

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

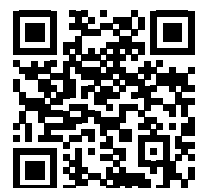
№ 25 / 2023



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Кардиология (3) Неотложная медицина



Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
или иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средств массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 28.09.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Исходный риск, временное окно и показания к отсроченным чрескожным коронарным вмешательствам, значение их в лечении инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST
Г. А. Газарян, Г. А. Нефедова, Г. Г. Газарян, М. У. Кешидова, Л. Г. Тюрина, И. В. Захаров, С. Ю. Камбаров, К. А. Попугаев
- 14 Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против
А. Г. Комарова, Н. Л. Ляхова, С. Д. Кованцев, Е. А. Нарышкина, Д. В. Слепухова
- 21 Повышение качества жизни пациентов с ИБС и ХСН: фокус на Милдронат
Н. В. Теплова, А. Г. Варданян, В. О. Григорян
- 26 Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных вирусом иммунодефицита человека
О. Г. Горячева
- 32 Инфузионная терапия пациентов в критическом состоянии (состояние проблемы). Часть 1
П. А. Жежук, А. В. Власенко, Е. А. Евдокимов, Д. И. Левиков, Е. П. Родионов, В. И. Маковей, В. В. Ерофеев
- 44 Сравнительная оценка влияния двух методов спинальной анестезии на показатели центральной гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста в экстренной сосудистой хирургии
М. И. Неймарк, А. А. Буренкин, Н. Г. Хорев, М. Г. Николаева
- 50 Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией
С. Н. Галкина, А. С. Рыбалко, Н. И. Чаус, С. В. Сметанина, В. Б. Белобородов, Н. А. Карпун, Ш. Алиев
- 56 Применение ультразвука-ассистированной блокады фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник при остром панкреатите (клинический случай)
М. А. Шапкин, М. А. Логинов, Р. А. Черпаков, И. Ю. Шолин, В. С. Сурахин, А. К. Шабанов, А. В. Саликов
- 61 Клинический случай острого послеоперационного синалоаденита с обструкцией дыхательных путей после комбинированной эндотрахеальной анестезии
М. Б. Назаренко, О. В. Макаров, Е. П. Родионов, А. В. Власенко, Л. А. Пензина, О. Л. Смольянинов, В. И. Маковей, Л. Г. Щербакова
- 67 Синдром кишечной недостаточности: стадии, роль в формировании и прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности, основные этапы интенсивной терапии (обзор литературы)
И. А. Мачулина, А. Е. Шестопалов, Т. С. Попова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II квартал) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки);
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки);
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки);
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки);
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки);
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки);
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки);

- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки);
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки);
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки);
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляутдинова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павлева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропротекции у полиморбидного пациента, перенесшего инсульт. Медицинский алфавит. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 28 September, 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Baseline risk, time window, and indications for delayed percutaneous coronary interventions, their significance in treatment of ST-segment elevation myocardial infarction**
G. A. Gazaryan, G. A. Nefedova, G. G. Gazaryan, M. U. Keshtova, L. G. Tyurina, I. V. Zakharov, S. Yu. Kambarov, K. A. Popugaev
- 14 **Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Arguments for or against**
A. G. Komarova, N. L. Lyakhova, S. D. Kovantsev, E. A. Naryshkina, D. V. Slepukhova
- 21 **Improving quality of life in patients with CHD and CHF: Focusing on mildronate**
N. V. Teplova, A. G. Vardanyan, V. O. Grigoryan
- 26 **Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure infected with human immunodeficiency virus**
O. G. Goryacheva
- 32 **Infusion therapy in critical patients (state of problem). Part 1**
P. A. Zhezuk, A. V. Vlasenko, E. A. Evdokimov, D. I. Levikov, E. P. Rodionov, V. I. Makovey, V. V. Erofeev
- 44 **Comparative assessment of effect of two methods of spinal anesthesia on central hemodynamic parameters in elderly and senile patients in emergency vascular surgery**
M. I. Neimark, A. A. Burenkin, N. G. Khorev, M. G. Nikolaev
- 50 **Positive effects of methylprednisolone continuous infusion in treatment of hospitalized patients with COVID-19 associated bacterial pneumonia**
S. N. Galkina, A. S. Rybalko, N. I. Chaus, S. V. Smetanina, V. B. Beloborodov, N. A. Karpun, Sh. Aliev
- 56 **Case report of ultrasound-assisted nerve blockade of fascial plane by erector spine block in acute pancreatitis**
M. A. Shapkin, M. A. Loginov, R. A. Cherpakov, I. Yu. Sholin, V. S. Suryakhin, A. K. Shabanov
- 61 **Case of acute postoperative sialoadenitis with airway obstruction after general anesthesia**
M. B. Nazarenko, O. V. Makarov, E. P. Rodionov, A. V. Vlasenko, L. A. Penzina, O. L. Smolyaninov, V. I. Makovey, L. G. Shcherbakova
- 67 **Acute gastrointestinal injury: Stages, role in formation and progression of multiple organ failure syndrome, main stages of intensive therapy (literature review)**
I. A. Machulina, A. E. Shestopalov, T. S. Popova

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences);
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences);
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences);
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences);
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences);
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences);
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences);
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences);
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences);
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences);
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences);
- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences);

- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences);
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences);
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences);
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences);
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences);
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Ostroumova T.M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E.E. Choosing the optimal strategy for cerebroprotection in a polymorbid stroke patient. Medical alphabet. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФGAOY BO «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Редакционная коллегия серий «Кардиология», «Неотложная медицина»

Серия «Неотложная медицина»

Главный редактор серии **Евдокимов Е. А.**, д.м.н., проф.
Зам. главного редактора **Бутров А. В.**, д.м.н., проф. (Москва)
Научный редактор **Проценко Д. Н.**, к.м.н. (Москва)

Агаджанян В. В., д.м.н., проф., акад. РАЕН (г. Ленинск-Кузнецкий)

Братищев И. В., врач (Москва)

Васильков В. Г., д.м.н., проф. (г. Пенза)

Ветшева М. С., д.м.н., проф. (Москва)

Власенко А. В., д.м.н., проф. (Москва)

Грицан А. И., д.м.н., проф. (г. Красноярск)

Гуляев А. А., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль О. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Карпун Н. А., д.м.н., доцент (Москва)

Крюков А. И., д.м.н., проф. (Москва)

Козлов И. А., д.м.н., проф. (Москва)

Кондратьев А. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Пасечник И. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Плавунов Н. Ф., д.м.н., проф. (Москва)

Радужкевич В. Л., д.м.н., проф. (г. Воронеж)

Рошаль Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Руденко М. В., к.м.н. (Москва)

Свиридов С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Царенко С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Серия «Кардиология»

Аверин Е. Е., д.м.н., член-корр. РАЕ (Москва)

Бубнова М. Г., д.м.н., проф. (Москва)

Верткин А. Л., д.м.н., проф. (Москва)

Воробьева Н. М., д.м.н. (Москва)

Гиляревский С. Р., д.м.н., проф. (Москва)

Жернакова Ю. В., д.м.н. (Москва)

Ломакин Н. В., д.м.н., проф. (Москва)

Макаров Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Михин В. П., д.м.н., проф. (г. Курск)

Остроумова О. Д., д.м.н., проф. (Москва)

Стрюк Р. И., д.м.н., проф. (Москва)

Теплова Н. В., д.м.н., доцент (Москва)

Цыганкова О. В., д.м.н., проф. (г. Новосибирск)

Чесникова А. И., д.м.н., проф. (г. Ростов-на-Дону)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., doctor of medical sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RASci academician, Central
Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), professor,
Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, vice president of Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems of
Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University n.a.
I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci
corr. member, Central Research Institute of Dental and
Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*),
DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President of
Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor,
Russian National Research Medical University n.a.
N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian
Medical Academy for Continuing Professional Education
(Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm,
Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia
n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board 'Cardiology', 'Emergency Medicine' series

Emergency Medicine

Editor-in-Chief **Evdokimov E.A.**, DMSci (habil.), professor
Deputy editor **Butrov A.V.**, DMSci (habil.), professor
Science editor **Protsenko D.N.**, PhD Med, asst. professor

Aghajanian V.V., DMSci (habil.), professor, RANS corr. member

Bratishchev I.V., DMSci (habil.), professor

Vasil'kov V.G., DMSci (habil.), professor

Vetshayeva M.S., DMSci (habil.), professor

Vlasenko A.V., DMSci (habil.), professor

Gritsan A.I., DMSci (habil.), professor

Gulyaev A.A., DMSci (habil.), professor

Dreval O.N., DMSci (habil.), professor

Karpun N.A. DM Sci (habil.), associate professor,

Kryukov A.I., DMSci (habil.), professor

Kozlov I.A., DMSci (habil.), professor

Kondratyev A.N., DMSci (habil.), professor

Pasechnik I.N., DMSci (habil.), professor

Plavunov N.F., DMSci (habil.)

Radushkevich V.L., DMSci (habil.), professor

Roshal L.M., DMSci (habil.), professor

Rudenko M.V., PhD Med

Sviridov S.V., DMSci (habil.), professor

Tzarenko S.V., DMSci (habil.), professor

Cardiology

Averin E.E., DMSci (habil.), professor

Bubnova M.G., DMSci (habil.), professor

Vyorkin A.L., DMSci (habil.), professor

Vorobieva N.M., PhD Med

Gilyarevsky S.R., DMSci (habil.), professor

Zhernakova Yu.V., DMSci (habil.)

Lomakin N.V., DMSci (habil.), professor

Makarov L.M., DMSci (habil.), professor

Mikhin V.P., DMSci (habil.), professor

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor

Stryuk R.I., DMSci (habil.), professor

Teplova N.V., DMSci (habil.), associate professor

Tsygankova O.V., DMSci (habil.), professor

Chesnikova A.I., DMSci (habil.), professor

Исходный риск, временное окно и показания к отсроченным чрескожным коронарным вмешательствам, значение их в лечении инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

Г. А. Газарян, Г. А. Нефедова, Г. Г. Газарян, М. У. Кештова, Л. Г. Тюрина,
И. В. Захаров, С. Ю. Камбаров, К. А. Попугаев

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени
Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Цель работы: оценить значение отсроченных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в лечении ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[†]ST), исходного риска смерти (РС) в определении показаний к их применению, рамок временного окна для использования механической реперфузии при поздней госпитализации. Обследовано 2226 больных ИМ[†]ST, поступивших в институт за период 2008–2017 годов. Экстренная коронарография выполнена у 945 госпитализированных в первые 12 часов и у 834 – через 12–72 часа, ЧКВ применены у 784 и 619 соответственно. У всех больных определяли РС по TIMI, ангиографический успех – по кровотоку TIMI 3 в сопоставлении с ЭКГ-признаками реперфузии. Исходный РС в среднем составил 5,0 балла, или 12,5%, у больных с ЧКВ в первые 12, через 12–72 часа и без ЧКВ – 4,2–8,0%, 5,0–12,5% и 6,0–16,0%; с учетом возраста, до 65, 65–75 и старше 75 лет – 3,7 балла – 7,0%, 6,0–16,0% и 7,5–25,0%. Летальность у больных с ранними и отсроченными ЧКВ составила 5,2 и 4,2% соответственно, в их отсутствие – 15,6%; среди лиц до 65, 65–75 и старше 75 лет после ранних ЧКВ – 3,8, 4,9 и 10,8% соответственно; после отсроченных – 2,6, 5,8 и 8,2% соответственно; в их отсутствие – 8,4, 19,4 и 28% соответственно. За 10 лет количество первичных ЧКВ увеличилось с 39 до 78%. Соотношение ранних и отсроченных ЧКВ составило 56 и 44%. Из 195 умерших (67 и 128 с и без ЧКВ) трехсосудистое поражение имело место у 90%; площадь ИМ более 30% – у 83%; причина смерти в виде отека легких – у 84%. Представленные данные свидетельствуют о высокой практической значимости отсроченных ЧКВ при исходно высоком РС. Наиболее весомыми его составляющими являются возраст старше 75 лет и выраженные проявления острой сердечной недостаточности (ОСН). В отличие от ранних, отсроченные ЧКВ используются реже, исходный РС не учитывается, у лиц старше 75 лет от них воздерживаются. Сокращение летальности, пропорциональное исходному РС, свидетельствует о соизмеримости результатов ЧКВ и целесообразности их применения без возрастных ограничений. Использование первичных ЧКВ при поздней госпитализации по аналогии с ранними или выборочно при высоком РС позволит оптимизировать тактику лечения и максимально снизить летальность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИМ[†]ST; РС по TIMI; ЧКВ в первые 12 и 12–72 часа; ангиографический успех; ЭКГ признаки реперфузии; группы до 65, 65–75, старше 75 лет; летальность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Baseline risk, time window, and indications for delayed percutaneous coronary interventions, their significance in treatment of ST-segment elevation myocardial infarction

