

Все дети были доставлены в ОПИТ реанимационно-консультативной бригадой на первые-вторые сутки жизни из родильных домов города и области, где назначение катехоламинов с целью гемодинамической поддержки проводилось эмпирически. Как доношенные, так и недоношенные новорожденные имели сочетанную патологию (табл. 1).

Таблица 1

Основные нозологические формы у новорожденных, включенных в исследование

Основные нозологические формы	Доношенные новорожденные (n=133)		Недоношенные новорожденные (n=190)	
	абс.	%	абс.	%
Церебральная ишемия II–III степени	123	92,5	178	93,6
Гипоксическое ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, ВЖК II–III степени	2	1,5	7	3,6
Внутриутробная инфекция	27	20,3	83	43,7
Сепсис	1	0,8	4	2,1
Пневмония	21	15,7	69	36,3
Некротизирующий энтероколит	–	–	5	2,6
Аспирационная пневмония	3	2,2	–	–
Респираторный дистресс-синдром новорожденного	–	–	54	28,4
Конъюгационная гипербилирубинемия	48	36,1	57	30,1
Гемолитическая болезнь новорожденных	2	1,5	–	–
Задержка внутриутробного развития плода	37	27,8	51	26,8
Врожденные пороки развития	2	1,5	–	–

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование при проведении фармакоэкономического анализа

Характеристика	I период	II период	III период
Количество детей, абс.	127	124	72
Доношенные новорожденные			
Количество, абс.	52	51	30
Вес, г	3370,8±520	3344,5±470,5	3520,3±515,6
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	5,1±1,06	4,66±1,3	4,6±2,4
Недоношенные новорожденные			
Количество, абс.	75	73	42
Вес, г	2048,2±487,8	2077,3±569,2	1914,4±578,6
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	4,8±0,9	4,52±1,4	4,06±1,22

Преобладающим основным диагнозом в группе как доношенных, так и недоношенных новорожденных явилась церебральная ишемия II–III степени и синдром угнетения ЦНС. В группе недоношенных новорожденных в 3,6% случаев имело место гипоксическое ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени. Внутриутробная инфекция имела место у 110 детей (34,1%), в том числе в пяти случаях был диагностирован внутриутробный сепсис. Проявлениями инфекционного процесса являлись пневмония и некротизирующий энтероколит. Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 54 (28,4%) детей.

У 105 (31,5%) пациентов с целью оценки гемодинамического статуса и эффективности назначения катехоламинов

использовали ультразвуковой монитор для оценки сердечного выброса USCOM (Uscom Limited, Australia). Среди них было 42 (40%) доношенных и 63 (60%) недоношенных новорожденных.

Оценивали частоту сердечных сокращений, сердечный выброс, сердечный индекс, ударный объем, индекс ударного объема, системное сосудистое сопротивление и расстояние в минутах. Оценку указанных показателей проводили при поступлении пациента в ОРИТ и спустя каждые тридцать минут в течение двух часов на фоне коррекции гемодинамической поддержки.

При проведении фармакоэкономического анализа эффективности гемодинамической поддержки у новорожденных в ОРИТ оценивали количество флаконов препаратов по международному непатентованному наименованию на основании требований-накладных в течение трех этапов внедрения

неинвазивного мониторинга гемодинамики в практическую деятельность отделения. На первом этапе назначение инотропных и вазоактивных препаратов всем детям проводилось эмпирически; на втором этапе с целью коррекции гемодинамических нарушений в отделении стал внедряться неинвазивный мониторинг сердечного выброса; на третьем этапе назначение и коррекция гемодинамической поддержки проводились только на основании анализа показателей неинвазивного мониторинга. При расчете учитывалось, что один флакон препарата использовался для постоянной инфузии в течение суток у одного ребенка. Общая характеристика детей, включенных в исследование при проведении фармакоэкономического анализа, представлена в таблице 2.

На всех трех этапах исследования группы как доношенных, так и недоношенных новорожденных были сопоставимы по тяжести состояния, весу, сроку гестации и оценкам по шкале Апгар на первой и пятой минутах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Stat Soft Statistica 6.1. В связи с тем, что первичные данные не соответствовали закону о нормальном распределении, все показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ–HQ). Связь между показателями оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2

Пирсона. За критический уровень значимости «р» принимали значение $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ гемодинамического статуса при поступлении в ОРИТ установил, что, несмотря на стабильное состояние всех новорожденных после транспортировки, показатели пациентов отличались значительным разнообразием (табл. 3).

Гипердинамический тип кровообращения (СИ >5 л/мин/м²) был диагностирован у 32 (30%) новорожденных; гиподинамический (СИ $<2,5$ л/мин/м²) — у 42 (40%) и нормодинамический (СИ = $2,5-4$ л/мин/м²) — у 31 (30%) ребенка (табл. 3). Таким образом, две трети пациентов требовали коррекции гемодинамической поддержки: либо изменения дозы используемого препарата (как в сторону увеличения, так и уменьшения), либо замены препарата.

После коррекции медикаментозной поддержки гемодинамики под контролем неинвазивного мониторинга сердечного выброса количество пациентов с гипердинамическим типом кровообращения уменьшилось на 14,3%, с гиподинамическим — на 15,2%, а число пациентов с нормодинамическим типом кровообращения возросло на 29,5% (табл. 4).

Таблица 3

Особенности гемодинамического статуса новорожденных при поступлении в ОРИТ

Показатели / тип гемодинамики	Референсные значения	Гипердинамический тип (n=32)	Нормодинамический тип (n=31)	Гиподинамический тип (n=42)
Частота сердечных сокращений, ударов в минуту	125 (115–135)	145 (128–162)	129 (114–143)	123 (107–139)
Расстояние, мин	17,9 (16–19,8)	23,5 (21,4–24,1)	15 (13,6–16,4)	10,6 (9,1–12,2)
Ударный объем, мл	5,5 (4,2–6,8)	7,7 (6,2–8,9)	5,9 (4,6–7,3)	4,2 (3,2–5,3)
Индекс ударного объема, мл/м ²	25 (20–30)	32,8 (28,3–37,3)	24,5 (20,0–28,3)	18,3 (12,1–23,2)
Сердечный выброс, л/мин	0,78 (0,62–0,94)	1,11 (1,01–1,19)	0,74 (0,7–0,8)	0,5 (0,38–0,61)
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,5 (3,1–4,0)	5,2 (4,8–5,7)	3,1 (2,9–3,3)	2,2 (1,7–2,8)
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин \times с \times см ⁻⁵	5068 (3679–6457)	3402 (2756–4042)	4270 (3387–5152)	7441 (5886–8981)

Таблица 4

Особенности гемодинамического статуса новорожденных после коррекции медикаментозной поддержки

Тип гемодинамики	До коррекции		Через 2 часа после коррекции терапии		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Гипердинамический	32	30,5	17	16,2	$<0,05$
Гиподинамический	42	40	26	24,8	$<0,05$
Нормодинамический	31	29,5	62	59	$<0,0001$
Всего	105	100	105	100	–

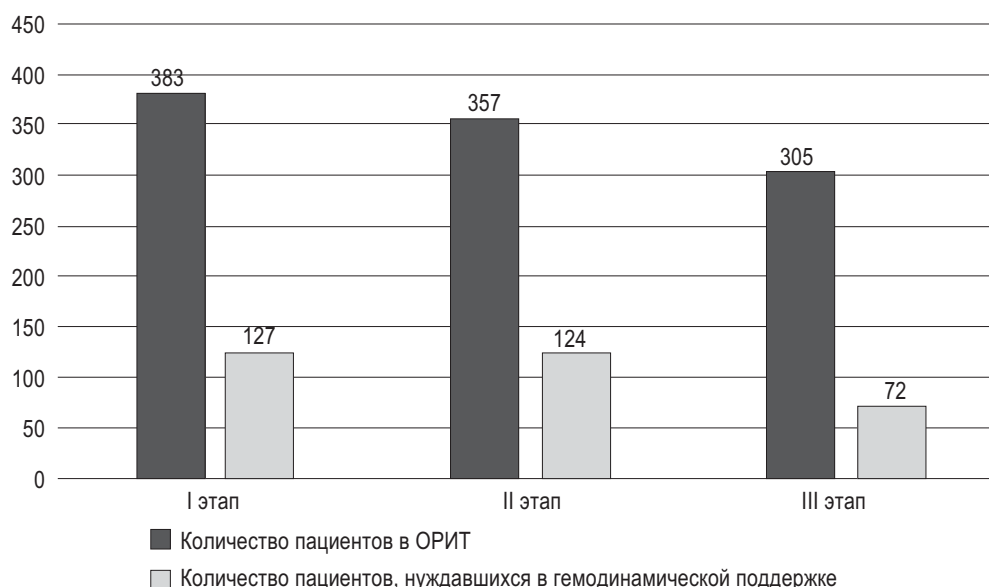


Рис. 1. Количество пациентов, нуждавшихся в медикаментозной коррекции гемодинамики в зависимости от применения неинвазивного мониторинга сердечного выброса

Двум (1,9%) новорожденным гемодинамическая поддержка была отменена сразу после поступления в ОРИТ. В течение первых суток вазоактивные и кардиотонические препараты были отменены у 43 (41%) новорожденных, в течение двух суток — у 12 (11,4%) детей, а в течение трех суток — у 19 (18%) новорожденных. В медикаментозной коррекции гемодинамики более трех суток нуждались лишь 15 (14,3%) детей.

При проведении фармакоэкономического анализа было установлено, что на третьем этапе после внедрения в рутинную практику ОРИТ неинвазивного мониторинга сердечного выброса количество детей, нуждавшихся в медикаментозной коррекции гемодинамики, уменьшилось на 44%, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$) (рис. 1).

Особого внимания заслуживает и то, средняя длительность инфузии препаратов для медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений на фоне мониторинга сердечного выброса составила $54 \pm 9,75$ часов, в то время как при эмпирическом назначении она достигала $79,03 \pm 11,5$ часов. Выявленные различия явились статистически значимыми ($p < 0,05$). Было также установлено, что на первом этапе исследования (до внедрения неинвазивного мониторинга сердечного выброса в практику отделения) было израсходовано 411 флаконов препаратов для гемодинамической поддержки, в то время как на третьем оно сократилось на 47,8% и составило 216 флаконов. Финансовые затраты на кардиотонические и вазоактивные препараты сократились на 52%.

Длительность искусственной вентиляции легких на третьем этапе также существенно уменьшилась и составила 4,5 дня, в то время как на первом этапе она достигала 6,4 дня ($p < 0,05$). Вероятнее всего, это обусловлено нормализацией системного и легочного кровотока с улучшением оксигенации

тканей на фоне подбора оптимальных вариантов гемодинамической поддержки за счет устранения чрезмерной вазоконстрикции.

ВЫВОДЫ

1. Использование неинвазивного мониторинга гемодинамики с целью коррекции гемодинамических нарушений у новорожденных в критическом состоянии способствует сокращению длительности медикаментозной поддержки и нормализации показателей сердечного выброса.

2. Патогенетически обоснованная цель-ориентированная терапия гемодинамических нарушений неонатального периода, основанная на неинвазивном мониторинге сердечного выброса, позволяет сократить финансовые затраты стационара и улучшить исходы заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Fathi E.M., Narchi H., Chedid F. Noninvasive hemodynamic monitoring of septic shock in children. *World J Methodol.* 2018; 8(1): 1–8. DOI: 10.5662/wjm.v8.i1.1.
- Escourrou G., Renesme L., Zana E. et al. How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? *J Perinatol.* 2017; 37(9): 987–93. DOI: 10.1038/jp.2017.57.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Применение инотропных и вазоактивных препаратов при критических состояниях у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2011; 3: 106–13.
- Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С. и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. Том 2. Издание 2-е, переработанное и дополненное. СПб.; 2019.

5. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. СПб.: Н-Л; 2013.
6. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Интенсивная терапия в детской кардиологии и кардиохирургии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
7. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале. Педиатр. 2019; 10(4): 5–16. DOI: 10.17816/PED1045-16.
8. Моисеева К.Е. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(3): 40–7.
9. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
10. El-Khuffash A., McNamara P.J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. Clin Perinatol. 2017; 44(2): 377–93. DOI: 10.1016/j.clp.2017.02.001.
11. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. Semin Perinatol. 2016; 40(3): 174–88. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.12.005.
12. Elsayed Y.N., Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics program optimizing organ perfusion and performance in critically ill neonates, Part 1: Understanding physiology of neonatal hemodynamics. Neonatal Netw. 2016; 35(3): 143–50. DOI: 10.1891/0730-0832.35.3.143.
13. Ермоленко К.Ю., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. и др. Роль ультразвуковой диагностики в интенсивной терапии септического шока у детей: обзор литературы и клинический случай. Педиатр. 2022; 13(2): 5–15. DOI: 10.17816/PED1325-15.
14. Elsayed Y.N., Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics, Part 2: Systematic bedside assessment. Neonatal Netw. 2016; 35(4): 192–203. DOI: 10.1891/0730-0832.35.4.192.
15. Elsayed Y.N., Louis D., Ali Y.H. et al. Integrated evaluation of hemodynamics: a novel approach for the assessment and management of preterm infants with compromised systemic circulation. J Perinatol. 2018; 38(10): 1337–43. DOI: 10.1038/s41372-018-0188-6.
16. O'Neill R., Dempsey E.M., Garvey A.A., Schwarz C.E. Non-invasive cardiac output monitoring in neonates. Front Pediatr. 2021; 8: 614585. DOI: 10.3389/fped.2020.614585.
17. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: A double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. Pediatr Crit Care Med. 2018; 19(7): 619–25. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
18. Beltramo F., Menteeer J., Razavi A. et al. Validation of an ultrasound cardiac output monitor as a bedside tool for pediatric patients. Pediatr Cardiol. 2016; 37(1): 177–83. DOI: 10.1007/s00246-015-1261-y.
19. Боронина И.В., Александрович Ю.С., Шмаков А.Н., Ошанова Л.С. Возможность использования ультразвукового монитора неинвазивного контроля гемодинамики у новорожденных. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017; VIII(3): 69–73.
20. Fischer H.R., Duncan S.D. The business case for quality improvement. J Perinatol. 2020; 40(6): 972–9. DOI: 10.1038/s41372-020-0660-y.
21. Barreto H.A.G., Sestren B., Boergen-Lacerda R., Soares L.C.D.C. Standard concentration infusions of inotropic and vasoactive drugs in paediatric intensive care: a strategy for patient safety. J Pharm Pharmacol. 2019; 71(5): 826–38. DOI: 10.1111/jphp.13065.
22. Wang N., Wang L. Pharmacoeconomic evaluation of different doses of Curosurf for treating neonatal acute respiratory distress syndrome. Pak J Pharm Sci. 2020; 33(3): 1139–46.
23. van Katwyk S., Ferretti E., Kumar S. et al. Economic analysis of exclusive human milk diets for high-risk neonates, a Canadian hospital perspective. Breastfeed Med. 2020; 15(6): 377–86. DOI: 10.1089/bfm.2019.0273.
24. Zupancic J.A.F. Cost-effectiveness and pricing of caffeine. Semin Fetal Neonatal Med. 2020; 25(6): 101179. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101179.

REFERENCES

1. Fathi E.M., Narchi H., Chedid F. Noninvasive hemodynamic monitoring of septic shock in children. World J Methodol. 2018; 8(1): 1–8. DOI: 10.5662/wjm.v8.i1.1.
2. Escourrou G., Renesme L., Zana E. et al. How to assess hemodynamic status in very preterm newborns in the first week of life? J Perinatol. 2017; 37(9): 987–93. DOI: 10.1038/jp.2017.57.
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Primenenie inotropnyh i vazoaaktivnyh preparatov pri kriticheskikh sostojaniyah u novorozhdennyh [Application inotropic and vasoactive drugs in critical conditions newborns]. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2011; 3: 106–13. (in Russian).
4. Ivanov D.O., Avrel'kina E.V., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Rukovodstvo po perinatologii [Perinatology guide]. V dveh tomah. Tom 2. Izdanie 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian).
5. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaja terapija novorozhdennyh [Neonatal intensive care]. Sankt-Peterburg: N-L Publ.; 2013. (in Russian).
6. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Intensivnaja terapija v detskoj kardiologii i kardiokirurgii: rukovodstvo dlja vrachej [Intensive care in pediatric cardiology and cardiac surgery]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2023. (in Russian).
7. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisnov K.V. Serdechno-legochnaya reanimaciya novorozhdenного v rodil'nom zale [Cardiopulmonary resuscitation of a newborn in the delivery room]. Pediatr. 2019; 10(4): 5–16. DOI: 10.17816/PED1045-16. (in Russian).
8. Moiseeva K.E. Nekotorye rezul'taty ocenki dinamiki zaboлеваemosti novorozhdennyh v organizacijah rodovspomozheniya [Some results of the assessment of the dynamics of the morbidity of newborns in maternity care organizations]. Medicina i organizaciya zdravooxraneniya. 2019; 4(3): 40–7. (in Russian).
9. Shabalov N.P., Lyubimenko V.A., Pal'chik A.B., Yaroslavskij V.K. Asfiksiya novorozhdennyh [Asphyxia of newborns]. 3-e izdanie,



- pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2003. (in Russian).
10. El-Khuffash A., McNamara P.J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clin Perinatol.* 2017; 44(2): 377–93. DOI: 10.1016/j.clp.2017.02.001.
 11. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.* 2016; 40(3): 174–88. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.12.005.
 12. Elsayed Y.N., Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics program optimizing organ perfusion and performance in critically ill neonates, Part 1: Understanding physiology of neonatal hemodynamics. *Neonatal Netw.* 2016; 35(3): 143–50. DOI: 10.1891/0730-0832.35.3.143.
 13. Ermolenko K.Yu., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Rol' ul'trazvukovoj diagnostiki v intensivnoj terapii septicheskogo shokaudetej: obzor literatury I klinicheskij sluchaj [Role of ultrasound diagnostics in pediatric septic shock intensive care: review and clinical case]. *Pediatr.* 2022; 13(2): 5–15. DOI: 10.17816/PED1325-15. (in Russian).
 14. Elsayed Y.N., Fraser D. Integrated evaluation of neonatal hemodynamics, Part 2: Systematic bedside assessment. *Neonatal Netw.* 2016; 35(4): 192–203. DOI: 10.1891/0730-0832.35.4.192.
 15. Elsayed Y.N., Louis D., Ali Y.H. et al. Integrated evaluation of hemodynamics: a novel approach for the assessment and management of preterm infants with compromised systemic circulation. *J Perinatol.* 2018; 38(10): 1337–43. DOI: 10.1038/s41372-018-0188-6.
 16. O'Neill R., Dempsey E.M., Garvey A.A., Schwarz C.E. Non-invasive cardiac output monitoring in neonates. *Front Pediatr.* 2021; 8: 614585. DOI: 10.3389/fped.2020.614585.
 17. Cavigelli-Brunner A., Hug M.I., Dave H. et al. Prevention of low cardiac output syndrome after pediatric cardiac surgery: A double-blind randomized clinical pilot study comparing dobutamine and milrinone. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(7): 619–25. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001533.
 18. Beltramo F., Menteeer J., Razavi A. et al. Validation of an ultrasound cardiac output monitor as a bedside tool for pediatric patients. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(1): 177–83. DOI: 10.1007/s00246-015-1261-y.
 19. Boronina I.V., Aleksandrovich Yu.S., Shmakov A.N., Oshanova L.S. Vozmozhnost' ispol'zovaniya ul'trazvukovogo monitora neinvazivnogo kontrolya gemodinamiki u novorozhdennykh [The possibility of using an ultrasound monitor for non-invasive monitoring of hemodynamics in newborns]. *Rossiiskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2017; VIII(3): 69–73. (in Russian).
 20. Fischer H.R., Duncan S.D. The business case for quality improvement. *J Perinatol.* 2020; 40(6): 972–9. DOI: 10.1038/s41372-020-0660-y.
 21. Barreto H.A.G., Sestren B., Boergen-Lacerda R., Soares L.C.D.C. Standard concentration infusions of inotropic and vasoactive drugs in paediatric intensive care: a strategy for patient safety. *J Pharm Pharmacol.* 2019; 71(5): 826–38. DOI: 10.1111/jphp.13065.
 22. Wang N., Wang L. Pharmacoeconomic evaluation of different doses of Curosurf for treating neonatal acute respiratory distress syndrome. *Pak J Pharm Sci.* 2020; 33(3): 1139–46.
 23. van Katwyk S., Ferretti E., Kumar S. et al. Economic analysis of exclusive human milk diets for high-risk neonates, a Canadian hospital perspective. *Breastfeed Med.* 2020; 15(6): 377–86. DOI: 10.1089/bfm.2019.0273.
 24. Zupancic J.A.F. Cost-effectiveness and pricing of caffeine. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(6): 101179. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101179.

УДК 577+616-073.584-053.2+615.275+616.714+617.51-001+616.831-001+615.214.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.86.36.008

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНСОДЕРЖАЩИХ МЕДИКАМЕНТОВ НА КИСЛОРОДНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ

© Алексей Николаевич Шмаков¹, Кристина Владимировна Бударова², Светлана Викторовна Данченко²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Государственная новосибирская областная клиническая больница. 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130

Контактная информация: Алексей Николаевич Шмаков — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета; главный детский анестезиолог-реаниматолог. E-mail: alsmakodav@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Известны положительные эффекты препаратов янтарной кислоты на кислотно-основное состояние, осмоляльность и электролитный состав плазмы у больных в критических состояниях. Препараты оказывают влияние на энергетический обмен и кислородный статус клетки. **Цель исследования:** изучить реакции индекса экстракции кислорода и кривой диссоциации оксигемоглобина у детей на инфузию реамберина. **Материалы и методы.** В исследование включены 39 детей 1 года и старше в острых периодах черепно-мозговой травмы и отравления концентрированной уксусной кислотой. Проведено межгрупповое сравнение показателей кислородного статуса при экстренной регидратации 1,5% раствора реамберина и стерофундина изотонического в первый час от момента поступления. **Выводы.** У пациентов с черепно-мозговой травмой инфузия реамберина умеренно повысила экстракцию кислорода ($p=0,02$) и противодействовала повышению сродства гемоглобина к кислороду ($p=0,001$). У пациентов с отравлением уксусной кислотой реамберин снижал избыточную экстракцию кислорода и нивелировал повышенное сродство гемоглобина к кислороду ($p < 0,048$).

Ключевые слова: кислородный статус; дети; реамберин; черепно-мозговая травма; отравление.

EFFECT OF SUCCINE-CONTAINING MEDICINES ON OXYGEN STATUS IN CHILDREN

© Aleksey N. Shmakov¹, Kristina V. Budarova², Svetlana V. Dantschenko²

¹ Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy prospect str., 52

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. 630087, Russia, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Contact information: Aleksey N. Shmakov — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Faculty of Medicine; chief pediatric anesthesiologist-resuscitator. E-mail: alsmakodav@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The positive effects of succinic acid preparations on the acid-base state, osmolality and electrolyte composition of plasma in critically ill patients are known. Drugs affect the energy metabolism and oxygen status of the cell. Objective: to study the reactions of the oxygen extraction index and the oxyhemoglobin dissociation curve in children to Reamberin infusion. Material and methods. The study included 39 children 1 year and older in the most acute periods of traumatic brain injury and poisoning with concentrated acetic acid. An intergroup comparison of oxygen status indicators was carried out during emergency rehydration of a 1.5% solution of Reamberin and isotonic Sterofundin in the first hour from the moment of admission. Conclusions. In patients with traumatic brain injury, Reamberin infusion moderately increased oxygen extraction ($p=0.02$) and counteracted the increase in hemoglobin oxygen affinity ($p=0.001$). In patients with acetic acid poisoning, Reamberin reduced excess oxygen extraction and leveled the increased affinity of hemoglobin for oxygen ($p < 0.048$).

Key words: oxygen status; children; Reamberin; traumatic brain injury; poisoning.



Препараты янтарной кислоты в медицине критических состояний зарекомендовали себя как эффективные средства восстановления и поддержания энергетического обмена. Известно, что в этих процессах участвует не только сукцинат, но и его катионная составляющая — Na, N-метилглуксаммоний (меглумин), который используется и самостоятельно как активатор цикла трикарбоновых кислот [2, 7, 8]. Эффективность использования цитофлавина при интенсивной терапии пациентов с острой церебральной недостаточностью и ее неврологических последствий достаточно хорошо изучена и не подвергается сомнению. Эффекты цитофлавина многократно описаны и включают [3, 4]: сокращение зоны ишемической пенумбры; смягчение реперфузионных поражений; восстановление цикла Кори, шунта полуальдегида янтарной кислоты; смягчение проявлений гиперальгезии за счет неконкурентного антагонизма с NMDA-рецепторами; пробуждающий эффект при общей анестезии. Цитофлавин может активизировать эффекты перекисных окислительных реакций в процессе реперфузии тканей (оксидативный стресс) за счет окисления его компонентов (инозина, никотинамида). Вероятно, этот риск и является обоснованием такого протокольного противопоказания для применения цитофлавина, как нестабильность гемодинамики, а для больных на ИВЛ — $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. [10]. В одном исследовании [9], в котором участвовало 60 недоношенных новорожденных с неглубокой церебральной ишемией (30 в основной группе, 30 в контрольной) отмечено статистически значимое повышение pH венозной крови до уровня выше 7,38 и BE до значений выше +2,5 ммоль/л с 3-х суток использования цитофлавина, что подчеркивает повышение утилизации кислорода и подтверждает важность стабильного кислородного статуса организма как необходимого условия применения цитофлавина. В экстренных ситуациях, в том числе при начале интенсивной терапии шока любой природы, отравлениях прижигающими ядами, ожоговой травме, широко используется реамберин, полиионный изотонический инфузионный раствор, хорошо сбалансированный по электролитному составу, содержащий 1,5% меглумина сукцината. Описаны проявления терапевтической активности меглумина сукцината в практике интенсивной терапии взрослых: сокращение объема ишемической пенумбры при черепно-мозговых травмах и инсультах; повышение активности антиоксидантной системы глутатиона и клинические признаки этого эффекта (снижение активности аминотрансфераз, повышение активности сульфгидрильных групп); повышение потребления кислорода и смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо [6]. Применение реамберина в интенсивной терапии детей слабо освещено в литературе [1], чему способствует парадоксальное противопоказание, обозначенное в инструкции по применению препарата, — возраст до 1 года жизни (обоснование не приводится), при том, что использование цитофлавина на первом году жизни разрешено. В связи с изложенным мы сочли актуальным изучение кислородного статуса у детей, получавших реамберин в остром периоде травмы и отравления.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование реакции индекса экстракции кислорода и кривой диссоциации оксигемоглобина у детей на инфузию реамберина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения экстренной и плановой консультативной помощи Государственной новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период 2018–2020 гг., одобрено этическим комитетом Новосибирской государственной областной клинической больницы (протокол № 5 от 25.12.2017 г.). В исследование включено 24 ребенка в возрасте 12 месяцев и более, поступивших в центральные районные больницы (ЦРБ) Новосибирской области по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы с исходной оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) не выше 9 баллов (группа 1), 15 детей в возрасте 12 месяцев и старше, поступивших в ЦРБ по поводу острых отравлений концентрированной уксусной кислотой (группа 2). Все пациенты доставлены в пределах от 30 до 54 минут с момента события. Летальных исходов не было.

Критерии невключения для группы 1: оценка по ШКГ выше 9 баллов (11 человек); сочетанная травма (7 человек); терминальное состояние при поступлении (3 человека). Рандомизация блочным методом (блоками по 2). Пациенты из группы 1 находились на искусственной вентиляции легких со стартовыми параметрами: V_t 7 мл/кг; PIP 18–22 мбар; PEEP 4 мбар; $R20-30$ мин⁻¹; $i:e$ 1:1,5; исходная FiO_2 0,3 варьировала для поддержания SpO_2 90–94%. Анальгоседация поддерживалась инфузией фентанила 4 мкг/кг в час и магния сульфата 30 мг/кг в час. Во избежание опасных колебаний артериального давления все получали инотропную поддержку дофамином от 7 до 10 мкг/кг в минуту для поддержания целевого среднего артериального давления не менее 60 мм рт.ст. Объемы плановой инфузионной регидратации — 1500 мл/м² в сутки стерофундином изотоническим, через 6 часов с момента поступления начинали трофическое энтеральное питание. Выделены две подгруппы методом блочной рандомизации: 1а (12 человек), у которых регидратация начата с инфузии реамберина 10 мл/кг в течение 1 часа; 1б (12 человек), которым экстренная регидратация в том же темпе и объеме проведена стерофундином изотоническим. В остальном лечебные мероприятия идентичны.

В группе 2 рандомизация не выполнялась, распределение в подгруппы определилось возможностью использования реамберина. В подгруппе 2а (6 человек) реамберин перелит в дозе 10 мл/кг до начала форсированного диуреза, в подгруппе 2б (9 человек) форсированный диурез начат с момента поступления. Остальные компоненты интенсивной терапии: болюсное введение пиридоксина 0,5 мг/кг с последующей поддерживающей инфузией 0,5 мг/кг в сутки, местная анестезия пищевода, обезболивание промедолом 0,75 мг/кг по запросу пациента, нутритивная поддержка — идентичны в обеих подгруппах.

На этапах до начала инфузии реамберина или аналогичного объема стерофондина (этап 1) и через 10 минут после окончания инфузии оценивали параметры: индекс экстракции кислорода $I = (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$, считая условно нормальным коридор 0,22–0,35; точку «P50» кривой диссоциации оксигемоглобина, считая нормальным значение PaO_2 в этой точке 27 мм рт.ст. О величине SaO_2 судили по показаниям пульсоксиметра, считая, что SpO_2 ниже SaO_2 на 1–3% [11]. Венозную кровь забирали из верхней полой вены и анализировали с помощью прибора i-Stat (Эббот, США). Использовали для сравнительного анализа методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни, критерий Уилкоксона, критерий χ^2 или двусторонний точный критерий Фишера). Данные и результаты представлены в виде: медиана [перцентиль 25; перцентиль 75] и обозначены: Me [Q25; Q75].

Антропометрические характеристики участников приведены в таблице 1.

Показатели кислородного статуса у пациентов группы 1 представлены в таблице 2. При отсутствии исходных различий отмечено статистически значимое повышение экстракции кислорода после инфузии реамберина, что обусловило статистически значимое повышение показателя на этапе 2 в подгруппе 1а при отсутствии динамики в подгруппе 1б. Точка «P50» на этапе 2 недостоверно смещалась вправо у пациентов подгруппы 1а и статистически значимо смещалась влево у пациентов подгруппы 1б по сравнению с подгруппой 1а.

В подгруппе 1а на этапе 2 корреляция между FiO_2 и I отсутствовала ($r=0,173$), а в подгруппе 1б отмечена слабая обратная корреляция ($r=0,538$; $p=0,02$). Такая же слабая обратная корреляция в подгруппе 1б получена при сопоставлении FiO_2 и P50 ($r=0,578$; $p=0,01$).

Показатели кислородного статуса у больных группы 2 приведены в таблице 3. Как видно, на этапе 2 инфузия реамберина привела к значимому снижению экстракции кислорода, которая на этапе 1 была избыточной. У пациентов, не получивших реамберин, снижения индекса экстракции кислорода не отмечено, и его величина на этапе 2 существенно выше, чем в подгруппе 2б. Сдвиг точки «P50» влево, зафиксированный в обеих подгруппах на этапе 1, исчез после инфузии реамберина, но существенно не изменился у пациентов, не получивших реамберин.

Корреляционные связи FiO_2 с I , а также со смещениями точки «P50» у пациентов группы 2 отсутствовали (r в пределах 0,098–0,124; $p > 0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентов с черепно-мозговой травмой инфузия реамберина умеренно повысила экстракцию кислорода и противодействовала повышению сродства гемоглобина к кислороду, характерному для пациентов, не получивших реамберин. Можно обоснованно предполагать, что инфузия реамберина в начальной стадии острого периода черепно-мозговой травмы способствовала оптимизации утилизации кислорода без

Таблица 1

Антропометрические характеристики участников исследования

Показатели	Группа 1 (N=24)		Группа 2 (N=15)	
	1а	1б	2а	2б
Возраст, месяцы	60 [13; 72]	59 [13; 73]	27 [24; 33]	27 [22; 34]
Мальчики, %	65	60	50	56
Девочки, %	35	40	50	44

Таблица 2

Индекс экстракции кислорода и точка «P50» у пациентов группы 1 на этапах исследования

Подгруппы	Этапы	Индекс экстракции кислорода (у.е.)	P50
1а	1	0,22 [0,19;0,37]	27 [25;30]
	2	0,36 [0,30;0,38]*	29 [27;33]
1б	1	0,22 [0,19;0,39]	27 [25;29]
	2	0,24 [0,22;0,34]**	25 [24;30]#

Примечание: * — значимое изменение по отношению к этапу 1 ($p=0,02$; критерий Уилкоксона); ** — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,000$; критерий Манна–Уитни); # — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,001$; критерий Манна–Уитни).

Таблица 3

Индекс экстракции кислорода и точка «P50» у пациентов группы 2 на этапах исследования

Подгруппы	Этапы	Индекс экстракции кислорода (у.е.)	P50
2а	1	0,45 [0,37;0,46]	23 [20;27]
	2	0,36 [0,33;0,38]*	28 [26;29]*
2б	1	0,39 [0,30;0,47]	22 [19;28]
	2	0,40 [0,35;0,42]**	23 [20;27]#

Примечание: * — значимое изменение по отношению к этапу 1 ($p < 0,048$; критерий Уилкоксона); ** — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,044$; критерий Манна–Уитни); # — значимая разница со значением показателя в подгруппе 1а на данном этапе ($p=0,01$; критерий Манна–Уитни).

существенного влияния на эффект Бора. У пациентов с отравлением уксусной кислотой реамберин снижал избыточную экстракцию кислорода и нивелировал повышенное сродство гемоглобина к кислороду, возможно, за счет эффектов ацетата как иона резервной щелочности или повышения активности ацетальдегиддегидрогеназы [5].

ВЫВОДЫ

1. Реамберин продемонстрировал свойства церебропротектора у детей с черепно-мозговой травмой.



2. Реамберин противодействовал эффектам ацетальдегида как опасного метаболита уксусной кислоты.

3. Нет противопоказаний к активному внедрению реамберина в протокол неотложной помощи при черепно-мозговой травме и отравлениях уксусной кислотой у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10(3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813:9779:2014:3:59:74>.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. и др. Влияние растворов на основе субстратов цикла трикарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62(1): 29–32. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32>.
3. Александрович Ю.С., Юрьев О.В., Пшениснов К.В., Красносельский К.Ю. Интраоперационная коррекция нарушений температурного гомеостаза у детей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(5): 39–43.
4. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб.: 2005.
5. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Мир; 1970.
6. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Михеев Е.Ю., Мищенко С.В. Метаболические и органопротективные свойства различных инфузионных растворов и выбор стартовой терапии на догоспитальном этапе при отравлениях уксусной кислотой. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 4: 29–33.
7. Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н. и др. Фармакологическая активность меглумамина натрия сукцината при моделировании повреждений печени различными иницирующими агентами. *Фундаментальные исследования*. 2011; 10: 345–50.
8. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики). *Медицинский алфавит*. 2014; 2(9): 32–6.
9. Рогаткин С.О., Володин В.В., Дегтярёва Е.А. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорождённых в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. М.: Тактик-Студио; 2010.
10. Цивинский А.Д. Черепно-мозговая травма на фоне интоксикации этанолом. *Скор. мед. помощь*. 2003; 1: 60–5.
11. Severinghaus J.W., Kelleher J.F. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology*. 1992; 76: 1018–38.
12. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Krasnosel'skiy K.Yu. i dr. Vliyaniye rastvorov na osnove substratov tsiklatrikarbonovykh kislot na pokazateli temperatury u detey vovremya anestezii [Effect of solutions based on tricarboxylic acid cycle substrates on temperature rates in children during anesthesia]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2017; 62(1): 29–32. <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-29-32> (in Russian).
13. Aleksandrovich Yu.S., Yur'ev O.V., Pshenisnov K.V., Krasnosel'skiy K.Yu. Intraoperatsionnaya korrektsiya narusheniy temperatur-nogo gomeostaza u detey [Intraoperative correction of temperature homeostasis disorders in children]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75(5): 39–43. (in Russian).
14. Afanas'ev V.V. Citoflavin v intensivnoyterapii: posobiedljavrachey [Cytoflavin in intensive care: a guide for physicians]. Sankt-Peterburg: 2005. (in Russian).
15. Labori A. Reguljacija obmennykh processov [Regulation of metabolic processes]. Moskva: Mir Publ.; 1970. (in Russian).
16. Orlov Yu.P., Lukach V.N., Miheev E.Yu., Mishhenko S.V. Metabolicheskie i organoprotektivnye svoystva razlichnykh infuzionnykh rastvorov i vybor startovoy terapii na dogospital'nom jetape pri otravlenijah uksusnoj kislotoj [Metabolic and organoprotective properties of various infusion solutions and the choice of initial therapy at the prehospital stage for acetic acid poisoning]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; 4: 29–33. (in Russian).
17. Petrov A.Yu., Zaplutanov V.A., Bizenkova M.N. i dr. Farmakologicheskaja aktivnost' megluminanatrija sukcinata pri modelirovani povrezhdenij pecheni razlichnymi iniciirujushhimi agentami [Pharmacological activity of meglumine sodium succinate in modeling liver damage by various initiating agents]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 10: 345–50. (in Russian).
18. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Primeneniye rastvorov suksinata v kompleksnoy intensivnoy terapii diabeticheskogo ketoatsidoza u detey (sluchay iz praktiki) [Succinate solutions' application as a part of complex intensive therapy of diabetic ketoacidosis in children]. *Meditinskiy alfavit*. 2014; 2(9): 32–6. (in Russian).
19. Rogatkin S.O., Volodin V.V., Degtjarjova E.A. Sovremennyy podhod k cerebroprotektornoj terapii nedonoshennykh novorozhdjonykh v uslovijah otdelenija reanimacii i intensivnoy terapii [Modern approach to cerebroprotective therapy of premature newborns in the intensive care unit]. Moskva: Taktik-Studio Publ.: 2010. (in Russian).
20. Civinskij A.D. Cherepno-mozgovaja travma na fone intoksikacii jetanolom [Traumatic brain injury on the background of ethanol intoxication]. *Skor. med. moposhh'*. 2003; 1: 60–5. (in Russian).
21. Severinghaus J.W., Kelleher J.F. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology*. 1992; 76: 1018–38.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostojanijah u detey [Infusion antihypoxants in criti-

УДК 616.94-07-092.19-08-053.2+616-056.527-008.6+665.12+616.155.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.45.27.009

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В КРОВИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

© Раис Хамзаевич Гизатуллин¹, Илья Наумович Лейдерман²,
Азат Мунирович Мухаметзянов¹, Ринат Раисович Гизатуллин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450008, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Ленина, 3

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

Контактная информация: Раис Хамзаевич Гизатуллин — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: rais_ufa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6170-8668>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Цель исследования. Выявить связь количества тромбоцитов с показателями содержания жирных кислот в крови пациентов с неонатальным сепсисом. **Материалы и методы.** Содержание жирных кислот (ЖК) анализировали с помощью метода тандемной масс-спектрометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (PerkinElmer, Финляндия). Критерии включения: группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис); группа 2 — новорожденные с пневмонией, наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения интенсивной терапии. Критерии исключения: язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции. **Результаты.** В группе 1 статистически значимо были повышены сывороточные уровни жирных кислот: C4, C10, C12, C16:1, C18:1. Статистически значимо снижены уровни C6, C8, C14, C10:1, C12:1. Количество тромбоцитов крови умеренно положительно коррелировали с ЖК C8, C18:1, C18:2 и тесно положительно коррелировали с ЖК 8:1. Количество тромбоцитов крови позволяло прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода: площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve — AUC) составила 0,89, чувствительность — 67%, специфичность — 89%. **Заключение.** Количество тромбоцитов крови — прогностически значимый показатель при неонатальном сепсисе, который также может отражать глубину нарушений обмена жирных кислот.