G. A. Gazaryan, G. A. Nefedova, G. G. Gazaryan, M. U. Keshtova, L. G. Tyurina,
I. V. Zakharov, S. Yu. Kambarov, K. A. Popugaev

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to estimate the significance of delayed percutaneous coronary interventions (PCIs) in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), to weigh the initial mortality risk (MR) while determining the indications for their use and the time window for the use of mechanical reperfusion in late hospital admission. Total 2226 patients admitted to the Institute with STEMI for the period 2008–2017 were studied. Emergency coronary angiography was performed in 945 admitted patients in the initial 12 hours and in 834 patients after 12–72 hours of STEMI onset; PCI was performed in 784 and 619 patients, respectively. In all patients, MR was scored by TIMI; angiographic success was assessed as TIMI 3 coronary flow and compared to ECG signs of reperfusion. The baseline MR score averaged 5 or 12.5%, being corresponded to score 4.2 or 8% in patients with PCI performed in the initial 12 hours, score 5 or 12.5% in those with PCI performed after 12–72 hours, and score 6 or 16% in patients without PCI; or with respect to the patient age, MR scored 3.7 or 7%, 6 or 16%, and 7.5 or 25%, for those under the age of 65 years, those from 65–75 years, and those over 75 years old, respectively. Mortality in patients with an early and delayed PCI was 5.2% and 4.2%, respectively, and 15.6% in patients without PCI; after patient distribution by age under 65, 65–75, and over 75 years old, the respective mortality rates were 3.8%, 4.9%, and 10.8% after an early PCI; 2.6%, 5.8%, and 8.2% after a delayed PCI; and 8.4%, 19.4%, and 28% among those without PCI. For 10 years, the number of primary PCIs had increased from 39% to 78%. The ratio of early to delayed PCI made 56% to 44%. Of 195 deaths (67 patients with PCI and 128 without PCI), 90% of patients had a three-vessel disease; 83% of patients had the MI area over 30%; and the cause of death in 84% was pulmonary edema. The presented data suggest a high practical significance of delayed PCI in patients with initially high MR, its most weighty components being the age over 75 years and severe manifestations of acute heart failure (AHF). Unlike early PCIs, the delayed PCIs are used less frequently, the initial MR is not taken into account, and they are abstained from in respect to people over 75 years of age. The reduction in mortality, proportional to the baseline MR, suggests their correlation to PCI results and the feasibility of PCI use without age restrictions. The use of primary PCIs in late hospital admissions, by analogy with early ones or selectively in high MR, will help to optimize the treatment tactics and minimize mortality.

KEYWORDS: STEMI; TIMI MR score; PCI in the initial 12 and 12–72 hours; angiographic success; ECG signs of reperfusion; age groups under 65 years old, 65–75 years, over 75 years old; mortality.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST), пришедшие на смену время-зависимой тромболитической терапии (ТЛТ), позволили расширить возможности применения реперфузионной терапии (РТ) за счет отсутствия ограничений, увеличения терапевтического окна и завершенности реперфузии [1]. На стыке веков появились работы, свидетельствующие об эффективности механической реперфузии, выполненной через 12–48 часов, в нашей практике – до 72 часов от начала острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. В западных странах изначально был избран курс на сокращение сроков применения ранних ЧКВ, выполняемых в первые 12 часов с минимизацией задержек с догоспитального этапа. Подобная тактика имеет распространение и в настоящее время. В Европе она позволила достичь 75% применения ранних ЧКВ уже к середине 2000-х годов [3]. В Вене это привело к снижению летальности до 8% [4]. Считается, что дальнейшее сокращение летальности упирается в феномен no-reflow – отсутствие миокардиальной реперфузии при финальном кровотоке, расцениваемом как TIMI 3 [5]. Значимость раннего применения ЧКВ и анализа танатогенеза в условиях РТ не вызывает сомнения, однако проблема состоит и в том, что немалая часть больных с исходно высоким риском смерти (РС) госпитализируется позднее первых 12 часов. Согласно европейским рекомендациям, ЧКВ за пределами этих сроков могут использоваться только при сохраняющихся признаках ишемии, нестабильной гемодинамике или жизнеугрожающих нарушениях ритма [6]. На практике отсроченные ЧКВ применяются значительно чаще, однако используются преимущественно по усмотрению рентгенохирургов широкого профиля.

Установлено, что исходный РС при ИМ $\uparrow$ ST варьирует в очень широких пределах [7]. Наиболее весомыми его предикторами являются возраст старше 75 лет и выраженные проявления острой сердечной недостаточности (ОСН). Высокий РС считают фактором, определяющим приоритетность больных к РТ. При поздней госпитализации он приобретает особую ценность, так как позволяет выявить больных, наиболее нуждающихся в РТ. Предпочтительность выборочных ЧКВ при исходно высоком РС в отсутствие возможности более раннего применения РТ была использована в НИИ СП имени Н. В. Склифосовского в начале 2000-х годов. В условиях реорганизованной кардиологической службы с рентгенэндоваскулярным подразделением, функционирующим в дневном режиме, различные виды ЧКВ выполнялись в том числе у больных из других лечебных учреждений, не располагающих высокими технологиями [2]. В настоящее время в институте накоплен большой клинический материал по применению первичных ЧКВ в ранние сроки и при поздней госпитализации в условиях рентгенохирургического отделения, функционирующего круглосуточно. Каково соотношение первичных ЧКВ при поступлении больных в первые 12 и последующие 12–72 часа, каковы исходный РС и летальность среди больных с ЧКВ и оставшихся без вмешательств, какова результативность вмешательств в разных возрастных группах, каковы особенности танатогенеза в условиях применения первичных ЧКВ и в отсутствии РТ – ряд вопросов, представляющих научно-практическое значение.

Исходя из вышеизложенного **целью работы** явилась оценка значения отсроченных вмешательств в лечении ИМ $\uparrow$ ST, высокого РС в определении показаний к их применению, рамок временного окна для использования механической реперфузии при поздней госпитализации.

Материал и методы

В исследование включены 2226 больных с ИМ $\uparrow$ ST без догоспитальной ТЛТ, поступивших в клинику неотложной кардиологии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского за период 2008–2017 годов. Возраст пациентов составил 28–91 год. Первичный передний, нижний, с вовлечением правого желудочка (ПЖ) и повторный ИМ были диагностированы у 804, 572, 107 и 743 больных соответственно. Экстренная коронарография выполнена у 945 из 1000 госпитализированных в первые 12 часов, ранние ЧКВ – у 786, время «дверь – баллон» – в пределах часа. При госпитализации через 12–72 часа коронарография применена еще у 834 больных из оставшихся 1226, задержка на госпитальном этапе составила от нескольких часов до суток, отсроченные ЧКВ выполнены у 619. У 821 больному ЧКВ не выполнялось из-за поздней госпитализации, организационных или технических причин в рентгенохирургической операционной, применялась консервативная терапия. Среди больных с первичными ЧКВ лица до 65, 65–75 и старше 75 лет составили 834, 283 и 288; без вмешательств – 439, 186 и 196 соответственно. У всех пациентов определяли РС по TIMI [7]. Ангиографический успех оценивали по достижению кровотока TIMI 3 в сопоставлении с ЭКГ-признаками реперфузии в виде редукции сегмента ST, превышающей 50% от максимальной элевации через час после ЧКВ. Показатели общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) определяли методом эхокардиографии. По данным аутопсии, у 67 умерших с РТ и 128 без вмешательств определяли состояние ИСА и других коронарных артерий (КА), площадь ИМ и непосредственную причину смерти.

Результаты и обсуждения

При количественной оценке исходного РС наиболее весомый предиктор – возраст старше 75 лет – имел место в 484 (22%) наблюдениях, 65–75 лет – в 476 (21,5%), ОСН – в 1084 (49%), ЧСС более 100 ударов в минуту – в 372 (17%) и АД меньше 100 мм рт. ст. – в 317 (14%) соответственно. Независимые предикторы в виде ИБС / гипертонии / сахарного диабета в анамнезе – присутствовали у подавляющего большинства больных, подъем сегмента ST в грудных отведениях – более чем у половины, несвоевременное применение ЧКВ или отсутствие РТ – у двух третей. Исходный РС в среднем составил 5,0 балла, или 12,5%, соотношение больных с высоким, средним и низким риском – 44, 34 и 22, соответственно. У авторов используемого нами метода количественной оценки РС по TIMI это соотношение было обратным, однако из исследования исключались больные с угрозой кардиогенного шока, большую часть составляли пациенты с нижним, а не передним ИМ. Тем не менее передний ИМ явился независимым предиктором РС, повторный и нижний с вовлечением ПЖ с наименьшей летальностью оказались упущенными.

Таблица 1

Частота предикторов РС по TIMI у больных с учетом локализации ИМ†ST

Предикторы риска	Передний ИМ, n = 804	Нижний ИМ, n = 572	Нижний с ПЖ, n = 107	Повторный ИМ, n = 743	p
Возраст: до 75 лет	152 (19%)	92 (16%)	21 (20%)	219 (29,5%)	0,000100
старше 65 лет	186 (23%)	103 (18%)	26 (24%)	161 (21,5%)	0,115000
АГ / СД / ИБС	666 (83%)	420 (73%)	100 (93%)	743 (100%)	0,000010
†ST V ₂₋₅ , БАНПГ	804 (100%)	–	–	433 (58%)	
Killip II–IV	443 (55%)	143 (25%)	10 (9%)	488 (66%)	0,000001
ЧСС выше 100 уд./мин	120 (15%)	61 (11%)	5 (5%)	186 (25%)	0,000001
САД менее 100 мм рт. ст.	89 (11%)	33 (6%)	101 (94%)	94 (13%)	0,000010
Вес менее 67 кг	80 (10%)	57 (10%)	10 (10%)	74 (10%)	0,998000
Без ЧКВ в первые 12 ч	493 (61%)	358 (63%)	56 (52%)	533 (72%)	0,000001

Примечание: p – достоверность различий между группами.

Таблица 2

Частота предикторов РС по TIMI у больных с ИМ†ST с учетом сроков применения первичных ЧКВ и без ЧКВ

Предикторы риска	ЧКВ в первые 12 ч, n = 786	ЧКВ через 12–72 ч, n = 619	Без ЧКВ, n = 821	p
Возраст: до 75 лет	165 (21%)	120 (19,5%)	199 (24%)	0,035000
старше 65 лет	163 (21%)	119 (19,5%)	194 (23,5%)	0,058000
АГ / СД / ИБС	661 (84%)	528 (85%)	750 (91%)	0,000010
†ST V ₂₋₅ , БАНПГ	444 (56%)	342 (55%)	457 (55%)	0,890000
Killip II–IV	370 (47%)	295 (47,5%)	419 (51%)	0,110000
ЧСС выше 100 уд./мин	110 (14%)	99 (16%)	163 (20%)	0,003000
САД менее 100 мм рт. ст.	102 (13%)	85 (14%)	130 (16%)	0,118000
Вес менее 67 кг	78 (10%)	61 (10%)	82 (10%)	0,986000
Без ЧКВ в первые 12 ч	–	129 (100%)	821 (100%)	0,000010

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с группой без ЧКВ.

Существенные различия в исходном РС были выявлены с учетом локализации первичного и повторного ИМ. Возраст старше 75 лет среди больных с различной локализацией первичного инфаркта не превышал 17%, при повторном – достигал 29%; проявления ОСН при переднем определялись значительно чаще, чем при нижнем; при инфаркте с вовлечением ПЖ уровень систолического АД ниже 100 мм рт. ст. присутствовал в подавляющем большинстве наблюдений, тогда как в других группах не превышал 13% (табл. 1). Исходный РС с учетом переднего, нижнего с ПЖ и повторного ИМ составил в среднем 5,0 балла или, 12,5%, 5,3–14,0% и 6,0–16,0%, при первичном нижнем – 3,0 балла, или 4,5%. В первых трех группах преобладали больные с высоким РС, тогда как у больных с первичным нижним ИМ – с низким. Эта закономерность была обнаружена нами еще в начале 2000-х годов и получила практическое применение в преимущественном использовании отсроченных ЧКВ у больных с передним ИМ и нижним с вовлечением ПЖ, что позволило значительно улучшить результаты лечения за счет сохранения сократительной функции ЛЖ, прерывания формирования аневризмы и снижения госпитальной летальности [8, 9].