Ключевые слова: сепсис; новорожденные; метаболизм; жирные кислоты; тромбоциты.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CONTENT OF FATTY ACIDS IN THE BLOOD AND PLATELET COUNT IN NEONATAL SEPSIS

© Rais H. Gizatullin¹, Ilya N. Leiderman², Azat M. Mukhametzyanov¹, Rinat R. Gizatullin¹

¹ Bashkir State Medical University. 450008, Russian Federation, Ufa, Lenina str., 3

² V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

Contact information: Rais H. Gizatullin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course of IDPO. E-mail: rais_ufa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6170-8668>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Purpose of the study. To identify the relationship of platelet count with levels of fatty acids in the blood of patients with neonatal sepsis. **Materials and methods.** The fatty acid content (FA) was analyzed using the tandem mass spectrometry method on a Quattro micro MSMS analytical instrument (Perkin Elmer, Finland). Inclusion criteria: group 1 — newborns, the presence of an infectious and inflammatory focus and dysfunction of two or more systems (sepsis); group 2 — newborns with pneumonia, the presence of an infectious inflammatory focus in the lungs and the absence of organ and systems dysfunction requiring intensive care. Exclusion criteria: ulcerative necrotic enterocolitis, congenital malformations requiring surgical correction. **Results.** In group 1 the serum levels of fatty acids (FA) were statistically significantly increased: C4, C10, C12, C16:1, C18:1. Statistically significantly reduced — C6, C8, C14,



C10:1, C12:1. The number of blood platelets moderately positively correlated with FA C8, C18:1, C18:2 and closely positively correlated with FA 8:1. The number of blood platelets made it possible to predict the development of negative clinical outcome: the area under the ROC curve (AUC) was 0.89, the sensitivity was 67%, and the specificity was 89%.

Conclusion. The number of blood platelets is a prognostic indicator in neonatal sepsis, which can also reflect the depth of fatty acid metabolism disorders.

Key words: sepsis; neonates; metabolism; fatty acids; platelets.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис в настоящее время трактуется как угрожающее жизни состояние, причиной которого послужила инфекция. Причиной летального исхода при сепсисе является развитие мультиорганной недостаточности и шок [22, 23]. Согласно новому определению сепсиса, дисфункция органов и нарушение регуляции иммунного ответа — ключевые факторы, отличающие локальную инфекцию от сепсиса [1, 5, 8]. Патогенез мультиорганной дисфункции при сепсисе широко исследовался и продолжает исследоваться, однако попытки механически перенести полученные результаты из одного стационара в другой у постели больного в клинических испытаниях потерпели неудачу. Кроме того, лечение сепсиса часто фокусируется на макрососудистых конечных точках (например, среднем артериальном давлении и темпе диуреза), а не на микрососудистых и метаболических расстройствах, которые, вероятно, играют важную роль в патогенезе [2, 17].

Гематологическая недостаточность часто встречается у пациентов с септическим шоком. Корреляция между тромбоцитопенией и сепсисом была впервые продемонстрирована более 40 лет назад [12]. Количественные и морфофункциональные показатели тромбоцитов были предложены в качестве биомаркеров при сепсисе. Было показано, что они коррелируют с тяжестью состояния пациентов [15].

Выявление и эффективный контроль формирования и развития сепсиса — ключ к повышению уровня успешности неотложной терапии. Однако из-за сложных и разнообразных условий сепсиса чувствительность и специфичность существующих показателей недостаточно высоки, чтобы поставить точный диагноз на ранней стадии [3, 4]. Таким образом, остается актуальным поиск эффективных показателей клинической диагностики. Сепсис менее изучен в области исследований метаболомики. Концентрации или пропорции определенных метаболитов в жидкостях организма значительно изменяются на ранних стадиях воспаления, что отражает степень тяжести заболевания [10, 14].

Все больше данных подтверждают мнение о том, что жирные кислоты могут влиять на биологическое поведение иммунных и других типов клеток, когда они вовлечены в патофизиологические состояния, такие как аутоиммунные заболевания, рак, системный воспалительный процесс и сепсис. Таким образом, изучение метаболизма и свойств

жирных кислот может обеспечить новые потенциальные фармакологические цели при лечении различных клинических состояний [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь количества тромбоцитов с показателями содержания жирных кислот в крови пациентов с неонатальным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Место проведения — отделение интенсивной терапии (ОИТ) городского неонатального центра (ГДКБ № 17 г. Уфы).

Критерии включения: группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис, $n=40$), сопоставимая тактика антибактериальной терапии для новорожденных с сепсисом; группа 2 — новорожденные с пневмонией ($n=132$), наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения заместительной терапии.

Критерии исключения: язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции.

Длительность исследования — 36 месяцев. Тяжесть состояния детей оценивалась по шкале pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score) [7, 26]. Группу детей с сепсисом (группа 1, 40 пациентов) составили пациенты ОИТ с тяжестью состояния по шкале pSOFA $11,34 \pm 4,13$ балла. Группу новорожденных с пневмонией (группа 2) — 132 пациента с тяжестью состояния по шкале pSOFA $5,51 \pm 2,35$ баллов.

В первые сутки лечения неврологический дефицит был зафиксирован у всех детей с сепсисом, респираторная дисфункция — у 93,29%, кардиоваскулярная — у 44,97%, печеночная — у 38,93%, почечная — у 14,09%. Через 24 часа у выживших новорожденных с сепсисом респираторная и неврологическая дисфункция отмечалась у 100%, кардиоваскулярная — у 31,82%, гематологическая — у 22,72%, печеночная — у 41,81%, почечная — у 6,36%.

Содержание жирных кислот (ЖК) в сыворотке крови анализировали с помощью метода tandemной масс-спек-

рометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (PerkinElmer, Финляндия).

Статистическую обработку материала проводили при помощи лицензионного пакета прикладных программ Excel Microsoft Office, Statistica 6.1 описательной статистики, параметрическими и непараметрическими методами. Статистически значимые изменения средних признавались при показателе коэффициента информативности равным или более 0,5 [9]. Для определения степени влияния патологического процесса на лабораторные показатели использовали метод информативности. Величины информативности признаков использовали в качестве коэффициентов, определяющих степень влияния каждого фактора. При помощи меры Кульбака [6] вычислялась информативность и пороговые значения содержания в крови жирных кислот и количества тромбоцитов. Проводился ROC-анализ, а для анализа взаимосвязей показателей использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлено содержание жирных кислот в крови новорожденных исследуемых групп (группа 1 — сепсис, группа 2 — пневмония). В группе 1 статистически значимо были повышены жирные кислоты: С4, С10, С12, С16:1, С18:1. Статистически значимо снижено содержание жирных кислот: С6, С8, С14, С10:1, С12:1.

Степень влияния сепсиса на изменение содержания жирных кислот в крови у новорожденных по сравнению с новорожденными с пневмонией выражена в коэффициентах информативности (табл. 1). При коэффициенте информативности

равном или больше 0,5 показатель является информативным, т.е. позволяет различать детей с пневмонией и сепсисом, является статистически значимым показателем [9]. Наиболее статистически значимые различия были у ЖК: С18:1 — коэффициент информативности 2,0, С6 — 1,01, менее выражена значимость показателей С10, С12, С10:1, далее следуют С8, С14, С12:1, С4, С16:1. Неинформативными или статистически незначимыми различия показали жирные кислоты С3 — коэффициент информативности 0,09 и С18:2 — коэффициент информативности 0,12.

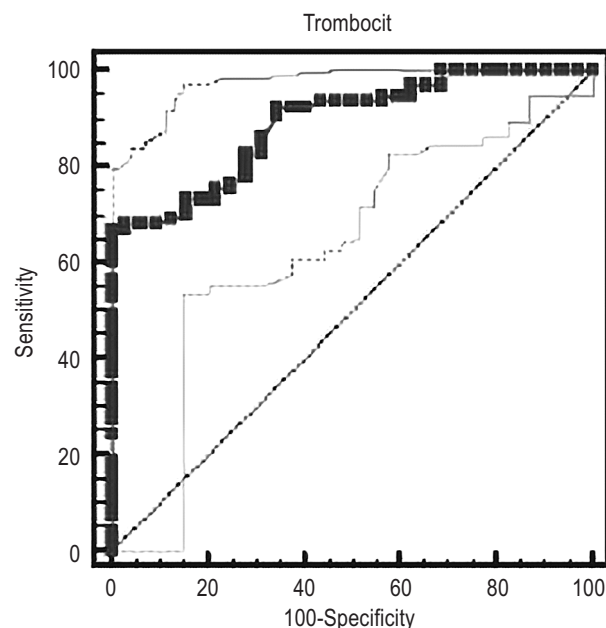


Рис. 1. ROC-анализ количества тромбоцитов

Таблица 1

Содержание жирных кислот в крови у новорожденных исследуемых групп и их информативность

Жирные кислоты, μM	Группа 1 (сепсис, n=40)	Группа 2 (пневмония, n=132)	Коэффициент информативности показателя
С3 (Пропионилкарнитин)	7,1 \pm 5,8	1,85 \pm 0,11	0,09
С4 (Бутирилкарнитин)	6,1 \pm 5,9 \uparrow	0,204 \pm 0,09	0,5*
С6 (Гексаноилкарнитин)	0,04 \pm 0,006 \downarrow	0,06 \pm 0,007	1,01*
С8 (Октаноилкарнитин)	0,04 \pm 0,007 \downarrow	0,07 \pm 0,006	0,64*
С10 (Деканоилкарнитин)	0,08 \pm 0,01 \uparrow	0,06 \pm 8,7	0,74*
С12 (Додеcanoилкарнитин)	0,08 \pm 0,02 \uparrow	0,06 \pm 0,01	0,74*
С14 (Миристоилкарнитин)	0,15 \pm 0,009 \downarrow	0,6 \pm 0,001	0,5*
С10:1 (Децеаноилкарнитин)	0,04 \pm 0,007 \downarrow	0,5 \pm 8,7	0,74*
С12:1 (Додецеаноилкарнитин)	0,03 \pm 0,006 \downarrow	0,2 \pm 8,7	0,64*
С16:1 (Гексадецеаноилкарнитин)	0,07 \pm 0,011 \uparrow	0,01 \pm 0,004	0,5*
С18:1 (Октадецеаноилкарнитин)	1,06 \pm 0,13 \uparrow	0,6 \pm 0,02	2,0*
С18:2 (Линоилкарнитин)	0,31 \pm 0,05	0,3 \pm 0,008	0,12

Примечание: * — статистически значимые различия группы 1 от группы 2.

Таблица 2

Корреляция уровня тромбоцитов с содержанием жирных кислот в крови у новорожденных с сепсисом

Название жирных кислот	Количество тромбоцитов	p
C8 (Гексаноилкарнитин)	0,52	0,029
C8:1 (Октоеноилкарнитин)	0,98	0,042
C18:1 (Октадецеаноилкарнитин)	0,59	0,043
C18:2 (Линоилкарнитин)	0,60	0,040

Следующим этапом мы провели ROC-анализ информационной ценности показателя количества тромбоцитов крови относительно летального исхода сепсиса новорожденных (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve — AUC) составила 0,89, точка отсечения количества тромбоцитов — $320 \times 10^9/\text{л}$, чувствительность — 67%, специфичность — 89%. Проведенные исследования показали, что количество тромбоцитов крови является высокоинформативным показателем и позволяет прогнозировать вероятность развития летального исхода.

На следующем этапе исследования рассмотрели взаимосвязь содержания жирных кислот в крови у новорожденных с количеством тромбоцитов (табл. 2).

Количество тромбоцитов умеренно положительно коррелировало с ЖК C8, C18:1, C18:2. С жирной кислотой C8:1 отмечалась сильная достоверная положительная корреляционная связь.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании статистически значимые корреляционные связи были между содержанием жирных кислот в крови и количеством тромбоцитов с ЖК C8, C18:1, C18:2, а также коэффициент больших тромбоцитов коррелировал с ЖК C8. Объяснение данного результата кроется в сложности тромбоцитарно-липидных отношений [13]. В ряде работ было показано, что циркулирующие липиды оказывают влияние на функциональную активность тромбоцитов [12, 16, 21], что свидетельствует об их тесной взаимосвязи и влиянии на клинические исходы. Тромбоциты находятся во взаимодействии с мембранным белком CD36, лектиноподобными рецепторами липопротеинов низкой плотности (LOX-1), рецепторами хемокинов CXCL16-PS/SR, рецепторами, принадлежащими к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности (Low density lipoprotein receptor gene family) [13].

Энергетические потребности тромбоцитов реализуются через использование свободных ЖК путем митохондриального бета-окисления и глюкозы. Тромбоциты могут переключаться между гликолизом и митохондриальным окислительным фосфорилированием. Белоксвязывающие жирные

кислоты (fatty-acid-binding proteins — FABP) являются внутриклеточными и внеклеточными белками, связывающими насыщенные и ненасыщенные ЖК. Их функция заключается в транспорте и буферизации ЖК, регуляции метаболизма, особенно во время воспаления [25].

У новорожденных реанимационного профиля была выявлена тесная корреляционная связь между глюкозой и ЖК, что, видимо, свидетельствует о пластичности энергопотребления у новорожденных с органной дисфункцией. В частности пластичность метаболизма присуща тромбоцитам [13].

Короткоцепочечные жирные кислоты (C2-C4) могут быть легко поглощены через плазматическую мембрану [20]. Было обнаружено, что их действие не зависит от поверхностных рецепторов GPR41 и GPR43, которые могут воспринимать ацетат, бутират и пропионат, и было показано, что они играют важную роль в регуляции воспалительных реакций. Эти данные идентифицируют жирные кислоты с короткой цепью как важные метаболиты, влияющие на баланс противомикробной резистентности.

M. Aibibula и соавт. при исследовании метаболизма тромбоцитов отмечают, что механизмы метаболической интеграции неясны. Активированные тромбоциты используют гликолиз для энергетических потребностей, при этом сохраняют возможность использования для жирных кислот [24]. F. Jóhannsson и соавт. *in vitro* показали, что оба процесса чувствительны к изменениям температуры и не являются линейными, демонстрируют сложную температурную зависимость метаболизма тромбоцитов [11]. Воспалительные заболевания у новорожденных, как известно, сопровождаются изменениями температуры тела.

В результате проведенного исследования нами было выявлено статистически значимое различие содержания жирных кислот в крови у новорожденных с сепсисом и пневмонией. Угрожающее жизни состояние находит отражение в содержании жирных кислот в крови и позволяет их различать в этих состояниях. Корреляционную связь короткоцепочечной ЖК C8 с содержанием глюкозы в крови и количеством тромбоцитов можно объяснить их высоким содержанием в крови (65–75%), низкой температурой плавления (16,7 °C), скоростью метаболизма так же высока, как и глюкозы, т.е. такой же быстрый источник энергии, как и глюкоза [5]. ЖК со средней цепью играют важную роль в метаболизме плода при внутриутробном развитии. В крови пуповины 15–20% ЖК составляют C8:0, растворимы в водных средах, маслах и биологических жидкостях. Использование «коротких» триглицеридов (ТГ), среднецепочечных жирных кислот (СЦ-ЖК) и кетоновых тел (КТ) как субстратов для выработки энергии происходит во всех случаях *in vivo* при активации биологической функции адаптации. Полагают, что и в организме матери клетки используют СЦ-ЖК в качестве субстрата для выработки энергии [18], о чем свидетельствует отрицательная корреляция с содержанием глюкозы в крови.

В результате проведенного ROC-анализа и анализа информативности по Кульбаку было установлено, что тром-

боциты позволяют различать новорожденных в дифференцируемых состояниях, т.е. группы с сепсисом и пневмонией статистически значимо отличались. М. Mohankumar и соавт. показали, что и средний объем тромбоцитов (MPV — mean platelet volume) может служить маркером неонатального сепсиса [19]. Тромбоциты, на наш взгляд, отражают глубокие метаболические изменения, которые сопровождают воспалительные заболевания у детей, в частности, сепсис. Изменяются качественные и количественные показатели тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество тромбоцитов является высокоинформативным показателем при неонатальном сепсисе, который отражает тяжесть состояния и глубину метаболических нарушений, позволяя прогнозировать и мониторировать метаболические изменения, сопровождающие сепсис и другие воспалительные заболевания. Изучение метаболизма и свойств жирных кислот может обеспечить новые потенциальные терапевтические цели при лечении различных клинических состояний.

Вклад авторов. Р.Х. Гизатуллин — разработка карты пациента, сбор материала, статистическая обработка, анализ данных. И.Н. Лейдерман — научная идея статьи, критическая переработка материала, руководство проектом, перевод текста на английский язык. А.М. Мухаметзянов — организация исследования, внедрение в практическую работу стационара. Р.Р. Гизатуллин — обзор литературы, практическая реализация идеи, интеграция полученных данных, перевод на английский язык.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис или жизнь: время решает всё! *Status Praesens. Педиатрия и неонатология.* 2019; 1 (56): 47–56.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Шоковая терапия. *Status Praesens. Педиатрия и неонатология.* 2019; 2(58): 15–21.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Учебное пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
- Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей. *Вестник интенсивной терапии.* 2015; 3: 24–31.
- Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднецепочечных жирных кислот, особенности метаболизма и применение в клинике. *Клин. лаб. диагностика.* 2013; 6: 3.
- Кульбак С. Теория информативности и статистика. М.: Наука; 1967.
- Лекманов А.У. Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 16(2): 34–4.
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 11(2): 241–92.
- Мирзаджанзаде А.Х., Степанова Г.С. Математическая теория эксперимента в добыче нефти и газа. М.: Недра; 1977.
- Миронов П.И., Гареев И.З., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Особенности метаболизма аминокислот крови при респираторном дистресс-синдроме новорождённых. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2015; 12(4): 39–43.
- Aibibula M., Naseem K.M., Sturme R.G. Glucose metabolism and metabolic flexibility in blood platelets. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 16. 2018; (11): 2300–14.
- Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Med.* 1976; 61: 585–9.
- Chatterjee M. Platelet Lipidome: dismantling the 'Trojan horse' in the bloodstream. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019.
- Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids-from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. *Cell Stress.* 2020; 4(1): 9.
- De Stoppelaar S.F., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb. Haemost.* 2014; 112: 666–77.
- Ghosh A., Murugesan G., Chen K. et al. Platelet CD36 surface expression levels affect functional responses to oxidized LDL and are associated with inheritance of specific genetic polymorphisms. *Blood.* 2011; 117: 6355–66.
- Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B. Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *International journal of molecular sciences* 18.10. 2017; 2200.
- Jóhannsson F., Yurkovich J.T., Guðmundsson S. et al. Temperature dependence of platelet metabolism. *BioRxiv.* 2019; 802660.
- Mohankumar M.K., Paulose S. Mean platelet volume in neonatal sepsis—a case control study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2019; 8.22: 1808–13.
- Pan Y., Tian T., Park C.O. et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. *Nature.* 2017; 543(7644): 252–6.
- Podrez E.A., Byzova T.V., Febbraio M. et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nat. Med.* 2007; 13: 1086–95.
- Schlappbach L.J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 179–88.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801–10.
- Thwaites D.T., Anderson C.M. H+-coupled nutrient, micronutrient and drug transporters in the mammalian small intestine. *Exp Physiol.* 2007; 92(4): 603–19.
- Weber C., Badimon L., Mach F., van der Vorst E.P.C. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 1258–64.
- Xie W., Chen L., Sun J., Chen L., Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. *Int J ClinExp Med.* 2019; 12(5): 5023–32.



REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis ili zhizn': vremya reshayet vsy! [Sepsis or life: timing is everything!] Status Praesens. *Pediatriya i neonatologiya*. 2019; 1(56): 47–56. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Shokovaya terapiya [Shock therapy]. Status Praesens. *Pediatriya i neonatologiya*. 2019; 2 (58): 15–21. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis novorozhdennykh [Sepsis of the newborn]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2018. (in Russian).
4. Aleksandrovich Yu.S., Aleksandrovich I.V., Pshenishnov K.V. Skrinigovyye metody otsenki nutritivnogo riska u gositalizirovannykh detey [Screening methods for assessing nutritional risk in hospitalized children]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2015; 3: 24–31. (in Russian).
5. Aripovskiy A.V., Titov V.N. Fiziologiya srednetsepochechnykh zhirnykh kislot, osobennosti metabolizma i primeneniye v klinike [Physiology of medium chain fatty acids, features of metabolism and clinical application]. *Klin. lab. diagnostika*. 2013; 6: 3 (in Russian).
6. Kul'bak S. Teoriya informativnosti i statistika [Theory of informativity and statistics]. Moskva: Nauka Publ.; 1967. (in Russian).
7. Lekmanov A.U. Dostizheniya i problem pediatricheskoy anesteziologii i intensivnoy terapii [Achievements and problems of pediatric anesthesiology and intensive care]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16(2): 34–4 (in Russian).
8. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Sepsis u detey: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii (proyekt) [Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft)]. *Rossiyskiy vestnikdet-skoykhirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 11(2): 241–92. (in Russian).
9. Mirzadzhanzade A.Kh., Stepanova G.S. Matematicheskaya teoriya eksperimenta v dobychenefti i gaza [Mathematical theory of experiment in oil and gas production]. Moskva: Nedra Publ.; 1977. (in Russian).
10. Mironov P.I., Gareyev I.Z., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Osobennosti metabolizma aminokislot krovi pri respiratornom distress-sindrome novorozhdennykh [Features of blood amino acid metabolism in neonatal respiratory distress syndrome]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 12(4): 39–43. (in Russian).
11. Aibibula M., Naseem K.M., Sturmey R G. Glucose metabolism and metabolic flexibility in blood platelets. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 16. 2018; (11): 2300–14.
12. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Med.* 1976; 61: 585–9.
13. Chatterjee M. Platelet Lipidome: dismantling the 'Trojan horse' in the bloodstream. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019.
14. Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids-from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. *Cell Stress*. 2020; 4(1): 9.
15. De Stoppelaar S.F., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb. Haemost.* 2014; 112: 666–77.
16. Ghosh A., Murugesan G., Chen K. et al. Platelet CD36 surface expression levels affect functional responses to oxidized LDL and are associated with inheritance of specific genetic polymorphisms. *Blood*. 2011; 117: 6355-66.
17. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B. Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. *International journal of molecular sciences* 18.10. 2017; 2200.
18. Jóhannsson F., Yurkovich J.T., Guðmundsson S. et al. Temperature dependence of platelet metabolism. *BioRxiv*. 2019; 802660.
19. Mohankumar M. K., Paulose S. Mean platelet volume in neonatal sepsis-a case control study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 2019; 8.22: 1808–13.
20. Pan Y., Tian T., Park C.O. et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. *Nature*. 2017; 543(7644): 252–6.
21. Podrez E.A., Byzova T.V., Febbraio M. et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nat. Med.* 2007; 13: 1086–95.
22. Schlapbach L.J., Straney L, Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 179–88.
23. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–10.
24. Thwaites D.T., Anderson C.M. H+-coupled nutrient, micronutrient and drug transporters in the mammalian small intestine. *Exp Physiol*. 2007; 92(4): 603–19.
25. Weber C., Badimon L., Mach F., van der Vorst E.P.C. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost.* 2017; 117: 1258–64.
26. Xie W., Chen L., Sun J., Chen L., Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. *Int J ClinExp Med*. 2019; 12(5): 5023–32.

УДК 616-053.2(32)-07-022.6+612.648+616.94+614.454+579.61+577.18
DOI: 10.56871/RBR.2022.92.20.010

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРЕСЕПСИНА И ТРАДИЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

© Александр Николаевич Обедин^{1, 2}, Андрей Юрьевич Васильев², Евгений Владимирович Волков¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

²Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1. 355041, г. Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

Контактная информация: Александр Николаевич Обедин — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи. E-mail: volander@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Обследовано 159 новорожденных, находившихся на лечении в отделениях ГБУЗСК «СККПЦ № 1» г. Ставрополя, 117 пациентов с диагнозом ранний неонатальный сепсис (НС) и 42 здоровых ребенка. Всем пациентам проводили клинические и лабораторно-инструментальные исследования: определение прокальцитонина, С-реактивного белка, газового состава крови и кислотно-основного состояния, микробиологическое исследование отделяемого из зева/эндотрахеальной трубки, а также крови на стерильность с определением чувствительности флоры в первый час после рождения и в динамике через 24 и 72 часа. Преобладающей микробной популяцией в этиологической структуре НС являлись грамположительные бактерии (71,8%), грамотрицательная микрофлора встречалась в 23,9%, дрожжеподобные грибы — в 4,4%. Верифицированные агенты имели чувствительность к наиболее часто применяемым у новорожденных антибактериальным препаратам: грамположительная флора — к сульфасину, цефаперазону, грамотрицательные бактерии — к нетилмицину, цефотаксиму и цефаперазону. Установлено, что при повышении уровня пресеписина в первые часы заболевания НС превышало референсные значения более чем в 5,5 раза, что позволяет предложить его использование как раннего маркера НС, а его снижение на фоне проводимой терапии — как показатель благоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: неонатальный период; неонатальный сепсис; микробный пейзаж; пресептин; антибиотикотерапия.

DIAGNOSTIC INFORMATION VALUE OF PRESEPSIN AND TRADITIONAL MARKERS IN THE BLOOD SERUM OF PREMATURE NEWBORNS WITH EARLY NEONATAL SEPSIS

© Alexander N. Obedin^{1, 2}, Andrey Yu. Vasilyev², Yevgeniy V. Volkov¹

¹Stavropol State Medical University. 355017, Russia, Stavropol, st. Mira, 310

²Stavropol Regional Clinical Perinatal Center N 1. 355041, Russia, Stavropol, st. Lomonosov, 44

Contact information: Alexander N. Obedin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine. E-mail: volander@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. We examined 159 children who were treated in the ICU departments — 117 newborns with early NS and 42 healthy children as a reference cohort. All newborns underwent clinical, laboratory and instrumental examination: procalcitonin, C-reactive protein, acid-base state, bacteriological blood culture, smear from the throat/endotracheal tube, determination of presepsin at birth and in dynamics after 24 and 72 hours. In the etiological structure of sepsis — gram-positive bacteria — 71.8%, the proportion of gram-negative bacteria was 23.9%, yeast-like fungi — 4.4%. The

identified microorganisms were sensitive to the antibiotics most often used in clinical practice in newborns: gram-positive flora — to sultasin, cefaperzone, gram-negative flora — to cefatoxim, cefaperazone, gentamicin, what should be considered when prescribing empirical antibiotic therapy. It was found that the concentration of presepsin increased by more than 5.5 times in the first hours of NS illness, which allows it to be used as an early marker of NS, and a decrease may serve as an indicator of a favorable outcome of the disease.

Key words: newborns; neonatal sepsis; microbial landscape; presepsin; antibiotic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных, особенно недоношенных, в частности неонатальный сепсис (НС), на сегодняшний день считаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности периода новорожденности, а своевременная диагностика и раннее адекватное лечение значительно улучшают прогноз больных с НС [5]. В большинстве случаев смертность от НС обусловлена этиологией возбудителя, вызвавшего данное заболевание [7]. Однако чувствительность «золотого стандарта» диагностики НС — микробиологического посева крови на стерильность — колеблется от 25 до 42%, при этом отсутствие положительных результатов не гарантирует отсутствие бактериемии, а само исследование биоматериала превышает 48 часов [3]. Постоянный поиск маркеров воспаления обусловлен необходимостью ранней диагностики неонатального сепсиса, в том числе у недоношенных детей, прогнозирования эффективности терапии, определения своевременности и достаточности проводимого лечения. Традиционные маркеры системной инфекции, такие как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), лактат, эндотоксин не в полной мере отвечают вышеуказанным требованиям. Кроме того, по данным авторов, применяемые для диагностики НС, повышение уровней СРБ и ПКТ в первые трое суток жизни имеет серьезные ограничения, связанные с их физиологическим повышением у новорожденных [2, 6, 11].

Результаты исследований последних лет показали значительную диагностическую ценность циркулирующего плазменного белка пресепсина (ПСП), являющегося N-концевым фрагментом рецептора макрофагов (сD14-ST), в качестве раннего прогностического маркера сепсиса. В то же время сведения о характере изменения пресепсина у новорожденных, в том числе недоношенных детей с неонатальным сепсисом, немногочисленны и разноречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований данного показателя [4, 8–10].

Одним из наиболее значимых предикторов благоприятного исхода при НС является время начала антибактериальной терапии (АБТ). Начатая в течение первых часов заболевания эффективная АБТ позволяет сократить в 2 раза смертность новорожденных от сепсиса, в то время как промедление в первые 6 часов начала терапии снижает выживаемость на 7,6% [1, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать характеристику современного микробного пейзажа при бактериальных инфекциях и доказать значимость современного биомаркера пресепсина для ранней диагностики сепсиса у недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 122 недоношенных новорожденных (основная группа) с гестационным сроком 28–34 недели, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТН) ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1» г. Ставрополя, родившихся от матерей с верифицированной генитальной и экстрагенитальной инфекционной патологией, и которым на основании клинико-лабораторных показателей был выставлен диагноз неонатального сепсиса. Во вторую группу (контрольную) вошли 39 недоношенных новорожденных, родившихся в срок 28–34 недели, имеющих оценку по шкале Апгар 7–8 баллов, и у которых в последующем не наблюдалось развитие воспалительных заболеваний.

Бактериологическое исследование проводилось двукратно: в первые сутки (до назначения АБТ) и на третьи сутки жизни, и включало в себя посев крови на стерильность, мазок из эндотрахеальной трубки/зева с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. Посев материала осуществлялся на нескольких питательных средах, что обеспечило возможность роста наибольшего числа возбудителей: двойная среда, состоящая из 1,7–2% питательного агара и полужидкой среды, приготовленная на питательном бульоне с добавлением глюкозы и агара, и среда для контроля «стерильности» — тиогликолевая.

Стандартное лабораторное и инструментальное обследование недоношенных новорожденных включало определение (в первые и на третьи сутки жизни) клинического, биохимического анализа крови и гемостазиограмму, подсчет нейтрофильного индекса по стандартной методике, определение прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ) (в первые часы, в первые и на третьи сутки жизни), кислотно-основного состояния. Выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, нейросонография, рентгенография органов грудной клетки (в первые сутки жизни, далее — по показаниям). Исследование

Рост флоры у 74 (60,7%) из 122 пациентов основной группы к концу 3-х суток

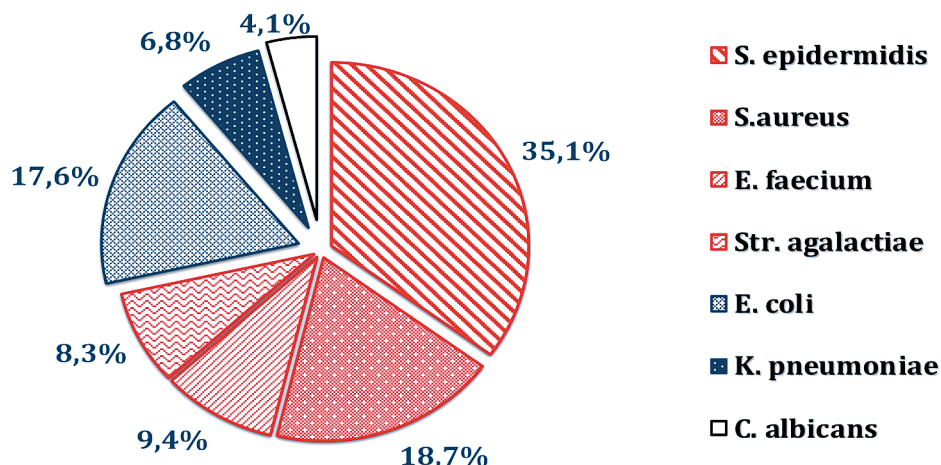


Рис. 1. Структура возбудителей неонатального сепсиса у новорожденных основной группы

уровня пресепсина при рождении, а также в динамике через 24 и 72 часа проводили с помощью иммунохемилюминесцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience, Inc., Япония).

Статистическая обработка проведена с помощью прикладной программы Statistica 16.0. Симметричность распределения проверялась вычислением коэффициента Колмогорова–Смирнова. При распределении, отличавшемся от нормального, данные представляли в виде медианы Me и значений квартилей (Q_1 ; Q_3), соответствующих значению 25-го и 75-го перцентилей. Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием непараметрических критериев: Манна–Уитни для независимых групп и Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз НС выставляли пациентам при наличии отягощенного анамнеза у матери (преждевременные роды, безводный период более 18 часов, лихорадка в родах), очага инфекции, двух или более признаков воспаления — повышение (38 °C и выше) или понижение (ниже 36 °C) температуры тела, увеличение числа сердечных сокращений более 150 в минуту или уменьшение до 100 в минуту, число дыхательных движений более 50 в минуту.

С первых суток заболевания назначение эмпирической АБТ осуществлялось согласно существующему протоколу антибактериальной терапии у новорожденных.

Признаки дыхательной недостаточности, в том числе потребовавшие проведения механической вентиляции легких (лечение начато в первые часы жизни), встречались у 35 детей (29,5%), неинвазивную вспомогательную вентиляцию путем создания положительного давления в конце выдоха

получали 24 ребенка (19,7%), без респираторной поддержки обходились 14 пациентов (11,5%).

Дальнейшее назначение АБТ осуществлялось в зависимости от клинических данных, изменений лабораторных показателей, а также результатов микробиологических исследований — чувствительности верифицированной флоры к антибактериальным препаратам (цефалоспорины 3-го поколения, карбапенемы, гликопептиды, оксазолидиноны). Эффективность проводимой антибактериальной терапии проводилась каждые 48 часов.

При микробиологическом исследовании крови на стерильность у 122 недоношенных пациентов с диагнозом НС определен рост микроорганизмов в 74 пробах (60,7%). В этиологической структуре НС доминирующую позицию занимала грамположительная флора — она встречалась в 71,8% (53), грамотрицательные бактерии встречались в 23,9% (17), дрожжеподобные грибы 4,4% (3) (рис. 1).

В структуре грамположительной флоры преобладали *S. epidermidis* — 35,1%, *S. aureus* — 18,8%, на *Enterococcus faecium* и *Streptococcus agalactiae* приходилось 9,4 и 8,2% соответственно. В структуре грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli* составила 17,6%, *K. pneumoniae* — 6,8%, дрожжеподобные грибы выявлены в 4,1% случаев, бактериально-грибковые ассоциации составили 12,6%. Выявленные микроорганизмы были чувствительны к наиболее часто используемым в неонатальной клинической практике антибиотикам (рис. 2).

Принимая во внимание, что данные микробиологических исследований могут быть получены не ранее 48 часов от момента забора биоматериала, а назначение эмпирической АБТ следует назначить незамедлительно после постановки диагноза, была предпринята попытка подтвердить диагноз НС с использованием современного биомаркера системной воспалительной реакции — пресепсина (sD14-ST).

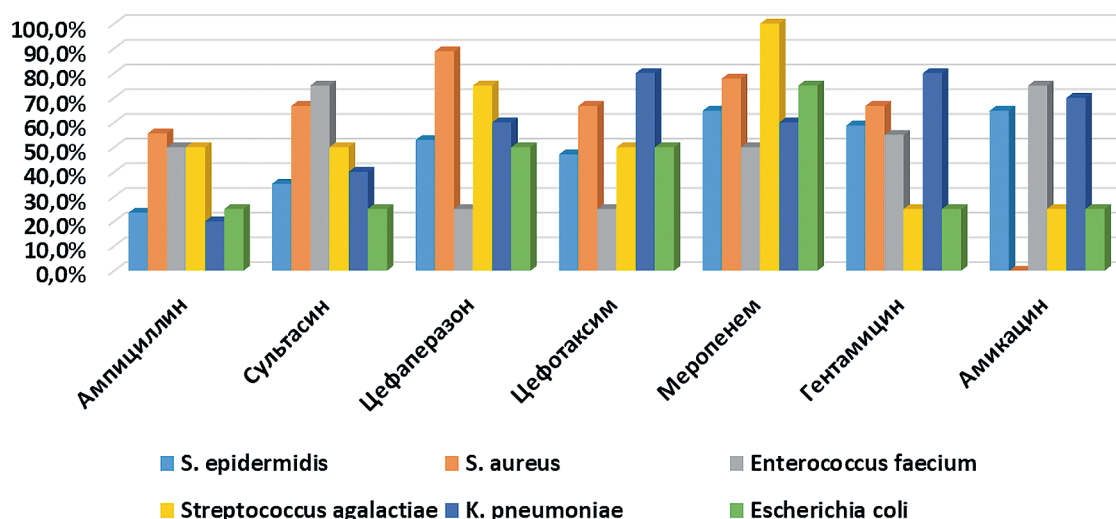


Рис. 2. Чувствительность основных возбудителей неонатального сепсиса у новорожденных (% чувствительных штаммов)

Таблица 1

Сравнительная характеристика концентрации СРБ, ПКТ и пресепсина

Показатели	Новорожденные контрольной группы (n=39)	Новорожденные с неонатальным сепсисом основной группы (n=122)			p	p ¹	p ²
		в родильном зале	через 24 часа	через 72 часа			
СРБ, мг/мл Me (Q ₁ -Q ₃)	1,24 (0,9-1,4)	1,52 (1,2-2,09)	2,8 (2,3-3,1)	12,8 (10,4-13,9)	0,49	0,04	0,001
ПКТ, нг/мл Me (Q ₁ -Q ₃)	1,5 (1,2-1,6)	2,0 (1,7-2,4)	4,6 (4,1-4,9)	8,6 (7,3-9,2)	0,47	0,05	0,001
Пресепсин, пг/мл Me (Q ₁ -Q ₃)	147,7 (121,4-158,6)	810,3 (567,7-118,0)	890,6 (620,6-1209)	579,2 (504,1-655,5)	0,001	0,47	0,001

Примечание: p — статистическая значимость между новорожденными основной и контрольной групп в родильном зале (критерий Манна-Уитни); p¹ — статистическая значимость между новорожденными с неонатальным сепсисом в родильном зале и через 24 часа (критерий Вилкоксона); p² — статистическая значимость между новорожденными с неонатальным сепсисом в родильном зале и через 72 часа (критерий Вилкоксона).