Однако наибольшие различия в исходном РС были выявлены с учетом разных возрастных групп. Среди лиц младше 65, 65–75 и старше 75 лет они определялись не только весомостью возрастного фактора, но и учащением проявлений ОСН, в том числе с ЧСС более 100 ударов в минуту и АД менее 100 мм рт. ст., ассоциируемых с большей площадью инфаркта. С учетом среднего, пожилого и старческого возраста, исходный РС в среднем соответствовал 3,7 балла, или 7,0%, 6,0–16,0% и 7,5–25,0% соответственно. При этом соотношение больных с высоким, средним и низким риском среди лиц младше 65 лет составило 24, 37 и 39 соответственно, в возрасте 65–75 лет высокий и средний риск распределились поровну, среди лиц старше 75 лет они составили 90 и 10% соответственно. У большей

части больных старшей возрастной группы исходный РС достигал верхнего уровня шкалы. Обращает внимание, что, несмотря на различия в частоте ярких проявлений ОСН и других предикторов, исходный РС оставался пропорциональным весомости возрастного фактора, что свидетельствует о возможности использования соотношения разных возрастных групп для упрощенной оценки исходного РС.

При сопоставлении частоты предикторов исходного РС с учетом применения ЧКВ в первые 12 и через 12–72 часа различия касались только несвоевременного их выполнения (табл. 2). Исходный РС в среднем соответствовал 4,2 балла, или 8%, и 5,0–12,5%, с учетом индивидуальных показателей высокий, средний и низкий риск составил 31, 33, 36, 43, 40, 17% соответственно. Среди больных без вмешательств отсутствие РТ сочеталось с большей частотой лиц старше 75 лет и проявлений ОСН, исходный РС достигал 6 баллов, или 16%, соотношение высокого, среднего и низкого РС составило 56, 31 и 13% соответственно. Исходя из показателей РС в среднем и индивидуальных его значений использование первичных ЧКВ при госпитализации через 12–72 часа носило скорее спонтанный характер, чем выборочный, приоритетность больных к РТ не учитывалась.

По данным коронарографии, как и следовало ожидать, различия в состоянии ИСА определялись сроками от начала болевого синдрома. В первые 12 часов окклюзия и субокклюзия составили 76 и 16%; через 12–72 часа – 49

Таблица 3
Состояние ИСА и количество пораженных КА у больных ИМ[†]ST с учетом сроков применения ЧКВ и без РТ

	Ранние в первые 12 ч, n = 786	Отсроченные, 12–72 ч, n = 619	Без РТ в сроки до 72 ч, n = 374	p
ИСА				
75–89	8% (66)	15% (94)	11% (43)	0,02150
90–99	16% (123)	36% (221)	31% (17)	0,41780
100	76% (597)	49% (304)	58% (214)	
ИПКА	39% (302)	35% (219)	9% (35)	0,00001
МПКА-2	29% (230)	26% (162)	17% (62)	0,00001
МПКА-3	32% (254)	39% (238)	74% (277)	

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с больными без РТ.

Таблица 4
Летальность при различной тактике лечения с учетом локализации ИМ[†]ST

	Передний ИМ, n = 804	Нижний ИМ, n = 572	Нижний, с ПЖ, n = 107	Повторный ИМ, n = 743
Ранние ЧКВ	4,2% (13/311)	1,4% (3/214)	7,8% (4/51)	10,0% (21/210)
Отсроченные ЧКВ	4,8% (13/272)	1,3% (12/152)	6,3% (2/32)	5,5% (9/163)
Без РТ	17,6% (39/221)	11,2% (23/206)	25,0% (6/24)	16,2% (60/370)
p	0,000001 0,000010	0,000080 0,001000	0,093970 0,109940	0,051050 0,008210

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с больными без РТ.

Таблица 5
Летальность при различной тактике лечения ИМ[†]ST с учетом разных возрастных групп

	Младше 65 лет	65–75 лет	Старше 75 лет	p
Ранние ЧКВ	3,3% (15/456)	4,9% (8/164)	10,8% (18/166)	0,00044
Отсроченные ЧКВ	2,6% (10/378)	5,0% (6/119)	8,2% (10/122)	0,01409
Без РТ	8,4% (37/439)	19,4% (36/186)	28,0% (55/196)	0,00018
Достоверность p	0,00168 0,00070	0,00009 0,00076	0,00008 0,00004	

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с больными без РТ и с учетом возрастных групп.

и 36%, различия в количестве пораженных КА отсутствовали (табл. 3). Среди больных с коронарографией без последующих ЧКВ превалировало трехсосудистое поражение. Однако наиболее выраженные различия в соотношении одно-, двух- и трехсосудистого поражений были обнаружены с учетом разных возрастных групп. При первичном переднем ИМ[†]ST среди лиц младше 65 лет оно составило 64, 21 и 15%; в возрасте 65–75 лет – 29, 45 и 26%; старше 75 лет – 18, 40 и 42% соответственно. Эти данные свидетельствуют о большей частоте двух- и трехсосудистого поражения в старших возрастных группах, особенно среди лиц старше 75 лет. На наш взгляд, между предикторами РС прослеживается связь: в старших возрастных группах чаще присутствующее множественное поражение КА располагает к большей площади ИМ, которая, в свою очередь, обуславливает более частое развитие ОСН и других фатальных осложнений. По данным НИИ СП имени Н.В. Склифосовского, при одной и той же ИСА

площадь ИМ при множественном поражении больше, чем при изолированном, нередко она охватывает часть миокарда, ею не кровоснабжаемой [10].

При механическом восстановлении ИСА различий в достижении ангиографического успеха с учетом сроков применения выявлено не было. Кровоток TIMI 3 констатирован в 90% наблюдений, с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – в 95, 85 и 79% соответственно. ЭКГ-признаки реперфузии отмечались значительно реже. Через 1 час после ранних ЧКВ редукция сегмента ST, превышающая 50% максимальной элевации, выявлена в 47% наблюдений, с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – в 53, 44 и 10% соответственно. После отсроченных ЧКВ ускоренная и замедленная эволюция ЭКГ-изменений распределилась поровну. У больных с редукцией сегмента ST менее 50% после ранних ЧКВ и замедленной эволюцией ЭКГ после отсроченных процедур при пересмотре ангиограмм финальный кровоток, расцененный как нормальный, в большей части наблюдений оказался ослабленным. Эти различия могут быть связаны с завышенной оценкой эпикардального кровотока, определяемого визуально. С целью уточнения ангиографического успеха были разработаны дополнительные шкалы TIMI – MBG (Myocardial Blush Grade), TMPG (TIMI Myocardial Perfusion Grade) и TIMI frame count, отражающие степень достижения миокардального кровотока, но в связи с трудоемкостью метода они не получили распространения в клинической практике [11].

Достижение миокардальной реперфузии посредством механического восстановления ИСА, в том числе при госпитализации через 12–72 часа, сопровождалось улучшением сократительной функции ЛЖ, разрешением проявлений ОСН. При переднем инфаркте количество больных с ФВ ЛЖ менее 40% к выписке уменьшилось с 24 до 11%, с учетом среднего, пожилого и старческого возраста – с 23 до 7%; с 27 до 13% и с 29 до 17% соответственно. Частота локальных и обширных аневризм ЛЖ после ранних ЧКВ составляла 21 и 7%, после отсроченных процедур – 14 и 4% соответственно. У больных с повторным ИМ с ФВ ЛЖ менее 40% восстановление ИСА, в том числе при поздней госпитализации, предупреждало прогрессирование дисфункции ЛЖ.

Механическая реперфузия, независимо от сроков ее применения, предотвращала развитие фатальных осложнений. Летальность у больных с ранними ЧКВ составила 5,2%, с учетом переднего, нижнего, нижнего с вовлечением ПЖ и повторного ИМ – 4,2, 1,4, 7,8 и 10,0% соответственно; с ЧКВ при поздней госпитализации – 4,2%, с учетом вышеприведенных групп – 4,8, 1,3, 6,3 и 5,5% соответственно (табл. 4). Более значимые различия в показателях летальности, как и исходного РС, были выявлены в зависимости от возрастных групп. Среди лиц до 65, 65–75 и старше 75 лет летальность после ранних ЧКВ составила 3,8, 4,9 и 10,8% соответственно, при госпитализации через 12–72 часа – 2,6, 5,8 и 8,2% соответственно (табл. 5). На первый взгляд, более высокие показатели летальности среди лиц старше 75 лет свидетельствуют о менее предпочтительных результатах, однако при сопоставлении

с исходным РС снижение оказалось пропорциональным во всех возрастных группах. Эта закономерность прослеживалась независимо от сроков применения ЧКВ в первые 12 или 12–72 часа. На наш взгляд, снижение летальности, пропорциональное исходному РС в разных возрастных группах, указывает на равноценность результатов вмешательств и целесообразность их применения без возрастных ограничений. Различия в показателях летальности могут быть связаны с интрапроцедурными осложнениями, неразрешенными в ходе ЧКВ при тяжелом поражении КА, чаще присутствующем в старших возрастных группах.

За 10 лет из 1405 пациентов с первичными ЧКВ, в том числе при поздней госпитализации, умерло 67 (4,8%) больных, из них при переднем, нижнем, нижнем с вовлечением ПЖ и повторном ИМ – 26, 5, 6 и 30 соответственно; из поступивших в первые 12 часов – 41, через 12–72 часа – 26. Исходный РС составил в среднем 5,5 балла, или 14%. Среди больных без смертельного исхода риск составил в среднем – 4,5 балла – 10%, соотношение с высоким, средним и низким риском – 35, 36 и 29% соответственно. У 45 из 67 умерших вмешательство сопровождалось снижением уровня АД, нарастанием проявлений ОСН. Финальный кровоток ТІМІ 0–1, 2 и 3 был констатирован в 48, 12 и 7 случаях соответственно, ЭКГ-признаки реперфузии отсутствовали во всех наблюдениях. При пересмотре ангиограмм кровоток ТІМІ 3 оказался ослабленным и в семи наблюдениях, первоначально расцененных как нормальный. У 60 из 67 умерших имело место трехсосудистое поражение. Площадь ИМ, по данным аутопсии, меньше 30, 30–50 и больше 50% имела место в 3, 37 и 27 наблюдениях соответственно. В первые сутки после ЧКВ умерло 38 (57%) больных, из них в ангиографическом кабинете – 23. Наиболее частой причиной смерти являлся выраженный отек легких, значительно реже – наружный разрыв миокарда и кардиогенный шок в 82,0, 10,5 и 7,5% наблюдениях соответственно. Нарастание признаков ОСН со снижением уровня АД в ходе процедуры без достижения ангиографических признаков реперфузии подтверждает высокую вероятность интрапроцедурных осложнений, ассоциируемых с тяжелым поражением КА.

Из представленных данных следует, что применение отсроченных ЧКВ при госпитализации через 12–72 часа от начала ОКС↑ST предотвращает прогрессирование дисфункции ЛЖ, прерывает формирование аневризмы, сокращает летальность по сравнению с исходным РС во всех возрастных группах. Однако, в отличие от ранних ЧКВ, выполняемых без ограничений, отсроченные процедуры используются значительно реже, приоритетность больных к РТ не учитывается, задержка на госпитальном этапе достигает 24 часа. На наш взгляд, выборочное применение отсроченных ЧКВ при исходно высоком РС могло бы существенно улучшить результаты лечения – повысить эффективность и снизить летальность во всех возрастных группах. Тяжелое многососудистое поражение КА, чаще присутствующее среди лиц старше 75 лет, увеличивает риск интрапроцедурных осложнений, однако отсутствие механической реперфузии является дополнительным фактором, повышающим РС.

У больных без РТ наиболее весомые предикторы РС часто носили сочетанный характер: возраст 65–70 и старше 75 лет составили 24 и 23% соответственно, ОСН, ЧСС более 100 ударов в минуту и АД менее 100 мм рт. ст. – 54, 22 и 14% соответственно (табл. 2). У значительной части индивидуальные показатели РС достигали верхнего уровня шкалы. В отсутствии РТ эволюция ЭКГ-изменений носила замедленный или застывший характер. Во всех возрастных группах превалировало множественное поражение КА. Больные с ФВ менее 40% составили 66%, частота локальных и обширных аневризм ЛЖ при переднем ИМ достигала 30 и 27% соответственно.

Ярким свидетельством низкой эффективности консервативного лечения является госпитальная летальность. В отсутствие ЧКВ она соответствовала исходному РС, составив в среднем 15,6%, с учетом переднего, нижнего, нижнего с ПЖ и повторного ИМ – 17,6, 11,2, 25,0 и 16,2% соответственно (табл. 4). Наиболее выраженные различия в показателях летальности, как и исходного РС, определялись с учетом разных возрастных групп. Среди лиц младше 65, 65–75 и старше 75 лет она достигала 8,4, 19,4 и 28,0% соответственно (табл. 5). Выявленные различия в показателях летальности могут быть связаны с чаще присутствующим в старших возрастных группах множественным поражением КА, обуславливающим при проксимальной окклюзии большую площадь ИМ с развитием фатальных осложнений.

За десять лет на консервативном лечении умерло 128 человек: при переднем, нижнем, нижнем с ПЖ и повторным – 39, 23, 6 и 60 соответственно; с учетом госпитализированных в первые 6 часов – 56 (44%), из них в течение первого часа – 27, из поступивших в последующие 6–12 часов – 18 (14%), через 12–24 и 24–72 часа – еще 25 (19%) и 29 (23%) соответственно, среди госпитализированных позднее первых 6 часов смертельные исходы чаще имели место в интервале от нескольких часов до нескольких суток. Соотношение умерших в возрасте до 65, 65–75 и старше 75 лет составило 37, 36 и 55 соответственно, оно существенно менялось с учетом сроков поступления от начала болевого синдрома: в первые 6 часов чаще присутствовали лица младше 65 лет, соотношение составило 24, 15 и 17; в более поздние сроки – старше 75 лет – соотношение 13, 21 и 38 соответственно. Смерть в течение первого часа после госпитализации с учетом возраста до 65, 65–75 и старше 75 лет составила 20 (54%), 6 (17%) и 8 (15%) случаев соответственно. В подавляющем большинстве наблюдений исходный РС в среднем соответствовал верхнему уровню шкалы, превышая 8 баллов, или 36%, тогда как среди выживших без ЧКВ составил 5 баллов – 12,5%.

Складывается убеждение, что исходя из индивидуальных особенностей на момент госпитализации тактика лечения ИМ↑ST может подвергаться существенным изменениям. Некоторые авторы предлагают выделять больных высокого риска, ассоциируя их с накоплением сопутствующих заболеваний и инфаркты высокого риска с большой площадью и осложненным течением. На наш взгляд, количественная оценка РС, учитывающая

Таблица 6
Исходный РС и летальность при ИМ[†]ST с учетом возраста больных старше и младше 75 лет

	Исходный РС	Летальность ЧКВ (+)	Летальность ЧКВ (-)
Передний ИМ			
Старше 75 лет	25,0%	10,6%	35,4%
Младше 75 лет	12,5%	3,1%	12,7%
Достоверность			
Повторный ИМ			
Старше 75 лет	25,0%	11,6%	25,0%
Младше 75 лет	12,5%	6,5%	12,5%
Достоверность			

Примечание: р – достоверность различий между группами.

весомость независимых предикторов комплексно, создает более полное представление о клиническом состоянии и вероятности неблагоприятного исхода, что при поздней госпитализации приобретает решающее значение в выборе оптимальной тактики лечения и определении показаний к отсроченной реперфузии. По данным аутопсии, почти у всех умерших имела место острая проксимальная окклюзия одной из основных КА при трехсосудистом поражении. Площадь поражения до 30 % была отмечена только в 31 (24 %) наблюдении, 30–50 % и больше 50 % – 54 (42 %) и 43 (34 %) соответственно, в большинстве случаев площадь поражения превышала зону, васкуляризируемую ИСА. Наиболее частой причиной смерти являлся нарастающий отек легких, реже – кардиогенный шок и наружный разрыв миокарда: в 80, 10 и 10 % соответственно. Сахарный диабет 2 типа в виде сочетанного заболевания был отмечен в 20 % наблюдений, декомпенсированный порок сердца, инсульт и злокачественные новообразования – в единичных. На наш взгляд, при ИМ[†]ST прогностическая неблагоприятная значимость возраста определяется не столько сопутствующими заболеваниями, приобретающими характер сочетанных, как прогрессированием основного – атеросклероза коронарных артерий.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в основе танатогенеза лежит обширная площадь инфаркта, обусловленная проксимальной окклюзией ИСА при трехсосудистом поражении, сопровождаемая развитием фатальных осложнений, чаще в виде выраженного отека легких. Высокая летальность в первые 6 часов, а в возрасте до 65 лет и в течение первого часа подтверждает необходимость безотлагательного применения ранних вмешательств. Летальность, сохраняющаяся через 12–72 часа преимущественно среди лиц старше 75 лет, подчеркивает целесообразность приоритетного использования отсроченных ЧКВ при исходно высоком РС без возрастных ограничений. Существующая практика применения отсроченных ЧКВ вне связи с высокими РС требует коррекции. В представленных наблюдениях смертельный исход могло предотвратить только экстренное восстановление ИСА, в том числе при поздней госпитализации. Известно, что механическая реперфузия даже при кардиогенном шоке позволяет снизить летальность в два раза.

За период с 2008 по 2017 год количество ЧКВ выросло с 39–63 % в 2008–2009 годах до 77–78 % – в 2016–2017. Значительно повысилось и количество процедур среди лиц старше 75 лет – с 3 до 32 %. Хотя ЧКВ в первые 12 часов выполнялись значительно чаще, чем через 12–72 часа, тем не менее соотношение их в среднем составило 56 и 44 %. Применение отсроченных процедур позволило увеличить количество выполненных ЧКВ до 75 % от числа госпитализированных. Вместе с тем, несмотря на увеличение количества выполненных вмешательств, госпитальная летальность в 2017 году повысилась до 10,5 %. На наш взгляд, объяснение этому парадоксу кроется в трехкратном увеличении госпитализированных старше 75 лет. Количество их при повторном ИМ возросло с 16 % в 2008–2011 годах до 49 % в 2015–2017. Исходный РС в этой возрастной группе составил 25,0 %, летальность при ЧКВ и в их отсутствии – 11,6 и 25,0 %, тогда как у пациентов младше 75 лет эти показатели были в 2 раза ниже: 12,5, 6,5 и 12,5 % соответственно (табл. 6). Аналогичные различия были выявлены и при первичном ИМ. При передней его локализации среди лиц старше 75 лет летальность при ЧКВ и в их отсутствии составила 10,6 и 35,4 %, среди лиц младше 75 лет – 3,1 и 12,7 % соответственно. Различия сохранялись и с учетом возраста 75–65 и младше 65 лет. В этих группах показатели составили 4,3, 19,1, 2,6, 10,3 % соответственно [12]. На наш взгляд, при ИМ[†]ST оценка госпитальной летальности без учета исходного РС, строго зависящего от весо-мости возрастного фактора, представляется не совсем корректной. Увеличение числа госпитализированных старше 75 лет влечет за собой повышение летальности даже при возросшем количестве выполненных ЧКВ. Госпитальная летальность в сопоставлении с исходным РС или возрастом старше и младше 75 лет может быть использована для сравнительной оценки эффективности лечения ИМ[†]ST как в разные периоды времени в условиях одной клиники, так и в один и тот же период в разных клиниках [13].

Представленные данные свидетельствуют о высокой практической значимости отсроченных ЧКВ при исходно высоком РС. Наиболее весомыми его составляющими являются возраст старше 75 лет и выраженные проявления ОСН, ассоциируемые с большой площадью инфаркта. Использование ЧКВ при поздней госпитализации, более характерной для старших возрастных групп, позволяет сохранить сократительную функцию жизнеспособного миокарда, прервать формирование аневризмы ЛЖ, сократить госпитальную летальность. Однако, в отличие от ранних ЧКВ, отсроченные процедуры используются реже, исходный РС, определяющий приоритетность к РТ, не учитывается, дополнительная задержка достигает 24 часов, среди лиц старше 75 лет от их применения воздерживаются. Тяжелое трехсосудистое поражение КА, чаще присутствующее у этой категории больных, снижает вероятность успеха вмешательств, отсутствие же РТ является дополнительным фактором, повышающим РС. Сокращение летальности пропорциональное исходному РС, строго зависящему от возрастного фактора,

свидетельствует о соразмерности результатов ЧКВ и целесообразности их применения без возрастных ограничений. Сравнительная оценка эффективности лечения ИМ $\uparrow$ ST требует сопоставления госпитальной летальности с соотношением разных возрастных групп. Увеличение числа госпитализированных старше 75 лет влечет за собой повышение летальности, более выраженное в отсутствии механической реперфузии, в том числе отсроченной.

В основе танатогенеза при ИМ $\uparrow$ ST лежит большая площадь поражения с развитием фатальных осложнений, обусловленная проксимальной окклюзией ИСА при трехсосудистом поражении. В условиях применения первичных ЧКВ особую роль приобретают интрапроцедурные осложнения, неразрешенные в ходе вмешательства. Отсутствие ЭКГ-признаков реперфузии ассоциируется с недостижением кровотока TIMI 3. Высокая летальность в первые часы подтверждает необходимость безотлагательного применения ранних ЧКВ. Летальность, сохраняющаяся при госпитализации через 12–72 часа, преимущественно среди лиц старше 75 лет, подчеркивает целесообразность приоритетного использования отсроченных ЧКВ без возрастных ограничений. Применение первичных ЧКВ при позднем поступлении по аналогии с ранними процедурами или выборочно при высоком РС позволит оптимизировать тактику лечения ИМ $\uparrow$ ST и максимально снизить летальность во всех возрастных группах.

Список литературы / References

- Janda S. P., Tan N. Thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarctions at Chilliwack General Hospital. *Can J Cardiol*. 2009; 25 (11): e382–e384. PMID: 19898701. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70165-5](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70165-5)
- Хубутия М. Ш., Газарян Г. А., Захаров И. В. Реперфузионная терапия в остром периоде инфаркта миокарда. Москва; 2010: 134–160. Khubutia M. Sh., Gazaryan G. A., Zakharov I. V. Reperfusion therapy in the acute period of myocardial infarction. Moscow; 2010: 134–160.
- Geraely B., Nematipour E., Amirzadegan A. et al. One-Month Clinical Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention at a High-volume Cardiac Tertiary Center: Routine Hours Versus Off-hours. *Crit Pathw Cardiol*. 2020; 19 (1): 33–36. PMID: 31478947. <https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000195>
- Jäger B., Farhan S., Kalla K. et al. One-year mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the Vienna STEMI registry. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127 (13–14): 535–542. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0827-2>
- Buono A., Gori T. No-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Relieve pressure from the procedure and focus attention to the patient. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 24: 100417. PMID: 31508482. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100417>
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 2: 119–177. PMID: 28886621. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Morrow D., Antman E., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous tPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000; 102 (17): 2031–2037. PMID: 11044416. <https://doi.org/10.1161/circ.102.17.2031>
- Газарян Г. А., Захаров И. В. Чрескожные коронарные вмешательства у больных с острым коронарным синдромом. Российский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 8–10. Ghazaryan G. A., Zakharov I. V. Percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome. *Russian Medical Journal*. 2005. No. 3. P. 8–10.
- Газарян Г. А., Захаров И. В., Чепкий Д. А., Бибкова Н. М., Диагностика и лечение инфаркта миокарда правого желудочка. Клиническая медицина. 2007. № 6. С. 67–70. Gazaryan G. A., Zakharov I. V., Chepkiy D. A., Bibkova N. M., Diagnosis and treatment of right ventricular myocardial infarction. *Clinical Medicine*. 2007. No. 6. Pp. 67–70.
- Нефедова Г. А., Галанкина И. Е. Особенности танатогенеза и обширности инфаркта миокарда в зависимости от распространенности атеросклеротического стенозирования коронарных артерий. Архив патологии. 2004. № 4. С. 17–20. Nefedova G. A., Galankina I. E. Features of thanatogenesis and the extent of myocardial infarction depending on the prevalence of atherosclerotic stenosis of the coronary arteries. *Pathology Archive*. 2004. No. 4. Pp. 17–20.
- Henriques J. P., Zijlstra F., van 't Hof A. W. et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003; 107 (16): 2115–2119. PMID: 12695301. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000065221.06430.ed>
- Газарян Г. А., Тюрина Л. Г., Нефедова Г. А. и др. Оптимизация тактики лечения инфаркта миокарда сегмента ST в грудных отведениях. Российский медицинский журнал. 2021; (4): 339–347. Ghazaryan G. A., Tyurina L. G., Nefedova G. A. and others. Optimization of treatment tactics for ST segment myocardial infarction in precordial leads. *Russian medical journal*. 2021; (4): 339–347.
- Газарян Г. А., Жижина М. Н., Копытко Я. В. и др. Критерии сравнительной оценки эффективности лечения повторного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Медицинский алфавит. 2022; 30 (4): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-7-11> Gazaryan G. A., Zhizhina M. N., Kopytko Y. V. and others. Criteria for comparative assessment of the effectiveness of treatment of recurrent myocardial infarction with ST segment elevation. *Medical Alphabet*. 2022; 30 (4): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-7-11>