Как показали результаты обследования, уровни ПСП у новорожденных с НС значимо отличались от аналогичных показателей недоношенных детей, у которых не отмечено проявлений воспаления (табл. 1).

Уровень ПСП у новорожденных основной группы в первые часы заболевания достоверно отличался от показателей у детей контрольной группы: при НС концентрация ПСП колебалась в пределах от 520 до 1152 пг/мл с Me (Q₁-Q₃), равной 810,3 (567-1118) пг/мл; в группе контроля — от 78 до 219 с Me (Q₁-Q₃), равной 147,7 (121,4-158,6) пг/мл (p < 0,001), что позволило назначить АБТ в первые сутки заболевания. Традиционные маркеры воспалительных реакций, такие как ПКТ и СРБ, не имели статистически значимых отличий у новорожденных первой и второй групп в первые часы после рождения (p > 0,05). Спустя 24 часа отмечено достоверное увеличение содержания концентрации ПКТ в сыворотке крови в сравнении с данными, полученными после рождения, в среднем до 4,6 нг/мл (с Me (Q₁-Q₃), равной 4,1-4,9) у пациентов в группе НС, в то время как в группе контроля этот показатель был равен 1,5 нг/мл (Me (Q₁-Q₃) равна 1,2-1,6).

Значимое увеличение содержания СРБ (p > 0,05) также отмечено в более поздние сроки, чем пресепсин, что свидетельствует о более позднем ответе данных показателей на течение инфекционного процесса.

Опираясь на полученные высокие показатели пресепсина (sD14-ST), пациентам основной группы была назначена эмпирическая антибактериальная терапия в первые часы после рождения. Через 72 часа уровень ПСП в основной группе на фоне получаемой эффективной антибактериальной терапии имел более низкие показатели в сравнении с показателями, полученными сразу после рождения, — при Me (Q₁-Q₃), равной 579,2 (504,1-655,5), против Me (Q₁-Q₃), равной 810,3 (567-1118) (p < 0,001), что позволяет использовать данный биомаркер в качестве прогностического показателя благоприятного течения заболевания, а также эффективности проводимой антибактериальной терапии.

При течении сепсиса, закончившемся у 7 новорожденных летальным исходом, наблюдалось повышение концентрации уровня ПСП в крови, достигая незадолго до летального исхода 2100-2500 пг/мл, с Me (Q₁-Q₃), равной 2138,2 (1976-

2468) пг/мл, что позволяет предложить использование высоких уровней пресепсина (выше 2000 пг/мл) как предиктора неблагоприятного исхода течения НС у недоношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в этиологической структуре бактериальной инфекции у недоношенных преобладала грамположительная флора. Верифицированные микроорганизмы имели высокую чувствительность к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам, используемым в условиях ОРИТН: грамположительные микроорганизмы — к сульфасину, цефаперазону; грамотрицательные — к нетилмицину, цефатоксиму, цефаперазону, что необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии.

С целью верификации диагноза НС возможно использование пресепсина как раннего маркера сепсиса, уровень которого при последующем подтверждении бактериальной инфекции повышается в среднем на 24 часа раньше, чем традиционных маркеров воспаления (СРБ, ПКТ), а снижение его уровня на фоне проводимой терапии может быть расценено как благоприятное течение заболевания (в совокупности с данными клинических и лабораторно-инструментальных исследований) и служить надежным маркером эффективности проводимой антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Боронина И.В., Пшениснов К.В., Попова И.Н. Концентрация прокальцитонина как критерий прекращения антибактериальной терапии при подозрении на сепсис новорожденных у поздних недоношенных и доношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, образование*. 2019; 7(1): 44–52. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11006>.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис или жизнь: время решает всё! *Status Praesens. Педиатрия и неонатология*. 2019; 1(56): 47–56.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Шоковая терапия. *Status Praesens. Педиатрия и неонатология*. 2019; 2(58): 15–21.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Учебное пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
- Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры, проблемы и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96 (1): 123–34. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.0028510.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134>.
- Клингенберг К., Корнелис Р., Буонокор Д. и др. Ранний неонатальный сепсис с отрицательным посевом: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегиями антибактериальной терапии. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8; 1 (27): 95–106. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>.
- Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Олефир Ю.В. и др. Пресепсин — новый биологический маркер в диагностике и мониторинге эффективности лечения сепсиса. *Северо-Кавказский медицинский вестник*. 2018; 13(4): 273–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>.
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 11(2): 241–92.
- Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. Руководство. 2-е издание М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(Suppl 5): 51–3.
- Peters C., Murthy S., Brant R. et al. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(8): e394–e402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>.
- Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390: 1770–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).

REFERENCES

- Aleksandrovich Yu.S., Boronina I.V., Pshenisnov K.V., Popova I.N. Kонтсentratsiya prokal'tsitonina kak kriteriy prekrashcheniya antibakterial'noy terapii pri podozrenii na sepsis novorozhdennykh u pozdnykh nedonoshennykh i donoshennykh detey [Procalcitonin concentration as a criterion for discontinuation of antibiotic therapy in case of suspected neonatal sepsis in late preterm and term infants]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obrazovaniye*. 2019; 7(1): 44–52. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11006>. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisnov K.V. Sepsis ili zhizn': vremya reshayet vso! [Sepsis or life: timing is everything!] *Status Praesens. Pедиатрия i neonatologiya*. 2019; 1(56): 47–56. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisnov K.V. Shokovaya terapiya [Shock therapy]. *Status Praesens. Pедиатрия i neonatologiya*. 2019; 2(58): 15–21. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenisnov K.V. Sepsis novorozhdennykh [Sepsis of the newborn]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.*; 2018. (in Russian).
- Vel'kov V.V. Neonatal'nyy sepsis: gemokul'tury i biomarkery, problemy i perspektivy [Neonatal sepsis: blood cultures and biomarkers, problems and prospects]. *Pедиатрия. Zhurnal im. GN Speranskiy.* 2017; 96 (1): 123–34. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.0028510.24110/0031-403X-2017-96-1-123-134>. (in Russian).
- Klingenberг K., Kornelis R., Buonokor D. i dr. Ranniy neonatal'nyy sepsis s otritsatel'nym posevom: na perekrestke mezhdru effektivnym lecheniyem sepsisa i strategiyami antibakterial'noy terapii



- [Culture-negative early neonatal sepsis: at the crossroads between effective sepsis management and antibiotic therapy strategies]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 8; 1 (27): 95–106. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>. (in Russian).
7. Kukes V.G., Marinin V.F., Olefir Yu.V. i dr. Presepcin — novyy biologicheskiy marker v diagnostike i monitoringe effektivnosti lecheniya sepsisa [Presepsin — a new biological marker in the diagnosis and monitoring of the effectiveness of sepsis treatment]. *Severo-Kavkazskiy meditsinskiy vestnik*. 2018; 13(4): 273–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>. (in Russian).
 8. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Sepsis u detey: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii (proyekt) [Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft)]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 11(2): 241–92. (in Russian).
 9. Samsygina G.A. Neonatal'nyy sepsis [Neonatal sepsis]. *Rukovodstvo*. 2-ye izdaniye Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
 10. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(Suppl 5): 51–3.
 11. Peters C., Murthy S., Brant R. et al. Mortality Risk Using a Pediatric Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Varies With Vital Sign Thresholds. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018; 19(8): e394–e402. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001598>.
 12. Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017; 390: 1770–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).

УДК 612.216.2+616-053.2+616.24-085-036-07-08-092+615.816
DOI: 10.56871/RBR.2022.96.47.011

ПРИМЕНЕНИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ВЫСОКОПОТОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

© Елена Александровна Лебедева¹, Надежда Владимировна Никитина^{1, 2}, Федор Геннадьевич Шаршов^{1, 2}, Артем Юрьевич Смыков², Анастасия Дмитриевна Шарнина¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

² Областная детская клиническая больница. 344015, Ростов-на-Дону, 339-й Стрелковой Дивизии ул., д. 14

Контактная информация: Надежда Владимировна Никитина — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации. E-mail: 2634461@mail.ru

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. В исследовании приведен анализ частоты применения неинвазивной вентиляции легких через назальные канюли, лицевую маску, шлем у 98 детей с различной патологией, а также сложности в их применении. В ходе работы были исследованы режимы подбора неинвазивной вентиляции, возрастные группы пациентов, эффективность применения данного метода. Несмотря на достаточно большое число сложностей, высокопоточная оксигенотерапия и неинвазивная вентиляция легких активно используются при лечении дыхательной недостаточности во всех возрастных группах. Как показал анализ, неинвазивная вентиляция с помощью шлема у детей младше 3 лет не проводилась. Данный факт, вероятно, связан с необходимостью проведения дополнительной седации, сложностями с доступом к дыхательным путям ребенка, подбором параметров для достижения оптимального режима и образованием конденсата. Частота применения высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких при лечении острой дыхательной недостаточности у детей всех возрастов составляет более 79% при различной патологии. Ограниченное использование шлема для проведения неинвазивной вентиляции требует более детального анализа.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких у детей; высокопоточная оксигенотерапия; искусственная вентиляция легких у детей; дыхательная недостаточность.

THE USE OF NON-INVASIVE VENTILATION AND HIGH-FLOW OXYGEN THERAPY IN CHILDREN WITH VARIOUS PATHOLOGIES IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

© Elena A. Lebedeva¹, Nadezhda V. Nikitina^{1, 2}, Fedor G. Sharshov^{1, 2}, Artem Yu. Smykov², Anastasia D. Sharnina¹

¹ Rostov State Medical University. 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29

² Regional Children's Clinical Hospital. 344015, Rostov-on-Don, 339th Rifle Division st., 14

Contact information: Nadezhda V. Nikitina — Postgraduate student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology; Doctor anesthesiologist-resuscitator of the department of anesthesiology-resuscitation. E-mail: 2634461@mail.ru

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The study analyzes the frequency of noninvasive lung ventilation through nasal cannulas, face mask, helmet in 98 children with various pathologies, as well as difficulties in their use. In the course of the work, the modes of selection of noninvasive ventilation, age groups of patients, and the effectiveness of this method were investigated. Despite a rather large number of difficulties, high-flow oxygen therapy and non-invasive ventilation are actively used in the treatment of respiratory failure in all age groups. As the analysis showed, noninvasive ventilation with a helmet

was not performed in children under 3 years of age. This fact is probably related to the need for additional sedation, difficulties with access to the respiratory tract of the child, the selection of parameters to achieve the optimal regime and the formation of condensation. The frequency of high-flow oxygen therapy and noninvasive ventilation in the treatment of acute respiratory failure in children of all ages is more than 79% in various pathologies. The limited use of the helmet for non-invasive ventilation requires a more detailed analysis.

Key words: non-invasive ventilation in children; high-flow oxygen therapy; artificial ventilation in children; respiratory failure.

ВВЕДЕНИЕ

Дыхательная недостаточность является одной из серьезнейших проблем педиатрической интенсивной терапии, поскольку именно она является основной причиной практически всех критических состояний и лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности. Однако врачи сталкиваются с рядом сложностей при применении неинвазивной вентиляции легких [1, 2]. Первые сообщения об экспериментальных исследованиях по проведению искусственного дыхания у мертворожденных детей, по данным PubMed, зафиксированы в 1881 году [3]. Конструкция механического респиратора для взрослых и детей была представлена в журнале «The Journal of Clinical Investigation» в 1929 году [4]. Первые данные о проведении неинвазивной вентиляции с помощью «лицевой камеры» при идиопатическом респираторном дистресс-синдроме у младенцев представлены в 1976 году [5]. На данном этапе в клиническую практику интенсивной терапии активно внедряются респираторные технологии с применением высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной вентиляции с использованием шлемов и масок [6, 7]. Однако широта применения неинвазивной вентиляции легких у детей отстает от инвазивной. Объем публикаций по применению неинвазивной вентиляции в разы меньше по сравнению с инвазивной. Так, по поисковому запросу «механическая вентиляция легких у детей» система PubMed дала ссылки на 13 763 результата, по запросу «неинвазивная вентиляция легких у детей» — 2050 результатов. В последние годы активно используется высокопоточная оксигенотерапия с различной патологией [8]. Вероятно, более низкая частота применения неинвазивной вентиляции легких связана со сложностями ее применения в детском возрасте.

ЦЕЛЬ

Проанализировать частоту применения и сложности использования неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у детей в отделении реанимации и интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные 98 пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсив-

ной терапии в течение календарного года. Критерии включения: наличие дыхательной недостаточности, требовавшей кислородной или вентиляционной поддержки различными способами, на фоне основной патологии. Критерии исключения: постнаркотическая депрессия дыхания, требовавшая кислородной поддержки, или искусственная вентиляция, которая прекращалась после пробуждения и сопровождалась переводом в профильное отделение. Режимы неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии подбирались для каждого пациента индивидуально для достижения целевых параметров: уровень сатурации кислорода (SpO_2) не менее 94%; S/F-индекс — соотношение SpO_2 и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — более 300 мм рт.ст.; снижение частоты дыхания до уровня, не превышающего 25% от возрастной нормы; отсутствие участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; уровень сознания 12–15 баллов по шкале комы Глазго. Параметры высокопоточной оксигенотерапии: скорость потока подачи кислорода устанавливалась из расчета от 2 литров на килограмм массы тела в минуту; фракция кислорода в дыхательной смеси от 30 до 100%. Для неинвазивной вентиляции легких использовался режим непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) с уровнем давления от 5 до 10–12 см вод.ст.; положительное давление конца выдоха (PEEP) выше 4 см вод.ст.; фракция кислорода в дыхательной смеси от 30 до 100%. Высокопоточная оксигенотерапия проводилась с помощью аппарата Airvo-2, для неинвазивной вентиляции использовались аппараты искусственной вентиляции легких, поддерживающие данный режим. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные данные представлены как абсолютные и относительные частоты (проценты). Описательная статистика количественных признаков при нормальном распределении представлена в виде центральной тенденции — среднего и доверительного интервала для среднего. При распределении признака, отличающегося от нормального в виде медианы и дисперсии, — интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение независимых переменных в двух группах осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни. Сравнение независимых переменных в трех группах и более оценивали с помощью

дисперсионного анализа методом Краскела–Уоллиса (модуль ANOVA). Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе, по общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам, являлось значение показателя вероятности ошибки или вероятности принятия ошибочной гипотезы (p) не более 5%, то есть $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составлял 6,95 (5,69; 8,20) лет. Наибольшее количество детей (38,8%, 38 человек) приходилось на возраст от 10 до 18 лет (табл. 1). Доля новорожденных составляла 11,2% (11 человек).

Во всех возрастных группах наиболее часто применяли высокопоточную оксигенотерапию (табл. 2). Неинвазивная вентиляция легких использовалась реже по сравнению с высокопоточной оксигенотерапией во всех возрастных группах. Следует обратить внимание, что частота применения неинвазивной вентиляции легких превалировала над искусственной в группах детей старше 7 лет.

Таблица 1

Распределение детей по возрастным группам

№ п/п	Возраст	Группа	Количество	Процент
1	0–4 недели	Новорожденный	11	11,2
2	4 недели — 1 год	Грудной	10	10,2
3	1–3 года	Раннее детство	16	16,3
4	3–7 лет	Дошкольный	18	18,4
5	7–10 лет	Младший школьный	5	5,1
6	10–18 лет	Подростковый	38	38,8
	Итого		98 детей	100

Примечание. Критерий нормальности распределения данных Колмогорова–Смирнова $d=0,18$, $p < 0,01$.

Таблица 2

Частота применения высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких у детей, распределенных по возрастным группам

№ п/п	Возраст	Варианты кислородной и/или вентиляционной поддержки								
		Высокопоточная оксигенотерапия	Неинвазивная вентиляция легких		Искусственная вентиляция легких	Неинвазивная вентиляция легких с помощью лицевой маски с переходом на искусственную вентиляцию	Высокопоточная оксигенотерапия с переходом на искусственную вентиляцию	Искусственная вентиляция легких с последующим переходом на неинвазивную вентиляцию		Искусственная вентиляция легких с последующим переходом на высокопоточную оксигенотерапию
			с помощью шлема	с помощью лицевой маски				с помощью шлема	с помощью лицевой маски	
1	0–4 недели	4 (4,1%)	–	2 (2,0%)	1 (1,0%)	–	–	–	–	4 (4,1%)
2	4 недели — 1 год	4 (4,1%)	–	1 (1,0%)	–	–	1 (1,0%)	–	1 (1,0%)	3 (3,1%)
3	1–3 года	7 (7,1%)	–	3 (3,1%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	–	–	1 (1,0%)	2 (2,0%)
4	3–7 лет	8 (8,2%)	–	4 (4,1%)	1 (1,0%)	–	1 (1,0%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
5	7–10 лет	2 (2,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	–	–	–	–	–	–
6	10–18 лет	13 (13,3%)	1 (1,0%)	12 (12,2%)	5 (5,1%)	–	1 (1,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)
	Всего	38 (38,8%)	2 (2,0%)	24 (24,5%)	9 (9,2%)	1 (1,0%)	3 (3,1%)	4 (4,1%)	5 (5,1%)	12 (12,2%)
	Итого									98 детей (100%)

Примечание. Данные приведены в виде количества детей и процента от общего числа детей в исследовании.



Таблица 3

Распределение больных по группам заболеваний в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)

№ п/п	Код по МКБ-10	Группа заболеваний (распределение в соответствии с МКБ-10)	Количество	Процент
1	S00–T98	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	38	38,8
2	J00–J99	Болезни органов дыхания	34	34,7
3	G00–G99	Болезни нервной системы	7	7,1
4	I00–I99	Болезни системы кровообращения	7	7,1
5	A00–B9	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	7	7,1
6	P00–P96	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	4	4,1
7	Q00–Q99	Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	1	1,0
Итого			98	100

Примечание. Критерий нормальности распределения данных Колмогорова–Смирнова $d=0,28$, $p < 0,01$.

В группах детей старше 3 лет частота проведения неинвазивной вентиляции легких через лицевую маску превалировала над способом ее проведения через шлем. Как показал анализ, неинвазивная вентиляция с помощью шлема у пациентов младше 3 лет не проводилась.

Среди всех пациентов, включенных в анализ, девочек было в 1,7 раза меньше, чем мальчиков: 36 девочек (36,7%) и 62 мальчика (63,3%). Статистически значимой разницы между гендерными группами по вариантам применения кислородной поддержки и способов вентиляции легких выявлено не было ($p=0,75$).

Превалирующими патологиями являлись травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин и болезни органов дыхания, которые составляли более 70% от всех наблюдений (табл. 3).

Среди болезней органов дыхания у 18 человек (52,9%) была диагностирована пневмония, у 4 (11,8%) — бронхиальная астма и острый бронхит, у 3 (8,8%) — острый эпиглоттит и у 1 (2,9%) — острый обструктивный ларингит. Больным с пневмонией, бронхиальной астмой и острым бронхитом чаще проводилась неинвазивная респираторная поддержка. Пациентам с острым эпиглоттитом и обструктивным ларингитом потребовалось проведение искусственной вентиляции легких с последующим переходом на высокопоточную оксигенотерапию. Среди получивших травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин у 20 детей (52,6%) диагностировано отравление, у 8 (21,1%) — термический ожог, у 4 (10,5%) — сочетанная травма, у 3 (7,9%) — химический ожог, у 2 (5,3%) — внутричерепная травма и у 1 (2,6%) — ожог, вызванный электрическим током. Превалирующими заболеваниями со стороны нервной системы являлись врожденные поражения центральной нервной системы (у 5 детей, 71,4%). Данной категории детей чаще всего проводилась высокопоточная оксигенотерапия и неинвазивная вентиляция легких. В ис-

следование было включено по одному ребенку (14,3%) с эпилепсией и синдромом Гийена–Барре. Данным детям требовалось проведение искусственной вентиляции легких с последующим переходом на неинвазивную вентиляцию, что было связано с наличием дыхательной недостаточности смешанного генеза и угнетением сознания менее 12 баллов согласно шкале комы Глазго. Болезни системы кровообращения у 7 пациентов (7,1%) были обусловлены внутримозговым кровоизлиянием. Энцефалиты и менингоэнцефалиты преобладали среди инфекционных и паразитарных болезней (у 4 детей, 57,1%). У пациентов, относящихся к группе отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, двоим (50%) был поставлен диагноз внутричерепное кровоизлияние у плода и новорожденного, по одному (25,0%) — внутрижелудочковое кровоизлияние у плода и новорожденного и аспирационный синдром. Врожденная гидроцефалия, сопровождающаяся судорожным синдромом, диагностирована у 1 ребенка.

У пациентов с травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин в 52,6% случаев (20 детей) проводилась высокопоточная оксигенотерапия, в 26,3% (10 детей) — неинвазивная вентиляция легких, а в 21,1% (8 детей) — искусственная вентиляция и искусственная вентиляция с последующим проведением неинвазивной. Более 70% больных (26 человек) с заболеваниями органов дыхания провели коррекцию дыхательной недостаточности, используя высокопоточную оксигенотерапию и неинвазивную вентиляцию. У пациентов с болезнями нервной системы в 71,4% случаев (5 детей) проводилась высокопоточная оксигенотерапия, по одному случаю (14,3%) — неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких с последующим переходом на неинвазивную вентиляцию.

Средняя длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии составляла 9,0 (6,4; 11,6) дня.

Наибольшая длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии приходилась на детей, которым требовалась искусственная вентиляция легких 26,9 (12,2; 41,6) дня и искусственная вентиляция легких с переводом на неинвазивную, и составляла 17,9 (12,9; 23,0) дня. Пациенты с инфекционными болезнями и болезнями нервной системы в среднем находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в 1,2–1,4 раза дольше по сравнению с другими патологиями (критерий Краскела–Уоллиса): $H(4, N=98) = 12,2$; $p = 0,016$. Так, средняя продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии с некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями составляла 20,4 (12,7; 45,7) дня, с болезнями нервной системы — 10,2 (3,5; 16,9) дня, с болезнями органов дыхания — 8,8 (6,2; 11,5) дня, с травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин — 8,5 (2,6; 14,4) дня и отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, — 8,3 (1,2; 17,9) дня соответственно. Средняя длительность искусственной вентиляции легких была в 4,3 раза дольше по сравнению с неинвазивной и составляла 259,4 (136,4; 382,4) часов для искусственной и 58,9 (46,0; 71,9) часов для неинвазивной.

У пациентов с болезнями органов дыхания, травмами, отравлениями и некоторыми другими последствиями воздействия внешних причин для проведения неинвазивной вентиляции использовались как шлемы, так и лицевые маски (табл. 4). Лицевая маска использовалась в 5 раз чаще, чем шлем для неинвазивной вентиляции легких (у 30,6% — лицевая маска, у 6,1% — шлем).

При этом средняя длительность проведения неинвазивной вентиляции через шлем составляла 100,0 (26,3; 173,7) часов, через плотно прилегающую маску — 35,5 (23,2; 47,7) часов и высокопоточной оксигенотерапии через назальные канюли — 71,1 (50,9; 91,3) часов соответственно ($p=0,002$).

Был проведен опрос 8 врачей — анестезиологов-реаниматологов отделения реанимации и интенсивной терапии по использованию неинвазивной вентиляции легких через разные дыхательные интерфейсы и высокопоточной оксигенотерапии через назальные канюли. В таблице 5 представлены положительные ответы на заданные вопросы по основным сложностям в использовании неинвазивной вентиляции и высокопоточной оксигенотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточно большое число сложностей, высокопоточная оксигенотерапия и неинвазивная вентиляция легких активно используются при лечении дыхательной недостаточности во всех возрастных группах. Как показал анализ, неинвазивная вентиляция с помощью шлема у детей младше 3 лет не проводилась. Данный факт, вероятно, связан с необходимостью проведения дополнительной седации, сложностями с доступом к дыхательным путям ребенка, подбором параметров для достижения оптимального режима и образованием конденсата. Некоторые авторы, наоборот, отмечают преимущества шлема перед лицевой маской, делая акцент на «возможность обеспечения герметичного крепления неинвазивного интерфейса больным с практически любым контуром лица, отсутствие повреждений кожи и больший комфорт для пациента [9]. Есть данные, указывающие на предпочтение в использовании шлема для неинвазивной вентиляции у 5-месячного ребенка, дыхательная недостаточность которого была обусловлена вирусной инфекцией дыхательных путей [10]. В данной работе делается акцент на необходимость «болюсного применения седативных препаратов только в первые сутки» проведения неинвазивной вентиляции [10]. Наибольшая частота применения высокопоточной оксигенотерапии через назальные канюли

Таблица 4

Способ проведения неинвазивной вентиляции легких в зависимости от патологии

№ п/п	Код МКБ-10	Группа заболеваний (распределение в соответствии с МКБ-10)	С помощью шлема, n (%)	С помощью лицевой маски, n (%)
1	J00–J99	Болезни органов дыхания	4 (4,1)	10 (10,2)
2	S00–T98	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	2 (2,0)	11 (11,2)
3	G00–G99	Болезни нервной системы	–	2 (2,0)
4	I00–I99	Болезни системы кровообращения	–	3 (3,0)
5	A00–B9	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	–	2 (2,0)
6	P00–P96	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	–	1 (1,0)
7	Q00–Q99	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	–	1 (1,0)
Всего			6 (6,1)	30 (30,6)
Итого			98 детей (100%)	

Примечание. Данные приведены в виде количества детей и процента от общего числа детей в исследовании.



Таблица 5

Сложности в использовании неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у детей с острой дыхательной недостаточностью

№ п/п	Основные сложности при проведении неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии у детей	Дыхательный интерфейс		
		неинвазивная вентиляция легких с помощью шлема	неинвазивная вентиляция легких с помощью лицевой маски	назальные канюли для высокопоточной оксигенотерапии
1	Клаустрофобия	5	0	0
2	Доступ к дыхательным путям пациента	6	0	0
3	Проведение ингаляционной терапии	8	3	2
4	Герметичность	0	6	–
5	Пролежни, мацерации	0	7	1
6	Дополнительная седация	3	1	2
7	Сложность в использовании в техническом плане (подключение пациента к аппарату)	8	2	2
8	Синхронизация пациента (подбор параметров)	7	6	6
9	Самостоятельный прием пищи	8	8	0
10	Образование конденсата	7	2	0
11	Контакт с пациентом	8	4	4
12	Сухость слизистой оболочки верхних дыхательных путей, конъюнктивит	3	4	3

Примечание. Числа в ячейках показывают количество положительных ответов о наличии сложностей при проведении неинвазивной вентиляции легких и высокопоточной оксигенотерапии.

при большинстве заболеваний обусловлена, с нашей точки зрения, простотой в подключении пациента к аппарату, отсутствием сложностей с доступом к дыхательным путям пациента, простотой проведения ингаляционной терапии с помощью небулайзера, отсутствием выраженных мацераций и пролежней и созданием оптимальной влажности, обеспечивающей комфортную подачу высокоскоростных потоков. Наше мнение согласуется с G. Hernández и соавт. [11]. Есть данные, что использование высокопоточных канюль в качестве респираторной терапии «значительно уменьшает риск травматизации носовой перегородки, облегчая сестринский уход за пациентом и создавая здоровый психологический фон общения родителей с ребенком» [12, 13]. Однако необходимо более детальный анализ сложностей, возникающих при проведении высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких у детей [14, 15].

ВЫВОДЫ

Частота применения высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких при лечении острой дыхательной недостаточности у детей всех возрастов составляет более 79% при различной патологии. Ограниченное использование шлема для проведения неинвазивной вентиляции требует более детального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

- Гордеев В.И., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. Респираторная поддержка у детей. Рук. для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике. Вестник интенсивной терапии. 2014; 3: 23–9.
- Champneys F.H. On Artificial Respiration in Stillborn Children: the amount of Ventilation secured by different methods. An Experimental Inquiry. Med Chir Trans. 1881; 64: 41–86. DOI: 10.1177/095952878106400105.
- Drinker P., Shaw L.A. An apparatus for the prolonger administration of artificial respiration: I. A Design for Adults and Children. J Clin Invest. 1929; 7(2): 229–47. DOI: 10.1172/JCI100226.
- Ahlström H., Jonson B., Svenningsen N.W. Continuous positive airways pressure treatment by a face chamber in idiopathic respiratory distress syndrome. Arch Dis Child. 1976; 51(1): 13–21. DOI: 10.1136/adc.51.1.13.
- Fioretto J.R., Ribeiro C.F., Carpi M.F. et al. Comparison between noninvasive mechanical ventilation and standard oxygen therapy in children up to 3 years old with respiratory failure after extubation: a pilot prospective randomized clinical study. Pediatric. Crit. Care Med. 2015; 16(2): 124–30. DOI: 10.1097/pcc.000000000000309.

7. Mikalsen I.B., Davis P., Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2016; 24(1): 93. DOI: 10.1186/s13049-016-0278-4.
8. Грачев И.Н., Шаталов В.И., Климов А.Г. и др. Сравнительный анализ использования высокопоточной и традиционной оксигенотерапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 3: 95–103. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-95-103.
9. Брусенцев О.Ю., Кудин Н.К., Мигунов С.А. и др. Опыт использования шлема для неинвазивной вентиляции STARMED CASTAR UP у пациента с морбидным ожирением. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* 2018; 3(16): 29–33.
10. Jana Martins, Nunes P., Silvestre C. et al. NIV-Helmet in Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *Case Rep Pediatr.* 2015; 2015: 456715. DOI: 10.1155/2015/456715.
11. Hernández G., Vaquero C., González P. et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. 2016; 315(13-15): 1354–61. DOI: 10.1001/jama.2016.14194.
12. Модель Г.Ю., Токовая И.А., Шабанова Н.Е. Высокопоточная кислородная терапия как альтернативный способ респираторной поддержки у новорожденных с дыхательными расстройствами. *Научный вестник здравоохранения Кубани.* 2020; 1(67): 46–56.
13. Wilkinson D., Andersen C., O'Donnell C.P. et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. DOI: 10.1002/14651858.
14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
15. Хиенас В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. Оценка эффективности ранней неинвазивной респираторной поддержки у доношенных новорожденных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14(2): 20–6.
5. Ahlström H., Jonson B., Svenningsen N.W. Continuous positive airways pressure treatment by a face chamber in idiopathic respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child.* 1976; 51(1): 13–21. DOI: 10.1136/adc.51.1.13.
6. Fioretto J.R., Ribeiro C.F., Carpi M.F. et al. Comparison between noninvasive mechanical ventilation and standard oxygen therapy in children up to 3 years old with respiratory failure after extubation: a pilot prospective randomized clinical study. *Pediatric. Crit. Care Med.* 2015; 16(2): 124–30. DOI: 10.1097/pcc.0000000000000309.
7. Mikalsen I.B., Davis P., Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2016; 24(1): 93. DOI: 10.1186/s13049-016-0278-4.
8. Grachev I.N., Shatalov V.I., Klimov A.G. i dr. Sravnitel'nyy analiz ispol'zovaniya vysokopotchnoy i traditsionnoy oksigenoterapii u patsiyentov s tyazheloy vnebol'nichnoy pnevmoniyey [Comparative analysis of the use of high-flow and conventional oxygen therapy in patients with severe community-acquired pneumonia]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova.* 2020; 3: 95–103. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-95-103. (in Russian).
9. Brusentsev O.Yu., Kudin N.K., Migunov S.A. i dr. Opyt ispol'zovaniya shlema dlya neinvazivnoy ventilyatsii STARMED CASTAR UP u patsiyenta s morbidnym ozhireniyem [Experience of using a helmet for non-invasive ventilation STARMED CASTAR UP in a patient with morbid obesity]. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii.* 2018; 3(16): 29–33. (in Russian).
10. Jana Martins, Nunes P., Silvestre C. et al. NIV-Helmet in Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *Case Rep Pediatr.* 2015; 2015: 456715. DOI: 10.1155/2015/456715.
11. Hernández G., Vaquero C., González P. et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. 2016; 315(13-15): 1354–61. DOI: 10.1001/jama.2016.14194.
12. Model' G.Yu., Tokovaya I.A., Shabanova N.Ye. Vysokopotchnaya kislorodnaya terapiya kak al'ternativnyy sposob respiratornoy podderzhki u novorozhdennykh s dykhatel'nymi rasstroystvami [High-flow oxygen therapy as an alternative method of respiratory support in newborns with respiratory disorders]. *Nauchnyy vestnik zdravookhraneniya Kubani.* 2020; 1(67): 46–56. (in Russian).
13. Wilkinson D., Andersen C., O'Donnell C.P. et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. DOI: 10.1002/14651858.
14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. Москва: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
15. Khiyenas V., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. i dr. Otsenka effektivnosti ranney neinvazivnoy respiratornoy podderzhki u donoshennykh novorozhdennykh [Evaluation of the effectiveness of early non-invasive respiratory support in full-term newborns]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14(2): 20–6. (in Russian).

REFERENCES

1. Gordeyev V.I., Aleksandrovich Yu.S., Parshin Ye.V. Respiratornaya podderzhka u detey [Respiratory support in children]. *Ruk. dlya vrachey.* Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2009. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Ostryy respiratornyy distress-sindrom v pediatricheskoy praktike [Acute respiratory distress syndrome in pediatric practice]. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2014; 3: 23–9. (in Russian).
3. Champneys F.H. On Artificial Respiration in Stillborn Children: the amount of Ventilation secured by different methods. *An Experimental Inquiry.* *Med Chir Trans.* 1881; 64: 41–86. DOI: 10.1177/095952878106400105.
4. Drinker P., Shaw L.A. An apparatus for the proloner administration of artificial respiration: I. A Design for Adults and Children. *J Clin Invest.* 1929; 7(2): 229–47. DOI: 10.1172/JCI100226.
5. Ahlström H., Jonson B., Svenningsen N.W. Continuous positive airways pressure treatment by a face chamber in idiopathic respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child.* 1976; 51(1): 13–21. DOI: 10.1136/adc.51.1.13.
6. Fioretto J.R., Ribeiro C.F., Carpi M.F. et al. Comparison between noninvasive mechanical ventilation and standard oxygen therapy in children up to 3 years old with respiratory failure after extubation: a pilot prospective randomized clinical study. *Pediatric. Crit. Care Med.* 2015; 16(2): 124–30. DOI: 10.1097/pcc.0000000000000309.
7. Mikalsen I.B., Davis P., Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2016; 24(1): 93. DOI: 10.1186/s13049-016-0278-4.
8. Grachev I.N., Shatalov V.I., Klimov A.G. i dr. Sravnitel'nyy analiz ispol'zovaniya vysokopotchnoy i traditsionnoy oksigenoterapii u patsiyentov s tyazheloy vnebol'nichnoy pnevmoniyey [Comparative analysis of the use of high-flow and conventional oxygen therapy in patients with severe community-acquired pneumonia]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova.* 2020; 3: 95–103. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-95-103. (in Russian).
9. Brusentsev O.Yu., Kudin N.K., Migunov S.A. i dr. Opyt ispol'zovaniya shlema dlya neinvazivnoy ventilyatsii STARMED CASTAR UP u patsiyenta s morbidnym ozhireniyem [Experience of using a helmet for non-invasive ventilation STARMED CASTAR UP in a patient with morbid obesity]. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii.* 2018; 3(16): 29–33. (in Russian).
10. Jana Martins, Nunes P., Silvestre C. et al. NIV-Helmet in Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *Case Rep Pediatr.* 2015; 2015: 456715. DOI: 10.1155/2015/456715.
11. Hernández G., Vaquero C., González P. et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. 2016; 315(13-15): 1354–61. DOI: 10.1001/jama.2016.14194.
12. Model' G.Yu., Tokovaya I.A., Shabanova N.Ye. Vysokopotchnaya kislorodnaya terapiya kak al'ternativnyy sposob respiratornoy podderzhki u novorozhdennykh s dykhatel'nymi rasstroystvami [High-flow oxygen therapy as an alternative method of respiratory support in newborns with respiratory disorders]. *Nauchnyy vestnik zdravookhraneniya Kubani.* 2020; 1(67): 46–56. (in Russian).
13. Wilkinson D., Andersen C., O'Donnell C.P. et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. DOI: 10.1002/14651858.
14. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. Москва: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
15. Khiyenas V., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. i dr. Otsenka effektivnosti ranney neinvazivnoy respiratornoy podderzhki u donoshennykh novorozhdennykh [Evaluation of the effectiveness of early non-invasive respiratory support in full-term newborns]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14(2): 20–6. (in Russian).

УДК 616-005.6-053.2+616.151+616.61-002.1-008.64-07-08-036.1-073.27
DOI: 10.56871/RBR.2022.96.78.012

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Александр Львович Музуров^{1,2}, Хадижа Маратовна Эмирова^{1,4}, Татьяна Евгеньевна Панкратенко^{1,3}, Татьяна Юрьевна Абасеева^{1,4}, Галина Анатольевна Генералова^{1,2}, Бобо Домуллаевич Бабаев², Малхаз Викторович Кварацхелия^{1,4}, Анатолий Валентинович Попа^{1,5}, Софья Александровна Мстиславская^{1,4}, Алексей Дмитриевич Майоров¹

¹ Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ. 107014, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. 125445, Москва, Смольная ул., д. 38

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, Делегатская ул., д. 20/1

⁵ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Контактная информация: Александр Львович Музуров — к.м.н., заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа.
E-mail: al_muz@mail.ru

Поступила: 25.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Статья посвящена важной проблеме детской реаниматологии и нефрологии — типичному гемолитико-уремическому синдрому (тГУС). Проведено ретроспективное исследование 267 больных с тГУС за последние 5 лет. Проведена оценка клиническо-лабораторных данных больных и результатов лечения. Летальность составила 2,27%. Выявлено, что заместительная почечная терапия потребовалась 74,5% пациентам, основным методом заместительной почечной терапии (55,3%) был перитонеальный диализ. Анурия в дебюте заболевания являлась неблагоприятным фактором, ассоциированным с повышенным риском полиорганного поражения, вовлечения центральной нервной системы, летального исхода, а также длительной заместительной почечной терапии и неполного восстановления функций почек. С анурией ассоциирован более высокий уровень маркеров воспаления, гемолиза, тромбообразования и более низкий уровень компонента комплемента С3, а также большая длительность тромбоцитопении, что позволяет рассматривать эти показатели как предикторы тяжести тГУС. Развитие острого повреждения почек с анурией у больных с тГУС по большинству показателей значительно ухудшает прогноз пациентов и является фактором неблагоприятного прогноза у больных с тГУС.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром; острое повреждение почек; заместительная почечная терапия; перитонеальный диализ; гемодиализ; дети.

THE COURSE AND OUTCOMES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME

© Aleksandr L. Muzurov^{1,2}, Khadizha M. Emirova^{1,4}, Tatiana E. Pankratenko^{1,3}, Tatiana Yu. Abaseeva^{1,4}, Galina A. Generalova^{1,2}, Bobo D. Babaev², Malkhaz V. Kvaratskheliya^{1,4}, Anatoly V. Popa^{1,5}, Sofya A. Mstislavskaya^{1,4}, Alexey D. Mayorov¹

¹ Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir DZM. 107014, Moscow, Rubtsovsko-Dvortsovaya st., 1/3

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 125445, Moscow, Smolnaya st., 38

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky. 129110, Moscow, st. Shchepkina, house 61/2

⁴ Lomonosov Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Evdokimova. 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1

⁵ Russian Research Medical University N.I. Pirogov. 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1

Contact information: Aleksandr L. Muzurov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis.
E-mail: al_muz@mail.ru

Received: 25.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The article is devoted to an important problem of pediatric resuscitation and nephrology — a typical hemolytic uremic syndrome (tHUS). A retrospective study of 267 patients with tHUS over the past 5 years was carried out. The evaluation of clinical and laboratory data of patients and treatment results was carried out. Mortality was 2.27%. It was revealed that renal replacement therapy was required in 74.5% of patients, the main method of renal replacement therapy (55.3%) was peritoneal dialysis. Anuria at the onset of the disease was an unfavorable factor associated with an increased risk of multiple organ damage, CNS damage, death, as well as prolonged renal replacement therapy and incomplete recovery of kidney function. Anuria is associated with a higher level of markers of inflammation, hemolysis, thrombosis) and a lower level of the C3 component of complement, as well as a longer duration of thrombocytopenia, which allows us to consider these indicators as predictors of the severity of tHUS. The development of acute kidney injury with anuria in patients with tHUS, according to most indicators, significantly worsens the prognosis of patients and is a factor in an unfavorable prognosis in patients with tHUS.

Key words: hemolytic uremic syndrome; acute kidney injury; renal replacement therapy; peritoneal dialysis; hemodialysis; children.

ВВЕДЕНИЕ

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) — острое заболевание, вызываемое шига-токсин-продуцирующими бактериями и характеризующееся развитием тромботической микроангиопатии [4]. Типичный гемолитико-уремический синдром является основной причиной острого повреждения почек у детей дошкольного возраста [17]. Для типичного гемолитико-уремического синдрома характерен неблагоприятный прогноз при несвоевременной диагностике и лечении. Основой лечения является симптоматическая терапия с акцентом на заместительную почечную терапию [1, 6–8].

ЦЕЛЬ

Цель исследования — оценка течения и исходов типичного гемолитико-уремического синдрома у детей в зависимости от исходных клинико-лабораторных показателей и применяемой заместительной почечной терапии.

ЗАДАЧИ

Изучение клинико-лабораторных данных больных с тГУС; анализ результатов лечения пациентов с тГУС; изучение потребности в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) и использовании различных методов ЗПТ, а также оценка влияния степени снижения выделения мочи на течение заболевания и исходы пациентов с тГУС.

МАТЕРИАЛЫ

Проведено ретроспективное исследование 267 историй болезни больных, которые находились на стационарном лечении в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа (Центр) ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Влади-

мира ДЗМ» в период с января 2017 по декабрь 2021 года. Критериями включения пациентов были диагностированный тГУС и возраст от 0 до 18 лет. Диагноз тГУС у больных был установлен на основании типичной клинической картины: продромы в виде инфекционного энтероколита, острого начала с появлением тромбоцитопении, неиммунной гемолитической анемии и острого повреждения почек разной степени выраженности.

При поступлении в Центр оценивалась клиническая картина заболевания (уровень сознания, неврологические симптомы, цвет кожи, наличие геморрагического синдрома, выраженность отеочного синдрома, показатели сердечно-легочной деятельности, выраженность кишечного синдрома, объем диуреза). Лабораторные показатели (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) определялись в лаборатории ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» с использованием автоматических анализаторов, а также микроскопии мазков крови и мочевого осадка врачом-лаборантом. Регулярный мониторинг клинических и лабораторных данных проводился до выписки пациента из стационара.

Дети получали симптоматическую терапию, определявшуюся состоянием пациента (коррекцию водно-электролитных расстройств, ацидоза, анемии, при необходимости — диуретическую, антигипертензивную, противосудорожную терапию, респираторную и кардиотоническую поддержку).

Заместительная почечная терапия назначалась по следующим показаниям:

- анурия в течение суток и более;
- олигурия, не отвечающая на диуретическую терапию;
- гипергидратация;
- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- гиперкалиемия;
- гиперазотемия.

Интермиттирующий гемодиализ (ИГД) проводили на аппаратах Fresenius 5008 длительностью 3–5 часов, продолжительную заместительную почечную терапию (ПЗПТ) — на

аппаратах MultiFiltrate (Fresenius) и Prismaflex (Baxter) длительностью более 8 часов и перитонеальный диализ (ПД) — в ручном режиме круглосуточно с использованием перитонеальных растворов Baxter и Fresenius.

Всем детям на момент поступления проводилась антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспоринов III поколения, защищенных пенициллинов). Длительность антибактериальной терапии и необходимость замены антибиотиков определялась индивиду-

ально в зависимости от динамики клинических симптомов инфекционного процесса и воспалительных маркеров в анализах крови.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel. Поскольку количественные данные имели нормальное или полунормальное

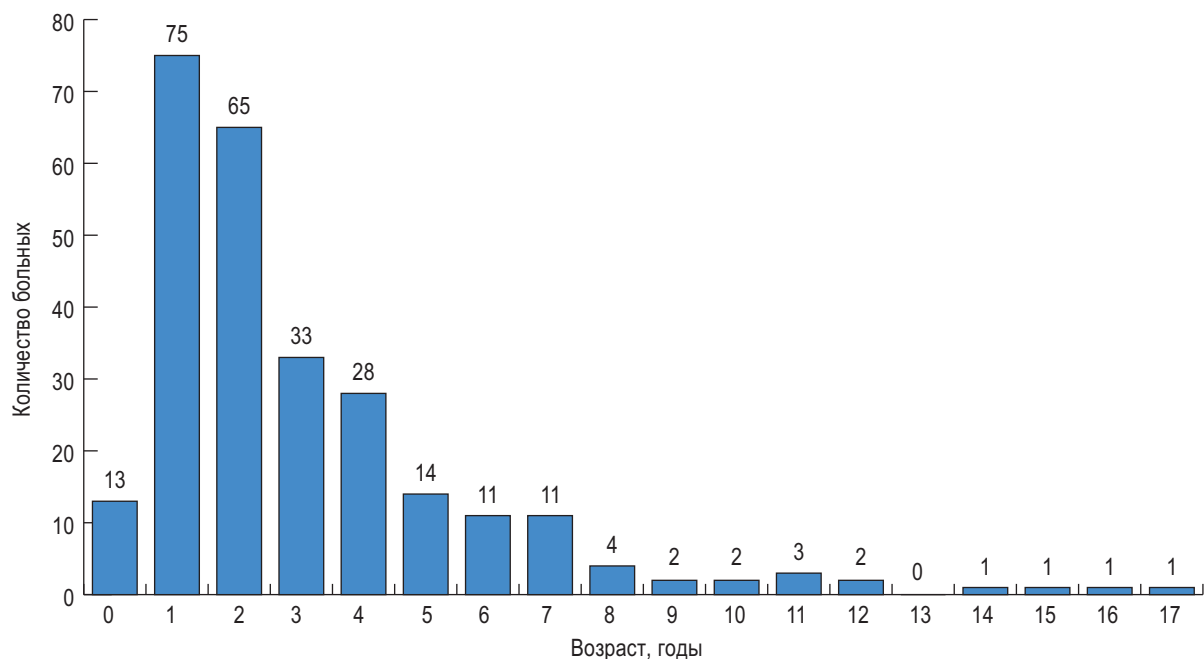


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от возраста

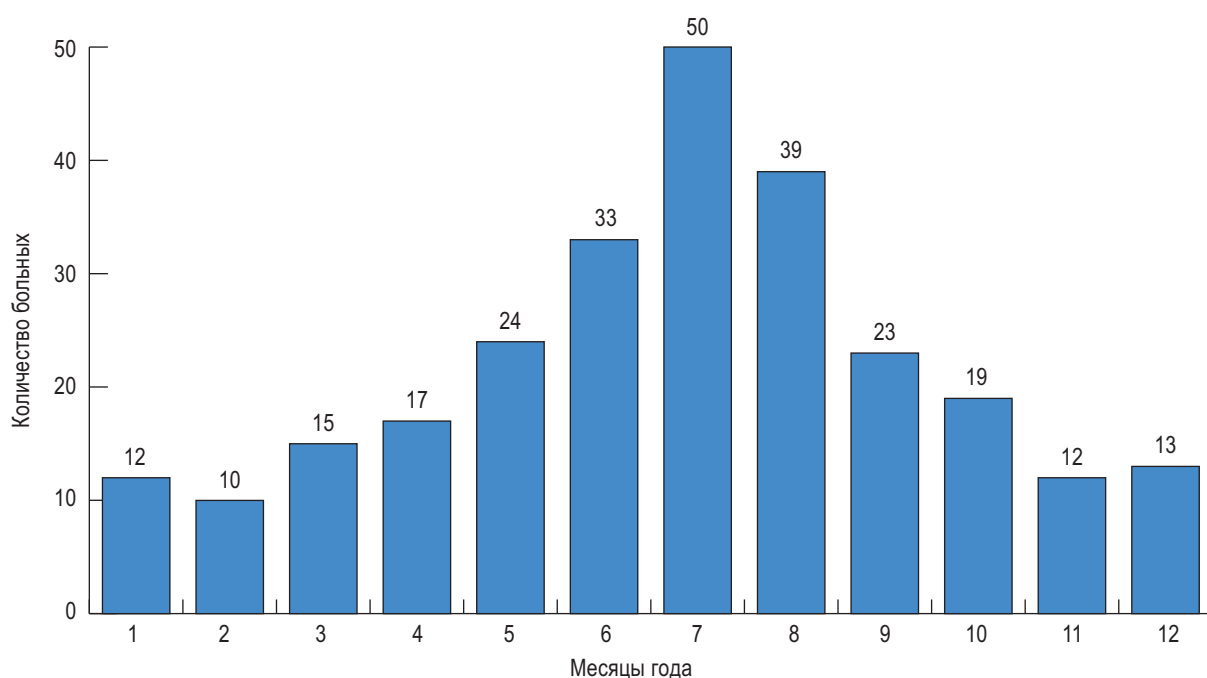


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от месяца госпитализации

распределение, использовались параметрические методы. Определялись среднее значение и стандартное отклонение показателей ($M \pm \sigma$). Различия между группами оценивались с расчетом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия в процентном соотношении признаков оценивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при критерии достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст детей составил от 4 месяцев до 17,1 года, в среднем $3,5 \pm 2,0$ года.

На рисунке 1 представлено распределение больных в зависимости от возраста. 153 пациента (57,3%) были в возрасте до 3 лет, а 214 пациентов (80,2%) — в возрасте до 5 лет. Половых различий не выявлено: мальчиков было 129 (48,3%), девочек — 138 (51,7%).

Госпитализация пациентов осуществлялась круглогодично, однако выявлена сезонность поступления в стационар пациентов с тГУС (рис. 2). Большинство пациентов (63,3%)

поступали в период с мая по сентябрь, при этом в летний период (июнь-август) поступило 45,7% пациентов.

У всех больных в продроме заболевания были проявления инфекционного энтероколита. При анализе продромального периода выявлено, что первые симптомы тГУС (бледность, отеки, изменения цвета мочи и уменьшение объема мочи либо характерные лабораторные данные — анемия, тромбоцитопения, гиперазотемия) появлялись в среднем на $5,5 \pm 1,6$ сутки (min — 1 сутки, max — 13 сутки) от начала кишечного синдрома. У 61,1% пациентов в продроме тГУС кишечный синдром имел характер гемоколита. Кроме того, у 12 пациентов (4,5%) в связи с выраженным абдоминальным болевым синдромом и подозрением на острую хирургическую патологию были проведены хирургические вмешательства на брюшной полости (лапараскопия, лапаротомия), при которых выявлялись изменения кишечника, характерные для энтероколита, экссудат в брюшной полости.

Всем больным до перевода в Центр проводилась интенсивная терапия с использованием инфузионной терапии, диуретиков.

Таблица 1

Лабораторные данные пациентов при госпитализации в Центр

Показатель	Единица измерения	Результаты	Min	Max	Референсные значения
Общий белок	г/л	51,8±5,2	36,1	72,0	64–82
Альбумин	г/л	26,4±3,7	17,1	39,0	34–50
К	ммоль/л	4,6±0,8	2,7	7,3	3,5–5,1
Na	ммоль/л	133,1±5,3	114,0	159,0	136–145
Мочевина	ммоль/л	32,8±11,0	4,7	72,0	2,5–8,3
Креатинин	мкмоль/л	372,6±155,7	49,9	971,0	20–70
Мочевая кислота	мкмоль/л	727±228	166	1394	155–428
pH		7,340±0,055	7,084	7,529	7,32–7,42
BE	ммоль/л	10,3±3,5	3,1	-21,1	-3 – +3
Гемоглобин	г/л	80,4±13,6	34,0	125,0	115–135
Лейкоциты	$10^9/л$	16,3±6,1	4,6	49,3	4,5–13,5
Тромбоциты	$10^9/л$	60,1±20,9	11,0	145,0	180–553
Лактатдегидрогеназа	Ед/л	2740±869	628	9362	81–234
Амилаза	Ед/л	110±76	8,0	836,0	25–115
Липаза	Ед/л	712±550	13	5368	73–393
Общий билирубин	мкмоль/л	23,4±10,3	4,1	113,6	3–17
АСТ	Ед/л	178±88	29	513	15–37
АЛТ	Ед/л	116±71	14	373	14–63
С3	мг/л	84,7±14,1	44,0	123,0	90–207
С4	мг/л	14,5±5,0	4,5	50,0	17–52
D-димер	нг/мл	3729±2355	269	15180	0–250
C-реактивный белок	мг/л	32,6±32,3	0	259	2–9

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

При поступлении в Центр в клинической картине отмечались слабость, вялость, гиподинамия, бледность кожных покровов, отеки. Острое повреждение почек (ОПП) различной степени диагностировано у всех больных. У большинства пациентов также имелись экстраренальные проявления. У 91 пациента (34,1%) отмечались симптомы поражения центральной нервной системы (нарушение сознания, судороги, галлюцинации, нарушение речи и т.д.). Почти у всех детей сохранялись проявления энтероколита (боли в животе, учащенный разжиженный стул со слизью и кровью), которые разрешились в течение 2–7 суток с момента госпитализации. У большинства больных отмечалась артериальная гипертензия различной интенсивности, в основном обусловленная гипергидратацией.

У 47 детей (17,6%) проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с неврологическими нарушениями (кома, судорожный синдром, требующий медикаментозной седации) или дыхательной недостаточностью.

У всех больных при поступлении выявлены характерные выраженные изменения лабораторных показателей (табл. 1).

Гиперазотемия различной степени выраженности выявлена у всех больных, у 58,7% пациентов уровень мочевины крови определялся более 30 ммоль/л, у 41,5% уровень креатинина был более 400 мкмоль/л. У 96,0% больных выявлена гипопроteinемия (общий белок (ОБ) менее 64 г/л), а у 38,5% — ОБ был менее 50 г/л. Гипоальбуминемия (менее 34 г/л) выявлена у 95,4% пациентов, в 5,3% уровень альбумина был менее 20%. У большинства больных отмечались дисэлектролитные расстройства. Несмотря на наличие ОПП у всех больных, гиперкалиемия (К более 5,1 ммоль/л) встречалась только у 26,5% пациентов, и лишь у 9,9% больных уровень калия в сыворотке крови был более 6,0 ммоль/л. Более частым нарушением электролитного состояния крови была диснатриемия: гипернатриемия встречалась только у 1,9%, в то время как гипонатриемия выявлена у 62,8% больных, а у 12,2% больных уровень натрия был менее 125 ммоль/л.

У большинства больных выявлены нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС): дефицит оснований — у 91,7% пациентов, декомпенсированный метаболический ацидоз (рН <7,35) — у 54,2% пациентов.

У всех больных выявлена анемия. Только у 3,1% пациентов уровень гемоглобина при поступлении был выше 115 г/л. Тромбоцитопения разной степени была выявлена у всех пациентов, а у 39,5% уровень тромбоцитов в крови был менее $50 \times 10^9/\text{л}$. У всех больных отмечался высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как проявление гемолиза. Маркером тромботического процесса был выявленный у всех больных высокий уровень D-димера, при этом у 55,4% пациентов отмечалось его десятикратное повышение.

У 26,9% пациентов отмечалось значимое увеличение уровней амилазы и у 56,8% — липазы, что свидетельствовало о поражении поджелудочной железы. Повышение АЛТ у 60,2% и АСТ у 98,2% пациентов свидетельствовало о во-

влеченности сердца и печени, что подтверждалось данными ультразвукового исследования.

Проведение заместительной почечной терапии потребовалось 199 детям, что составило 74,5% от всех пациентов с тГУС. Длительность периода заместительной почечной терапии составила $13,8 \pm 9,9$ суток (min — 1 сутки, max — 65 суток).

У большинства пациентов необходимость в ЗПТ была обусловлена несколькими проявлениями ОПП в различных сочетаниях (анурией, олигурией в сочетании с выраженной гипергидратацией, высокой азотемией, электролитными расстройствами и нарушениями КЩС).

Большинству пациентов ЗПТ была начата в первые сутки после поступления в наш Центр.

Основными методами стартовой заместительной почечной терапии были перитонеальный диализ (ПД) — у 105 пациентов (52,8%) и продолжительные методы заместительной почечной терапии (ПЗПТ) — у 92 пациентов (46,2%), интермиттирующий гемодиализ (ИГД) был применен лишь у 2 пациентов (1%) (рис. 3).

У 146 пациентов (73,4%) за все время лечения использовался единственный метод заместительной почечной терапии. У 53 пациентов (26,6%) проведена смена модальности заместительной почечной терапии (либо планово, либо

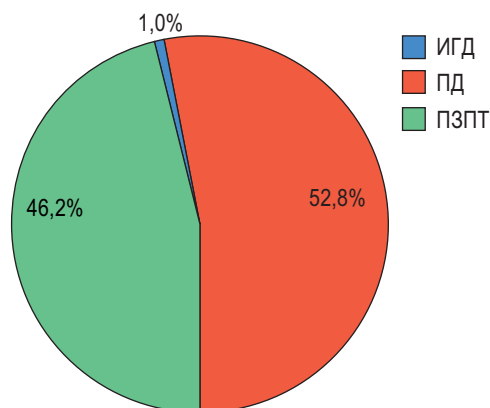


Рис. 3. Стартовые методы заместительной почечной терапии

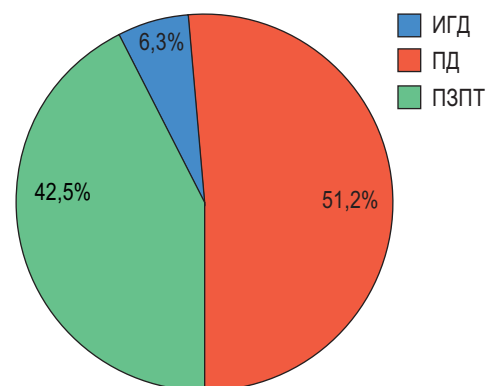


Рис. 4. Суммарное использование методов заместительной почечной терапии

в результате развития осложнений). Таким образом, суммарно перитонеальный диализ оставался основным методом ЗПТ и использовался у 51,2% пациентов, несколько уменьшилась доля ПЗПТ — 42,5%, но увеличилось коли-

чество больных, у которых был использован ИГД — 6,3% (рис. 4).

Подробная динамика использования различных модальностей ЗПТ представлена на рис. 5.

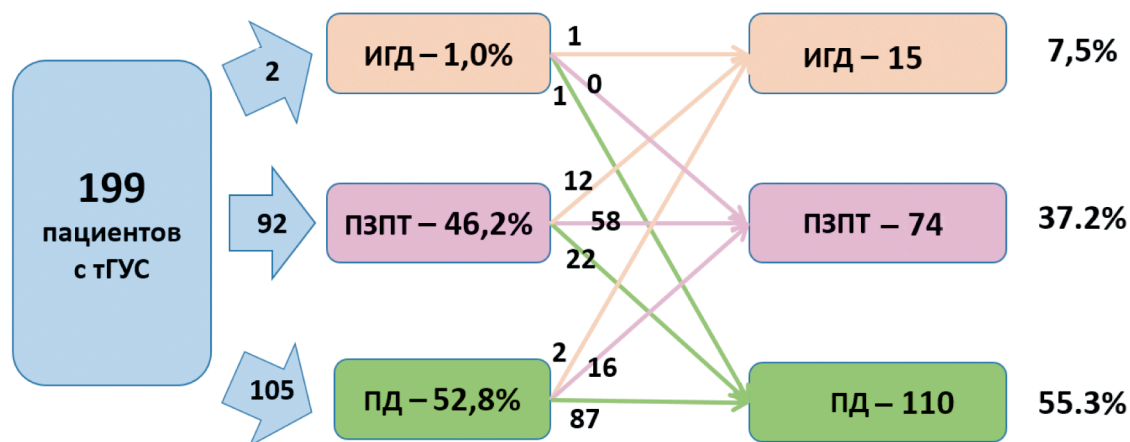


Рис. 5. Подробная динамика использования методов заместительной почечной терапии

Таблица 2

Лабораторные данные пациентов двух групп при госпитализации в Центр

Показатель	Единица измерения	Больные с неанурической ОПП (n=90)	Больные с анурической ОПП (n=177)	p
Возраст	–	3,4±3,0 (7 месяцев – 17,0 лет)	3,6±2,8 (4 месяца – 15,5 лет)	–
Общий белок	г/л	54,5±4,6 (41,7–72)	50,4±5,2 (36–68,0)	0,000
Альбумин	г/л	28,9±3,4 (20,0–39,0)	25,1±3,4 (16,6–34,4)	0,000
K	ммоль/л	4,2±0,5 (3,1–6,3)	4,8±0,9 (2,1–7,3)	0,000
Na	ммоль/л	136±3,0 (121–144)	132±5,6 (114–159)	0,000
Мочевина	ммоль/л	28,1±12,6 (4,7–72,0)	34,9±9,1 (10,8–71,0)	0,007
Креатинин	мкмоль/л	240,6±134,3 (49,9–867)	434,9±125,7 (128–971)	0,000
Мочевая кислота	мкмоль/л	641±215 (166–1149)	759±227 (258–1394)	0,04
pH		7,391±0,048 (7,260–7,529)	7,315±0,047 (7,084–7,497)	0,000
BE	ммоль/л	–6,6±3,2 (–13,1–0,0)	–12,1±2,7 (–21,1 – +3,1)	0,000
Гемоглобин	г/л	74±11 (44–112)	84,1±13,9 (34–125)	0,0001
Лейкоциты	10 ⁹ /л	12,5±4,0 (4,6–28,0)	18,3±6,7 (6,7–49,3)	0,000
Тромбоциты	10 ⁹ /л	59±21 (11–137)	61±21 (21–145)	0,774
Амилаза	Ед/л	85±49 (14,0–491)	124,4±91 (8,0–836)	0,035
Липаза	Ед/л	414±274 (42–1257)	859±684 (13–5368)	0,004
Общий билирубин	мкмоль/л	27,0±8,8 (11,4–66)	21,5±10,2 (4,1–113,6)	0,025
АСТ	Ед/л	105±45 (29–320)	215±93 (40–513)	0,000
АЛТ	Ед/л	56±23 (17–274)	144±73 (14–373)	0,000
C3	г/л	91±15 (49–123)	82±13 (44–122)	0,018
C4	г/л	15,8±5,9 (5,3–36)	13,7±4,6 (4,1–50)	0,160
ЛДГ	Ед/л	2245±765 (628–9362)	2998±832 (1065–8489)	0,001
D-димер	нг/мл	2796±2116 (135–9434)	4095±2365 (517–15180)	0,04

В связи с тяжелой анемией 95,3% пациентов проводились трансфузии эритроцитов (от 1 до 7, в среднем $2,4 \pm 1,1$).

На фоне терапии у всех пациентов прекратился гемолиз, полностью восстановился уровень тромбоцитов, вырос уровень гемоглобина. При анализе исходов восстановления функции почек выявлено, что у 4 пациентов (1,5%) функция почек не восстановилась, и эти дети потребовали проведения хронической ЗПТ (ИГД-1, ПД-3). У остальных пациентов восстановился диурез, нормализовался уровень электролитов и бикарбоната, снизилась азотемия, что позволило прекратить ЗПТ. Однако у 12,5% пациентов при выписке уровень креатинина составил более 100 мкмоль/л, а у 5,1% пациентов даже более 200 мкмоль/л, что свидетельствовало о неполном восстановлении фильтрационной функции почек.

Умерло 6 пациентов (2,27%). Причинами неблагоприятного исхода у пациентов с тГУС было развитие полиорганной дисфункции с преобладанием тяжелых неврологических нарушений, сердечно-сосудистой недостаточности, геморрагических осложнений.

Для оценки влияния степени почечного повреждения на течение и результаты лечения пациентов с тГУС было сформировано 2 группы: первая группа — пациенты с неанурической ОПП, вторая группа — пациенты с анурией. В первую группу вошли 90 пациентов (33,7%), во вторую — 177 пациентов (66,3%) (табл. 2). В группе больных с анурией ее длительность составила от 1 до 47 суток, в среднем $10,4 \pm 7,6$ суток. Отличий по возрасту в группах не выявлено.

Выявлены достоверные различия между группами в лабораторных показателях при поступлении, отражающих степень повреждения почек и других органов. Так, в группе больных с анурией была достоверно выше азотемия и уровень калия, отмечались более выраженные гипонатриемия и ацидоз. Следует отметить, что в группе пациентов с анурией был выше уровень амилазы и липазы, что свидетельствует

о более выраженном вовлечении поджелудочной железы, а также уровень АСТ и АЛТ, что отражало вовлечение в патологический процесс печени и сердца.

Показатели активности тромботической микроангиопатии в целом были выше в группе больных с анурией. Группы не различались по уровню тромбоцитов, однако у больных с анурией был несколько выше уровень ЛДГ (показатель гемолиза). Интересно, что уровень гемоглобина у них был также достоверно выше, чем у пациентов с неанурической ОПП. У больных с анурией был достоверно выше уровень D-димера (маркера тромботического процесса).

Следует отметить, что у пациентов с анурией по сравнению с группой неанурической ОПП был достоверно выше лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка и ниже — уровень С3 компонента комплемента.

При анализе исходов и результатов лечения пациентов этих двух групп выявлено, что у больных с анурией чаще наблюдались тяжелые неврологические нарушения (генерализованные судороги, кома, галлюцинации, апаллический синдром), была выше потребность в ИВЛ (табл. 3).

Кроме того, у этих больных была больше потребность в трансфузиях эритроцитов и дольше сохранялась тромбоцитопения. У этих пациентов также достоверно чаще требовалось применение ЗПТ, а длительность периода ЗПТ была больше. У больных с анурией на момент выписки были достоверно выше уровни мочевины и креатинина, т.е. фильтрационная функция почек была ниже, чем у больных с неанурической ОПП, у которых на момент выписки азотемия практически нормализовалась. В 2,3% случаев функция почек у пациентов с исходной анурией не восстановилась, и им потребовалось продолжение ЗПТ.

Больные с анурией находились в стационаре достоверно дольше. Летальные случаи отмечены только в этой группе пациентов с тГУС (6 больных из 177 — 3,4%).

Таблица 3

Результаты течения заболевания и исходы лечения пациентов двух групп

Показатель	Больные с неанурической ОПП (n=90)	Больные с анурической ОПП (n=177)	p
ИВЛ	3 (3,3%)	44 (24,9%)	0,000
Неврология	10 (11,1%)	81 (45,8%)	0,000
Срок восстановления тромбоцитов	$7,6 \pm 2,1$ суток (min — 3, max — 14)	$9,9 \pm 3,4$ суток (min — 1, max — 27)	0,0002
Трансфузии эритроцитов	$1,9 \pm 1,2$ трансфузий (min — 0, max — 6)	$2,7 \pm 1,4$ трансфузий (min — 0, max — 7)	0,0001
Потребность в ЗПТ	22 (24,4%)	177 (100%)	<0,05
Длительность ЗПТ	$5,4 \pm 3,3$ суток (min — 1, max — 11)	$15,0 \pm 10,0$ суток (min — 1, max — 65)	0,000
Длительность госпитализации	$13,3 \pm 4,1$ суток (min — 4, max — 24)	$29,2 \pm 15,4$ суток (min — 9, max — 124)	0,000
Мочевина при выписке	$5,7 \pm 1,9$ ммоль/л (min — 1,5, max — 10,2)	$8,0 \pm 3,5$ ммоль/л (min — 2,0, max — 18,5)	0,000
Креатинин при выписке	$47,4 \pm 11,4$ мкмоль/л (min — 23, max — 76,2)	$86,8 \pm 61,0$ мкмоль/л (min — 21, max — 335)	0,000
Потеря функции почек	0 (0%)	4 (2,3%)	0,14
Умерло	0 (0%)	6 (3,4%)	0,08

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Типичный ГУС до настоящего времени является важной и сложной проблемой детской реаниматологии и нефрологии и, несмотря на достигнутые успехи и развитие заместительной почечной терапии, остается жизнеугрожающим заболеванием. Тяжесть состояния у пациентов с тГУС обусловлена не только ОПП, метаболическими и электролитными расстройствами, но и текущим инфекционным процессом, глубокой анемией, экстрауренальными проявлениями, прежде всего поражением центральной нервной системы. Кроме того, в ряде публикаций показано, что тяжелое поражение почек у больных с тГУС ассоциировано как с большим риском экстрауренальных проявлений и летального исхода, так и с неблагоприятными последствиями — неполным восстановлением функций почек и развитием хронической болезни почек (ХБП) [10, 13, 16, 20].

У всех наших пациентов выявлены характерные клинические и лабораторные симптомы тГУС: энтероколит, гемоколит в продроме заболевания; олигурия или анурия, отеки, азотемия как проявление ОПП; анемия с высоким уровнем ЛДГ как проявление гемолиза; тромбоцитопения потребления, высокий уровень D-димера как маркеры микротромбообразования. Более высокий уровень ЛДГ и D-димера у пациентов с анурией может отражать большую активность тромбообразования и гемолиза в этой группе пациентов. В то же время уровень гемоглобина в этой подгруппе был выше, что может свидетельствовать об относительной гемоконцентрации вследствие дегидратации в этой группе больных.

Полученные нами данные подтверждают результаты исследования [9], в котором выявлено, что гемоконцентрация является фактором, ухудшающим прогноз у больных с тГУС.

Более тяжелые экстрауренальные органы поражения в группе больных с анурией подтверждаются как более частыми неврологическими симптомами, так и более высокими лабораторными маркерами поражения поджелудочной железы (амилазой, липазой), сердца и печени (АСТ, АЛТ).

В группе больных с анурией по сравнению с больными без анурии был выше лейкоцитоз, С-реактивный белок и ниже уровень С3 компонента комплемента, что указывает на более выраженный воспалительный синдром и потребление комплемента вследствие его активации. Эти факторы усугубляют эндотелиальное повреждение при тГУС, а значит, способствуют развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) и более тяжелому поражению органов-мишеней. Ранее было показано, что высокий уровень маркеров воспаления ассоциирован с более тяжелым течением тГУС (с длительной анурией, неврологическими осложнениями, летальными исходами) [3]. Настоящие результаты подтверждают эти наблюдения и подчеркивают роль маркеров воспаления как факторов неблагоприятного течения тГУС.

У больных с анурией отмечен более длительный период восстановления уровня тромбоцитов, что косвенно свиде-

тельствует о большей длительности активной тромботической микроангиопатии. Таким образом, длительную тромбоцитопению можно расценивать как неблагоприятный прогностический фактор тяжести почечного повреждения.

Все больные с анурией и почти четверть пациентов с неанурической ОПП нуждались в проведении ЗПТ. Именно применение ЗПТ обуславливает успехи в лечении больных с тГУС в последние десятилетия [20]. Возможно использование различных методов ЗПТ. В настоящее время данные о принципиальных преимуществах какого-либо метода ЗПТ при лечении ОПП в педиатрической практике отсутствуют [2, 9, 19]. При выборе метода ЗПТ необходимо учитывать преимущества и недостатки каждого метода, особенности пациента, цели диализной терапии у конкретного ребенка, наличие противопоказаний, а также возможности медицинской организации и опыт врача [2]. По нашим данным, перитонеальный диализ и продолжительные методы заместительной почечной терапии являются ведущими модальностями ЗПТ, и наличие в арсенале врача этих методов позволяет проводить ЗПТ практически любому пациенту с тГУС.

У подавляющего большинства детей, нуждавшихся в ЗПТ, восстановился диурез, снизилась азотемия, нормализовался электролитный состав крови и КЩС, что позволило ЗПТ прекратить. Однако анурия в дебюте заболевания оказалась ассоциирована с более длительным периодом ЗПТ и с неполным восстановлением функций почек к моменту выписки пациентов, о чем свидетельствует повышенный уровень азотемии в этой группе. Соответственно, эти больные входят в группу риска по формированию ХБП в исходе тГУС, что, по данным публикаций, происходит у 25–30% пациентов и проявляется протеинурией, артериальной гипертензией, повышенной азотемией в различные сроки после перенесенного ОПП [10, 15, 18].

У 2,3% детей с исходной анурией сохранилась потребность в хронической ЗПТ, т.е. у них терминальная стадия почечной недостаточности сформировалась в остром периоде заболевания. Причиной неблагоприятного почечного исхода в данных случаях, вероятнее всего, явился кортикальный некроз — характерное для тГУС тяжелое поражение паренхимы почек [10].

У детей без анурии длительность ЗПТ была значительно ниже, к моменту выписки функция почек восстановилась практически полностью. Риск развития ХБП в этой группе пациентов минимальный. Среди наших пациентов летальность составила 2,27%, что соответствует зарубежным данным (1–5% в развитых странах) [5, 11, 12, 14]. Следует отметить, что все летальные исходы отмечены в группе детей с анурией, где они составили 3,4%. Таким образом, анурию можно расценивать как фактор риска летального исхода при тГУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Типичный гемолитико-уремический синдром у детей остается тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, требующим

интенсивной терапии, включая заместительную почечную терапию. Анурия в дебюте заболевания является неблагоприятным фактором, ассоциированным с повышенным риском полиорганного поражения, вовлечения центральной нервной системы, летального исхода, а также длительной заместительной почечной терапии и неполного восстановления функции почек. С анурией ассоциирован более высокий уровень маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок), гемолиза (ЛДГ), тромбообразования (D-димера) и более низкий уровень компонента комплемента C3, а также большая длительность тромбоцитопении, что позволяет рассматривать эти показатели как предикторы тяжести ТГУС.

Кроме того, мы получили убедительные данные, что развитие острого повреждения почек с анурией у больных с ТГУС по большинству показателей (летальность, выраженность неврологических нарушений, восстановление функции почек, а также перспектива формирования хронической болезни почек, длительность госпитализации и, соответственно, увеличение финансовых затрат на лечение) значительно ухудшает прогноз пациентов и является фактором неблагоприятного прогноза у больных с ТГУС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Н-Л; 2014.
2. Лобзин Ю.В., Музуров А.Л., Середняков К.В. и др. Сорбционные и диализные технологии экстракорпоральной гемокоррекции в терапии критических состояний у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 5: 56–65. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005156>.
3. Панкратенко Т.Е., Москалец О.В. Маркеры системного воспаления как предикторы тяжести типичного гемолитико-уремического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 2020; 22(1): 84–92. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-84-92.
4. Ardissino G. et al. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the ItalKid-HUS Network. *Ital Kid-HUS Network. J Pediatr*. 2021; 237: 34–40.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.048. Epub 2021 Jun 29.
5. Ardissino G. et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4): 465–73. DOI: 10.1007/s00431-015-2642-1. Epub 2015 Oct 24.
6. Bianchi L., Gaiani F., Vincenzi F. et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018; 89(9-S): 153–7. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7911. PMID: 30561409.
7. Bitzan M., Schaefer F., Reymond D. Treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(6): 594–610. DOI: 10.1055/s-0030-1262881. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20865636.
8. Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M. et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018; 48(3): 167–74. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.09.012.
9. de Galasso L., Picca S., Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(5): 753–65. DOI: 10.1007/s00467-019-04213-x. Epub 2019 Mar 18.
10. Jenkins C., Byrne L., Vishram B. et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* haemolytic uremic syndrome (STEC-HUS): diagnosis, surveillance and public-health management in England. *J Med Microbiol*. 2020. PMID: 32552986.
11. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999-2008. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 285. DOI: 10.1186/s12879-016-1627-7.
12. Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001; 8(Suppl 4): 776s–784s. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)80196-2. Review.
13. Loos S., Oh J., van de Loo L. et al. Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(11): 3777–83. DOI: 10.1007/s00467-021-05108-6. Epub 2021 May 27.
14. Majowicz, Scallan E., Jones-Bitton A. et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014; 11(6): 447–55. DOI: 10.1089/fpd.2013.1704.
15. Monet-Didailler C., Godron-Dubrasquet A., Madden I. et al. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4): 657–62. DOI: 10.1007/s00467-018-4131-z. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368614.
16. Meni Battaglia L., Balestracci A. A novel prognostic index in hemolytic uremic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(2): 463–4. DOI: 10.1007/s00467-021-05355-7. Epub 2021 Nov 18.
17. Patrick R Walsh, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018; 103(3): 285–91. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899876. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377.
18. Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1413–21. DOI: 10.1093/cid/cis196.
19. Raina R., Chauvin A.M., Bunchman T. et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178233. Published online 2017 May 30. DOI: 10.1371/journal.pone.0178233. PMID: PMC5448754.
20. Ylinen E., Salmenlinna S., Halkilahti J. et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1749–59. DOI: 10.1007/s00467-020-04560-0. Epub 2020 Apr 22.