Статья поступила / Received 09.06.23

Получена после рецензирования / Revised 20.07.23

Принята к публикации / Accepted 10.08.23

Сведения об авторах

Газарян Георгий Арташесович, д.м.н., проф., зав. научным отделением неотложной кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики, E-mail: gigns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5090-6212

Нефедова Галина Александровна, к.м.н., в.н.с. отдела патологической анатомии. ORCID: 0000-0002-8452-8499

Газарян Георгий Георгиевич, к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-8431-7333

Кештова Марианна Умаровна, врач-кардиолог кардиологического отделения, в том числе для больных с инфарктом миокарда. ORCID: 0009-0005-8410-1216

Тюрина Ляля Георгиевна, врач отделения ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-9941-8885

Захаров Игорь Валерьевич, к.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-3946-6153

Камбаров Сергей Юрьевич, д.м.н., зав. научным отделением неотложной коронарной хирургии. ORCID: 0000-0003-3283-0562

Попугаев Константин Александрович, д.м.н., проф. РАН, зам. директора, рук. регионального сосудистого центра. ORCID: 0000-0003-1945-323X

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Газарян Георгий Арташесович. E-mail: gigns@mail.ru

About authors

Gazaryan Georgy A., DM Sci (habil.), professor, head of Scientific Dept of Urgent Cardiology with Non-Invasive Functional Diagnostic Techniques. E-mail: gigns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5090-6212

Nefedova Galina A., PhD Med, leading researcher at Pathological Anatomy Dept. ORCID: 0000-0002-8452-8499

Gazaryan Georgy G., PhD Med, researcher at Dept of Urgent Cardiology with Non-Invasive Functional Diagnostic Techniques. ORCID: 0000-0002-8431-7333

Keshtova Marianna U., cardiologist at Cardiology Dept, including for Patients with Myocardial Infarction. ORCID: 0009-0005-8410-1216

Tyurina Lyalya G., physician at Ultrasound Diagnosis Dept. ORCID: 0000-0001-9941-8885

Zakharov Igor V., PhD Med, leading researcher at Dept of Urgent Cardiology with Non-Invasive Functional Diagnostic Techniques. ORCID: 0000-0002-3946-6153

Kambarov Sergey Yu., DM Sci (habil.), head of Scientific Dept for Urgent Coronary Surgery. ORCID: 0000-0003-3283-0562

Popugaev Konstantin A., DM Sci (habil.), professor of Russian Academy of Sciences, deputy director, head of Regional Vascular Centre. ORCID: 0000-0003-1945-323X

Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Gazaryan Georgy G. E-mail: gigns@mail.ru

Для цитирования: Газарян Г. А., Нефедова Г. А., Газарян Г. Г., Кештова М. У., Тюрина Л. Г., Захаров И. В., Камбаров С. Ю., Попугаев К. А. Исходный риск, временное окно и показание к отсроченным чрескожным коронарным вмешательствам, значение их в лечении инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Медицинский алфавит. 2023; (25): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-7-13>

For citation: Gazaryan G. A., Nefedova G. A., Gazaryan G. G., Keshtova M. U., Tyurina L. G., Zakharov I. V., Kambarov S. Yu., Popugaev K. A. Baseline risk, time window, and indications for delayed percutaneous coronary interventions, their significance in treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Medical alphabet*. 2023; (25): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-7-13>

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против

А. Г. Комарова¹, Н. Л. Ляхова¹, С. Д. Кованцев¹, Е. А. Нарышкина¹, Д. В. Слепухова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий, как и хроническая почечная недостаточность, являются распространенными состояниями среди населения, имеющие схожие факторы риска. Оба заболевания являются независимыми факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Существуют неопровержимые доказательства, подтверждающие преимущества антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в общей популяции, однако у пациентов с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью возможность применения антикоагулянтов может быть ограничена. Ряд исследований показали противоречивые результаты, и данная тема представляет интерес для дальнейшего обсуждения и всестороннего анализа существующей проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, инсульт.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Arguments for or against

A. G. Komarova¹, N. L. Lyakhova¹, S. D. Covantsev¹, E. A. Naryshkina¹, D. V. Slepukhova²

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Atrial fibrillation and chronic renal failure are common diseases in the population with similar risk factors. Both conditions are independent risk factors for the development of thromboembolic complications. There is compelling evidence to support the benefits of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in the general population, but in patients with advanced chronic renal failure, the use of anticoagulants may be limited. A number of studies have shown conflicting results, and this topic is of interest for further discussion and a comprehensive analysis of the existing data.

KEY WORDS: chronic kidney disease, atrial fibrillation, thromboembolism, stroke.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), а также хроническая почечная недостаточность являются весьма распространенными состояниями среди населения, имеющими схожие факторы риска, такие как артериальная гипертензия, возраст, сахарный диабет. Распространенность диагностированной фибрилляции предсердий у взрослого населения составляет от 1,5 % среди лиц моложе 55 лет и достигает 9,0 % у лиц старше 80 лет [1]. С учетом все увеличивающейся продолжительности жизни закономерно ожидается и рост распространенности МА. Хроническая болезнь почек (ХБП) также широко распространена и связана с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. У пациентов с ХБП частота встречаемости ФП существенно выше и достигает 48–50 % [2]. При сочетании фибрилляции предсердий и хронической почечной недостаточности существенно увеличивается риск развития системной эмболии и инсульта [3]. ХБП и альбуминурия являются независимыми факторами

риска тромбоза [4]. Существуют неопровержимые доказательства, подтверждающие преимущества антикоагулянтной терапии при ФП в общей популяции, однако у пациентов с прогрессирующей ХПН возможность применения антикоагулянтов может быть ограничена [5]. Гипоальбуминемия и почечная недостаточность являются прогностически неблагоприятными факторами риска кровотечения [6], а при терминальной стадии почечной недостаточности у каждого седьмого пациента на диализе в течение 3 лет после его начала возникает массивное кровотечение [7]. Согласно современным представлениям о профилактике эмболических осложнений, всем пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов – апи-сабана, дабигатрана или ривароксабана [8], имеющих доказанные преимущества перед антагонистами витамина К. Варфарин является эффективным лекарственным

препаратом, снижающим риск инсульта, однако его применение ограничено узким терапевтическим диапазоном, взаимодействием лекарственных средств и пищевых продуктов, необходимостью лабораторного контроля и риском кровотечения [9].

В больших рандомизированных исследованиях проводились сравнения эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП. У пациентов с хронической болезнью почек необходима коррекция дозы ПОАК в зависимости от клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта – Голта [10], однако по-прежнему сложной остается задача назначения антикоагулянтов у пациентов с прогрессирующей ХБП, когда увеличивается риск как ишемического инсульта, так и кровоизлияния по мере снижения функции почек [5]. Наблюдательные когортные исследования показали противоречивые результаты и представляют интерес для дальнейшего обсуждения и всестороннего анализа существующей проблемы.

Патогенез ФП у пациентов с ХБП через активирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – это один из сигнальных путей, отвечающих за регуляцию артериального давления (рис. 1). Активация РААС способствует развитию ФП с помощью различных механизмов, таких как электролитный дисбаланс, задержка жидкости в организме, оксидативный стресс, увеличение провоспалительных цитокинов и другие [11]. Выделить единый механизм возникновения ФП у пациентов с ХБП не представляется возможным ввиду множества факторов, влияющих на его развитие. Активация РААС способствует задержке натрия и воды в организме, что ведет к увеличению объема циркулирующей крови, а за счет этого – и нагрузке на предсердия [12]. Увеличение системного давления повышает давление в левом желудочке, конечное диастолическое давление в левом желудочке и, как следствие, влияет на давление в левом предсердии. Дилатация предсердий приводит к электрофизиологическому изменению натриевых каналов за счет растяжения миоцитов [13]. Феномен электрического ремоделирования приводит к укороченному рефрактерному периоду миоцитов, а при длительной активации РААС – к увеличению плотности AT₂-рецепторов, воспалению и фиброзу [14]. Таким образом, существует предположение, что ФП является следствием ремоделирования структуры и функции предсердий.

Активация РААС приводит к повышенной циркуляции альдостерона. Клетки миокарда и эндокарда имеют на поверхности рецепторы к минералокортикоидам. Эксперименты на крысах продемонстрировали повышенную выработку коллагена фибробластами, локализованными в мышечной ткани сердца при искусственном гиперальдостеронизме [15]. Инфузия альдостерона совместно с повышенным содержанием соли в диете приводит к повышенной аккумуляции

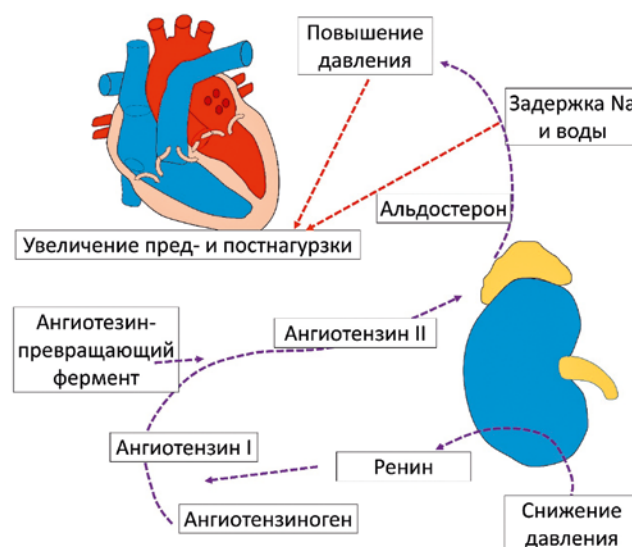


Рисунок 1. РААС и ее роль в развитии ФП.

коллагена в межмышечном и периваскулярном пространстве, также способствуя формированию фиброза сердца. Использование спиронолактона у данной категории крыс продемонстрировало защитный (антифиброзный) эффект на сердце и пониженную аккумуляцию коллагена в аорте [15]. Таким образом, использование спиронолактона или его аналогов способствует профилактике фибротических изменений в миокарде. Повышенная концентрация альдостерона также увеличивает длительность прохождения импульса по предсердиям при неизменной электрической активности желудочков в эксперименте на крысах [15]. Наблюдения за пациентами с первичным гиперальдостеронизмом (синдромом Конна) показывают, что у данной категории пациентов в 2 раза чаще встречается гипертрофия миокарда левого желудочка, в 1,9 раза чаще – ишемическая болезнь сердца и в 5 раз чаще – ФП по сравнению с пациентами с первичной гипертензией [16, 17]. Ряд исследований указывают, что у пациентов с гиперальдостеронизмом в 5 раз чаще встречается инфаркт миокарда и в 2,58 раза – инсульт [16, 17].

Водно-электролитные изменения при ХБП, способствующие ФП

В организме человека присутствует много электролитов, однако в этой обзорной статье освещаются только патофизиологические аспекты основных электролитов, таких как кальций, хлор, магний, фосфор, калий и натрий и их роль в развитии ФП у пациентов с ХБП (табл. 1) [18].

Терминальная стадия ХБП сопровождается нарушением выделительной функции, невозможностью элиминации продуктов жизнедеятельности клеток. Повышение в крови мочевины и креатинина сопровождается нарушением микрососудистого русла, провоспалительными изменениями, оксидативным стрессом и фиброзом миокарда [19]. Появление уремической кардиомиопатии сопровождается развитием аритмий, сердечной недостаточностью и внезапной смертью [20].