REFERENCES

- Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Intensivnaya terapiya kriticheskikh sostoyaniy u detey [Intensive care of critical conditions in children]. Sankt-Peterburg: N-L Publ.; 2014. (in Russian).
- Lobzin Yu.V., Muzurov A.L., Serednyakov K.V. i dr. Sorbtionnyye i dializnyye tekhnologii ekstrakorporal'noy gemokorreksii v terapii kriticheskikh sostoyaniy u detey [Sorption and dialysis technologies of extracorporeal hemocorrection in the treatment of critical conditions in children]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020; 5: 56–65 <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202005156>. (in Russian).
- Pankratenko T.Ye., Moskalets O.V. Markery sistemnogo vospaleniya kak prediktory tyazhesti tipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detey [Markers of systemic inflammation as predictors of the severity of typical hemolytic uremic syndrome in children]. *Nefrologiya i dializ*. 2020; 22(1): 84–92. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-84-92. (in Russian).
- Ardissino G. et al. Bloody Diarrhea and Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome in Children: Data from the Ital Kid-HUS Network. *ItalKid-HUS Network. J Pediatr*. 2021; 237: 34–40.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.048. Epub 2021 Jun 29.
- Ardissino G. et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(4): 465–73. DOI: 10.1007/s00431-015-2642-1. Epub 2015 Oct 24.
- Bianchi L., Gaiani F., Vincenzi F. et al. Hemolytic uremic syndrome: differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomed*. 2018; 89(9-S): 153–7. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7911. PMID: 30561409.
- Bitzan M., Schaefer F., Reymond D. Treatment of typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(6): 594–610. DOI: 10.1055/s-0030-1262881. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20865636.
- Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M. et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect*. 2018; 48(3): 167–74. DOI: 10.1016/j.medmal.2017.09.012.
- de Galasso L., Picca S., Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(5): 753–65. DOI: 10.1007/s00467-019-04213-x. Epub 2019 Mar 18.
- Jenkins C., Byrne L., Vishram B. et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* haemolytic uraemic syndrome (STEC-HUS): diagnosis, surveillance and public-health management in England. *J Med Microbiol*. 2020. PMID: 32552986.
- Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: a nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 285. DOI: 10.1186/s12879-016-1627-7.
- Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects. *Arch Pediatr*. 2001; 8(Suppl 4): 776s–784s. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)80196-2. Review.
- Loos S., Oh J., van de Loo L. et al. Hemoconcentration and predictors in Shiga toxin-producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS)/ *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(11): 3777–83. DOI: 10.1007/s00467-021-05108-6. Epub 2021 May 27.
- Majowicz, Scallan E., Jones-Bitton A. et al. Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog Dis*. 2014; 11(6): 447–55. DOI: 10.1089/fpd.2013.1704.
- Monet-Didaille C., Godron-Dubrasquet A., Madden I. et al. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4): 657–62. DOI: 10.1007/s00467-018-4131-z. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368614.
- Meni Battaglia L., Balestracci A. A novel prognostic index in hemolytic uremic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(2): 463–4. DOI: 10.1007/s00467-021-05355-7. Epub 2021 Nov 18.
- Patrick R Walsh, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018; 103(3): 285–91. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899876. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311377.
- Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1413–21. DOI: 10.1093/cid/cis196.
- Raina R., Chauvin A.M., Bunchman T. et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: An international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0178233. Published online 2017 May 30. DOI: 10.1371/journal.pone.0178233 PMID: PMC5448754.
- Ylinen E., Salmenlinna S., Halkilahti J. et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9): 1749–59. DOI: 10.1007/s00467-020-04560-0. Epub 2020 Apr 22.



УДК 616.24-002-018-093-053.2-036.2+616.24-008.63+612.216.2/3+615.816.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.86.43.013

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ ОТЛУЧЕНИЯ ОТ ИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Олег Эдуардович Миткинов¹, Абида Ашагнимаевич Дашибалов²

¹ Бурятский государственный университет, медицинский институт. 670002, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, д. 36а

² Республиканский перинатальный центр. 670047, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 15б

Контактная информация: Олег Эдуардович Миткинов — д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии. E-mail: moe.68@mail.ru

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Пролонгированная искусственная вентиляция легких связана с повышением риска развития бронхолегочной дисплазии и неблагоприятных неонатальных исходов. Ранняя экстубация является желаемым вариантом терапии, но опасна преждевременная и неподготовленная экстубация. Исследованы случаи экстубации у 146 новорожденных с гестационным возрастом менее 27 недель (57 детей) и 27–31 неделя (89 детей). Применены критерии готовности к экстубации и методы неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением и высокочастотной осцилляционной вентиляции. Частота вынужденной реинтубации в течение 5 суток после экстубации составила 21–22%.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром; искусственная вентиляция легких; экстубация.

CLINICAL APPLICATION OF THE PRINCIPLES OF WEANING FROM INVASIVE VENTILATION IN VERY PRETERM INFANTS

© Oleg E. Mitkinov¹, Abida A. Dashibalov²

¹ Buryat State University, Medical Institute. 670002, Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Oktyabrskaya str., 32a

² Republican perinatal center, anesthesiologist. 670047, Republic of Buryatia, Ulan-Ude, Pirogova str., 15b

Contact information: Oleg E. Mitkinov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery. E-mail: moe.68@mail.ru

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Mechanical ventilation in newborns increases the risk of bronchopulmonary dysplasia and poor neonatal outcomes. Early extubation is a desirable treatment option, but premature and unprepared extubation is dangerous. Extubation was performed in 146 newborns with a gestational age of less than 27 weeks (57 children) and 27–31 weeks (89 children). Extubation readiness criteria and non-invasive intermittent positive pressure ventilation and high-frequency oscillatory ventilation were applied. The frequency of forced reintubation within 5 days after extubation is at the level of 21–22%.

Key words: respiratory distress syndrome; mechanical ventilation; extubation.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторная поддержка является основой лечения дыхательной недостаточности у новорожденных при респираторном дистресс-синдроме (РДС) и развивается в тесной связи с антенатальными технологиями профилактики РДС, методами первичной реанимации и физиологическими принципами выхаживания новорожденных детей. Эволюция тех-

нологии респираторной поддержки демонстрирует ее влияние на неонатальные исходы.

При выборе метода респираторной терапии в настоящее время абсолютное предпочтение отдается неинвазивным способам вентиляции, технологическое развитие которых привело к созданию целого направления в респираторной медицине. Однако даже в современную эпоху неинвазивной респираторной поддержки традиционная искусственная венти-

ляция легких (ИВЛ) является часто используемым методом. У глубоко недоношенных новорожденных для поддержания адекватной оксигенации и вентиляции часто требуется проведение ИВЛ инвазивным способом. Помимо традиционной ИВЛ часто применяется высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧО ИВЛ). Незрелость легких, слабость дыхательной мускулатуры, чрезмерная податливость грудной клетки, а также дефицит сурфактанта способствуют зависимости от ИВЛ в течение первых дней и недель после рождения. Длительная ИВЛ связана с высокой смертностью и заболеваемостью, в том числе связанной с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, пневмотораксом и бронхолегочной дисплазией [3, 16].

Именно поэтому желательно как можно скорее отлучить детей от ИВЛ. Но не менее важно избежать преждевременной и/или неподготовленной экстубации, поскольку это может привести к нарастанию дыхательной недостаточности, к острому ухудшению состояния и необходимости повторной интубации, что катастрофически может сказаться на неонатальном исходе [2, 9, 18]. «Неудачная» экстубация связана с развитием бронхолегочной дисплазии, тяжелой рентиопатии и смертельным исходом [4, 12]. При этом основными предикторами «неудачной» экстубации являются низкий гестационный возраст, высокое парциальное давление углекислого газа в крови и высокое среднее давление при проведении ИВЛ [5, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 146 новорожденных, находящихся на инвазивной ИВЛ. В исследование не включали: детей с врожденными пороками развития и эндокринными расстройствами; детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями (врожденная пневмония, менингоэнцефалит) с подтвержденной манифестацией в первые 72 часа жизни.

В группу 1 вошли 57 новорожденных с гестационным возрастом менее 27+6 недель (медиана гестационного возраста 25 недель, 25–75 перцентиль 24–26 недель; медиана показателя массы тела при рождении 782 г, 25–75 перцентиль 652–880 г).

В группу 2 вошли 89 новорожденных с гестационным возрастом менее 31+6 недель (медиана гестационного возраста 29 недель, 25–75 перцентиль 28–31 недель; медиана показателя массы тела при рождении 1114 г, 25–75 перцентиль 1043–1228 г).

Основные принципы традиционной ИВЛ (аппарат Leonі+) [21]:

- применяется режим Assist Control с целевым дыхательным объемом 4–5 мл/кг;
- параметр FiO_2 корректируется под контролем SpO_2 (целевой показатель 91–95%), если требуется более 40%, рассматривается перевод на ВЧО;
- стартовое значение P_{exp} — 5 см вод.ст., при низкой сатурации увеличивается до 6 см вод.ст., но не более;

- стартовое значение P_{ip} — 15 см вод.ст. при гарантированном объеме 4–5 мл/кг, увеличивается при PCO_2 больше 54 мм рт.ст., при снижении сатурации с применением FiO_2 0,4 и P_{exp} 6 см вод.ст., максимальное значение 18 см вод.ст, устанавливается предел объема 6 мл/кг;
- время вдоха — стартовое равно гестационному возрасту и настраивается по кривой потока [7];
- стартовая частота дыхания — 60 в минуту, изменяется согласно динамике PCO_2 .

Основные принципы высокочастотной осцилляторной вентиляции (аппарат Leonі+) [21]:

- параметр FiO_2 стартовый — 40%, корректируется под контролем SpO_2 (целевой показатель 91–95%);
- параметр PAW стартовый — 10 см вод.ст., корректируется под контролем SpO_2 и рентгенографии (избегать перерастяжения легких);
- соотношение вдох/выдох 33:66;
- амплитуда соответствует гестационному возрасту, изменения под контролем PCO_2 ;
- желательная частота осцилляций 14–15 Гц, снижение по уровню PCO_2 , желателен респираторный мониторинг экстракции CO_2 (DCO_2).

Медикаментозная подготовка к отлучению [19]:

- кофеин бензоат натрия 20 мг/кг в сутки нагрузочная доза, далее 10 мг/кг однократно в сутки;
- при длительной ИВЛ (более 7 суток) — дексаметазон 0,2 мг/кг в сутки в течение 7 суток.

Определение готовности к экстубации [12]:

- парциальное давление углекислого газа (PCO_2) менее 50 мм рт.ст.;
- уровень pH выше, чем 7,3;
- SpO_2 не ниже 88% при использовании FiO_2 не более 35%;
- среднее давление в дыхательных путях (MAP) менее 8 см вод.ст.;
- частота дыхания менее или равна 20 вдохам в минуту;
- при использовании высокочастотной вентиляции амплитуда менее чем в два раза выше среднего давления в дыхательных путях;
- гемодинамическая стабильность и отсутствие клинически значимого открытого артериального протока.

Экстубация должна была быть предпринята при соблюдении данных критериев в течение 24 часов.

Метод неинвазивной вентиляции после экстубации:

- в группе 1 — неинвазивная вентиляция с перемежающимся положительным давлением nIPPV (аппарат Leonі+) или высокочастотная осцилляторная неинвазивная вентиляция nHFV (аппарат Leonі+);
- в группе 2 — неинвазивная вентиляция nIPPV (аппарат Leonі+) или режим BiphasicPAP (аппарат Infant Flow).

Статистическая обработка данных

Учитывая, что распределение данных по изучаемым признакам отличалось от нормального, применялись непара-

метрические методы. Описание количественных признаков представлено в виде медиан с 25-м и 75-м процентилем, т.е. первым и третьим квартилем. Качественные данные представлены в виде частот. Для парного сравнения количественных признаков в независимых группах применяли критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа 1 (табл. 1)

Из новорожденных с экстремально низким гестационным возрастом 40 детей (70,2%) находились на ВЧО ИВЛ. Из них 20 детей были последовательно переведены на традиционную ИВЛ с последующей экстубацией на nIPPV. У 8 детей была предпринята попытка экстубации непосредственно с ВЧО ИВЛ на неинвазивную вентиляцию (nHFV) с последующим переводом на nIPPV. Умерло 12 детей (21%).

17 детей получали традиционную ИВЛ, при этом гестационный возраст и масса тела при рождении у них были выше, чем у пациентов на высокочастотной вентиляции ($p < 0,05$). Все дети были экстубированы.

Продолжительность ВЧО ИВЛ у детей, последовательно переведенных на традиционную вентиляцию, а затем экстубированных, была на 28% больше, чем у детей, экстубированных непосредственно с ВЧО ИВЛ ($p=0,12$). При сравнении общей продолжительности инвазивной вентиляции различие

увеличилось до 67%, но оставалось статистически незначимым ($p=0,07$). Не отмечено также значимого различия в продолжительности вентиляции при градации ВЧО/традиционная ИВЛ, хотя последняя применялась у детей более крупных и с большим гестационным возрастом.

Общая частота вынужденной реинтубации в течение 5 суток в группе 1 составила 21% (12 пациентов). Наибольшей она была у детей, последовательно переведенных на традиционную вентиляцию, а затем экстубированных (35%, 7 пациентов), далее — у детей, экстубированных непосредственно с ВЧО ИВЛ (25%, 2 пациента), и, наконец, у детей, находившихся на традиционной ИВЛ (18%, 3 ребенка).

Группа 2 (табл. 2)

У 44 новорожденных данной группы в качестве метода респираторной поддержки применена ВЧО ИВЛ (49%). Из них 28 детей были последовательно переведены на традиционную ИВЛ с последующей экстубацией на nIPPV. У 16 детей была предпринята попытка экстубации непосредственно с ВЧО ИВЛ на неинвазивную вентиляцию (nHFV) с последующим переводом на nIPPV. Все дети были экстубированы на nIPPV.

45 детей получали традиционную ИВЛ, при этом гестационный возраст и масса тела при рождении у них не были существенно выше, чем у пациентов на высокочастотной вентиляции ($p=0,27$). Все дети были экстубированы с применением двух методик — nIPPV и Biphasic.

Таблица 1

Показатели респираторной поддержки у детей в группе 1

ВЧО ИВЛ — 40 детей Гестационный возраст Me=25 недель, квартили — 23 и 26 недель Масса тела при рождении Me=720 г, 25–75% — 638 и 790 г			Традиционная ИВЛ — 17 детей Гестационный возраст Me=26 недель, квартили — 25 и 27 недель Масса тела при рождении Me=833 г, 25–75% — 715 и 874 г	
Переведены на ИВЛ 20 детей	Экстубированы на nHFV 8 детей	Умерло 12 детей	Экстубированы на nIPPV 17 детей	Умерло 0
Экстубированы на nIPPV 20 детей				
Продолжительность ВЧО ИВЛ ч (Me, квартили)			Продолжительность ИВЛ	
112 (89–167) ч			137 (114–176) ч	
Различие на 28%, $p=0,12$			–	
Общая продолжительность инвазивной вентиляции (Me, квартили)				
162 (127–211) ч			137 (114–176) ч	
248 (142–310) ч			81 (66–101) ч	
Различие на 67%, $p=0,07$			–	
Различие на 15%, $p=0,22$				
Реинтубация в течение 5 суток				
7 (35%)			3 (18%)	
9 (32%) $p=0,09$				
12 (21%), $p=0,05$				

Таблица 2

Показатели респираторной поддержки у детей в группе 2

ВЧО ИВЛ — 44 ребенка Гестационный возраст Ме=28 недель, квартили — 27 и 30 недель Масса тела при рождении Ме=1064 г, 25–75% — 990 и 1129 г		Традиционная ИВЛ — 45 детей Гестационный возраст Ме=29 недель, квартили — 28 и 31 неделя Масса тела при рождении Ме=1158 г, 25–75% — 1022 и 1237 г	
Переведены на ИВЛ 28 детей	Экстубированы на nHFV 16 детей	Экстубированы на nIPPV 33 ребенка	Экстубированы на Biphasic 12 детей
Экстубированы на nIPPV 28 детей			
Продолжительность ВЧО ИВЛ		Продолжительность ИВЛ	
27 (24–32) ч		82 (65–99) ч	
Различие на 30%, $p=0,1$			
Общая продолжительность инвазивной вентиляции			
47 (33–58) ч		52 (38–70) ч	
54 (39–61) ч		39 (28–56) ч	
Различие на 28%, $p=0,11$			
Различие на 10%, $p=0,4$			
Реинтубация в течение 5 суток			
9 (32%)		0	
13 (30%), $p = 0,1$		7 (16%), $p < 0,05$	
20 (22%), $p=0,07$			

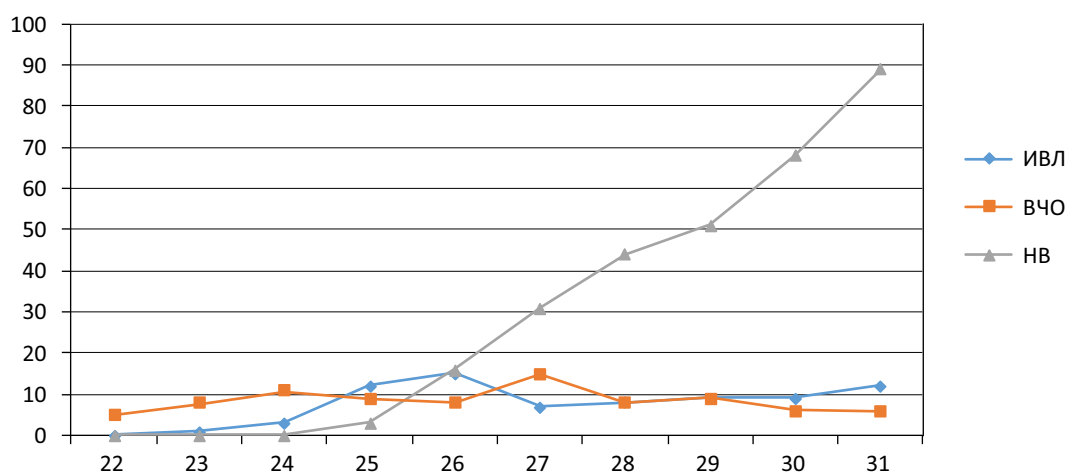


Рис. 1. Частота использования методов стартовой респираторной поддержки в ОРИТ ГАУЗ РПЦ МЗ РБ в 2019–2021 гг.

Продолжительность ВЧО ИВЛ у детей, последовательно переведенных на традиционную вентиляцию, а затем экстубированных, была на 30% меньше, чем у детей, экстубированных непосредственно с ВЧО ИВЛ ($p=0,1$). При сравнении общей продолжительности инвазивной вентиляции, наоборот, у пациентов, экстубированных непосредственно с ВЧО ИВЛ, она была меньше на 28%, но также статистически незначимо ($p=0,11$). Продолжительность инвазивной ИВЛ у новорожденных на традиционной вентиляции была незначительно больше (на 10%, $p=0,4$).

Общая частота вынужденной реинтубации в течение 5 суток в группе 2 составила 22% (20 пациентов). Наибольшей она была у детей, последовательно переведенных на традиционную вентиляцию, а затем экстубированных (32%, 9 пациентов), далее — у детей, экстубированных непосредственно с ВЧО ИВЛ (25%, 4 пациента), и, наконец, у детей, находившихся на традиционной ИВЛ (16%, 7 детей).

При проведении после экстубации неинвазивной вентиляции в режиме Biphasic не отмечено ни одного случая реинтубации.

На рисунке 1 представлена частота использования методов респираторной поддержки в ОПИТ Республиканского перинатального центра в 2019–2021 гг. У детей, родившихся на сроке гестации до 26 недель, наиболее частым методом является ВЧО ИВЛ, начиная с возраста 26 недель преобладает неинвазивная вентиляция. Всего детей 463, из них на традиционной ИВЛ 76 детей, ВЧО ИВЛ — 85 детей, на неинвазивной вентиляции — 302 ребенка.

Выживаемость у детей с экстремально низким гестационным возрастом составила 79%, у детей в группе 2 летальных исходов не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Подготовка к экстубации должна начинаться сразу с начала применения ИВЛ. Цель респираторной поддержки — обеспечить приемлемый газовый состав крови, избегая повреждения легких, а основной принцип — оптимизация распределения объема в легких для предотвращения ателектаза и чрезмерного расширения. При использовании традиционной ИВЛ применяется вентиляция с целевым объемом [6, 8], а для поддержания «открытых» легких — оптимальный уровень давления в конце выдоха. Альтернативным методом является высокочастотная вентиляция, которая в последнее десятилетие активно используется в качестве метода стартовой респираторной поддержки у глубоко недоношенных детей [11]. Кроме того, для сокращения продолжительности механической вентиляции предлагаются стратегии пермиссивной гиперкапнии, терапии кофеином, постнатальная стероидная терапия и недопущение чрезмерного использования седативных средств [10, 15, 17].

Согласно метаанализу Cochrane [20], основными клиническими проблемами при отлучении от механической вентиляции глубоко недоношенных детей являются:

- решение об экстубации принимается на основании клинической оценки, опыта врача и интерпретации клинической стабильности пациента; данная субъективная оценка приводит к практике реинтубации, процентные данные которой значительно варьируют;
- используемые предикторы возможности экстубации имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность, т.е. отлично подкрепляют намерение врача экстубировать, но плохо помогают в прогнозировании необходимости реинтубации;
- наибольшую эффективность показывают тесты временного отключения от вентиляции (spontaneous breathing trials), подобные тесты хорошо изучены и внедрены в клиническую практику у взрослых и детей; на практике тест может проводиться при сестринских манипуляциях (взвешивание и др.), в идеале мог бы точно предсказать способность младенца перенести экстубацию.

Частота вынужденной реинтубации в данном исследовании у детей с массой тела при рождении менее 1250 г составила 47%.

В исследовании SUPPORT [12] определены приведенные выше критерии для экстубации, при этом неэффективность экстубации была связана с пятикратным увеличением смертности, трехкратным увеличением частоты формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), более чем двукратным увеличением частоты тяжелых внутричерепных кровоизлияний и увеличением частоты развития сепсиса. Выжившие новорожденные из группы «неудачной» экстубации имели более длительное пребывание в больнице, большее количество дней на ИВЛ и более длительную потребность в оксигенотерапии.

В работах отечественных авторов [1, 3] изучено влияние показателей биомеханики легких на успешность экстубации. Продемонстрировано, что увеличение комплаенса легких до 1,1 мл/см H₂O и более на фоне нормализации показателей аэродинамического сопротивления дыхательных путей свидетельствовало о высокой вероятности успешной экстубации. Чем меньше комплаенс дыхательной системы, тем тяжелее нарушения газообмена и оксигенации, что требует использования «жестких» параметров искусственной вентиляции легких для достижения оптимальных показателей газового состава крови. В то же время увеличение комплаенса дыхательной системы свидетельствует об улучшении функционального состояния легких и готовности пациента к самостоятельному дыханию.

На современном этапе достаточно широко используется неинвазивная высокочастотная вентиляция, но четких доказательств ее клинических преимуществ перед другими методами неинвазивной вентиляции не существует [13]. В представленном исследовании экстубация детей с экстремально низким гестационным возрастом проводилась двумя способами: с последовательным использованием традиционной ИВЛ и непосредственно с использованием высокочастотной неинвазивной вентиляции. Значимых отличий в продолжительности вентиляции и частоте реинтубаций не выявлено, но они были меньше при использовании nHFV, что позволяет предположить достаточную эффективность данного способа экстубации.

При отлучении от ИВЛ детей с большим гестационным возрастом также не отмечено значимых различий, но и здесь общая продолжительность инвазивной вентиляции и частота реинтубаций были больше у детей с последовательным применением традиционной ИВЛ.

Частота реинтубаций в обеих группах была одинаковой, несмотря на явные различия в гестационном возрасте и массе тела при рождении.

ВЫВОДЫ

1. Предложенные принципы подготовки и критерии готовности к экстубации клинически оправданы и могут применяться на практике с вероятной частотой реинтубации 21–22%.

2. При отлучении детей от высокочастотной осцилляционной вентиляции эффективным методом является экстубация

с непосредственным переводом на неинвазивную высокочастотную вентиляцию.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Блинов С.А., Пшениснов К.В. Особенности биомеханических свойств легких в зависимости от клинико-лабораторного статуса новорожденных в критическом состоянии. *Педиатрия*. 2014; 5(1): 18–25.
- Александрович Ю.С., Дальжинова С.Б., Пшениснов К.В., Александрович И.В. Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(6): 22–30.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Хиенас В. и др. Инвазивная искусственная вентиляция легких у недоношенных новорожденных в родильном зале: всегда ли она оправдана? *Анестезиология и реаниматология. Медиа Сфера*. 2018; 5: 44–52.
- Блинов С.А., Кушнерик Л.А., Пшениснов К.В. Оценка готовности к экстубации новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке. *Эфферентная терапия*. 2014; 20(1): 52–3.
- Зиганшин И.М., Баялиева А.Ж., Бабинцева А.А., Шаймарданова Г.Р. Эффективность искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом у новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 2: 165–72.
- Ионов О.В., Антонов А.Г., Борисевич О.А. и др. Современная респираторная терапия у недоношенных новорожденных в критическом состоянии. *Педиатрия*. 2011; 1: 18–22.
- Ионов О.В., Байбарина Е.Н., Моисеева Т.С. Сравнение двух подходов к экстубации новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией. *Неонатология*. 2016; 1: 97–103.
- Линхоева С.Б., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных в родильном зале. *Анестезиология и реаниматология. Медиа Сфера*. 2020; 2: 65–71.
- Миткинов О.Э., Дашибалов А.А., Линхоева С.Б., Бутаков А.Ю. Вопросы медикаментозной подготовки к отлучению от искусственной вентиляции легких недоношенных новорожденных. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 104–10.
- Ackermann B.W., Klotz D., Hentschel R. et al. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. Springer Nature. *Pediatric Research*. 2022.
- Chawla S., Natarajan G., Shankaran S. et al. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr*. 2017; 189: 113–9.
- De Luca D., Dell'Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2016; 101: 565–70.
- Kidman A.M., Manley B.J., Boland R.A. et al. Predictors and outcomes of extubation failure in extremely preterm infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2021; 57(6): 913–9.
- Kumar V.H.S., Lipshultz S.E. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children*. 2019; 6(11): 118.
- Manley B.J., Doyle L.W., Owen L.S., Davis P.G. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 173: 45–9.
- Mu T.S. Permissive hypercapnia practices among neonatologists in the United States: Results of a national survey. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2011; 4(2): 111–7.
- Sant Anna G.M., Keszler M. Weaning Infants from Mechanical Ventilation. *Clinics in Perinatology*. 2012; 39(3): 543–62.
- Schmidt B., Anderson P., Doyle L. et al. The caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial: preliminary outcomes at 5 years. *Pediatric Research*. 2011; 70(55): 24.
- Shalish W., Latremouille S., Papenburg J. et al. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 2019; 104: F89–F97.
- Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology*. 2019; 115(4): 432–50.

REFERENCES

- Aleksandrovich Yu.S., Blinov S.A., Pshenisnov K.V. Osobennosti biomekhanicheskikh svoystv legkikh v zavisimosti ot kliniko-laboratornogo statusa novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii [Features of the biomechanical properties of the lungs depending on the clinical and laboratory status of newborns in critical condition]. *Pediatriya*. 2014; 5(1): 18–25. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Dal'zhinova S.B., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich I.V. Effektivnost' razlichnykh rezhimov neinvazivnoy ventilyatsii u novorozhdennykh v rodil'nom zale v zavisimosti ot sroka gestatsii [Efficacy of different modes of non-invasive ventilation in newborns in the delivery room depending on gestational age]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17(6): 22–30. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh v pediatrii i neonatologii [Respiratory support in critical conditions in pediatrics and neonatology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).
- Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Khiyenas V. i dr. Invazivnaya iskusstvennaya ventilyatsiya legkikh u nedonoshennykh novorozhdennykh v rodil'nom zale: vsegda li ona opravdana? [Invasive mechanical ventilation in preterm infants in the delivery room: is it always justified?] *Anesteziologiya i reanimatologiya. Media Sfera Publ*. 2018; 5: 44–52. (in Russian).
- Blinov S.A., Kushnerik L.A., Pshenisnov K.V. Otsenka gotovnosti k ekstubatsii novorozhdennykh, nuzhdayushchikhsya v respiratornoy podderzhke [Assessment of readiness for extubation of newborns in need of respiratory support]. *Efferentnaya terapiya*. 2014; 20(1): 52–3. (in Russian).
- Ziganshin I.M., Bayaliyeva A.Zh., Babintseva A.A., Shaymarданова G.R. Effektivnost' iskusstvennoy ventilyatsii legkikh s garantirovannym ob'emom u novorozhdennykh [The effectiveness



- of mechanical ventilation with guaranteed volume in newborns]. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 2: 165–72. (in Russian).
7. Ionov O.V., Antonov A.G., Borisevich O.A. i dr. *Sovremennaya respiratornaya terapiya u nedonoshennykh novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii* [Modern respiratory therapy in premature infants in critical condition]. *Pediatrics*. 2011; 1: 18–22. (in Russian).
 8. Ionov O.V., Baybarina Ye.N., Moiseyeva T.S. *Sravneniye dvukh podkhodov k ekstubatsii novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom i vrozhdennoy pnevmoniyey* [Comparison of two approaches to extubation of newborns with respiratory distress syndrome and congenital pneumonia]. *Neonatologiya*. 2016; 1: 97–103. (in Russian).
 9. Linkhoyeva S.B., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. i dr. *Vybor rezhima neinvazivnoy respiratornoy podderzhki u nedonoshennykh novorozhdennykh v rodil'nom zale* [Choice of non-invasive respiratory support in premature newborns in the delivery room]. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Media Sfera Publ.*. 2020; 2: 65–71. (in Russian).
 10. Mitkinov O.E., Dashibalov A.A., Linkhoyeva S.B., Butakov A.Yu. *Voprosy medikamentoznoy podgotovki k otlucheniyu ot iskusstvennoy ventilyatsii legkikh nedonoshennykh novorozhdennykh* [Issues of medical preparation for weaning from artificial ventilation of the lungs of premature newborns]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2020; 1: 104–10. (in Russian).
 11. Ackermann B.W., Klotz D., Hentschel R. et al. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Springer Nature. Pediatric Research*. 2022.
 12. Chawla S., Natarajan G., Shankaran S. et al. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr*. 2017; 189: 113–9.
 13. De Luca D., Dell'Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: review of physiology, biology and clinical data. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101: 565–70.
 14. Kidman A.M., Manley B.J., Boland R.A. et al. Predictors and outcomes of extubation failure in extremely preterm infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2021; 57(6): 913–9.
 15. Kumar V.H.S., Lipshultz S.E. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children*. 2019; 6(11): 118.
 16. Manley B.J., Doyle L.W., Owen L.S., Davis P. G. Extubating extremely preterm infants: predictors of success and outcomes following failure. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 173: 45–9.
 17. Mu T.S. Permissive hypercapnia practices among neonatologists in the United States: Results of a national survey. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2011; 4(2): 111–7.
 18. Sant Anna G.M., Keszler M. Weaning Infants from Mechanical Ventilation. *Clinics in Perinatology*. 2012; 39(3): 543–62.
 19. Schmidt B., Anderson P., Doyle L. et al. The caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial: preliminary outcomes at 5 years. *Pediatric Research*. 2011; 70(55): 24.
 20. Shalish W., Latremouille S., Papenburg J. et al. Predictors of extubation readiness in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. 2019; 104: F89–F97.
 21. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome 2019 update. *Neonatology*. 2019; 115(4): 432–50.

УДК 616.24-089.168.1-084-06-059-036.8+616.24-008.44-053.3
DOI: 10.56871/RBR.2022.89.34.015

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖИДКОСТЬЮ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОЛОЭЗОФАГОПЛАСТИКИ

© Любовь Святославовна Золотарева¹, Владимир Владимирович Хорев²,
Елена Витальевна Зильберт^{1, 3}, Алексей Александрович Демахин³,
Татьяна Олеговна Светличная³, Сергей Михайлович Степаненко¹

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова. 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Контактная информация: Любовь Святославовна Золотарева — младший научный сотрудник отдела реконструктивной и пластической хирургии. E-mail: l_zolotareva@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-7662-8257

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Предпосылки. Перегрузка жидкостью в послеоперационном периоде может быть фактором неблагоприятного исхода, приводящего к повреждению органов и систем. **Цель.** Оценить влияние перегрузки жидкостью на сроки пребывания в ОРИТ, длительность механической вентиляции и функцию легких в раннем послеоперационном периоде у детей после колоэзофагопластики. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование, включающее 40 детей возрастом 12,0 (10,0; 18,0) месяцев и весом $9140 \pm 1444,1$ г. Перегрузка жидкостью — это отношение разницы между поступлением и потерями жидкости к весу при поступлении, выраженное в процентах. Мы оценивали параметры вентиляции, длительность механической вентиляции и длительность пребывания в детском отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Результаты.** Слабая прямая корреляция выявлена между общей перегрузкой жидкостью и перегрузкой жидкостью в ОРИТ за первые сутки, с одной стороны, и длительностью ИВЛ и длительностью пребывания в ОРИТ, с другой. Уровень SvO_2 на 1-е сутки имел слабую отрицательную корреляцию с интраоперационной перегрузкой жидкостью. Уровень SvO_2 на 2-е сутки имел слабую отрицательную корреляционную связь с перегрузкой жидкостью в 1-е сутки в ОРИТ. Уровень SvO_2 на 1-е и 2-е сутки коррелировал с общей перегрузкой жидкостью на 1-е сутки ($R = -0,414$ и $R = 0,402$ соответственно). Pin на 1-е сутки слабо коррелировало с интраоперационной перегрузкой жидкостью, с перегрузкой жидкостью в первые сутки в ОРИТ. Pin на 1-е и 2-е сутки коррелировало с общей перегрузкой жидкостью. SpO_2 на 3-и сутки коррелировала с интраоперационной перегрузкой жидкостью, с перегрузкой жидкостью в первые сутки в ОРИТ. Уровень SpO_2 на 2-е и 3-и сутки коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью. Уровень гемоглобина на 2-е сутки коррелировал с перегрузкой жидкостью в 1-е сутки в ОРИТ. Все корреляции слабые и статистически значимые ($p > 0,05$). Дети с перегрузкой жидкостью $>5\%$ и $<5\%$ не различались по длительности пребывания в ОРИТ и длительности ИВЛ. **Заключение.** Перегрузка жидкостью влияет на длительность пребывания в ОРИТ и длительность ИВЛ, а также связана с нарушением функции легких в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: жидкость; перегрузка жидкостью; механическая вентиляция; дети; нарушение дыхания; колоэзофагопластика; атрезия пищевода.

INFLUENCE OF FLUID OVERLOAD AFTER COLOESOPHAGOPLASTY ON THE DURATION OF INTENSIVE CARE UNIT STAY, DURATION OF MECHANICAL VENTILATION AND LUNG FUNCTION IN CHILDREN

© Lyubov' S. Zolotareva¹, Vladimir V. Khorev², Elena V. Zilbert^{1, 3}, Aleksei A. Demakhin³,
Tat'yana O. Svetlichnaya³, Sergei M. Stepanenko¹



¹ Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov. 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1

² Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Moscow, st. Miklukho-Maclay, 6

³ Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov. 123001, Moscow, st. Sadovaya-Kudrinskaya, 15

Contact information: Lyubov' S. Zolotareva — Junior Researcher, Research Institute of Clinical Surgery.
E-mail: l_zolotareva@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-7662-8257

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Background. Fluid overload in the perioperative period can be a factor of an unfavorable outcome, leading to organ damage. **Aim.** To assess the effect of fluid overload on the length of intensive care unit stay, the duration of mechanical ventilation, and lung function in the early postoperative period in children after coloesophagoplasty. **Methods.** Retrospective study of 40 children 12.0 (10.0; 18.0) months old weighing 9140.0 ± 1444.1 g. Fluid overload is the ratio of the difference between injected and discharged fluid, and weight (in %). We evaluated the ventilation parameters, the duration of mechanical ventilation, and the duration of intensive care unit stay. **Results.** A weak positive correlation was found between total fluid overload and fluid overload in the ICU on the 1st day, on the one hand, and the duration of mechanical ventilation and the duration of stay in the ICU, on the other. SvO₂ on the 1st day had a weak negative correlation with intraoperative fluid overload. SvO₂ on the 2nd day had a weak negative correlation with fluid overload on the 1st day in the ICU. SvO₂ levels on 2nd and 3rd days correlated with total fluid overload on the 1st day ($R = -0.414$ and $R = 0.402$, respectively). P_{in} on the 1st day weakly correlated with intraoperative fluid overload, with fluid overload on the first day in the ICU. P_{in} on 1st and 2nd days correlated with total fluid overload. SpO₂ on 3rd day correlated with intraoperative fluid overload, with fluid overload on the first day in the ICU. SpO₂ levels on 2nd and 3rd days correlated with intraoperative fluid overload. The level of hemoglobin on 2nd day correlated with fluid overload on the 1st day in the ICU. All these correlations were weak and statistically significant ($p > 0.05$). Children with fluid overload <5% and >5% did not differ in the length of stay in intensive care unit and the duration of mechanical ventilation. **Conclusions.** Fluid overload affects intensive care unit length of stay and duration of mechanical ventilation and harms lung function in the early postoperative period.

Key words: fluid Overload; mechanical ventilation; infant; preschool child; respiratory failure; coloesophagoplasty.

ВВЕДЕНИЕ

Атрезия пищевода (АП) как изолированная, так и в комбинации с трахеопищеводным свищом (ТПС) была впервые описана Томасом Гилбсоном в 1697 году [17]. Атрезия пищевода является нарушением эмбриогенеза — внутриутробного формирования ларинготрахеальной трубки, которая в норме разделяется на пищевод и трахею на 4-й неделе гестации. В результате такого нарушения может сформироваться 5 типов порока как с изолированной формой АП, так и в комбинации с трахеопищеводным свищом [14]. Частота встречаемости АП, по данным зарубежной литературы, составляет 2,99 случая на 10 000 детей [14]. По данным других авторов, частота встречаемости данного порока составляет от 1 случая на 2000 живорожденных до 1 случая на 4000 живорожденных [10, 22]. Этот порок развития является жизнеугрожающим состоянием и без оперативного вмешательства может приводить к летальному исходу [10, 12]. Операцией выбора при лечении такого порока развития в нашей клинике является пластика пищевода изоперистальтическим трансплантатом из поперечной ободочной кишки [8]. Данное оперативное вмешательство требует наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в послеопераци-

онном периоде. Детям назначается инфузионная терапия для удовлетворения физиологической потребности в жидкости и компенсации физиологических и патологических потерь [1, 6, 7, 21]. Однако не всегда удается компенсировать потребности организма в жидкости и поддерживать нормоволемическое состояние. Таким образом, развивается перегрузка жидкостью. В ее основе лежит патофизиологический процесс, заключающийся в том, что во время сильного операционного стресса происходит повреждение гликокаликса, выстилающего стенку сосудистого русла. В результате альбумин беспрепятственно переходит в интерстиций органа и ткани, создавая в них высокое онкотическое давление и градиент для жидкости [2, 5, 15, 18].