Таблица 1
Роль электролитных нарушений в развитии ФП

Электролит	Изменения при ХБП	Роль
Натрий	Повышение	Различные клинические нарушения со стороны сердца связаны с повышением внутриклеточной концентрации натрия в миоцитах. Повышение концентрации натрия способствует увеличению частоты возникновения сердечных аритмий
Хлор	Повышение	Каналы хлора регулируют на клеточную дифференцировку, эндотелиальный тубулогенез, функцию митохондрий, апоптоз, отложение коллагена и воспалением. Модулируя функцию митохондрий, хлорные каналы играют важную роль в кардиопротекции от ишемически-реперфузионного повреждения и функции сердца. У пациентов с ФП отмечается гиперэкспрессия каналов хлора
Калий	Повышение	Изменения концентрации калия в крови приводят к инициации реэнтри, увеличению эктопических сокращений, аномальной возбудимости клеток миокарда. Процесс реполяризации потенциала действия сердца контролируется калиевыми каналами, мембранным потенциалом, рефрактерностью миокарда, которая также определяется функциями калиевых каналов. Как потеря, так и усиление функции калиевых каналов могут привести к аритмии
Кальций	Снижение	Развитие ФП сопряжено с высокой скоростью активации предсердий, которая вызвана электрическим ремоделированием. Это ремоделирование заключается в усилении регуляции натрий-кальциевого обменника, уменьшении переходных процессов Ca^{2+} и уменьшении тока Ca^{2+} по каналам L-типа, изменении функции саркоплазматического ретикулума. Данные процессы приводят к увеличению спонтанных волн Ca^{2+} , фокальной электрической активности предсердий из-за гиперактивности каналов
Магний	Снижение	Низкое содержание магния в крови приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, включая предсердные и желудочковые аритмии. До 50% пациентов с ФП имеют низкое содержание магния в крови

Другим важным звеном патогенеза ФП при ХБП является задержка жидкости. Гипергидратация приводит к ригидности сосудистой стенки, повышению систолического давления, способствуя прогрессированию имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с гипергидратацией выше 15 % (соответствует примерно 2,5 л жидкости) в 6,8 раза выше вероятность развития ФП [21].

Окислительный стресс и провоспалительные изменения и их влияние на ФП

Высокоактивные молекулы кислорода способны повреждать различные структуры и функциональные пути в клетках. Как следствие, присутствие воспалительных клеток стимулируется повреждением ткани, окислительным стрессом, создавая цикл хронического повреждения, который трудно разорвать. Окислительный стресс способствует клеточной дистрофии, лизису, а также воспалению и фиброзу ткани. Хроническое воспаление сопряжено с повышенной экспрессией и циркуляцией цитокинов, таких как TGF- β 1, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 и других (табл. 2) [22]. Повышение провоспалительных

маркеров способствует фиброзу, электрическому ремоделированию и в итоге – изменению функциональной активности предсердий в сторону проаритмогенной активности (табл. 2) [22].

Влияние ФП на функцию почек

ФП и ХБП имеют схожие факторы риска, на первый план из которых выходят возраст и коморбидный фон. Наиболее часто ФП рассматривается в контексте заболеваний почек, однако существует и обратная взаимосвязь. Существует предположение, что ФП способствует микротромбозам, воспалению сосудистой стенки, нарушению ее функции, что в совокупности приводит к микрососудистой эндотелиальной дисфункции [31]. В исследовании сравнивались 6731 пациент с ХБП и ФП и 13462 пациента без ФП. У пациентов с ФП отмечалось более значимое снижение функции почек и коррелировало со шкалой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [32]. Количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ассоциировалось с более низкой клубочковой фильтрацией и более высокой скоростью ее падения за время наблюдения пациентов [33].

Таблица 2
Роль провоспалительных маркеров в развитии ФП

Маркер	Функция	Роль в ФП	Ссылка
CRP	Неспецифический маркер воспаления	Увеличивает проаритмогенную активность предсердий	[23, 24]
TNF- α	Провоспалительный маркер	Увеличение TNF- α коррелирует с риском развития ФП	[25, 26]
TGF- β 1	Маркер воспаления и фиброза	Способствует фиброзу предсердий	[22]
IL-1	Регулирует воспалительный ответ	Влияет на ФП-индуцированную перегрузкой предсердий	[27]
IL-2	Регулирует воспалительный ответ	Вызывает атеросклероз и электрическое ремоделирование предсердий	[28]
IL-6	Стимулирует воспалительный ответ	Увеличивает частоту встречаемости ФП	[26]
IL-8	Способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления	Увеличивает длительность ФП способствуя переходу пароксизмальной формы в постоянную	[29]
IL-18	Провоспалительный цитокин	Способствует повторным эпизодам ФП	[30]

Антикоагулянтная терапия при ФП и ХБП

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, с целью улучшения комбинированных конечных точек (инсульт, серьезное кровотечение, госпитализация, сердечно-сосудистая смерть и пр.) в лечении пациентов с ФП интегрирован подход ABC, где А – антикоагуляция (Anticoagulation / Avoid stroke), В – эффективный контроль симптомов (Better symptom management), С – сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания (Cardiovascular and Comorbidity optimization) [8].

ФП является важным фактором риска ишемического инсульта и приводит к пятикратному его увеличению и двукратному увеличению смертности [34]. Общие факторы риска инсульта интегрированы в шкалу CHA₂DS₂-VASc, которую рекомендовано использовать для оценки риска тромбоэмболических осложнений [10]. Для оценки риска кровотечений в текущих клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) рекомендовано использовать шкалу HAS-BLED и учитывать модифицированные и немодифицированные факторы риска [8, 10]. Примечательно, что шкала HAS-BLED учитывает наличие почечной или печеночной дисфункции [35], в то время как шкала CHA₂DS₂-VASc учитывает возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, перенесенного инсульта в анамнезе и сосудистых заболеваний, но не оценивает функцию почек. Данный фактор, как и другие (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, курение), не учитываемые в шкале CHA₂DS₂-VASc имеют определенную прогностическую ценность [36].

С целью профилактики ТЭО пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 рекомендован прием оральных антикоагулянтов [8, 10].

Для всех пациентов с мерцательной аритмией рекомендован подсчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта – Голта для определения функции почек и корректного подбора антикоагулянта [10].

Одним из первых оральных антикоагулянтов для применения у пациентов с фибрилляцией предсердий был варфарин. Варфарин является антагонистом

витамина К, пероральным антикоагулянтом (ОАК), обычно назначаемым для профилактики инсульта, венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и механическими клапанами сердца [37]. Интересна история создания варфарина. Изучение и применение этого препарата начинается с 20-х годов прошлого столетия, когда F. M. Sckofield выявил связь возникновения геморрагического диатеза у крупного рогатого скота с употреблением перегнившего клевера. Спустя еще десятилетие из заплесневелого сена было выделено 6 мг дикумарина (дикумарола), обладающего антисвертывающей активностью. В 1948 году Карлом Линком из вещества дикумарол был синтезирован варфарин для использования в качестве крысиного яда и лишь в 1954 году препарат был допущен к использованию в клинической практике. Свое название варфарин получил от аббревиатуры Исследовательского фонда выпускников Висконсина (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation), а окончание «-арин» указывает на родство с кумарином [38].

В последующие годы варфарин широко применялся в клинической практике и зарекомендовал себя как высокоэффективный лекарственный препарат [39]. Однако в процессе применения варфарина накопленный опыт позволил выделить и недостатки данного лекарственного средства, связанные с необходимостью постоянного лабораторного контроля, лекарственными и пищевыми взаимодействиями, ослабляющими или, наоборот, усиливающими действие препарата, узкое терапевтическое окно. Все эти факторы негативно сказывались на эффектах от проводимого лечения и снижали приверженность пациентов к проводимой терапии. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали негативное влияние варфарина и на функцию почек, проявлявшееся как ремоделированием почечных сосудов и их кальцификацией [40], так и развитием острого почечного повреждения и нефропатии [41], возникающей вследствие микрокровоизлияний в почечные клубочки, приводящих к обтурации канальцев эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами [42].

В последующие годы четыре лекарственных препарата, не относящихся к антагонистам витамина К, были одобрены для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий: дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Таблица 3
Ориентировочный период полувыведения ПОАКов при разных стадиях ХБП

	Дабигатран, ч	Апиксабан, ч	Эдоксабан, ч	Ривароксабан, ч
CrCl выше 80 мл/мин	12,0–17,0	12,0	10,0–14,0	5,0–9,0 (молодые) 11,0–13,0 (пожилые)
CrCl 50–80 мл/мин ХБП I–II стадии	~17,0	~14,6	~8,6	~8,7
CrCl 30–50 мл/мин ХБП III стадии	~19,0	~17,6	~9,4	~9,0
CrCl 15–30 мл/мин ХБП IV стадии	~28,0	~17,3	~16,9	~9,5
CrCl ≤ 15 мл/мин ХБП V стадии	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; CrCl – клиренс креатинина.

и эдоксабан. Все препараты оценивались по эффективности и безопасности по сравнению с варфарином в рандомизированных контролируемых исследованиях [43]. Так, по данным крупного ретроспективного обсервационного исследования ARISTOFAN, включившего в анализ 285 292 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших апиксабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин, были выявлены преимущества ПОАК в отношении развития инсульта и системных эмболий и различные показатели у препаратов в отношении развития больших кровотечений по сравнению с варфарином [44]. В исследовании CALLIPER было продемонстрировано, что у пациентов с ХБП III–IV стадии, которые принимали ривароксабан, лучше сохраняется почечная функция по сравнению с варфарином [45].

Кроме того, отмечено преимущество ПОАК в отношении отсутствия необходимости лабораторного контроля и меньшее количество лекарственных и пищевых взаимодействий по сравнению с антагонистами витамина К [46].

Согласно существующим положениям подбор дозы и собственно антикоагулянта определяется СКФ. При СКФ более 30 мл/мин допускается назначение варфарина, апиксабана 5 мг два раза в сутки, ривароксабана 15 мг в сутки, дабигатрана 150 мг два раза в сутки, при СКФ от 15–30 мл/мин возможно назначение варфарина и в сниженных дозировках – апиксабана и ривароксабана, при СКФ ниже 15 мл/мин прием ПОАК не показан. Взаимосвязь периода полувыведения ПОАКов и ХБП представлена в *табл. 3*.

На сегодняшний день имеются результаты крупных обсервационных исследований, изучавших результаты применения ОАК у пациентов с ХБП и ФП [5]. Интересны результаты ретроспективного когортного исследования, включившего 14 892 человек старше 65 лет со сниженной функцией почек. Из исследования исключались пациенты, находящиеся на гемодиализе или имеющие почечный трансплантат. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Пациенты были сопоставлены по категориям расчетной СКФ (рСКФ): ≥ 90 , 60–89, 45–59, 30–44 и < 30 мл/мин/1,73 м². В течение года оценивались следующие конечные точки: сочетание смерти от всех причин, ишемического инсульта, или транзиторная ишемическая атака и необходимость госпитализации по поводу большого эпизода кровотечения, определяемого как внутричерепное, желудочно-кишечное или другое кровотечение среди пациентов, получающих и не получающих варфарин. По категориям рСКФ начало терапии варфарином ассоциировалось с более низким риском комбинированного исхода по сравнению с неиспользованием. Терапия варфарином не была связана с более высоким риском больших кровотечений, за исключением пациентов с рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² по сравнению с ее отсутствием [47]. В другом исследовании, включившем 1936 пациентов с ХБП III стадии, выполнялась оценка влияния антикоагулянтной терапии варфарином

на инсульт и массивное кровотечение, а также влияния статуса ХБП на риск инсульта. Сделано заключение, что наличие ХБП III стадии ассоциировано с более высокой частотой ишемического инсульта / системной эмболии, а коррекция дозы варфарина заметно снижала риск тромбоэмболических осложнений у этих пациентов [48]. Однако, по данным другого исследования, авторы делают заключение, что пациенты со сниженной функцией почек хуже контролируют антикоагулянтную терапию, имеют более высокие риски кровотечений и, вероятно, требуют назначения более низких доз варфарина [49]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с ХБП наблюдается существенное снижение TTR, несмотря на сопоставимую интенсивность мониторинга МНО, что, несомненно, приводит к увеличению риска развития инсульта, кровотечения и смерти [50].

Различные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали преимущества прямых оральных коагулянтов (ПОАК) в сравнении с варфарином у пациентов с легкой и умеренной ХБП и ФП. Результаты этих исследований показали, что ПОАК имеют более благоприятный профиль безопасности и эффективности в отношении различных сердечно-сосудистых исходов [51].