Исследования, проводившиеся ранее, показали, что перегрузка жидкостью в интра- и послеоперационном периоде может являться фактором неблагоприятного исхода, приводит к органным нарушениям, вплоть до летального исхода [3, 4, 16, 18]. На эти проблемы указывают исследователи, изучающие перегрузку жидкостью у пациентов кардиохирургического профиля, и отмечают связь перегрузки с острым почечным повреждением и летальным исходом [11].

Однако работ, изучающих проблему перегрузки жидкостью в раннем послеоперационном периоде у детей с врож-

денными пороками развития, в том числе с атрезией пищевода, после перенесенного хирургического вмешательства, практически нет.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние перегрузки жидкостью на длительность пребывания в ОРИТ, длительность механической вентиляции и функцию легких в раннем послеоперационном периоде у детей после колоэзофагопластики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование на базе ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы. Критерии включения: возраст с 1 месяца до 3 лет, АП с/без ТПС, выполненная колоэзофагопластика. Критерии не включения: колоэзофагопластика после ожога пищевода, пептический стеноз пищевода, врожденный порок сердца (ВПС), пороки развития почек, аномалии развития бронхолегочной системы. Критерии исключения: использование кардиотонической поддержки в послеоперационном периоде, развитие бактериальной пневмонии в послеоперационном периоде. На начальном этапе было отобрано 60 детей с АП с/без ТПС в возрасте от 1 до 3 лет, которым выполнялась колоэзофагопластика в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова в период с 1 декабря 2017 г. до 31 декабря 2020 г. В исследование не были включены 12 детей с VATER-ассоциацией и множественными врожденными пороками развития, включая ВПС. Из исследования были исключены 2 детей, потребовавших кардиотонической поддержки в послеоперационном периоде, и 6 детей, у которых развилась пневмония. В итоге объем выборки составил 40 детей, медианный возраст которых был равен 12,0 (10,0; 18,0) месяцам, а средний вес — $9140,0 \pm 1444,1$ г. Блок-схема формирования выборки представлена на рисунке 1.

Для оценки интраоперационной перегрузки жидкостью (ИПЖ) использовалась формула [14]:

$$\text{ИПЖ} = \frac{(\text{вводимая жидкость} - \text{диурез} - \text{кровопотеря}), \text{ мл}}{\text{вес перед операцией}, \text{ г}} \cdot 100\%.$$

В связи с минимальным объемом кровопотери в интраоперационном периоде и ретроспективным характером исследования было принято решение отказаться от учета объема кровопотери. Таким образом, в нашем исследовании интраоперационная перегрузка зависела от объема инфузионной терапии и диуреза. Переменная «вводимая жидкость» включала все перелитые во время операции растворы для инфузионной терапии. Для оценки перегрузки жидкостью (ПЖ) в первые послеоперационные сутки в ОРИТ использовалась формула [15]:

$$\text{ПЖ} = \frac{\text{вводимая жидкость} - \text{потерянная жидкость}, \text{ мл}}{\text{вес перед поступлением в ОРИТ}, \text{ г}} \cdot 100\%.$$

Переменная «вводимая жидкость» включала все перелитые за первые сутки пребывания в ОРИТ жидкие среды. Переменная «потерянная жидкость» включала всю жидкость, потерянную через дренажи, зонды, стомы и диурез за первые сутки пребывания в ОРИТ. Общая перегрузка жидкостью за первые сутки представляла собой сумму ИПЖ и ПЖ за первые сутки пребывания в ОРИТ. Значимой считалась перегрузка более 5%. Оцениваемые параметры вентиляции: FiO_2 , SpO_2 , SvO_2 , pCO_2 , время экстубации (время перевода на режим постоянного положительного давления в дыхательных путях — Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)), инспираторное давление (P_{in}), ПДКВ (PEEP). Длительность ИВЛ до перевода на CPAP и длительность пребывания в ОРИТ были скорректированы с учетом проводимой седации. В связи с ретроспективным характером и отсутствием в рутинной практике оценки газового состава артериальной крови и оценки среднего давления в дыхательных путях (MAP) было принято

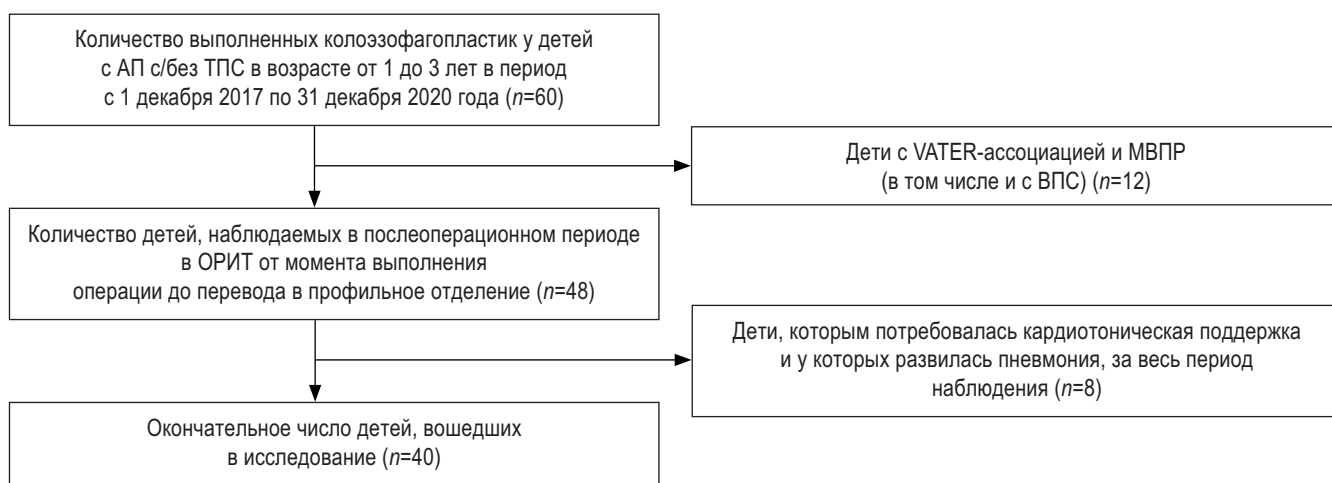


Рис. 1. Блок-схема формирования выборки

Fig. 1. Flowchart of sampling frame

решение отказаться от расчета индекса оксигенации (OI) и индекса кислородной сатурации (OSI) [9]. Для косвенной оценки тканевой гипоксии в связи с невозможностью оценивать баланс доставки и потребления кислорода по вышеуказанным причинам было принято решение учитывать венозную сатурацию (SvO_2). Для оценки параметров вентиляции в связи с вышеназванными причинами принято решение оценивать FiO_2 , SpO_2 , pCO_2 , P_{in} , PEEP.

Колозофагопластика выполнялась в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии (эндотрахеальный наркоз + эпидуральная анальгезия). Во время анестезии проводился постоянный мониторинг неинвазивного АД, ЧСС, ЭКГ, SpO_2 , параметров вентиляции, термометрия. Индукция осуществлялась по полузакрытому контуру с использованием севофлурана 8 объемных % с последующим снижением до 2–3 объемных %, FiO_2 50–70%, поддержание анестезии изофлураном 1,5–2 объемных % (0,8–1 возрастного МАК); FiO_2 50%, поток 1 л/мин, либо Sol. Propofol 1% в дозе 3 мг/кг при имеющемся периферическом венозном катетере. С целью профилактики синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в интраоперационном периоде вводился Sol. Dexametazoni 0,4% в дозе 0,15 мг/кг. Для интубации трахеи миоплегия обеспечивалась рокурония бромидом 0,6 мг/кг. Обезболивание и потенцирование анестезии обеспечивалось Sol. Phentanili 50 мкг/мл от 2 до 5 мкг/кг в час (по потребности: 1) шейный доступ, выделение орального конца пищевода, создание эзофагоколоанастомоза; 2) проведение трансплантата в переднем средостении). На этапе поддержания анестезии — ИВЛ с контролем по объему в режиме AutoFlow с параметрами: дыхательный объем 6–8 мл/кг; PEEP 3 Mbar; FiO_2 50%. Под ультразвуковым контролем устанавливали центральный венозный катетер (ЦВК). В эпидуральное пространство на уровне Th_{X-XII} устанавливали эпидуральный катетер с последующим проведением до уровня Th_{VII-IX} . В эпидуральное пространство вводили Sol. Ropivacaini 0,25% — 1,8–2,0 мг/кг; Sol. Promedoli 1% — 0,2 мг/кг. Дополнительная анальгезия при переводе в ОРИТ осуществлялась при помощи Sol. Promedoli 0,8 мг/кг в/в. Для поддержания гемодинамики по потребности использовался Sol. Dopamini 5 мг/кг в минуту. Инфузионная нагрузка осуществлялась полиионными растворами из расчета 15–30 мл/кг в час. Хирургической бригадой через абдомино-цервикальный доступ через переднее средостение проводился изоперистальтический трансплантат на левых ободочных сосудах. Накладывался антирефлюксный кологастроанастомоз по Разумовскому–Степанову. Формировалась гастростома по Кадеру в классическом варианте. Общая продолжительность анестезии составила от 2 часов 10 минут до 2 часов 50 минут.

После операции дети переводились в ОРИТ на ИВЛ в состоянии общей анестезии. В послеоперационном периоде осуществлялась респираторная поддержка в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с поддержкой давлением (SIMV + PS) до перевода на СРАР, инфузионная терапия из расчета 90–100 мл/кг в сутки с уче-

том физиологических потребностей и патологических потерь по дренажам, антибактериальная терапия с учетом чувствительности, гемостатическая терапия, гастропротекторная терапия, мультимодальное обезболивание промедолом и ропивокаином в эпидуральное пространство. Проводилась также энтеральная пауза, парентеральное питание, седация и антикоагулянтная терапия по показаниям. Осуществлялся контроль ЧСС, АД, SpO_2 , газового состава капиллярной крови, кислотно-щелочного состояния, отделяемого по зонду и гастростоме.

Для статистического анализа были использованы Microsoft Office Excel 2010 и статистический пакет SPSS Statistics 26.0. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$. Для данных, имеющих распределение, отличное от нормального, приведены медиана и межквартильный размах. Проверка распределения на нормальность осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки связи между переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения групп использовался лог-ранговый критерий (анализ кривых выживаемости). Критический уровень значимости был принят при $p=0,05$.

Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим стандартам и нормативным документам научно-исследовательских организаций, одобренным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола заседания локального этического комитета Российского национального исследовательского медицинского университета № 212 от 22 ноября 2021 г.). От всех законных представителей (родителей/опекунов) пациентов, ставших объектами исследования, было получено подписанное добровольное информированное согласие.

Регистрационный номер исследования на сайте clinicaltrials.gov NCT05129930.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность пребывания в ОРИТ составила 6,5 (5,25; 8,0) суток. Длительность ИВЛ 2,0 (1,0; 2,0) суток. Объем инфузии интраоперационно составил $50,4 \pm 13,2$ мл/кг, а в первые сутки в ОРИТ $90,6 \pm 14,5$ мл/кг.

При сравнении двух групп, выделенных по общей перегрузке жидкостью в первые сутки, были получены следующие результаты. Дети, имевшие общую перегрузку жидкостью за первые сутки менее 5% и более 5%, не различались по возрасту на момент операции (критерий Манна–Уитни, $p=0,092$), предоперационному весу (критерий Стьюдента, $p=0,754$), уровню лактата на 1-е (критерий Стьюдента, $p=0,618$), 2-е (критерий Манна–Уитни, $p=0,618$) и 3-и сутки после операции (критерий Стьюдента, $p=0,882$).

Уровень лактата не коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью ни на 1-е, ни на 2-е, ни на 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,013$, $p=0,936$;

$R=0,006$, $p=0,973$ и $R=-0,009$, $p=0,956$ соответственно); с перегрузкой жидкостью за первые сутки в ОРИТ ни на 1-е сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,010$, $p=0,950$), ни на 2-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,075$, $p=0,646$), ни на 3-и сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,159$, $p=0,327$); с общей перегрузкой жидкостью ни на 1-е сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,003$, $p=0,985$), ни на 2-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,045$, $p=0,784$), ни на 3-и сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,100$, $p=0,538$).

Дети, имевшие общую перегрузку жидкостью за первые сутки менее 5% и более 5%, не различались по длительности пребывания в ОРИТ и длительности ИВЛ (до перевода на СРАР), скорректированных на длительность седации.

Была обнаружена статистически значимая слабая прямая корреляция между общей перегрузкой жидкостью за первые сутки и длительностью ИВЛ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,333$, $p=0,036$, рис. 2), а также с длительностью пребывания в ОРИТ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,379$, $p=0,016$, рис. 3), не скорректированными на седацию. При учете продолжительности седации скорректированные длительность пребывания в ОРИТ и длительность ИВЛ не коррелировали с общей перегрузкой жидкостью (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,279$, $p=0,234$ и $R=0,054$, $p=0,82$ соответственно).

Аналогично была обнаружена статистически значимая слабая положительная корреляция между перегрузкой жидкостью в ОРИТ за первые сутки и длительностью ИВЛ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,398$, $p=0,011$) и длительностью пребывания в ОРИТ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,386$, $p=0,014$), не скорректированными на седацию. При учете продолжительности седации скорректированные длительность пребывания в ОРИТ и длительность ИВЛ не коррелировали с перегрузкой жидкостью за первые сутки в ОРИТ (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,265$, $p=0,259$ и $R=-0,035$, $p=0,885$ соответственно). Интраоперационная перегрузка жидкостью не коррелировала ни с длительностью пребывания в ОРИТ, ни с длительностью ИВЛ, в том числе при учете продолжительности седации.

Изменение показателей SvO_2 продемонстрировало связь с перегрузкой жидкостью. Уровень SvO_2 на 1-е сутки имел слабую отрицательную корреляцию с интраоперационной перегрузкой жидкостью (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,393$, $p=0,021$), уровень SvO_2 на 2-е и на 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,082$, $p=0,661$ и $R=-0,008$, $p=0,964$ соответственно) не коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью. Уровень SvO_2 на 2-е сутки имел слабую отрицательную корреляционную связь с перегрузкой жидкостью в 1-е сутки в ОРИТ (коэффициент корреляции

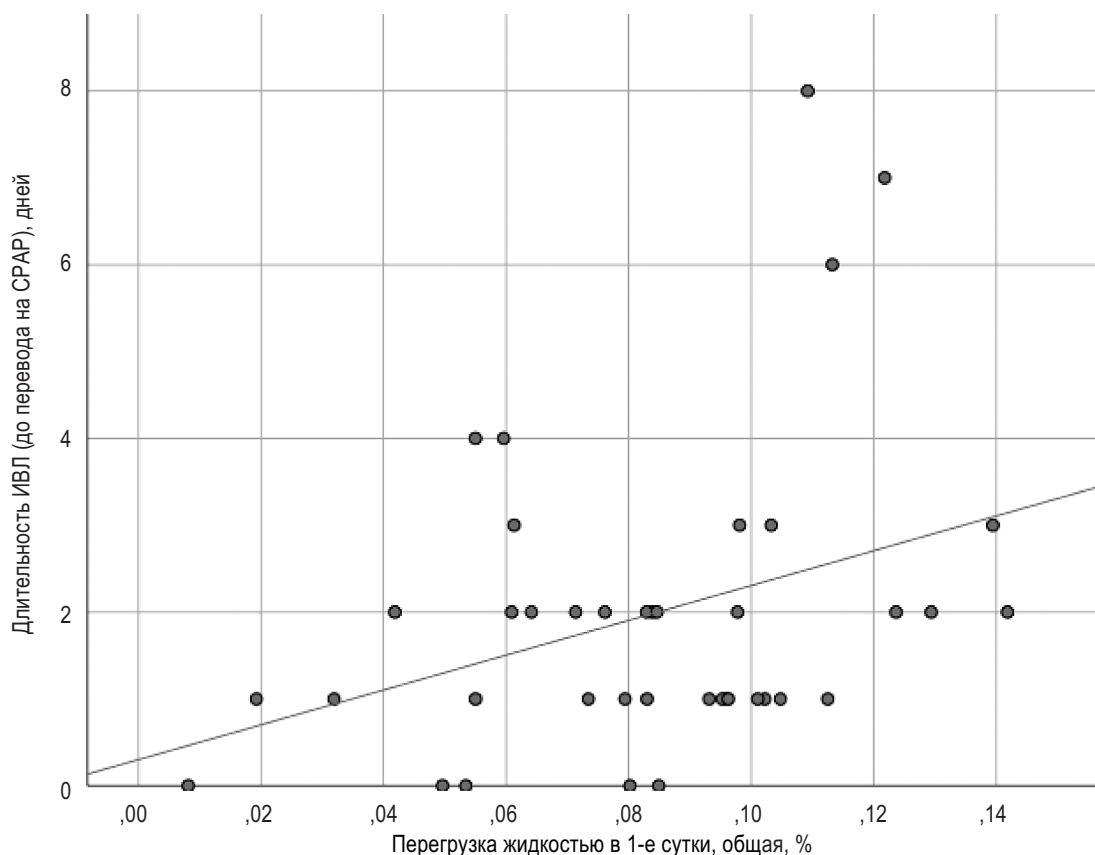


Рис. 2. Связь общей перегрузки жидкостью в 1-е послеоперационные сутки и длительности ИВЛ до перевода на СРАР

Fig. 2. Correlation between total fluid overload on the 1st postoperative day and duration of mechanical ventilation

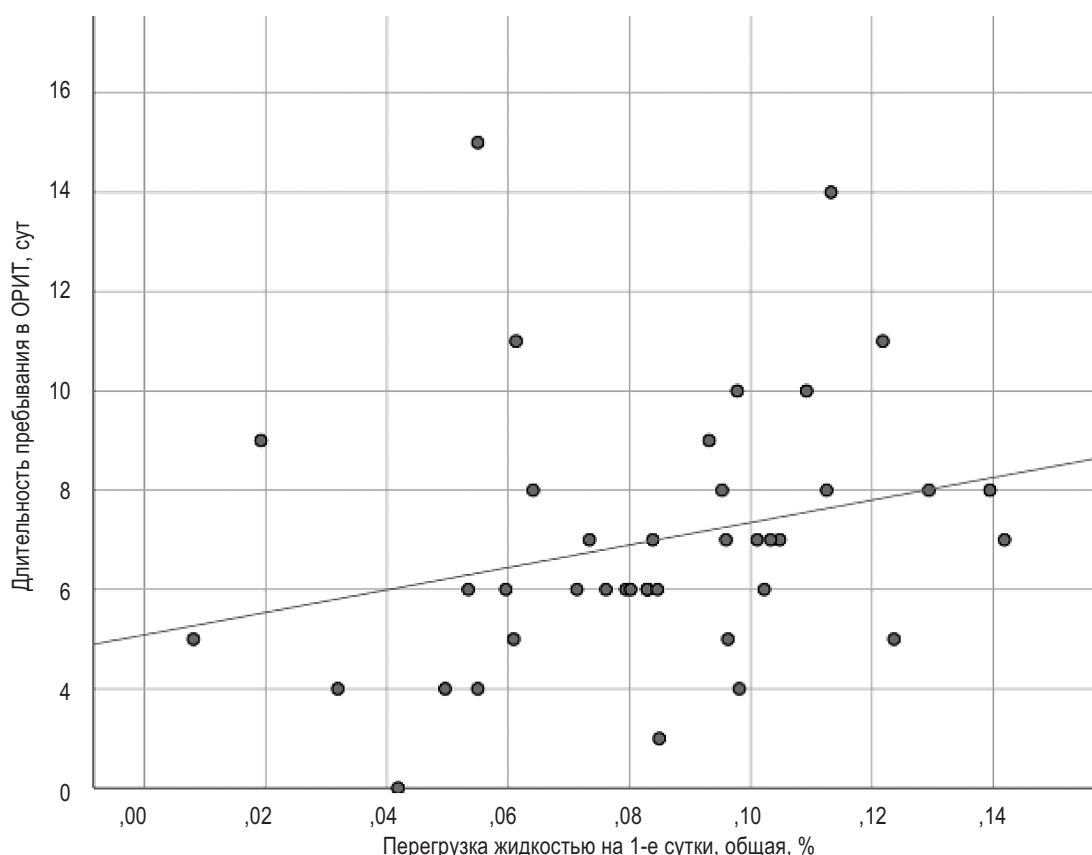


Рис. 3. Связь длительности пребывания в ОРИТ и общей перегрузки жидкостью в первые послеоперационные сутки
 Fig. 3. Correlation between length of stay in the intensive care unit and fluid overload in the 1st postoperative day

Пирсона $R=-0,389$, $p=0,030$), уровень SvO_2 на 1-е сутки и на 3-и сутки не коррелировал с перегрузкой жидкостью в первые сутки в ОРИТ (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,289$, $p=0,098$ и $R=0,152$, $p=0,370$ соответственно). Уровень SvO_2 на 1-е и 2-е сутки коррелировал с общей перегрузкой жидкостью на 1-е сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,414$, $p=0,015$ и $R=0,402$, $p=0,025$ соответственно), а на 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,109$, $p=0,521$) не коррелировал с общей перегрузкой жидкостью.

На первые сутки после операции SvO_2 снижалось ниже нормы (менее 70%) у 8 из 34 детей (23,5%), на вторые сутки снижение SvO_2 наблюдалось у 8 из 31 ребенка (25,8%), на третьи сутки — у 12 из 37 детей (32,4%).

Pin слабо коррелировало с интраоперационной перегрузкой жидкостью на 1-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,351$, $p=0,028$), а на 2-е и 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,232$, $p=0,193$ и $R=0,249$, $p=0,276$ соответственно) корреляция была статистически незначимой. Pin коррелировало с перегрузкой жидкостью в первые сутки в ОРИТ на 1-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,390$, $p=0,014$), а на 2-е и 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,003$, $p=0,985$ и коэффициент корреляции Пирсона $R=0,089$, $p=0,701$ соответственно) корреляция была статистически незначимой. Pin коррелировало с общей пере-

грузкой жидкостью на 1-е и 2-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,478$, $p=0,002$ и $R=0,354$, $p=0,043$ соответственно), а на 3-и сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,203$, $p=0,377$) корреляция была статистически незначимой.

Уровень SpO_2 на 3-и сутки коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,355$, $p=0,027$), уровень SpO_2 на 1-е и на 2-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,140$, $p=0,390$ и $R=-0,280$, $p=0,080$ соответственно) не коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью. Уровень SpO_2 на 3-и сутки имел отрицательную слабую корреляционную связь с перегрузкой жидкостью в первые сутки в ОРИТ (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,424$, $p=0,007$), уровень SpO_2 на 1-е и на 2-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,077$, $p=0,637$ и $R=-0,296$, $p=0,063$ соответственно) не коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью. Уровень SpO_2 на 2-е и 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,314$, $p=0,048$ и $R=-0,481$, $p=0,002$ соответственно) коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью, уровень SpO_2 на 1-е сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,003$, $p=0,984$) не коррелировал с общей перегрузкой жидкостью.

Уровень гемоглобина не коррелировал с интраоперационной перегрузкой жидкостью ни на 1-е, ни на 2-е, ни на 3-и

сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,254$, $p=0,119$; $R=-0,170$, $p=0,301$ и $R=0,245$, $p=0,138$ соответственно). Уровень гемоглобина коррелировал с перегрузкой жидкостью в 1-е сутки в ОРИТ на 2-е сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,343$, $p=0,033$), а на 1-е и 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,249$, $p=0,126$ и $R=-0,258$, $p=0,118$ соответственно) корреляция была незначимой. Уровень гемоглобина не коррелировал с общей перегрузкой жидкостью ни на 1-е сутки после операции (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,270$, $p=0,096$), ни на 2-е сутки (коэффициент корреляции Пирсона $R=-0,296$, $p=0,067$), ни на 3-и сутки (коэффициент корреляции Спирмена $R=-0,146$, $p=0,383$).

Другие показатели вентиляции легких (PCO_2 , FiO_2 и PEEP) не коррелировали с перегрузкой жидкостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе была обнаружена связь между перегрузкой жидкостью и длительностью ИВЛ, перегрузкой жидкостью и длительностью пребывания в ОРИТ, а также корреляция с параметрами вентиляции. Мы обнаружили, что для обеспечения адекватности вентиляции требовалось увеличение инспираторного давления. Возможно, это связано с изменением механических свойств легких, однако оценить резистанс и комплаенс легочной системы ретроспективно не представляется возможным.

C. Laroque Sinott Lopes и соавт. [13] в своей работе изучили 186 случаев перегрузки жидкостью в первые 72 часа и ее связь с жесткостью параметров и длительностью ИВЛ. Необходимо отметить, что в их исследовании из 186 случаев 23 случая закончились летальным исходом [13]. После исключения случаев с летальным исходом было обнаружено, что перегрузка более 10% в первые 72 часа коррелирует с увеличением пикового инспираторного давления ($p=0,023$) и PEEP ($p=0,003$) в 61 случае (32,8%) [11]. Также увеличивалась длительность вентиляции при сравнении двух групп при перегрузке больше или меньше 10% (8 дней против 6,5 дней) ($p=0,04$), и обнаружена корреляция при перегрузке больше 10% с длительностью ИВЛ в первые 48 и 72 часа ($p=0,08$; $p=0,03$) [13]. Таким образом, было продемонстрировано негативное влияние на функцию легких, «жесткость» параметров ИВЛ и длительность ИВЛ. L. Sinitsky и соавт. [20] продемонстрировали схожий результат. Авторы изучили 636 случаев и обнаружили, что перегрузка жидкостью более 5% в первые 48 часов имеет корреляцию с индексом оксигенации (коэффициент Спирмена; $+0,318$; $p < 0,001$) и длительностью ИВЛ (коэффициент Спирмена; $+0,274$; $p=0,032$) [20]. Необходимо учесть, что в описанных выше ретроспективных исследованиях одними из критериев включения были ОРДС и течение септического процесса [13, 20]. Эти явления могли вносить свой вклад в конечные точки исследования и влиять на результат. В нашей работе были получены сопоставимые данные, но развитие воспалительного или септического процесса было исключено для того, чтобы нивелировать их влияние

на функцию легких, ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ. T.Z. Sampaio и соавт. [19] изучили 85 случаев в стационаре кардиохирургического профиля и обнаружили, что выявленная перегрузка жидкостью 6,82% (межквартильный размах 3,29–11,71) имеет сильную связь с длительностью вентиляции (коэффициент корреляции Спирмена $R=+0,7$, $p < 0,001$). Была также обнаружена корреляция между индексом оксигенации и перегрузкой жидкостью (коэффициент корреляции Спирмена $R=+0,37$; $p=0,01$) [19]. Из данного исследования были исключены дети с бронхолегочными заболеваниями [19], поэтому можно сделать вывод, что у данной группы пациентов отсутствовало влияние воспалительного процесса на функцию легких. S.A. Ingelse и соавт. [9] изучили влияние перегрузки жидкостью на функцию легких и длительность ИВЛ у детей с инфекцией нижних дыхательных путей вирусной этиологии. Оценка перегрузки жидкостью проводилась не в процентах, а как максимальный кумулятивный баланс и кумулятивный баланс на 3-и сутки (мл/кг). Для отражения нарушения оксигенации также использовалась формула для расчета индекса кислородной сатурации (OSI) ($OSI = ((Paw \cdot FiO_2) / SpO_2) \cdot 100$). Было обнаружено, что максимальный кумулятивный баланс ($+150 \pm 79$ мл/кг) имел связь с длительностью ИВЛ ($R^2 0,103$; $p < 0,001$). Пиковое давление вдоха на 3-и сутки и с 4-х по 7-е сутки и OSI не имели статистически значимой связи со средним кумулятивным балансом на 3-и сутки, но положительное давление конца выдоха имело статистически значимую связь со средним кумулятивным балансом на 3-и сутки ($R^2 0,208$; $p=0,017$). Исходя из этих данных можно сделать вывод, что у детей с инфекцией верхних дыхательных путей перегрузка жидкостью, описанная в работе как положительный кумулятивный баланс, также негативно влияет на длительность ИВЛ и незначительно на «жесткость» параметров вентиляции.

Таким образом, наши результаты можно сопоставить с результатами, полученными в работе C. Laroque Sinott Lopes [15]. Следует отметить, что усиление «жесткости» параметров в первые 72 часа было выявлено при перегрузке более 10%, а в нашей работе перегрузка носила менее выраженный характер, т.к. перегрузка более 10% в настоящее время является показанием к диализу. Мы в нашей работе не могли учитывать индекс оксигенации, т.к. она имела ретроспективный характер и в рутинной практике учет данного показателя не проводится, что накладывает свои ограничения. Наши результаты также можно сопоставить с работой T.Z. Sampaio [19], но необходимо учитывать профиль пациентов, т.к. кардиохирургические вмешательства напрямую влияют на задержку жидкости в организме через нарушение инопессорной функции сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют негативное влияние перегрузки жидкостью на функцию легких и усиление «жесткости» параметров вентиляции. Это может быть связано с развитием интерстициального отека и нарушением одного из этапов

доставки кислорода к органам и тканям. Мы также обнаружили связь перегрузки жидкостью с увеличением длительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ. Таким образом, перегрузка жидкостью может привести к срыву адаптационных механизмов, интерстициальному отеку в послеоперационном периоде, нарушению функции легких, удлинению периода зависимости от ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А. и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15(2): 68–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Волемическая поддержка при критических состояниях у детей. Пособие для врачей. СПб: СПбГПМУ; 2019.
3. Мальцева О.С., Пшениснов К.В., Наумов А.Б. Перегрузка жидкостью как фактор риска неблагоприятного исхода у детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. Детская хирургия. 2022; 26(S1): 66.
4. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии. Общая реаниматология. 2019; 15(1): 12–26. DOI: org/10.15360/1813-9779-2019-1-12-26.
5. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Александрович В.Ю. История инфузионной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2017; 4: 66–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-66-75.
6. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Виссарионов С.В. и др. Влияние инфузионной терапии на показатели гемостаза при операциях на позвоночнике у детей. Трансфузиология. 2017; 18(4): 42–52.
7. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Миронов П.И. и др. Особенности инфузионной терапии у детей с тяжелой сочетанной травмой. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61(1): 28–32. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-28-32.
8. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.М. и др. Пластика пищевода желудком или колозофагопластика у детей? Сравнительный анализ результатов лечения. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018; 8(4): 22–32. DOI: 10.17816/psaic475.
9. Ingelse S.A., Wiegers H.M., Calis J.C. et al. Early Fluid Overload Prolongs Mechanical Ventilation in Children With Viral-Lower Respiratory Tract Disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(3): e106–e111. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001060.
10. Jensen T., Wanczyk H., Thaker S., Finck C. Characterization of mesenchymal stem cells in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2021; 56(1): 17–25. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.039.
11. Kwiatkowski D.M., Krawczeski C.D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017; 32(9): 1509–17. DOI: 10.1007/s00467-017-3643-2.
12. Lal D.R., Gadepalli S.K., Downard C.D. et al. Midwest Pediatric Surgery Consortium. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(8): 1245–51. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.046.
13. Laroque Sinott Lopes C., Unchalo Eckert G., Sica da Rocha T. et al. Early fluid overload was associated with prolonged mechanical ventilation and more aggressive parameters in critically ill paediatric patients. *Acta paediatrica*. 2020; 109(3): 557–64. DOI: 10.1111/apa.15021.
14. Lee S. Basic Knowledge of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *Advances in neonatal care*. 2018; 18(1): 14–21. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000464.
15. Lopes C.L.S., Piva J.P. Fluid overload in children undergoing mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29(3): 346–53. DOI: 10.5935/0103-507X.20170045.
16. Nishimoto M., Murashima M., Kokubu M. et al. Positive association between intra-operative fluid balance and post-operative acute kidney injury in non-cardiac surgery: the NARA-AKI cohort study. *Journal of nephrology*. 2020; 33(3): 561–8. DOI: 10.1007/s40620-019-00688-x.
17. Pinheiro P.F., Simões e Silva A.C., Pereira R.M. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(28): 3662–72. DOI: 10.3748/wjg.v18.i28.3662.
18. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N. et al. Fluid Overload in Critically Ill Children. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306.
19. Sampaio T.Z., O'Hearn K., Reddy D., Menon K. The Influence of Fluid Overload on the Length of Mechanical Ventilation in Pediatric Congenital Heart Surgery. *Pediatric cardiology*. 2015; 36(8): 1692–9. DOI: 10.1007/s00246-015-1219-0.
20. Sinitzky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatric critical care medicine*. 2015; 16(3): 205–9. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318.
21. Sümpelmann R., Becke K., Zander R., Witt L. Peri-operative fluid management in children. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2019; 32(3): 384–91. DOI: 10.1097/aco.0000000000000727.
22. Wang J., Ahimaz P.R., Hashemifar S. et al. Novel candidate genes in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula identified by exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2021; 29(1): 122–30. DOI: 10.1038/s41431-020-0680-2.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Vorontsova N.Yu., Grebennikov V.A. i dr. Rekomendatsii po provedeniyu infuzionno-transfuzionnoy terapii u detey vo vremya khirurgicheskikh operatsiy [Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15(2): 68–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Volemicheskaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detey. [Volemic support in critical conditions in children]. *Posobie dlya vrachey*. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2019. (in Russian).

3. Mal'tseva O.S., Pshenishnov K.V., Naumov A.B. Peregruzka zhidkost'yu kak faktor riska neblagopriyatnogo iskhoda u detey s vrozhdennymi porokami serdtsa posle kardiokhirurgicheskikh vmeshatel'stv [Fluid overload as a risk factor for adverse outcome in children with congenital heart disease after cardiac surgery]. *Detskaya khirurgiya*. 2022; 26(S1): 66. (in Russian).
4. Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Peregruzka zhidkost'yu kak prediktor letal'nogo iskhoda u detey v kriticheskom sostoyanii [Fluid overload as a predictor of lethal outcome in critically-ill children]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2019; 15(1): 12–26. DOI: org/10.15360/1813-9779-2019-1-12-26. (in Russian).
5. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleksandrovich V.Yu. Istoriya infuzionnoy terapii [Fluid management history]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2017; 4: 66–75. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-66-75. (in Russian).
6. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Vissarionov S.V. i dr. Vliyaniye infuzionnoy terapii na pokazateli gemostaza pri operatsiyakh na pozvonochnike u detey [Influence of infusion therapy on hemostasis parameters during spinal surgery in children]. *Transfuziologiya*. 2017; 18(4): 42–52. (in Russian).
7. Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Mironov P.I. i dr. Osobennosti infuzionnoy terapii u detey s tyazhelyo sochetannoy travmoy [Features of fluid therapy in children with severe major trauma]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61(1): 28–32. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-28-32. (in Russian).
8. Razumovsky A., Alkhasov A., Bataev S. i dr. Plastika pishchevoda zheludkom ili koloezofagoplastika u detey? Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov lecheniya [Esophagoplasty with stomach or colon esophagoplasty in children comparison of treatment outcomes]. *Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care*. 2019; 8(4): 22–32. DOI: 10.17816/psaic475. (in Russian).
9. Ingelse S.A., Wieggers H.M., Calis J.C. et al. Early Fluid Overload Prolongs Mechanical Ventilation in Children With Viral-Lower Respiratory Tract Disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(3): e106–e111. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001060.
10. Jensen T., Wanczyk H., Thaker S., Finck C. Characterization of mesenchymal stem cells in patients with esophageal atresia. *J Pediatr Surg*. 2021; 56(1): 17–25. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.039.
11. Kwiatkowski D.M., Krawczeski C.D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017; 32(9): 1509–17. DOI: 10.1007/s00467-017-3643-2.
12. Lal D.R., Gadepalli S.K., Downard C.D. et al. Midwest Pediatric Surgery Consortium. Perioperative management and outcomes of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(8): 1245–51. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.046.
13. Laroque Sinott Lopes C., Unchalo Eckert G., Sica da Rocha T. et al. Early fluid overload was associated with prolonged mechanical ventilation and more aggressive parameters in critically ill paediatric patients. *Acta paediatrica*. 2020; 109(3): 557–64. DOI: 10.1111/apa.15021.
14. Lee S. Basic Knowledge of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia. *Advances in neonatal care*. 2018; 18(1): 14–21. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000464.
15. Lopes C.L.S., Piva J.P. Fluid overload in children undergoing mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29(3): 346–53. DOI: 10.5935/0103-507X.20170045.
16. Nishimoto M., Murashima M., Kokubu M. et al. Positive association between intra-operative fluid balance and post-operative acute kidney injury in non-cardiac surgery: the NARA-AKI cohort study. *Journal of nephrology*. 2020; 33(3): 561–8. DOI: 10.1007/s40620-019-00688-x.
17. Pinheiro P.F., Simões e Silva A.C., Pereira R.M. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(28): 3662–72. DOI: 10.3748/wjg.v18.i28.3662.
18. Raina R., Sethi S.K., Wadhvani N. et al. Fluid Overload in Critically Ill Children. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6: 306. DOI: 10.3389/fped.2018.00306.
19. Sampaio T.Z., O'Hearn K., Reddy D., Menon K. The Influence of Fluid Overload on the Length of Mechanical Ventilation in Pediatric Congenital Heart Surgery. *Pediatric cardiology*. 2015; 36(8): 1692–9. DOI: 10.1007/s00246-015-1219-0.
20. Sinitsky L., Walls D., Nadel S., Inwald D.P. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatric critical care medicine*. 2015; 16(3): 205–9. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318.
21. Sümpelmann R., Becke K., Zander R., Witt L. Peri-operative fluid management in children. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2019; 32(3): 384–91. DOI: 10.1097/aco.0000000000000727.
22. Wang J., Ahimaz P.R., Hashemifar S. et al. Novel candidate genes in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula identified by exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2021; 29(1): 122–30. DOI: 10.1038/s41431-020-0680-2.

УДК 616.366-089.87-002+617.5-089.844+57.034+612.014.465+616-089.168.1
DOI: 10.56871/RBR.2022.89.86.016

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕОРИИ ХАОСА ПРИ АНАЛИЗЕ ДИНАМИКИ ИНТРАОПЕРАЦИОННО МОНИТОРИРУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ

© Николай Николаевич Еремин¹, Вера Алексеевна Сергеева², Игорь Анатольевич Сараев²

¹ КГК Больница скорой медицинской помощи. 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 14

² Курский государственный медицинский университет. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Контактная информация: Вера Алексеевна Сергеева — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии института непрерывного образования. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Введение. Благодаря углубленному анализу гемодинамических параметров в виде оценки хаотических свойств кардиоинтервалограммы и построения нейрональных цепочек индивидуальных факторов за счет технологий искусственных нейросетей найден интегральный показатель, позволяющий наиболее эффективно оценить прогноз послеоперационного состояния пациента. **Цели и задачи.** Улучшение прогноза раннего послеоперационного периода путем углубленного анализа гемодинамических параметров в виде оценки хаотических свойств кардиоинтервалограммы и построения нейрональных цепочек индивидуальных факторов за счет технологий искусственных нейросетей. **Методы.** Выполнен анализ течения анестезиологического обеспечения срочных лапароскопических холецистэктомий и послеоперационного периода 92 пациентов. Структура гомеокинеза оценивалась в результате накопления информации о детерминированно-хаотической динамике энтропии кардиоритма и восстановления странного аттрактора (далее — аттрактора) данного процесса. После проведения хирургического вмешательства анализировалась клиническая картина с учетом всего периода пребывания пациента в стационаре. Прогноз длительности госпитализации реализовали с помощью анализа значимости избранных для описания пациентов 20 переменных. Возможность изменения прогноза на более благоприятный достигалась на основе разработанного алгоритма оценки результатов обучения нейросетей. **Результаты.** Согласно общепринятым критериям, у всех пациентов эндоскопическая холецистэктомия протекала без осложнений. При анализе аттрактора энтропии кардиоритма был найден числовой показатель, отражающий глубокий переходный процесс в гомеокинезе и взаимосвязанный с параметрами, характеризующими предоперационное состояние пациентов, особенности их настоящей клинической картины и частные особенности проведения хирургического вмешательства и его анестезиологического обеспечения, обнаруженные при помощи нейросетевого анализа. **Выводы.** Использование нейросетевого подхода позволяет предполагать случаи с высокой вероятностью послеоперационных расстройств и улучшить прогноз в рамках разработанного алгоритма подбора степени выраженности избранных параметров, отображающих специфику хирургической операции как контролируемого стрессорного влияния, а также особенности ее анестезиологического обеспечения, взаимосвязанные с предлагаемым маркером интраоперационного гомеокинеза.

Ключевые слова: эндоскопическая холецистэктомия; гомеокинез; послеоперационный период; аттрактор энтропии синусового ритма; нейросетевой анализ.

PROGNOSTIC POSSIBILITIES OF APPLYING CHAOS THEORY IN ANALYZING THE DYNAMICS OF INTRAOPERATIVE MONITORED PARAMETERS

© Nikolaj N. Eremin¹, Vera A. Sergeeva², Igor' A. Saraev²

¹ KGC Emergency Hospital. 305035, Kursk, Pirogov str., 14

² Kursk State Medical University. 305041, Kursk, K. Marx str., 3

Contact information: Vera A. Sergeeva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Institute of Continuing Education. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Background. Thanks to an in-depth analysis of hemodynamic parameters in the form of assessment of the chaotic properties of the cardiointervalogram and the construction of neuronal chains of individual indicators due to artificial neural network technologies, an integral indicator was found that allows the most effective assessment of the prognosis of the patient's postoperative condition. **Purposes and Tasks** is to improve the prognosis of the early postoperative period by in-depth analysis of hemodynamic parameters in the form of an assessment of the chaotic properties of the cardiointervalogram and the construction of neuronal chains of individual indicators due to artificial neural network technologies. **Materials and methods.** The course of anesthetic support for urgent laparoscopic cholecystectomy and the postoperative period was analyzed in 92 patients. The current organization of homeokinesis was evaluated using its one-parameter entropy model by accumulating data on the deterministic–chaotic dynamics of the entropy of the cardiac rhythm, according to which a strange attractor of this process was restored and analyzed. In the postoperative period, the clinical picture was analyzed, and the total duration of the hospitalization period was taken into account. The prognosis of the duration of hospitalization was realized by analyzing the significance of 20 variables selected for the description of patients. The possibility of changing the forecast to a more favorable one was achieved based on the developed algorithm for evaluating the results of neural network training. **Results.** According to generally accepted criteria, endoscopic cholecystectomy proceeded without complications in all patients. When analyzing the entropy attractor of cardiorhythm, a numerical indicator was found that reflects the latent transition process in intraoperative homeokinesis and is interrelated with factors describing the premorbid state of patients, the features of their current clinical picture and individual details of cholecystectomy revealed by neural network analysis. **Conclusion.** The use of the neural network approach allows us to assume cases with a high probability of postoperative disorders and improve the prognosis within the framework of the developed algorithm for selecting the severity of selected variables reflecting the features of the intervention as a controlled stress effect, as well as the details of anesthetic protection in conjunction with the newly proposed marker of intraoperative homeokinesis.

Key words: endoscopic cholecystectomy; homeokinesis; postoperative period; sinus rhythm entropy attractor; neural network analysis prognosis.

Одним из важнейших компонентов тактики ведения хирургического пациента является профилактика причин и устранение последствий операционного стресса, а также прогнозирование его послеоперационного состояния [2–4, 9, 11, 13]. Обычно медицинское прогнозирование основывается на связи вероятности послеоперационной дестабилизации состояния пациента с наличием признаков, характеризующих его преморбидное состояние [5, 6, 10, 12]. Примером такого варианта прогнозирования служат шкалы оценки объективного статуса пациентов ASA, Apache II, III, SOFA, MODS и т.д. [1, 14–20]. Недостатком большинства методов прогноза является ввод в алгоритмы большого числа разномодальных параметров, представляющих собой статические характеристики, способные меняться во времени и негативно влиять на эффективность прогнозирования [8]. Именно поэтому необходимо найти некий интегральный показатель, позволяющий наиболее эффективно оценить прогноз послеоперационного состояния пациента и максимально купировать развитие послеоперационных осложнений.

МЕТОДИКА

Выполнен анализ течения анестезиологического обеспечения срочных лапароскопических холецистэктомий и послеоперационного периода у 21 мужчины и 71 женщины. Возраст пациентов в среднем составил $56,6 \pm 28,5$ года. Согласно классификации ASA, объективный статус пациентов относился ко II–III классу. Анестезиологическое обеспечение операций

проводилось методом комбинированной многокомпонентной анестезии. Индукция в наркоз осуществлялась введением диазепама, кетамин и фентанила. Затем производилась интубация трахеи и перевод пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Поддержание анестезии осуществлялось введением фентанила каждые 20–30 минут с подачей паров фторотана 0,5–1,5 об.% на фоне миоплегии ардуаном, эсмероном или тракриумом. Средняя продолжительность наркоза составила $2,54 \pm 1,83$ часа. Интраоперационное состояние пациентов контролировалось путем мониторинга параметров организма, основными из которых были ЧСС (частота сердечных сокращений) и АД (артериальное давление). Каждые 5 минут фиксировали величины данных показателей и сравнивали с рамками варьирования в состоянии покоя. Отклонения более 20% в течение 5 минут и дольше считали недостаточной защитой от операционного стресса. Организацию системного гомеостатического обеспечения оценивали посредством однопараметрической энтропийной модели. После окончания хирургического вмешательства анализировали клиническую картину с учетом времени пребывания пациента в стационаре. Пациенты были поделены на группы: 1-я (72 пациента) с оптимальным временем госпитализации ($6,7 \pm 2,1$ дня), 2-я (20 пациентов) с большим периодом госпитализации ($12,2 \pm 3,5$ дня). С помощью нейросети, обученной на нейросетевом классификаторе NeuroPro 0.25, сравнивали результаты исследования обеих групп. Последующее накопление цифровых данных в группах позволило применить стандартную статистическую обработку программами Statistica,

Excel. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ($M \pm m$). При нормальном распределении для межгруппового парного сравнения данных использовали t -тест и критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание данных интраоперационного мониторинга методом оценки детерминированно-хаотического поведения относительной энтропии кардиоритма, представленного в виде аттрактора, стало принципом методики, показывающей особенности организации системного гомеокинеза. Изучение топологии аттрактора обнаружило его комплексную структуру, состоящую из субаттракторов. Результат перемещения траектории энтропии с уровня на уровень дал возможность обнаружить индивидуальные варианты структуры аттрактора, в качестве характеристик которых были приняты числовые показатели (табл. 1).

Данные числовые показатели были включены в анализ, результатом которого стало подтверждение наличия у некоторых пациентов глубокой неустойчивости регулирования системного гомеокинеза. При сравнении результативности выявилось, что наиболее информативным показателем оказался параметр К. Вместе с тем сохранялась возможность того, что для решения поставленной задачи гемодинамические сдвиги все же могли иметь очевидное прогностическое значение, являясь частью многопараметрического континуума с внутренними взаимосвязями, которые при общепринятом статистическом анализе оставались неясными. В этой связи исследование информационной значимости рутинных параметров мониторинга провели с помощью включения их в анализ на основе применения нейроимитатора.

Априорно предполагалось, что на устойчивость гомеостатического регулирования пациентов, непосредственно связанного с эффективностью адаптации в послеоперационный период, оказывала влияние общая продолжительность проводимого хирургического вмешательства. Кроме того, учитывая наличие определенной последовательности действий хирургов и анестезиологов, было очевидно, что и интраоперационный этап характеризовался существенными особенностями. В этой связи весь период хирургического вмешательства и его анестезиологического обеспечения был разделен на временные отрезки (табл. 2).

Учитывались также относительные параметры $t3/t4$, $t8/t4$, $t11/t9$. В результате изучения данных показателей были определены обладающие наибольшей изменчивостью и информативностью.

Для обнаружения самых значительных воздействий на устойчивость гомеокинеза было отобрано 20 параметров, объединенных в 3 группы. Первую составили устойчивые преморбидные особенности пациентов. Второй набор параметров описывал предварительный диагноз и связанные с ним синдромы. При морфологическом исследовании удаленного желчного пузыря было обнаружено расхождение диагноза в отношении типа его поражения. Еще у 14 пациентов 2-й группы был диагностирован не катаральный, а флегмонозный холецистит. В итоге доля пациентов 2-й группы с флегмонозным поражением желчного пузыря увеличилась с 19,6% (19,4% в 1-й группе) до 90%. Третья группа параметров содержала данные о деталях выполнения хирургического вмешательства и его анестезиологического обеспечения. Для установления роли предлагаемого подхода во время проведения хирургического вмешательства и его влияния на

Таблица 1

Индивидуальные варианты структуры аттрактора

Характеристика	Описание
A	Номер шага мерности, при котором возникало 1-е деление основного притягивающего режима на «ветви»
B	Номер шага мерности, при котором происходило окончательное максимальное для данного случая разделение структуры «дерева» ветвления режимов регулирования
C	Число шагов мерности, равное количеству выявившихся «ветвей» деления
D	Число «калибра ветвей»
E	Число субаттракторов при окончательном шаге ветвления
F	1-я производная динамики процесса ветвления режимов в структуре «дерева»
G	2-я производная динамики процесса ветвления режимов в структуре «дерева»
H	Последовательность чисел, отражающих количество существующих на каждом из этапов ветвления субаттракторов
I	Средняя длительность существования ветвей с неизменным числом субаттракторов при последовательном наращивании мерности с шагом $n=1$, равная количеству таких шагов
J	Длительность периода ветвления относительно максимума наращивания мерности при сканировании структуры «дерева»
K	Соотношение периодов устойчивости и переходного процесса как частное от деления суммы числа шагов наращиваемой мерности до первого деления на ветви и после окончательного деления при максимуме шагов $n=50$ к числу шагов мерности, соответствующему структуре дерева
L	Относительный показатель интенсивности и продолжительности переходного процесса в системном гомеокинезе по «вертикали» иерархии гомеостатических механизмов

Таблица 2

Временные отрезки эндоскопической холецистэктомии и ее анестезиологического обеспечения

Параметр	Описание
t1	Время от начала первой в/в инъекции средств для наркоза до интубации трахеи
t2	Время от момента интубации трахеи до начала хирургических манипуляций
t3	Период от первой инъекции анестетика до начала хирургического вмешательства
t4	Длительность хирургического вмешательства
t5	Длительность наркоза фентанилом
t6	Длительность наркоза фторотаном
t7	Общая длительность наркоза
t8	Длительность наркоза всеми средствами одновременно
t9	Промежуток времени между интубацией и экстубацией трахеи
t10	Время от окончания действия наркоза фторотаном и фентанилом до экстубации трахеи
t11	Время от окончания хирургического вмешательства до экстубации трахеи

Таблица 3

клиническую картину в послеоперационном периоде применили аттракторный параметр К (табл. 3).

В качестве выходного параметра Y установили длительность пребывания в стационаре менее и более 1 недели. Анализ информативности параметров проводился с помощью нейромиматора NeuroPro 0.25. Обучение и упрощение структуры проходило в режиме консилуума из 10 нейросетей для каждой группы (табл. 4).

Результат установления значимости входных параметров для решения поставленной задачи говорит о том, что частоты использования факторов на представленном множестве консилуума нейросетей значительно различаются. Учет данного обстоятельства возможен путем расчета коэффициента использования фактора (КИФ). Общее представление о значении параметров, включенных в исходные таблицы для обучения нейросетей в форме показателя информативности факторов (ПИФ), получили посредством суммирования среднего показателя значимости (СПЗ) и КИФ (табл. 5).

Из таблицы 5 следует, что высоким величинам КИФ чаще соответствуют наибольшие значения СПЗ, что свойственно параметрам X2, X3, X6, X11, X13, X14, X16, X18, X19.

Решение задачи разделения групп по заданному параметру с максимальной уверенностью осуществлялось Network 6. Дальнейшее ее описание подтвердило взаимосвязь параметра X13 с остальными факторами. Состав и информативность параметров Network 6 представлены в таблице 6.

Из таблицы 6 следует, что комплекс взаимосвязанных параметров, определяющий вероятность недостаточно эффективного анестезиологического обеспечения операций, кроме статусных переменных, также включает показатели тяжести обострения холецистита и параметры, отражающие особенности хирургического вмешательства и его анестезиологического обеспечения. Наконец, особенно важным является факт взаимосвязи деталей проведения анестезиологического обеспечения операции с исследуемым маркером интраоперационного гомеостатического — аттракторным параметром К.

Параметры, использованные для обучения нейросетей

Параметр	Описание
X1	Пол
X2	Возраст
X3	Длительность обострения холецистита
X4	Сопутствующие заболевания
X5	Морфология холецистита
X6	Синдром воспаления
X7	Синдром интоксикации
X8	Синдром иммунодефицита
X9	Органное расстройство
X10	Синдром катаболизма
X11	Первичные сдвиги ЧСС и АД
X12	t3
X13	Аттракторный параметр К
X14	t8
X15	t11
X16	t3/t4
X17	t8/t4
X18	t11/t9
X19	Особенности наркоза
X20	Дозы мышечных релаксантов

Таблица 4

Результаты обучения нейросетей

Нейросеть	Правильно, %	Неуверенно, %	Неправильно, %
Network 1	66,7	16,7	16,7
Network 2	66,6	33,3	0
Network 3	16,7	0	83,3
Network 4	83,3	0	16,7
Network 5	33,3	16,7	50
Network 6	100	0	0
Network 7	33,3	16,7	50
Network 8	83,3	0	16,7
Network 9	50	16,7	33,3
Network 10	66,7	16,7	16,7
Среднее значение	63,3	10	26,7

Таблица 6

Состав и информативность параметров Network 6

Параметр	СПЗ
X3	92,5
X6	78,3
X20	70,4
X11	68,7
X2	66,3
X4	64,6
X18	63,7
X12	63,2
X5	62,4
X14	62,3
X8	62
X17	59,4
X13	53,6
X19	52,2
X16	51,8
X15	46,8
X9	45,5
X10	45,4
X1	43,8
X7	42,3

Таблица 5

Результаты оценки показателя информативности факторов

Параметр	СПЗ	КИФ	ПИФ
X1	47,8	0,5	48,3
X2	55,8	0,7	56,5
X3	61,6	0,7	62,3
X4	51,7	0,7	52,4
X5	49,6	0,5	50,1
X6	56,3	0,8	57,1
X7	48,5	0,5	49,0
X8	50,7	0,7	51,4
X9	44,5	0,2	44,7
X10	50,1	0,5	50,6
X11	62,4	0,8	63,2
X12	52,7	0,7	53,4
X13	57,2	0,6	57,8
X14	59,4	0,9	60,3
X15	47,5	0,4	47,9
X16	64,0	1,0	65,0
X17	53,1	0,9	54,0
X18	60,9	0,8	61,7
X19	56,1	0,7	56,8
X20	46,2	0,7	46,9

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования выполнен анализ течения анестезиологического обеспечения методом комбинированной многокомпонентной анестезии с применением внутривенных и ингаляционных препаратов для наркоза на фоне миорелаксации и ИВЛ срочных лапароскопических холецистэктомий и послеоперационного периода у 92 пациентов. Интраоперационное состояние пациентов контролировалось с помощью полимониторинга основных показателей организма. В послеоперационном периоде анализировали клиническую картину с учетом времени пребывания пациента в стационаре.

При включении в анализ параметров индивидуальных вариантов ветвления режимов регулирования кардиоритма подтвердилось наличие у некоторых пациентов скрытой неустойчивости регулирования гомеостатической функции, и появился способ рассчитать ее глубину и длительность. При сравнении эффективности выяснилось, что одним из самых информативных параметров оказался аттракторный параметр К. Это говорит о том, что структура ветвления субаттракторов была разнообразной ввиду влияния на системный гомеостатический комплекс причин, вызывавших у пациентов 2-й группы глубокие нару-

шения, недостаточно компенсируемые анестезиологической защитой. С учетом того, что наиболее выраженные изменения гомеостаза встречались у пациентов 2-й группы, разумно предположить о внутренней взаимосвязи данных явлений.

Дальнейшее исследование информационной значимости рутинных параметров мониторинга провели с помощью включения их в анализ на основе применения нейроимитатора. Весь период эндоскопической холецистэктомии и ее анестезиологического обеспечения разделили на отрезки времени, которые теоретически можно было бы изменить в нужную сторону для оптимального воздействия на систему, находящуюся в неустойчивом равновесии в связи с взаимодействием пары сил — хирургического стресса и компенсирующего его дестабилизирующее влияние анестезиологического обеспечения.

Итог мониторинга параметров гомеостаза во время хирургического вмешательства подтверждал эффективность его анестезиологического обеспечения и не имел прогностической перспективы в отношении прогнозирования длительности госпитализации [7]. Гемодинамический ответ формировался особенностями предоперационного состояния пациентов, с одной стороны, и деталями анестезиологической защиты, с другой. Именно поэтому было отобрано 20 параметров, сгруппированных в 3 совокупности. Расхождение диагнозов при морфологическом исследовании желчного пузыря указывало на возможность формирования глубокой неустойчивости гемодинамики и увеличения продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

Была создана база данных пациентов, в качестве выходного показателя использовали период госпитализации до 1 недели и дольше. Обучение и упрощение базы осуществлялось при помощи нейроимитатора NeuroPro 0.25 в режиме консилиума из 10 нейросетей. Максимально эффективно задача была решена Network 6.

Состав результативных параметров Network 6 включает все статусные характеристики, что говорит о существенном влиянии предоперационного состояния пациентов на пролонгирование переходного процесса в системном регулировании и эффективность их послеоперационной адаптации. В состав используемых для решения поставленной задачи также вошли параметры, определявшие индивидуальные особенности текущего заболевания, и говорящие о том, что среди вероятных факторов увеличения сроков госпитализации синдромы, связанные с длительной воспалительной реакцией, присутствуют не случайно.

Информативными оказались также параметры, отражающие особенности проведения хирургических вмешательств и их анестезиологического обеспечения, которые могут подвергаться целенаправленным изменениям.

Исключительно важным является факт наличия в матрице переменных параметров, отражающих детали анестезиологического обеспечения операции во взаимосвязи с исследуемым маркером интраоперационного гомеостатического параметром K).

ВЫВОД

Предлагаемый метод интегральной оценки устойчивости гомеостаза при хирургических вмешательствах объективно возможен и способствует обнаружению скрыто протекающих процессов для дополнительной объективизации и прогнозирования состояния пациентов на основе существующих параметров интраоперационного мониторинга за счет более глубокой обработки стандартных методов контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: Сотис; 2007.
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Пшениснов К.В. и др. Системы предотвращения осложнений у пациентов высокого риска. Педиатр. 2018; 9(5): 94–102.
3. Александрович Ю.С., Рыбьянов В.В., Пшениснов К.В., Александрович И.В. Вариабельность ритма сердца у детей во время оториноларингологических операций в условиях общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2021; 1: 17–24.
4. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Степченко А.Б., Савичев Д.Д. Ранние послеоперационные осложнения в хирургии расслоений аорты торакоабдоминальной локализации. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2009; 6: 34–9.
5. Гасс М.В., Соколова Е.Ю., Климов А.Б., Соколова В.С. Прогнозирование развития респираторных осложнений после радикальных операций по поводу немелкоклеточного рака легких. Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2006; 12: 9–12.
6. Егоров М.Г., Лебединский К.М. Прогностическое моделирование реакций кровообращения на регионарную и общую анестезию. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10(3): 165–72.
7. Ерёмин Н.Н., Сараев А.А., Сумин С.А. и др. Прогностическое значение симптомов неустойчивости гемодинамики на фоне эндоскопической холецистэктомии. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015; 4: 20–9.
8. Калайчева И.Б. Прогнозирование ранних осложнений оперативных вмешательств на органах брюшной полости на основе анализа нелинейных свойств системного гомеостатического. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2010.
9. Петренкова Н.С., Сергеева В.А., Пахомов Д.А. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2017; 2: 72–7.
10. Сапанюк А.И., Бухарин А.И., Куклова И.И. и др. Прогнозирование гемодинамического ответа при выполнении лапароскопических холецистэктомий. Эндоскопическая хирургия. 2005; 1: 69–70.
11. Точило С.А. Предикторы развития синдрома полиорганной дисфункции у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств. Новости хирургии. 2017; 25(5): 494–502.
12. Шевченко Ю.Л., Кузнецов Н.А., Анисимова О.В., Тальберг П.И. Прогнозирование послеоперационных осложнений в плановой хирургии. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2003; 10: 6–14.

13. Эйтенхед А.Р., Смит Г., ред. Руководство по анестезиологии. В 2 томах. Том 1. М.: Медицина; 1999.
14. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13(10): 818–29.
15. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991; 100 (6): 1619–36.
16. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit. Care Med.* 1981; 9 (8): 591–7.
17. Le Gall J.R., Lemeshov S., Saulnier F.A. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270(24): 2957–63.
18. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23(10): 1638–52.
19. Miranda D.R., de Rijk A., Shaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items-Results from a multicenter study. *Crit. Care Med.* 1996; 24(1): 64–73.
20. Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S. et al. Better prognostic marker in ICU – APACHE II, SOFA or SAP III. *Pak. J. Med. Sci.* 2016; 32 (5): 1146–51.
7. Eremin N.N., Saraev A.A., Sumin S.A. i dr. Prognosticheskoe zhanenie simptomov neustoychivosti gemodinamiki na fone endoskopicheskoy kholetsistektomii [Prognostic significance of hemodynamic instability symptoms on the background of endoscopic cholecystectomy]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2015; 4: 20–9. (in Russian).
8. Kalaycheva I.B. Prognozirovaniye rannikh oslozhneniy operativnykh vmeshatel'stv na organakh bryushnoy polosti na osnove analiza nelineynykh svoystv sistemnogo gomeokineza [Prediction of early complications of surgical interventions on abdominal organs based on the analysis of nonlinear properties of systemic homeokinesis]. PhD thesis. Kursk; 2010. (in Russian).
9. Petrenkova N.S., Sergeeva V.A., Pakhomov D.A. Gemodinamicheskie patterny u novorozhdennykh s gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatiey pri provedenii terapevicheskoy gipotermii [Hemodynamic patterns in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia]. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2017; 2: 72–7. (in Russian).
10. Sapanyuk A.I., Bukharin A.I., Kuklova I.I. i dr. Prognozirovaniye gemodinamicheskogo otveta pri vypolnenii laparoskopicheskikh kholetsistektomiy [Prediction of hemodynamic response during laparoscopic cholecystectomy]. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2005; 1: 69–70. (in Russian).
11. Tochilo S.A. Prediktory razvitiya sindroma poliorgannoy disfunktsii u patsientov posle abdominal'nykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv [Predictors of the development of multiple organ dysfunction syndrome in patients after abdominal surgery]. *Novosti khirurgii.* 2017; 25 (5): 494–502. (in Russian).
12. Shevchenko Yu.L., Kuznetsov N.A., Anisimova O.V., Tal'berg P.I. Prognozirovaniye posleoperatsionnykh oslozhneniy v planovoy khirurgii [Prediction of postoperative complications in elective surgery]. *Khirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova.* 2003; 10: 6–14. (in Russian).

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy [Evaluation and prognostic scales in critical condition medicine]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2007. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Pshenishnov K.V. i dr. Sistemy predotvrashcheniya oslozhneniy u patsientov vysokogo riska [The systems of prevention of complications at patients of high risk]. *Pediatr.* 2018; 9 (5): 94–102. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Ryb'yanov V.V., Pshenishnov K.V., Aleksandrovich I.V. Variabel'nost' ritma serdtsa u detey vo vremya otorinolaringologicheskikh operatsiy v usloviyakh obshchey anestezii [Heart rhythm variability in children undergoing otorhinolaryngological surgery under general anesthesia]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2021; 1: 17–24.
4. Belov Yu.V., Komarov R.N., Stepchenko A.B., Savichev D.D. Rannie posleoperatsionnye oslozhneniya v khirurgii rassloeniy aorty torakoabdominal'noy lokalizatsii [Early postoperative complications in surgery of thoracoabdominal aortic dissections]. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova.* 2009; 6: 34–9. (in Russian).
5. Gass M.V., Sokolova E.Yu., Klimov A.B., Sokolova V.S. Prognozirovaniye razvitiya respiratornykh oslozhneniy posle radikal'nykh operatsiy po povodu nemelkokletochnogo raka legkikh [Predicting the development of respiratory complications after radical surgery for non-small cell lung cancer]. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova.* 2006; 12: 9–12. (in Russian).
6. Egorov M.G., Lebedinskiy K.M. Prognosticheskoe modelirovaniye reaktsiy krovoobrashcheniya na regionarnuyu i obshchuyu anesteziyu [Prognostic modeling of circulatory reactions to regional and general anesthesia]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2016; 10 (3): 165–72. (in Russian).
13. Eytenkhed A.R., Smit G., red. Rukovodstvo po anesteziiologii [Manual of Anesthesiology]. V 2 tomakh. Tom 1. Moskva: Meditsina Publ.; 1999. (in Russian).
14. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13(10): 818–29.
15. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991; 100 (6): 1619–36.
16. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit. Care Med.* 1981; 9 (8): 591–7.
17. Le Gall J.R., Lemeshov S., Saulnier F.A. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993; 270(24): 2957–63.
18. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23(10): 1638–52.
19. Miranda D.R., de Rijk A., Shaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items-Results from a multicenter study. *Crit. Care Med.* 1996; 24(1): 64–73.
20. Naqvi I.H., Mahmood K., Ziaullah S. et al. Better prognostic marker in ICU – APACHE II, SOFA or SAP III. *Pak. J. Med. Sci.* 2016; 32 (5): 1146–51.

УДК 615.816.2+616-083.98-053.36+612.216.2/.3+616.24-008.44
DOI: 10.56871/RBR.2022.18.89.017

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОБЪЕМНО-ЦЕЛЕВОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

© Павел Иванович Миночкин¹, Александр Сергеевич Ткаченко¹,
Ирина Владимировна Боронина², Матвей Андреевич Кулев³

¹ Сургутский государственный университет. 628412, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко. 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Павел Иванович Миночкин — д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней.

E-mail: pavelmin@mail.ru

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Проблемам длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у детей первого года жизни, имеющих диагноз бронхолегочной дисплазии (БЛД), по данным литературы, уделено недостаточно внимания. В связи с улучшением оказания помощи на перинатальном уровне число таких детей неизменно растет, данная группа пациентов является определяющей в развитии инвалидизации и младенческой смертности. Нами были изучены 79 пациентов грудного возраста с БЛД, находящихся на длительной ИВЛ. Для проведения ИВЛ применяли режим SIMV-VC с нисходящей формой кривой потока. Выявлены параметры ИВЛ: Vt 11(8–13) мл/кг, PIP 29(25–32) H₂O, PEEP 8(729), частота дыхания — 24(20–30) циклов/мин, которые выходят за границы допустимых безопасных значений, но хорошо переносятся детьми данной группы. Применяемый режим проведения ИВЛ можно считать эффективным и безопасным для детей, находящихся на длительной вентиляции легких.

Ключевые слова: длительная вентиляция легких; новорожденные дети; бронхолегочная дисплазия; вентиляция с целевым объемом вдоха.

EFFICIENCY AND SAFETY OF VOLUME-TARGETED LUNG VENTILATION IN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

© Pavel I. Minochkin¹, Alexander S. Tkachenko¹, Irina V. Boronina², Matvey A. Kulev³

¹ Surgut State University. 628412, Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, Surgut, Lenin Ave., 1

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Voronezh region, Voronezh, st. Student, 10

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Pavel I. Minochkin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases.

E-mail: pavelmin@mail.ru

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. According to the literature, not enough attention is paid to the problems of long-term ventilation in infants with bronchopulmonary dysplasia. As perinatal care has improved, the number of such children has steadily increased, this group of patients is decisive in the development of disability and infant mortality. We studied 79 infants who retrospectively, with bronchopulmonary dysplasia on a long-term ventilation. We used SIMV-VC mode with a downward form of flow waveform. The ventilator parameters: Vt 11(8–13) ml/kg, PIP 29(25–32) cm H₂O, PEEP 8(7–9) cm H₂O, ventilator rate — 24(20–30) inflation/min, that go beyond the limits of acceptable safe values, but are well tolerated by children of this group, we identified. The applied ventilator mode can be considered effective and save for children with bronchopulmonary dysplasia and are on long-term ventilation.



Key words: long-term lung ventilation; newborn children; multiple organ failure; bronchopulmonary dysplasia; target volume of ventilation.

ВВЕДЕНИЕ

Большое количество исследований в последние годы посвящено профилактике легочного повреждения у новорожденных детей и снижению риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1–3, 5, 8]. Однако проблемам длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у детей грудного возраста с диагнозом БЛД уделяется мало внимания [6]. Несмотря на значительные успехи в современной неонатологии по выхаживанию новорожденных высокого риска, особенно экстремально недоношенных детей, распространенность БЛД среди детей, находящихся на длительной ИВЛ, только растет [4]. В определенной степени это обусловлено увеличением выживаемости среди недоношенных новорожденных детей. Данная группа детей характеризуется наличием не только респираторного дистресс-синдрома, который, как правило, является основным диагнозом, но и множества коморбидных состояний, таких как асфиксия новорожденных, сепсис, врожденная пневмония, гипоплазия легких, врожденные пороки развития различных органов и систем, тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы, некротизирующий энтероколит, врожденные метаболические синдромы, полиорганная недостаточность [7] и т.д. Все эти заболевания могут протекать с множеством осложнений, которые способны влиять на длительность ИВЛ и развитие БЛД, процесс отлучения от ИВЛ в данной группе больных нельзя разрабатывать единым для всех [12]. Попытки ранней экстубации, как правило, безуспешны, процесс отлучения от ИВЛ затягивается, выставляется диагноз БЛД. Такие пациенты задерживаются на ИВЛ на длительный период. В данной группе пациентов высока частота инвалидизации и летального исхода. Очевидно, что данная группа пациентов требует переоценки основных целей терапии, включающих упор на как можно более раннюю экстубацию в пользу наиболее раннего выявления БЛД и адекватную длительную поддержку пациентов, что является крайне важным для развития легочной ткани и успешного отлучения от ИВЛ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность ИВЛ с целевым объемом вдоха и с нисходящей формой кривой потока у детей, находящихся на длительной ИВЛ, с установленным диагнозом БЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 79 детей, поступивших из ближайших перинатальных центров в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) в период с 2017

по 2022 годы с установленным диагнозом БЛД. Критериями включения считали следующие: любой гестационный возраст и масса тела при рождении, длительная ИВЛ с рождения (более 1 месяца). Критерии исключения следующие: врожденные пороки сердца, требующие хирургического вмешательства с применением кардиopleгии и гипотермии, врожденные пороки и тяжелое перинатальное поражение центральной нервной системы, сопровождающиеся значительным неврологическим дефицитом, не способствующим развитию достаточного респираторного драйва у пациента даже после адекватного нейрохирургического вмешательства.

После поступления в ОАР дети находились в режиме ИВЛ А/С по давлению в течение от нескольких минут до нескольких часов, так как во время транспортировки применялся режим IMV по давлению. В этот период выясняется «рабочий» объем вдоха (V_t), «рабочий» PIP (пиковое давление вдоха), «лучший» PEEP (положительное давление конца выдоха). Изучается кривая «поток–объем». Подбираются параметры, оптимальные для осуществления полного выдоха. По этой причине данный период времени может варьировать индивидуально в зависимости от клинической ситуации. После этого производится переключение в режим SIMV–VC с нисходящей формой кривой потока. Таким образом, принудительная ИВЛ этого режима проводилась целевым объемом (V_t), который изначально устанавливается на уровне 6–8 мл/кг (8–10 мл/кг для более старших детей с тяжелым течением заболевания) [11] и PIP limit (предел пикового давления вдоха) в этих случаях устанавливался достаточно высоким, для того чтобы обеспечить адекватный V_t без излишних усилий. Несмотря на начальные параметры, при подтверждении недостаточности респираторной поддержки, прежде всего, увеличивали V_t и PIP limit. Однако, если ребенок реагировал развитием тахипноэ с увеличенной «ценой» дыхания, то показатели PIP и V_t иногда достигали значений 12–15 мл/кг при использовании низкой ЧД [11]. При использовании PS (поддержка давлением) на спонтанном дыхании уровень PS изначально устанавливался на значениях 10–12 см H_2O и регулировался для достижения V_t спонтанных вдохов на значениях 4–6 мл/кг и/или до исчезновения тахипноэ [11].

Начальное значение PEEP устанавливали на уровне 8–10 см H_2O для поддержки открытыми большими и малыми дыхательными путями в течение всего дыхательного цикла [11]. ЧД принудительных циклов устанавливали на уровне 20–25 вдохов в минуту с временем вдоха 0,5–0,7 с [11]. Форма кривой потока на дисплее аппарата ИВЛ должна показывать подтверждение динамического PEEP, недостаточность экспираторного потока подтверждается неспособностью его вернуться к значению 0 до начала следующего цикла. Если такое явление наблюдается, то время выдоха следует увеличить до тех пор, пока данная проблема не исчезнет, это

может даже привести к снижению ЧД до 15 вдохов в минуту в исключительных случаях [11]. Применение кривых «поток–объем» полезно для распознавания ограничений экспираторного потока на малых объемах вдоха и предполагает необходимость повышения РЕЕР. Альтернативный метод определения оптимального уровня РЕЕР — подбор такого значения, которое приводит к лучшему динамическому комплаенсу и наиболее низкой резистентности дыхательных путей, так называемому «лучшему РЕЕР» [11].

Решение о начале процесса отлучения, как правило, принималось при достижении значительного периода стабильности, адекватных и достаточно длительных прибавок в массу тела и способности реагировать и взаимодействовать с медицинским персоналом.

Если фракция кислорода на вдохе (FI_{O_2}) длительно оставалась ниже 0,4 без эпизодов значительных десатураций и отсутствовала легочная гипертензия, это являлось показанием для начала деэскалации респираторной поддержки [11]. Обычным подходом является постепенное снижение целевого V_t , изменения проводят от одного до двух раз в неделю [11]. Реакция ребенка изучается после любой модификации параметров ИВЛ. Если отмечаются нарастание FI_{O_2} , усиление механической работы дыхательной мускулатуры, произведенные ранее изменения параметров ИВЛ следует вернуть обратно к исходным значениям, и дальнейший процесс отлучения приостанавливается. Если деэскалация параметров ИВЛ хорошо переносятся ребенком, без значительных «отскоков», процесс отлучения постепенно продолжают, помня о хроническом характере заболевания и возможном обострении на фоне снижения респираторной поддержки, что может усугубить зависимость от ИВЛ. Медленное снижение РЕЕР может чередоваться со снижением V_t и соответственно PIP [11]. В настоящее время не существует консенсуса относительно параметров готовности к экстубации у младенцев с установленным диагнозом БЛД, но, в общем, они могут быть экстубированы на значительно более высоких параметрах PIP, V_t и РЕЕР, чем недоношенные новорожденные дети с РДС. Этот подход применяется с целью сократить длительность ИВЛ [11]. О готовности к экстубации судят, проводя тестирование на способность к самостоятельному дыханию, с этой целью снижают до предельного минимума частоту синхронизированных принудительных вдохов (в режиме

SIMV) и оставляют ребенка на PS в режиме спонтанного триггирования вдохов самим пациентом достаточно длительно (от нескольких часов до суток и более) [11].

Далее может понадобиться режим NCPAP или другой метод неинвазивной респираторной поддержки, например высокопоточная назальная респираторная поддержка (HFNC) [10–12]. Мы используем технологию NCPAP после экстубации, выбираем значение РЕЕР на уровне MAP до экстубации, обычно это 7–10 см H_2O , но, по литературным данным, даже РЕЕР на уровне 10–15 довольно эффективен и хорошо переносится подобными пациентами [11].

Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft, США). В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение 0,05. Количественные данные представлены в формате Me (UQ–LQ) — медиана, верхний и нижний квартили (25–75 перцентили). Для сравнения количественных данных в группе новорожденных в динамике использован метод Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался метод Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов представлена в таблице 1. Как видно из этой таблицы, медиана постменструального гестационного возраста изучаемой группы пациентов составила 26 недель с нижним квартилем 25 недель и верхним квартилем 28 полных недель, минимальное значение составило 23 недели гестации, максимальное — 40 недель. Медиана массы тела при рождении составила 940 грамм, нижний квартиль 692 грамма и верхний квартиль 1110 грамм, минимальная масса тела при рождении составила 450 грамм. Детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) оказалось 50 пациентов (64,1%), с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) — 18 пациентов (23,1%), с низкой массой тела при рождении (НМТ) — 10 пациентов (12,8%).