Остается до конца неясной ситуация у пациентов с ХБП IV и V стадий, поскольку эти пациенты чаще всего исключались из больших регистровых исследований. Согласно существующим рекомендациям для лиц с ХБП IV стадии разрешено применять варфарин, также допустим прием сниженных доз апиксабана, ривароксабана и дабигатрана, однако для пациентов с ХБП и СКФ менее 30 мл/мин и находящихся на диализе данные о возможности назначения ОАК противоречивы [52]. Проведенный метаанализ 56 146 пациентов с тХПН и ФП продемонстрировал, что применение варфарина не было связано с инсультом по любой причине или ишемическим инсультом у пациентов с ФП и тХПН, но ассоциировалось с повышенным риском кровотечения по любой причине [53]. По данным другого обсервационного проспективного многоцентрового когортного исследования был сделан вывод, что терапия варфарином ассоциировалась с более низким 1-летним риском комбинированного исхода смерти, ИМ и ишемического инсульта без более высокого риска кровотечения у пациентов с ИМ и МА. Эта ассоциация не была связана с тяжестью сопутствующей ХБП [54]. Применение ПОАК в настоящее время не рекомендовано у пациентов с терминальной ХБП. Поскольку все ПОАК частично выводятся почками, оценку функции почек рекомендовано оценивать по CrCl методом Кокрофта – Голта. Этот подсчет применялся в большинстве исследований ПОАК.

Проведен анализ применения дабигатрана и ривароксабана и у пациентов с тХБП (несмотря на то что прием ПОАК у этих пациентов не рекомендован) среди 29 977 гемодиализных пациентов. Сравнивалась частота кровотечений, инсультов и ТЭО среди пациентов, принимающих дабигатран, ривароксабан и варфарин. Выявлен

рост количества пациентов, принимающих ПОАК, также отмечен более высокий риск госпитализации и смерти от кровотечений по сравнению с варфарином, однако выявить частоту возникновения инсульта / ТЭО между группами, принимавшими дабигатран, ривароксабан и варфарин, не удалось ввиду небольшого количества случаев инсульта [55, 56].

Существуют исследования, указывающие на нефропротективное действие ПОАК. Прямые пероральные антикоагулянты в настоящее время противопоказаны пациентам с терминальной почечной недостаточностью, в то время как антагонисты витамина К характеризуются узким терапевтическим диапазоном, повышенной кальцификацией тканей и неблагоприятным соотношением риска и пользы с низким эффектом профилактики инсульта и повышенным риском больших кровотечений [57, 58].

Пациенты с ФП и ХБП имеют высокие риски тромбоэмболических осложнений даже на антикоагулянтной терапии [59]. Остается открытым вопрос выбора наиболее эффективной линии терапии. Ряд исследований, в том числе метаанализ 16 исследований, включавший 71 877 пациентов, показали, что апиксабан эффективно снижает риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. При этом риск кровотечений при использовании апиксабана значительно ниже других антикоагулянтов [60, 61].

Таким образом, не существует в настоящее время убедительных данных и достаточного опыта применения ПОАК у пациентов, находящихся на гемодиализе. Антагонисты витамина К могут быть на данный момент более подходящей альтернативой, хотя их польза в настоящее время однозначно не доказана. Необходимы дальнейшие активные исследования в поиске оптимальных решений профилактики ТЭ осложнений и инсульта у этой категории пациентов [56].

Заключение

1. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП является актуальной темой ввиду высокой частоты встречаемости данных заболеваний в популяции и ограниченной рекомендательной базы по тактике лечения этой группы пациентов.
2. Варфарин широко используется с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, в особенности у пациентов с терминальной стадией ХБП, но имеет узкое терапевтическое окно и низкий профиль безопасности.
3. ПОАК имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином, однако их использование ограничено стадией ХБП.
4. В настоящее время нет интегрированных подходов в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при ХБП и ФП.

Список литературы / References

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285 (18): 2370–5.

2. Ammirati A.L. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020; 66 Suppl 1 (Suppl 1): s03–9.
3. Olesen J.B., Lip G.Y.H., Kamper A.-L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367 (7): 625–35.
4. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C., Heckbert S.R., Folsom A.R. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (1): 135–40.
5. Kumar S., Lim E., Covic A., Verhamme P., Gale C.P., Camm A.J., et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (17): 2204–15.
6. Abdelhaziz A.H., Myint M.P., Tayek J.A., Wheeldon N.M. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther*. 2009; 31 (7): 1534–9.
7. Sood M.M., Bota S.E., McArthur E., Kapral M.K., Tangri N., Knoll G., et al. The three-year incidence of major hemorrhage among older adults initiating chronic dialysis. *Can J Kidney Heal Dis*. 2014; 1: 21.
8. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021; 42 (5): 373–498.
9. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981–92.
10. Аракелян М.Г., Бокерия А.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., et al. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020.
11. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilyeva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., et al. Atrial fibrillation and flutter. *Clinical Guidelines* 2020.
12. Gadde S., Kalluri R., Cherukuri S.P., Chikattimalla R., Dasaradhan T., Koneti J. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus*. 2022; 14 (8): e27753.
13. Soi V., Yee J. Sodium Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24 (5): 325–31.
14. Qiu H., Ji C., Liu W., Wu Y., Lu Z., Lin Q., et al. Chronic Kidney Disease Increases Atrial Fibrillation Inducibility: Involvement of Inflammation, Atrial Fibrosis, and Connexins. *Front Physiol*. 2018; 9: 1726.
15. Nair G.M., Nery P.B., Redpath C.J., Birnie D.H. The Role Of Renin Angiotensin System In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014; 6 (6): 972.
16. Reil J.-C., Hohl M., Selejan S., Lipp P., Drautz F., Kazakow A., et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* [Internet]. 2012; 33 (16): 2098–108. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs266>
17. Chen Z.W., Hung C.S., Wu V.C., Lin Y.H. Primary Aldosteronism and Cerebrovascular Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 2018; 33 (4): 429–34.
18. Nguyen V., Tu T.M., Mamauag M.J.B., Lai J., Saffari S.E., Aw T.C., et al. Primary Aldosteronism More Prevalent in Patients With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 869980.
19. Rafaqat S., Rafaqat S., Khurshid H., Rafaqat S. Electrolyte's imbalance role in atrial fibrillation: Pharmacological management. *Int J Arrhythmia* [Internet]. 2022; 23 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s42444-022-00065-z>
20. Akhtar Z., Leung L.W., Kontogiannis C., Chung I., Bin Waleed K., Gallagher M.M. Arrhythmias in Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2022; 17: e05.
21. Yamagami F., Tajiri K., Yumino D., Ieda M. Uremic Toxins and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (10).
22. Kaartinen K., Rautavaara J., Aitkoski A., Anttonen O., Ahvonen J., Vilpakk M., et al. Fluid overload is an independent predictor of atrial fibrillation in end-stage renal disease.
23. Zhou X., Dudley S.C.J. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 62.
24. Maroff S.C.W., Nordestgaard B.G., Zacho J., Friberg J., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., et al. Does Elevated C-Reactive Protein Increase Atrial Fibrillation Risk? A Mendelian Randomization of 47,000 Individuals From the General Population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010; 56 (10): 789–95.
25. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T., Kodama I., Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* [Internet]. 2006; 108 (3): 346–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.05.021>
26. Li J., Solus J., Chen Q., Rho Y.H., Milne G., Stein C.M., et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* [Internet]. 2010; 7 (4): 438–44. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009>
27. Wu N., Xu B., Xiang Y., Wu L., Zhang Y., Ma X., et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013; 169 (1): 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.078>
28. Matsushita N., Ishida N., Ibi M., Saito M., Takahashi M., Taniguchi S., et al. IL-1β Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019; 42 (4): 543–6.
29. da Silva R.M.F.L. Influence of Inflammation and Atherosclerosis in Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2017; 19 (1): 2. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0639-0>
30. Liuba I., Ahlroth H., Jonasson L., Englund A., Jönsson A., Säfström K., et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *EP Eur* [Internet]. 2008; 10 (7): 848–53. <https://doi.org/10.1093/europace/eun111>

30. Hu Y.-F., Chen Y.-J., Lin Y.-J., Chen S.-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015; 12 (4): 230–43. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>
31. Moretti R., Janjusevic M., Fluca A. L., Saro R., Gagno G., Pierri A., et al. Common Shared Pathogenic Aspects of Small Vessels in Heart and Brain Disease. Vol. 10, *Biomedicines*. 2022.
32. Chen T.-H., Chu Y.-C., Ou S.-M., Tang D.-C. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease. *Heart* [Internet]. 2022; 108 (6): 438 LP–444. <http://heart.bmj.com/content/108/6/438.abstract>
33. Beyer-Westendorf J., Kreutz R., Posch F., Ay C. The CHA₂DS₂-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018; 253: 71–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.110>
34. Migdady I., Russman A., Buletko A. B. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021; 41 (4): 348–64.
35. Gao X., Cai X., Yang Y., Zhou Y., Zhu Y. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in cardiovascular medicine*. Switzerland; 2021. p. 757087.
36. Noubiap J. J., Middeldorp M. E., Thomas G., Sanders P. CHA₂DS₂-VASc score is no longer enough—Authors' reply. Vol. 24, *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. England; 2022. p. 1195.
37. Wang M., Zeraatkar D., Obeda M., Lee M., Garcia C., Nguyen L., et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87 (11): 4051–100.
38. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 699–705.
Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V. Warfarin and its significance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effectiveness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (5): 699–705.
39. Merli G. J., Tzanis G. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 27 (3): 293–9.
40. Новикова Т. Н. Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2021; 61 (10): 81–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1767>
Novikova T. N. Features of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in combination with impaired renal function. *Cardiology*. 2021; 61 (10): 81–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1767>
41. Brodsky S. V., Satoskar A., Hemminger J., Rovin B., Hebert L., Ryan M. S., et al. Anticoagulant-Related Nephropathy in Kidney Biopsy: A Single-Center Report of 41 Cases. *Kidney Med*. 2019; 1 (2): 51–6.
42. Brodsky S., Eikelboom J., Hebert L. A. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (12): 2787–93.
43. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* (London, England). 2014; 383 (9921): 955–62.
44. Lip G. Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018; 49 (12): 2933–44.
45. Vaitisakhovich T., Coleman C. I., Kleinjung F., Vardar B., Schaefer B. Worsening of kidney function in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Evidence from the real-world CALLIPER study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2022; 38 (6): 937–45. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2061705>
46. Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2011; 31 (3): 326–43. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0561-1>
47. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., Correa A., Hrisikova M., Gatenby P., et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: A population based study from UK primary care. *BMJ*. 2018; 360: k342.
48. Hart R. G., Pearce L. A., Asinger R. W., Herzog C. A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (11): 2599–604.
49. Limdi N. A., Beasley T. M., Baird M. F., Goldstein J. A., McGwin G., Arnett D. K., et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (4): 912–21.
50. Yang F., Hellyer J. A., Than C., Ullal A. J., Kaiser D. W., Heidenreich P. A., et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017; 103 (11): 818–26.
51. Malhotra K., Ishfaq M. F., Goyal N., Katsanos A. H., Parisi J., Alexandrov A. W., et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019; 92 (21): e2421–31.
52. Turakhia M. P., Blankespoor P. J., Carrero J.-J., Clase C. M., Deo R., Herzog C. A., et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* [Internet]. 2018; 39 (24): 2314–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060>
53. Tan J., Liu S., Segal J. B., Alexander G. C., McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016; 17 (1): 157.
54. Carrero J. J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2014; 311 (9): 919–28.
55. Chan K. E., Edelman E. R., Wenger J. B., Thadhani R. I., Maddux F. W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131 (11): 972–9.
56. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.-C., Hacke W., et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017; 38 (27): 2137–49.
57. Di Lullo L., Magnocavallo M., Vetta G., Lavalle C., Barbera V., Ronco C., et al. [Atrial fibrillation, oral anticoagulation and nephroprotection: caution or bravery?]. *G Ital Nefrol*. 2022; 39 (2): 2022. Vol 2.
58. Yao X., Tangri N., Gersh B. J., Sangaralingham L. R., Shah N. D., Nath K. A., Noseworthy P. A. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (21): 2621–2632. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
59. Reinecke H., Engelbertz C., Bauersachs R., Breithardt G., Echterhoff H. H., Gerb J., et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023; 147 (4): 296–309. DOI: 10.1161/circulationaha.122.062779.
60. Kuno T., Takagi H., Ando T., Sugiyama T., Miyashita S., Valentin N., et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (3): 273–285. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.059.
61. Fatima H., Nwankwo I., Anam M., Maharjan S., Amjad Z., Abaza A., Vasavada AM, Sathu A., Valencia C., Khan S. Safety and Efficacy of Apixaban vs Warfarin in Patients With Stage 4 and 5 Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 12 (10): e30230. DOI: 10.7759/cureus.30230.