Оценка по шкале Апгар менее 3 баллов через 5 минут после рождения отмечалась у 5 пациентов (6,4%), все принадлежали к группе ЭНМТ, однако ни у кого не отмечалось снижение pH крови из пупочной вены ниже 7,0 сразу после рождения. Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов, но выше 3, через 5 минут после рождения отмечалась у 37 пациентов

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов

Параметры	Me (LQ–UQ)	Минимум	Максимум
Гестационный возраст, недели	26 (25–28)	23	40
Масса тела при рождении, г	940 (692–1110)	450	1960
Постнатальный возраст, дни	92 (63–128)	14	311
Длительность ИВЛ, дни	92 (59–162)	30	366
Паритет беременности	3 (2–4)	1	11
Паритет родов	2 (1–2)	1	5

(78,2%). Медиана постнатального возраста при поступлении в отделение ОАР 2-го этапа составила 92 дня с минимальным значением 14 дней и максимальным значением 311 дней.

Антенатальная стероидная профилактика РДС проводилась в 63 случаях (80,7%). Сурфактант после рождения применялся в 73 случаях (93,6%). У 13 (16,6%) пациентов на рентгенографии грудной клетки кроме признаков тяжелого БЛД выставлялся еще и фиброз легких. Все пациенты имели признаки синдрома Иценко–Кушинга, так как всем проводили периодически курсы стероидной терапии БЛД дексаметазоном.

Медиана длительности проведения ИВЛ составила 92 дня с минимальным значением 30 дней и максимальным — 366 дней. Высоочастотная ИВЛ непродолжительный период применялась в трех случаях (3,8%), основной метод — традиционная ИВЛ. В одном случае была установлена трахеостома в возрасте 6 месяцев. В одном случае развился стеноз трахеи. НСРАР применялся до начала традиционной ИВЛ в 10 случаях (12,8%), после экстубации применялся в 25 случаях (32%). Кофеин получали 70 пациентов (89,7%).

Абдоминальные хирургические вмешательства проведены в 13 случаях, что составило 16,6%. Оперативная перевязка открытого артериального протока проведена в 7 случаях (8,9%). Лазерокоагуляция сетчатки проведена в одном случае. По нозологической структуре (табл. 2) наиболее распространенными заболеваниями оказались РДС (98,7%) и БЛД (100%), сепсис встречался с частотой 35,9%, некротизирующий энтероколит — в 12,8%.

Из осложнений наиболее часто встречались анемия (100%), неврологические осложнения (суммарно до 78,2%), кардиопатия (20,5%) и ретинопатия недоношенных (38,3%).

Таблица 2

Нозологическая структура

Заболевания	Абс. (%)
Респираторный дистресс-синдром	77 (98,7)
Бронхолегочная дисплазия	78 (100)
Сепсис	28 (35,9)
Некротизирующий энтероколит	10 (12,8)
Асфиксия тяжелой степени	8 (10,2)
Пневмония	10 (12,8)
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	5 (6,4)
Множественные врожденные пороки развития	3 (3,8)

Значения параметров ИВЛ, достигнутые после поступления в ОАР, в данной группе пациентов показаны в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, значения параметров ИВЛ довольно высокие, однако следует заметить, что переносились они нашими пациентами хорошо. Частота распространения такого осложнения, как пневмоторакс в неонатальном периоде отмечалась в 8 случаях (10,2%), на нашем этапе терапии пневмоторакс встречался только в двух случаях (2,6%) ($p < 0,05$, метод Фишера), что указывает на безопасность используемого метода ИВЛ. Фракция кислорода FIO_2 снижается на целевых параметрах сатурации (89–95%) в течение первых суток, а иногда и в течение нескольких минут до 40%. От 24 до 72 часов наблюдается автоматическая деэскалация PIP на 20% и более. Но длительность деэскалации до готовности к отлучению от ИВЛ весьма индивидуальна. Уменьшается частота периодов десатурации и излишнего беспокойства ребенка, требующих седации и даже применения миорелаксантов. Реинтубации в неонатальном периоде отмечались в 65 случаях (83,3%), среднее число реинтубаций составило 2 на каждого пациента, максимальное число реинтубаций составило 10 у одного пациента. Реинтубации в периоде отлучения от ИВЛ, на нашем этапе оказания помощи, отмечались в 16 случаях (20,5%) ($p < 0,001$, метод Фишера), среднее число реинтубаций составило 1 на каждого пациента и максимальное число реинтубаций составило 3 у одного пациента. Индекс асинхронии (AI) по Vitassa [9] рассчитывался путем подсчета соотношения числа асинхронных вдохов к числу всех вдохов, в том числе неэффективных, за 30-минутное наблюдение после санации трахеальной трубки и стабилизации состояния. В первый день госпитализации в отделение медиана AI составила 43%, за сутки до экстубации этот показатель снизился до 13%, с нижним квартилем 8% и верхним квартилем 16% ($p < 0,05$, метод Вилкоксона). Летальность в изучаемой группе составила 6 человек (7,6%). Априорная вероятность летального исхода в группе пациентов неэффективного отлучения от ИВЛ составляет 25% [13].

При проведении ИВЛ новорожденным с РДС при достижении мягких параметров ИВЛ, характерных для нормальных легких, наличие нормальных показателей газового состава крови и кислотно-основное равновесие (КОР), стабильной гемодинамики, пациенты немедленно экстубируются при наличии в шаговой доступности аппарата для проведения НСРАР или неинвазивной вентиляции легких [11, 12]. Однако следует заметить, что в большинстве

Таблица 3

Параметры искусственной вентиляции легких изучаемой группы пациентов

Параметры ИВЛ	Me (LQ–UQ)	Минимум	Максимум
Целевой объем вдоха V_t , мл/кг	11 (8–13)	7	15
«Рабочий» PIP см H_2O	29 (25–32)	23	38
«Лучший» РЕЕР см H_2O	8 (7–9)	6	10
ЧД, циклов/мин	24 (20–30)	17	35
Индекс асинхронии (AI), %	43 (18–55)	13	61

случаев на наличие пациент-вентиляторной асинхронии не обращается внимание. Использование кофеина с рождения с целью профилактики БЛД, как мы видим, применялось лишь в 20,5%, что, вероятно, снижает частоту асинхронии, особенно такого типа, как аутоотриггирование с пассивным раздуванием легких, что может лежать в основе ИВЛ-ассоциированного повреждения легких и, соответственно, в развитии БЛД. Дети с длительной ИВЛ (более 7 дней) обычно имеют неэффективное отлучение от ИВЛ, и, как правило, нуждаются в реинтубации и возобновлении проведения ИВЛ.

Для БЛД нехарактерны быстрые изменения биомеханики дыхания. Изменения происходят медленно, постепенно, скорость этих изменений также индивидуальна у каждого пациента [11]. В первые 2–3 недели жизни у новорожденных детей при БЛД без полиорганной недостаточности, находящихся на длительной ИВЛ, значительных изменений в патофизиологии процесса и респираторной стратегии не происходит [11]. ИВЛ-зависимые новорожденные дети имеют три пути развития патологического процесса: 1) тяжелый РДС/дыхательная недостаточность (ДН) с неэффективной терапией сурфактантом, требующие жестких параметров ИВЛ, — эти состояния никогда не имеют значительного улучшения, и процесс прогрессирует до тяжелой БЛД и впоследствии фиброза легких (хроническая легочная болезнь); 2) легкий/среднетяжелый РДС с начальным улучшением, иногда успешной экстубацией с последующим ухудшением респираторного статуса, требующим реинтубации или эскалации респираторной поддержки, в конце концов, с развитием хронической ИВЛ-зависимости; 3) минимальные данные за раннюю легочную болезнь у новорожденного с мягкими параметрами ИВЛ или исключительно неинвазивной респираторной поддержкой и низкой потребностью в кислороде с последующим постепенным ухудшением респираторного статуса с диффузным легочным затемнением на рентгенограмме и ранним образованием воздушных «ловушек» в виде своеобразных воздушных пузырей, неизбежно ведущих к интубации и ужесточению параметров ИВЛ [11].

Дети первой группы имеют риски наличия гипоплазии или врожденной пневмонии и/или легочную гипертензию [11]. Вторая группа наиболее распространенная, и, возможно, связана с воздействием агрессивных форм кислорода и ИВЛ-ассоциированного повреждения легких на ранних стадиях интенсивной терапии [11]. Третья группа, возможно, связана с ускорением созревания легких за счет воздействия внутриутробного стресса различного генеза с последующим влиянием ИВЛ-ассоциированного повреждения легких [11].

Следует отметить, что полная картина манифестации БЛД может не наступать до второго месяца жизни, но прогрессирующее увеличение сопротивления дыхательных путей начинается уже на первой неделе жизни с последующим развитием неоднородной вентиляции/перфузии легких, увеличением бронхиальной секреции, ведущим к так называемым «блуждающим» ателектазам и тенденцией к гиперинфляции легких ко 2–3-й неделе жизни [11]. Несмотря на применение пермиссивной гиперкапнии, к 3 неделям жизни

наблюдается необходимость увеличения объема вдоха у детей из группы ЭНМТ, находящихся на длительной ИВЛ [6].

У новорожденных детей на длительной ИВЛ отмечаются поражения как паренхимы легких, так и дыхательных путей [11]. У большинства пациентов обструктивный компонент поражения дыхательных путей преобладает. Но клиническая картина довольно различная и соотношение паренхиматозных поражений против бронхиальных может отличаться у разных пациентов, так же как и в разных отделах легких у одного и того же пациента [11]. Поражаются как большие, так и малые дыхательные пути, и каждое из этих поражений ведет к разной клинической картине [11].

При поражении больших дыхательных путей отмечаются мукозные и субмукозные повреждения вследствие длительной интубации, результатом которых является подсвязочный стеноз трахеи, локальная обструкция вследствие гранулемы дыхательных путей или дисфункция голосовых связок [11]. Общая причина обструкции больших дыхательных путей — это трахеобронхомаляция, которая, вероятно, является следствием длительного циклического растяжения незрелых структур дыхательных путей [11]. Трахеобронхомаляция может приводить к динамической обструкции на выдохе, проявляясь экспираторным стридором и аномальной кривой «поток–объем» на мониторе аппарата ИВЛ или инспираторным стридором, обусловленным коллабированием экстраторакальной трахеи у детей на спонтанном дыхании [11]. Обструкция малых дыхательных путей развивается в результате комбинирования отека слизистой оболочки, гипертрофии гладкой мышечной ткани и гиперсекреции, а также бронхоспазма различной степени тяжести, в большинстве случаев без эффекта на бронхолитики [11].

Выраженная гетерогенность легочной паренхимы и вовлечение дыхательных путей является причиной значительной региональной вариабельности константы времени в легких, что приводит к мультикомпарментной патофизиологии процесса, затрудняя проведение оптимальной ИВЛ у таких пациентов [11]. Участки легких с низким сопротивлением дыхательных путей относят к «быстрому компартменту», эти участки относительно быстро наполняются воздухом и так же относительно быстро освобождаются от него [11]. Участки легких с высоким сопротивлением дыхательных путей относят к «медленному компартменту», для них характерно медленное раздувание терминальных респираторных единиц и еще более медленное их сдувание [11]. Проведение ИВЛ с относительно высокой частотой дыхательных циклов (ЧД), с коротким временем вдоха и выдоха, как при РДС, преимущественно приводит к направлению газа в «быстрые» компартменты легких, приводя к увеличению мертвого пространства вентиляции, снижению вентиляционно-перфузионных соотношений и повреждению относительно здоровых участков легких от перерастяжения тканей. Кроме того, подобная вентиляция ограничивает объем газа, поступающего в «медленные» компартменты, имеющие увеличенную константу времени выдоха и, вероятно, этот газ «запирается» в этих

участках легких, формируя воздушные «ловушки» за счет коллапса малых дыхательных путей на низких дыхательных объемах. Выведение воздуха из мультикомпарментных легких почти полностью зависит от опустошения «медленных» компарментов, которые значительно повреждаются при неадекватной константе времени, ведущей к формированию воздушных «ловушек». Следовательно, значительное снижение ЧД и увеличение времени вдоха и выдоха являются необходимыми и существенными для оптимизации ИВЛ у младенцев, находящихся на длительной вентиляции легких по перинатальным причинам [11].

Второе важное отличие от обычного РДС — это необходимость использования значительно высокого V_t . Это обусловлено увеличенным альвеолярным мертвым пространством вследствие неоднородного раздувания легких и формирования воздушных «ловушек», увеличенным анатомическим мертвым пространством, вызванным «приобретенной трахеобронхогемалией», необходимостью поддержания минутной вентиляции (МВ) на уровне 250–300 мл/кг в минуту замедленной ЧД [11]. Так, при ЧД 20 в минуту V_t должен быть равен 12,5–15 мл/кг ($12,5\text{--}15\text{ мл/кг} \times 20\text{ вдохов/мин} = 250\text{--}300\text{ мл/кг}$), хотя многие рассматривают такие объемы критически большими и опасными, угрожающими развитию волюмотравмы легких у детей [11]. Актуальная МВ, необходимая для поддержания адекватного удаления CO_2 , индивидуальна у каждого пациента и зависит от физиологически мертвого пространства (сумма альвеолярного и анатомического мертвого пространства), количества альвеолярных поражений, приводящих к уменьшению площади поверхности газообмена, уровня пермиссивной гиперкапнии, которая облегчает удаление CO_2 путем увеличения градиента диффузии для этого газа, и уровня силы спонтанного вдоха пациента, способствующего увеличению общей МВ [11].

Третье основное отличие ИВЛ при длительной вентиляции от РДС у новорожденных детей — это необходимость использования значительно более высоких значений положительного давления на выдохе (РЕЕР) [11]. Малые дыхательные пути при малом объеме вдоха легко коллапсируют на выдохе, приводя к ограничению выдоха [11], вероятно, в результате дефицита упругоэластических свойств незрелой соединительной ткани в данной группе пациентов. Большие дыхательные пути коллапсируют в результате трахеобронхомаляции, что приводит к схожему ограничению потока газа и сходным образом реагирует на применение высокого РЕЕР [11]. Использование высокого РЕЕР при развитии воздушных «ловушек» может показаться парадоксальным, так как существуют рекомендации не использовать высокое РЕЕР при обструктивных поражениях легких с целью профилактики воздушных «ловушек». Но на практике такая стратегия (высокое РЕЕР) работает очень эффективно, поддерживая дыхательные пути открытыми на выдохе, обеспечивая максимально полный выход газа, особенно в «медленных» компарментах легких [11].

Методом выбора режима вентиляции при традиционной ИВЛ у младенцев с повышенным сопротивлением в дыха-

тельных путях и необходимостью применения низкой ЧД является режим SIMV [11]. Поскольку спонтанное дыхание младенца на PS направлено на вентиляцию «быстрых» компарментов с относительно высокой ЧД и низким V_t , тогда как низкая ЧД принудительных вдохов с высоким V_t в основном направлена на вентиляцию медленных компарментов [11]. При этом следует предупреждать генерирование слишком высокой ЧД на PS, так как это может привести к обратному эффекту — образованию воздушных «ловушек».

При достижении высоких значений V_t значения PIP также достигают предельных значений для развития ИВЛ ассоциированного повреждения легких. Однако оба эти параметра (PIP и V_t) на высоких значениях хорошо переносятся грудными детьми с установленным диагнозом хронической легочной болезни, например БЛД тяжелой степени [11], что согласуется с нашими наблюдениями.

ВЫВОДЫ

1. Высокие значения таких параметров, как V_t , PIP, РЕЕР и значительно низкая частота дыхательных принудительных вдохов, хорошо переносятся и достаточно безопасны при ИВЛ с целевым объемом вдоха, с нисходящей формой кривой потока в режиме SIMV при длительной ИВЛ у детей с тяжелой БЛД. О чем свидетельствует низкая частота пневмотораксов по сравнению с неонатальным этапом и низкий уровень летальности, гораздо ниже априорной вероятности летального исхода при патологии связанной с неэффективным отлучением от ИВЛ. При использовании данного режима ИВЛ отмечается также снижение частоты применения седации и миорелаксации для синхронизации с аппаратом ИВЛ, и одновременно значительное снижение индекса асинхронии.

2. Учитывая короткий период времени автоматической деэскалации PIP на 20% и более, а также быстрое снижение FIO_2 до 40% и менее, значительно низкую частоту распространения реинтубаций по сравнению с неонатальным периодом, можно заключить, что применение данного метода ИВЛ в режиме SIMV представляет эффективную стратегию при длительной ИВЛ у детей грудного возраста, имеющих БЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Дальжинова С.Б., Пшениснов К.В., Александрович И.В. Эффективность различных режимов неинвазивной вентиляции у новорожденных в родильном зале в зависимости от срока гестации. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(6): 22–30.
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Хиенас В. и др. Инвазивная искусственная вентиляция легких у недоношенных новорожденных в родильном зале: всегда ли она оправдана? Анестезиология и реаниматология. Медиа Сфера. 2018; 5: 44–52.

4. Иванов Д.О., Орёл В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику. *Педиатр.* 2017; 8(3): 5–14.
5. Линхоева С.Б., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. Выбор режима неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных в родильном зале. *Анестезиология и реаниматология. Медиа Сфера.* 2020; 2: 65–71.
6. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И. Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. *Педиатр.* 2017; 8(3): 142–50.
7. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. *Врач.* 2015; (9): 32–4.
8. Хиенас В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. Оценка эффективности ранней неинвазивной респираторной поддержки у недоношенных новорожденных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14(2): 20–6.
9. Arnaud W. Thille, Pablo Rodriguez, Belen Cabello et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006; 32(10): 1515–22. DOI: 10.1007/s00134-006-0301-8. Epub 2006 Aug 1.
10. David G. Sweet, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Mikko Hallman et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update. *Neonatology.* 2019; 115(4): 432–50. <https://doi.org/10.1159/000499361>.
11. Martin Keszler, Robin McKinney Ventilation strategies in bronchopulmonary dysplasia: Where We are and where We should be going? In *Updates on Neonatal Chronic Lung Disease.* 2020; Elsevier Inc: 257–67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68353-1.00017-8>.
12. Martin Keszler. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 0: F1-F5. Epub ahead of print: [Downloaded from <http://fn.bmj.com/> 5 November 2018]. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314734>.
13. Boles J.M., Bion J., Connors A., Herridge M. et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007; 29(5): 1033–56. DOI: 10.1183/09031936.00010206.
3. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Khiyenas V. i dr. Invazivnaya iskusstvennaya ventilyatsiya legkikh u nedonoshennykh novorozhdennykh v rodil'nom zale: vsegda li ona opravdana? [Invasive mechanical ventilation in preterm infants in the delivery room: is it always justified?] *Anesteziologiya i reanimatologiya. Media Sfera Publ.* 2018; 5: 44–52. (in Russian).
4. Ivanov D.O., Orol V.I., Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V. Mladencheskaya smertnost' v Rossiyskoy Federatsii i faktory, vliyayushchiye na yeye dinamiku [Infant mortality in the Russian Federation and factors influencing its dynamics]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 5–14. (in Russian).
5. Linkhoyeva S.B., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. i dr. Vyborezhnima neinvazivnoy respiratornoy podderzhki u nedonoshennykh novorozhdennykh v rodil'nom zale [Choice of non-invasive respiratory support in premature newborns in the delivery room]. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Media Sfera Publ.* 2020; 2: 65–71. (in Russian).
6. Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Faktory riska, prediktory i sovremennaya diagnostika bronkholegochnoy displazii [Risk factors, predictors and modern diagnosis of bronchopulmonary dysplasia]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 142–50. (in Russian).
7. Serebryakova Ye.N., Volosnikov D.K. Prognozirovaniye bronkholegochnoy displazii u novorozhdennykh s sindromom poliorgannoy nedostatochnosti [Prediction of bronchopulmonary dysplasia in newborns with multiple organ failure syndrome]. *Vrach.* 2015; (9): 32–4. (in Russian).
8. Khiyenas V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. i dr. Otsenka effektivnosti ranney neinvazivnoy respiratornoy podderzhki u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14(2): 20–6. (in Russian).
9. Arnaud W. Thille, Pablo Rodriguez, Belen Cabello et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006; 32(10): 1515–22. DOI: 10.1007/s00134-006-0301-8. Epub 2006 Aug 1.
10. David G. Sweet, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Mikko Hallman et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update. *Neonatology.* 2019; 115(4): 432–50. <https://doi.org/10.1159/000499361>.
11. Martin Keszler, Robin McKinney Ventilation strategies in bronchopulmonary dysplasia: Where We are and where We should be going? In *Updates on Neonatal Chronic Lung Disease.* 2020; Elsevier Inc: 257–67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68353-1.00017-8>.
12. Martin Keszler. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 0: F1-F5. Epub ahead of print: [Downloaded from <http://fn.bmj.com/> 5 November 2018]. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314734>.
13. Boles J.M., Bion J., Connors A., Herridge M. et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007; 29(5): 1033–56 DOI: 10.1183/09031936.00010206.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Dal'zhinova S.B., Pshenisnov K.V., Aleksandrovich I.V. Effektivnost' razlichnykh rezhimov neinvazivnoy ventilyatsii u novorozhdennykh v rodil'nom zale v zavisimosti ot sroka gestatsii [Efficacy of different modes of non-invasive ventilation in newborns in the delivery room depending on gestational age]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020; 17(6): 22–30. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh v pediatrii i neonatologii [Respiratory support in critical conditions in pediatrics and neonatology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian).



УДК 578.834.1+616-036.21+616.151.5+616.98-07-08-008.1
DOI: 10.56871/RBR.2022.42.33.018

РОЛЬ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА В МЕХАНИЗМЕ ИММУНОТРОМБОЗА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2 COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Андрей Романович Карпенко, Вера Алексеевна Сергеева

Курский государственный медицинский университет. 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Контактная информация: Вера Алексеевна Сергеева — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии института непрерывного образования. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Поступила: 17.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Новая коронавирусная инфекция сопровождается нарушением иммунного ответа и состоянием гиперкоагуляции, которое было определено как COVID-19-ассоциированная коагулопатия. Она характеризуется значительным повышением уровня D-димера и одновременным развитием микро- и макротромботических осложнений в венозной и артериальной системах многих органов. Для объяснения этих процессов предложена модель иммунотромбоза, которая призвана показать сложные перекрестные взаимодействия между врожденным иммунитетом и механизмами гемостаза. Вирус SARS-CoV-2, проникая посредством ангиотензин-превращающего фермента 2, способен напрямую повреждать эндотелиальные клетки, в результате чего происходит высвобождение внутрисосудистого тканевого фактора, активация тромбоцитов, образование нейтрофильных ловушек (NET) и ингибирование антикоагулянтного компонента системы гемостаза. При данном явлении особенное место в развитии иммунного ответа занимает высвобождение цитокинов и активация системы комплемента. В связи с этим исследовательский интерес направлен на изучение факторов регуляции воспалительного процесса, в частности, путем продукции белков теплового шока (HSP). Дальнейшее исследование и установление роли HSP как участников противовирусной воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции может дать больше информации о возможных вариантах лечения и прогнозировании течения заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; COVID-19-ассоциированная коагулопатия; иммунотромбоз; белки теплового шока.

THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEINS IN THE MECHANISM OF IMMUNOTHROMBOSIS IN ACUTE CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2 COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

© Andrey R. Karpenko, Vera A. Sergeeva

Kursk State Medical University (KSMU). 305041, Russia, Kursk, Karl Marx str., 3

Contact information: Vera A. Sergeeva — Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesia, Reanimatology and Intensive Therapy. E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Received: 17.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract: The new coronavirus infection is characterized by disturbed immune response and a state of hypercoagulation, which was described as COVID-19-associated coagulopathy. It is characterized by significant elevation of D-dimer and simultaneous development micro- and macrothrombotic complications in arterial and venous systems in many organs. To describe these processes the model of immunothrombosis was proposed, which aims to show complex

cooperation between inborn immune response and mechanisms of hemostasis. SARS-CoV-2 virus uses angiotensin converting protein 2 to penetrate and damage endothelial cells with release of intravascular tissue factor, activation of thrombocytes, formation of neutrophils scavengers (NET) and inhibition of anticoagulant component of hemostasis. In this condition, the particular role in immune response belongs to cytokines realize and complement activation. To this concern, the focus of research is concentrated on the study of factors of inflammatory respond regulation, particularly by production of heart stroke proteins (HSP). Further research of the role of HSP as participants of antiviral inflammatory response in new coronavirus infection may give more information about treatment and prognosis of disease.

Key words: new coronavirus infection; COVID-19; COVID-19-associated coagulopathy; immunothrombosis; heart stroke proteins.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является системным заболеванием, характеризующимся нарушением регуляции иммунной системы и состоянием гиперкоагуляции, которое приводит к тромбообразованию как в малом, так и в большом круге кровообращения. При вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у больных с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) тромбы образуются не только в микро- и макроциркуляторном русле легких (у 95% больных), но также и в альвеолярной жидкости [2, 9, 10, 33, 37]. S.F. Lax и соавт. провели аутопсию у 11 больных и обнаружили, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений тромбоэмболии, в мелких и средних легочных артериях 100% обследованных имелись тромбы. Было выдвинуто предположение, что в данных случаях тромб формируется в периферических артериолах и удлиняется проксимально [23]. Согласно другим данным, частота тромбообразования в микроциркуляторном русле легких примерно в 9 раз выше, чем при гриппе [5]. Описаны случаи не только венозной тромбоэмболии, но и артериотромбозов, включая ишемические инсульты [21, 25, 28] и повреждения миокарда [13, 22]. С. Lodigiani и соавт. сообщили, что в Италии частота ишемического инсульта и острого коронарного синдрома у пациентов с острой коронавирусной инфекцией составила 2,5 и 1,1% соответственно [26].

Предполагается, что к подобным нарушениям при новой коронавирусной инфекции способны привести несколько взаимосвязанных процессов — повреждение эндотелия, активация тромбоцитов и лейкоцитов с развитием цитокинового шторма. Для проникновения вируса в клетку необходимо связывание спайкового белка S в составе вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2) на поверхности эндотелия сосудов легких. Потерявший активность АПФ-2 является причиной накопления ангиотензина II, который подавляет выработку оксида азота (NO) и стимулирует сужение сосудов, что приводит к адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. Антитромбогенная активность снижается также за счет локального повреждения гликокаликса. Об этом можно судить на основании повышения в крови гиалуроновой кислоты — основного компонента гликокаликса и биомаркера повреждения эндотелия [14, 34]. Кроме этого, биомаркерами являются фактор Виллибранда vWF, VIII фактор и P-селектин, высвобождаемые

при повреждении тельца Вейбеля–Паладе. Обнаружение их коррелирует с тяжестью состояния [19]. Повышение уровня P-селектина способствует образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [29, 32].

Результаты вскрытий и последующий гистологический анализ показали, что микрососудистые тромбы в бассейнах легочных артерий содержали многочисленные нейтрофилы, которые в некоторых случаях были частично дегенерированы и представлены нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET) [7, 8, 17]. NET представляют собой матрицу ДНК, выполняющую роль прокоагулянтного эффектора, а также обеспечивающую активность нейтрофильной эластазы, которая снижает функцию и разрушает антикоагулянты. NET усиливают секрецию тканевого фактора (TF), активируя XII фактор, а также захватывая и активируя тромбоциты. Все это способствует внутрисосудистому тромбозу [3, 18, 33]. Изначально эти обогащенные нейтрофилами тромботические сгустки служат для защиты организма, способствуя распознаванию инфекционного агента и создавая барьер против дальнейшего распространения возбудителя. Однако в условиях гиперкоагуляции, которые создаются при участии эластазы нейтрофилов при их активации, иммунотромбы нарушают перфузию и повреждают ткани и органы [24, 35]. В ряде исследований показано, что образование тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов линейно коррелирует с тяжестью поражения легких. Во время этого процесса наблюдается обильное внутри- и внесосудистое отложение фибрина и нарушение фибринолиза, что характерно при ОРДС [1, 18, 33]. Но тромбы обнаруживаются не только в легких, но также и в микроциркуляторном русле почек, печени, сердце и кишечнике, что сопровождается развитием эндотелиита с дальнейшим повреждением органов [1, 36].

Данные находки наталкивают на мысль о том, что дисрегуляция тромбоза, вызванная активированными нейтрофилами и тромбоцитами, способствует развитию системного тромботического состояния. Это подтверждает предложенную концепцию иммунотромбоза как процесса, который объединяет компоненты врожденного иммунитета и систему гемостаза и является центральным патогенетическим фактором в развитии дыхательной недостаточности и системной гиперкоагуляции [3, 4, 16, 27].

Способствующие образованию NET провоспалительные медиаторы образуются в результате взаимодействия вируса с внутриклеточными рецепторами микробного распознавания. Получившийся комплекс носит название инфламасома, и он индуцирует образование мембранных пор и перегрузку клетки провоспалительными цитокинами, что приводит к ее воспалительной гибели, называемой пироптозом [31]. Реализуется пироптоз через метаболические нарушения с последующей митохондриальной дисфункцией, разрушением лизосом и гибелью клетки. Подобные структурные изменения вызывают стойкое повышение температуры тела в организме, активируя фактор теплового шока 1 (HSF-1), который призван контролировать экспрессию провоспалительных цитокинов посредством белков теплового шока (HSP).

Белки теплового шока — это группа внутриклеточных белков, так называемых молекулярных шаперонов, которые участвуют в сборке третичной и четверичной структуры белков посредством влияния на мРНК [15, 20, 30]. В данном случае продукция HSP коррелирует с образованием комплекса NFκB и активируемых им провоспалительных цитокинов MCP-1, TNF-α, IL-1β, IL-6 [11]. Белки теплового шока препятствуют транслокации NFκB в ядро, тем самым ограничивая процесс воспаления и наступление пироптоза клеток организма-хозяина.

Принимая во внимание данный факт, были проведены исследования, направленные на изучение влияния высокой температуры, которая имитирует эффект лихорадки и стимулирует выработку HSP. Нагревание клеток *in vitro* в течение 20 минут до температуры 45 °C стимулирует иммунные клетки к высвобождению HSP и подавляет размножение риновируса более чем на 90% [12]. Интересен также тот факт, что необычайно высокий уровень белков теплового шока в клетках летучих мышей подавляет активацию инфламасом [6]. Такое содержание HSP в клетке позволяет обеспечивать стабильность фолдинга белков и непрерывное поддержание достаточного уровня противовоспалительного компонента, что предотвращает разрушение клетки.

Повышение научного интереса к белкам теплового шока в последнее время привело к новым исследовательским открытиям, которые показали двойную природу влияния HSP на воспалительный процесс при их выходе из клетки. HSP также в настоящий момент являются объектом изучения в онкологических дисциплинах, так как появляется все больше информации об их участии в процессе антигенной презентации.

Лабораторные и гистологические исследования подтверждают, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия формируется в результате прямого вирусного повреждения эндотелиоцитов, активации лейкоцитов и тромбоцитов и развития цитокинового шторма. Взаимное влияние системы гемостаза и иммунной системы подтверждает модель имунотромбоза как основной причины развития осложнений при заражении SARS-CoV-2. Выяснение механизмов регуляции иммунного ответа представляет огромный интерес с целью определения методов контроля экспрессии про- и противовоспалительных

цитокинов и, как следствие, проведения успешного лечения. Установление роли белков теплового шока в воспалительном процессе и дальнейшее изучение их природы внутри- и внеклеточных функций является востребованным направлением в развитии иммуномодулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Оценка мероприятий интенсивной терапии у детей с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(6): 7–14.
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(4): 29–36.
3. Всероссийская конференция. Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии, 28-29 апреля 2021 года, г. Чита: сборник научных трудов. Под общей ред. К.Г. Шаповалова. Читинская государственная медицинская академия. Чита: РИЦ ЧГМА; 2021: 5–9.
4. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние фетального воспалительного ответа на постнатальную адаптацию новорожденных. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2010; 4: 34–45.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
6. Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q. et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol*. 2019; 4: 789–99.
7. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019; 10: 1916.
8. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217: e20200652.
9. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers*. 2016; 2016: 3501373.
10. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 1976; 61: 585–9.
11. Chen I.-Y., Ichinohe T. Response of host inflammasomes to viral infection. *Trends Microbiol*. 2015; 23: 55–63.
12. Conti C., De Marco A., Mastromarino P. Antiviral effect of hyperthermic treatment in rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999; 43: 822–9.
13. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 83–92.
14. Ding M., Zhang Q., Li Q. et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020; 167: 105981.

15. Ellis R.J. Protein misassembly: macromolecular crowding and molecular chaperones. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 594: 1–13. DOI:10.1007/978-0-387-39975-1_1.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
17. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 681–6.
18. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 17–25.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575–e582582.
20. Haldar S., Gupta A.J., Yan X. et al. Chaperonin-assisted protein folding: relative population of asymmetric and symmetric GroEL: GroES complexes. *J Mol Biol.* 2015; 427: 2244–55. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.04.009.
21. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 141–7.
22. Lacour T., Semaan C., Genet T. et al. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* Epub ahead of print 30 April 2020. DOI: 10.1002/ccd.28948.
23. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
24. Lefrancais E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018; 3: e98178.
25. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
27. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010; 16: 887–96. DOI: 10.1038/nm.2184.
28. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382: e60.
29. Rinder H.M., Bonan J.L., Rinder C.S. et al. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood.* 1991; 78(7): 1730–7.
30. Salari S., Seibert T., Chen Y.X. et al. Extracellular Hsp27 acts as a signaling molecule to activate NF- κ B in macrophages. *Cell Stress Chaperones.* 2013; 18: 53–63. DOI: 10.1007/s12192-012-0356-0.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Swystun L.L., Liaw P.C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood.* 2016; 128(6): 753–62. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718114.
33. Tomaszewski J.F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 435–66.
34. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 16.
35. Van der Poll T., Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 640–8.
36. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–8.
37. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. et al. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1988; 16: 111–3.
38. Yadav V., Chi L., Zhao R. et al. Ectonucleotidase tri(di) phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 beta-driven venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2019; 129: 2872–7.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Ocenka meropriyatij intensivnoj terapii u detej s tyazhelym techeniem novoj koronavirusnoj infekcii [Assessment of intensive therapy in children with severe new coronavirus infection]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2021; 18(6): 7–14. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. i dr. Prediktory letalnogo iskhoda novoj koronavirusnoj infekcii covid-19 u detej [Predictors of the lethal outcome of the new coronavirus infection]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2021; 18(4): 29–36. (in Russian).
3. Vserossijskaja konferencija. Sovremennye problemy anesteziologii i reanimatologii [Modern problems of anesthesiology and resuscitation], 28-29 aprelya 2021 goda, g. Chita: sbornik nauchnyh trudov. Pod obshej red. K.G. Shapovalova; Chitinskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. Chita: RIC ChGMA Publ.; 2021: 5–9. (in Russian).
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Ju.S., Nesterenko S.N. Vlijanie fetal'nogo vospalitel'nogo otveta na postnatal'nuju adaptaciju novorozhdennyh [The influence of the fetal inflammatory response to postnatal adaptation of neonates]. *Rossijskij medikobioologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova.* 2010; 4: 34–45. (in Russian).
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
6. Ahn M., Anderson D.E., Zhang Q. et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat. Microbiol.* 2019; 4: 789–99.
7. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019; 10: 1916.
8. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217: e20200652

9. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers*. 2016; 2016: 3501373.
10. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 1976; 61: 585–9.
11. Chen I.-Y., Ichinohe T. Response of host inflammasomes to viral infection. *Trends Microbiol*. 2015; 23: 55–63.
12. Conti C., De Marco A., Mastromarino P. Antiviral effect of hyperthermic treatment in rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999; 43: 822–9.
13. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 83–92.
14. Ding M., Zhang Q., Li Q. et al. Correlation analysis of the severity and clinical prognosis of 32 cases of patients with COVID-19. *Respir Med*. 2020; 167: 105981.
15. Ellis R.J. Protein misassembly: macromolecular crowding and molecular chaperones. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 594: 1–13. DOI: 10.1007/978-0-387-39975-1_1.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
17. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 681–6.
18. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013; 11: 17–25.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(8): e575–e582582.
20. Haldar S., Gupta A.J., Yan X. et al. Chaperonin-assisted protein folding: relative population of asymmetric and symmetric GroEL: GroES complexes. *J Mol Biol*. 2015; 427: 2244–55. DOI: 10.1016/j.jmb.2015.04.009.
21. Klok F.A., Kruijff M., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 141–7.
22. Lacour T., Semaan C., Genet T. et al. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. Epub ahead of print 30 April 2020. DOI: 10.1002/ccd.28948.
23. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
24. Lefrancais E., Mallavia B., Zhuo H. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018; 3: e98178
25. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9–14.
26. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9–14.
27. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010; 16: 887–96. DOI: 10.1038/nm.2184.
28. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020; 382: e60.
29. Rinder H.M., Bonan J.L., Rinder C.S. et al. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood*. 1991; 78(7): 1730–7.
30. Salari S., Seibert T., Chen Y.X. et al. Extracellular Hsp27 acts as a signaling molecule to activate NF-kappaB in macrophages. *Cell Stress Chaperones*. 2013; 18: 53–63. DOI: 10.1007/s12192-012-0356-0.
31. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
32. Swystun L.L., Liaw P.C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016; 128(6): 753–62. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718114.
33. Tomashefski J.F.Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2000; 21: 435–66.
34. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 16.
35. Van der Poll T., Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 640–8.
36. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417–8.
37. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. et al. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1988; 16: 111–3.
38. Yadav V., Chi L., Zhao R. et al. Ectonucleotidase tri(di) phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 beta-driven venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2019; 129: 2872–7.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srccenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинписного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общепотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Peri-neology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s»ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передает право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.



ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

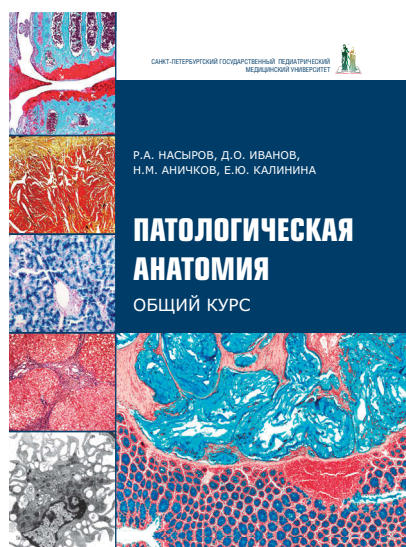
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



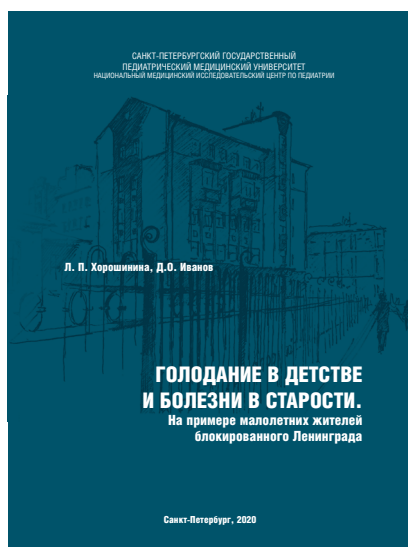
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокированного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>