Статья поступила / Received 29.05.23

Получена после рецензирования / Revised 14.06.23

Принята к публикации / Accepted 21.06.23

Сведения об авторах

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. гл. врача по региональному сосудистому центру¹. E-mail: bellis-06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Ляхова Наталья Леонидовна, к.м.н., врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 4¹

Кованцев Сергей Дмитриевич, врач-хирург, н.с. ¹ ORCID: 0000-0001-7236-5699

Нарышкина Екатерина Александровна, врач-кардиолог¹. ORCID: 0009-0005-1994-871X

Слепухова Диана Витальевна, врач-хирург, аспирант кафедры хирургии². ORCID: 0000-0002-8121-6713

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Комарова Анна Григорьевна. E-mail: bellis-06@mail.ru

About authors

Komarova Anna G., PhD Med, cardiologist, deputy chief physician for Regional Vascular Centre¹. E-mail: bellis-06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Lyakhova Natalia L., PhD Med, cardiologist, head of Cardiology Dept No. 4¹

Kovantsev Sergei D., general surgeon, researcher¹. ORCID: 0000-0001-7236-5699

Naryshkina Ekaterina A., cardiologist¹. ORCID: 0009-0005-1994-871X

Slepukhova Diana V., MD, general surgeon, PhD student at Dept of Surgery². ORCID: 0000-0002-8121-6713

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Komarova Anna G. E-mail: bellis-06@mail.ru

Для цитирования: Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Кованцев С.Д., Нарышкина Е.А., Слепухова Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против. *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>

For citation: Komarova A. G., Lyakhova N. L., Kovantsev S. D., Naryshkina E. A., Slepukhova D. V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Arguments for or against. *Medical alphabet*. 2023; (25): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>



Повышение качества жизни пациентов с ИБС и ХСН: фокус на Милдронат

Н. В. Теплова¹, А. Г. Варданян¹, В. О. Григорян²

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В статье описаны клинические случаи пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной тяжелой хронической сердечной недостаточностью на фоне базисной терапии с включением Милдроната. Результаты проведенного лечения доказывают эффективность применения данного препарата в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, регрессирования явлений ХСН, улучшения качества жизни пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, Милдронат, мельдония дигидрат, цитопротекторы, кардиопротекторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при содействии компании «Гриндекс».

Improving quality of life in patients with CHD and CHF: Focusing on mildronate

N. V. Teplova¹, A. G. Vardanyan¹, V. O. Grigoryan²

¹Department of Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

SUMMARY

This article describes clinical cases of patients with ischemic heart disease complicated by severe chronic heart failure during basic therapy with the inclusion of Mildronate. The results of the treatment prove the effectiveness of the use of this drug, in the form of an increase in exercise tolerance, regression of CHF phenomena, and improvement in the quality of life of patients with a burdened cardiovascular history.

KEYWORDS: ischemic heart disease, chronic heart failure, Mildronate, meldonium dihydrate, cytoprotectors, cardioprotectors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. The article was prepared with the assistance of the Grindeks company.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему лидируют в структуре смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации (РФ). Большая доля таких пациентов приходится на больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. За последние годы в научной литературе можно найти результаты различных клинических исследований лекарственных препаратов, показывающих свою эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день особо важную роль для клиницистов играют улучшение качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также проблемы преодоления дисфункции миокарда за счет процессов, способствующих уменьшению ишемии [1]. В борьбе с ишемической патологией немаловажную роль играют цитопротективные средства [2]. К одним из основных представителей данной группы можно отнести миокардиальные цитопротекторы (МЦ) – препараты различных химических

классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» [3, 4].

Особое внимание мы решили обратить на препарат Милдронат (действующее вещество – мельдония дигидрат). Данное лекарственное средство обладает метаболическим, антигипоксическим и кардиопротективным действием. Кроме того, мельдония дигидрат оказывает фармакологический эффект и показан пациентам не только с ИБС и ХСН, но также обладает положительным действием при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения [5, 6].

Милдронат способен переключать выработку энергии с окисления жирных кислот на гликолиз, защищая митохондрии от повреждения и уменьшая потребление кислорода, что эффективно в условиях ишемии [7]. Данные цитопротективные свойства направлены на предотвращение гибели клеток от ишемии.

Ниже представлены клинические случаи пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, многоуровневым многососудистым поражением коронарного русла и декомпенсацией тяжелой сердечной недостаточности.

Клинический случай 1

Больная Б., 87 лет, находилась на стационарном лечении с 08.08.22 по 22.08.22. Госпитализирована по каналу скорой медицинской помощи (СМП) с жалобами на боли за грудиной при умеренной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, нестабильность цифр артериального давления (АД), слабость, утомляемость, нарушение сна.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает гипертонической болезнью (ГБ), максимальные цифры АД – 200/100 мм рт. ст., адаптирована к цифрам АД 130–140/80 мм рт. ст. В 2010 году перенесла инфаркт миокарда, коронароангиография (КАГ) не проводилась. В 2021 году имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС) по поводу АВ-блокады III степени. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и сахарный диабет (СД) в анамнезе отрицает. Регулярно госпитализируется в различные стационары по поводу декомпенсации ХСН. Текущее ухудшение состояния наблюдалось в течение нескольких дней, при этом больная стала отмечать учащение приступов за грудины, учащение использования нитроглицерина, нарастающую одышку, снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение отеков нижних конечностей. В момент очередного приступа пациентка вызвала СМП, была госпитализирована в кардиологическое отделение.

Состояние при поступлении – средней степени тяжести. Больная в сознании, активна в пределах палаты, однако отмечает появление болей за грудиной при попытке дойти до туалета, боль купирует сублингвальным применением нитроглицерина. Телосложение нормостеническое, рост 155 см, вес 62 кг. ИМТ 25,81 кг/м². Кожа и слизистые обычной окраски, отмечаются симметричные плотные отеки нижних конечностей до уровня нижней трети бедра. В легких выслушиваются жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, шумов нет. ЧСС 62 уд/мин, АД 115/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез не нарушены.

Данные лабораторной диагностики при поступлении: в общем анализе крови гемоглобин 110 г/л, лейкоциты $6,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 40 мм, тромбоциты 250×10^9 /л. ОАМ – без патологии. В биохимическом анализе крови: креатинин 95 мкмоль/л, мочевины 7,3 ммоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, АСТ 36 ЕД/л, АЛТ 40 ЕД/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, натрийуретический пептид 3455 пг/мл, холестерин 4,5 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ЛПВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 3,0 ммоль/л, тропонин I 0,4 мкг/л.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ от 08.08.22 – ритм ЭКС, ЧСС 60, электрическая ось отклонена резко влево. На рентгенограмме органов грудной

клетки от 08.08.22 – признаки альвеолярного отека легких. Эхо-КГ от 08.08.22: левый желудочек: диастола 51 мм, систола 38 мм. Левое предсердие: 44 мм, площадь 26 см², объем 80 мл. Правый желудочек: 35 мм, базальный – 32 мм. TAPSE 1,5 см. Правое предсердие: площадь 19 см², объем 50 мл, индекс 30 мл/м². Задняя стенка ЛЖ 12 мм. МПП 13 мм. Аортальный клапан: створки уплотнены, кальцинированы, раскрытие удовлетворительное, кровоток через клапан не изменен, максимальный градиент давления 20 мм рт. ст., V 2,2 м/с, аортальная регургитация II степени. Митральный клапан: створки уплотнены, кальцинированы, митральная регургитация II степени. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, трикуспидальная регургитация II степени. СДЛА 55 мм рт. ст., клапан легочной артерии не изменен. Сократительная способность миокарда: асинхронное сокращение ЛЖ, акинез верхушечных сегментов, МЖП. Парадоксальное движение МЖП (ЭКС). Фракция выброса (Simpson) 35%. КДО 173 мл, КСО 110 мл. Перикард: следы жидкости за правыми камерами сердца.

Пациентке выполнена КАГ 09.08.22: многоуровневое многососудистое поражение коронарного русла.

На основании жалоб, анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования выставлен диагноз.

Основной: ИБС, нестабильная стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз (от 2010). КАГ от 09.08.2022. Многососудистое многоуровневое поражение коронарного русла. **Фон:** гипертоническая болезнь III стадии III степени, контролируемая, риск ССО 4. **Осложнение:** нарушение проводимости сердца: АВ-блокада III степени. Состояние после имплантации ПЭКС от 2021 года. ХСН НК II степени, ФК III степени по NYHA. Легочная гипертензия. **Сопутствующий:** ХБП С 3А (СКФ 47 мл/мин). Хроническая микроцитарная гипохромная анемия легкой степени тяжести.

С учетом клинической картины, лабораторных данных и многососудистого многоуровневого поражения коронарного русла, по данным КАГ, принято решение о консервативном ведении пациентки. Медикаментозная терапия включала: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, эплеренон 50 мг/сут, метопролол 25 мг два раза в сутки, фуросемид 60 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, валсартан 80 мг два раза в сутки.

Через 7 суток терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения одышки, уменьшения массы тела и отеков нижних конечностей, однако пациентка отмечала сохранение болей за грудиной при прохождении дистанции примерно в 200 м. Также сохранялись жалобы на слабость, повышенную утомляемость и нарушение сна. Липидограмма: холестерин 3,5 ммоль/л, ЛПНП 1,8 ммоль/л, ЛПВП 0,8 ммоль/л, триглицериды 2,7 ммоль/л.

В качестве усиления терапии были добавлены изосорбид динитрат 10 мг/сут, Милдронат 500 мг два раза в сутки.

По прошествии еще недели пациентка отмечает улучшение самочувствия, расширение физической активности, за прошедшую неделю болевой синдром в грудной клетке не беспокоил. Объективно при проведении теста 6-минутной ходьбы больная прошла 550 м. Пациентка также отметила исчезновение жалоб на слабость и плохой сон. При

оценке липидограммы наблюдается достижение целевых показателей липидного профиля: холестерин 3,0 ммоль/л, ЛПНП 1,3 ммоль/л, ЛПВП 1,01 ммоль/л, триглицериды 2,2 ммоль/л.

Объективный статус при выписке: состояние относительно удовлетворительное. Больная активна, передвигается в пределах палаты. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски, отеки нижних конечностей регрессировали, однако сохраняется незначительная пастозность стоп. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, шумов нет. ЧСС 60 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст. В лабораторных анализах отмечает снижение уровня натрийуретического пептида до 1855 пг/мл. ЭКГ без динамики. Отмечалась положительная динамика, по данным Эхо-КГ, в виде улучшения сократимости миокарда ЛЖ, увеличения фракции выброса до 47%. КДО 170 мл, КСО 108 мл.

Но фоне проводимой комплексной терапии состояние пациентки – с выраженной положительной динамикой, ангинозные приступы не беспокоили, явления сердечной недостаточности регрессировали, отмечалось расширение объемов и увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, улучшение сна.

Клинический случай 2

Пациент А., 30 лет, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении с 12.06.22 по 05.07.22. Госпитализирован по каналу СМП с жалобами на дискомфорт в области сердца, одышку в покое, учащенное сердцебиение, отеки в нижних конечностях, общую слабость. Из анамнеза известно, что пациент с 23 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 130/80 мм рт. ст. Гипотензивные препараты не принимает. Курит в течение 7 лет по пачке в день; алкоголь не употребляет.

Настоящее ухудшение состояния отмечает около 10 дней до поступления, когда на фоне ОРВИ посещал сауну и купался в бассейне с холодной водой. В бане принимал спиртные напитки, на фоне приема которых внезапно появились тяжесть за грудиной, одышка и слабость. В связи с усилением одышки и сердцебиения вызвал бригаду СМП и был госпитализирован в кардиологическое отделение.

Состояние при поступлении – средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожа и слизистые обычной окраски, отмечаются симметричные отеки голеней и стоп обеих нижних конечностей. ЧДД 20 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, в нижних отделах выслушиваются единичные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Тоны сердца глухие, ритм правильный. АД 140/90 мм рт. ст., пульс 125/мин. Данные лабораторной диагностики при поступлении: в общем анализе крови при поступлении гемоглобин 131 г/л, тромбоциты 310×10^9 /л, лейкоциты $11,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 2, сегментоядерные 67, эритроциты 3, моноциты 8, лимфоциты 20, СОЭ 24 мм/ч. В биохимическом анализе крови: мочевины 5,1 ммоль/л, креатинин 90 ммоль/л, глюкоза 6,0 ммоль/л, АЛТ 68 МЕ/л, АСТ 64 МЕ/л, билирубин 10,2 мкмоль/л, холестерин 5,0 ммоль/л, холестерин ЛПВН 1,10 ммоль/л холестерин ЛПНП 3,6 ммоль/л, триглицериды

1,84 ммоль/л, СРБ 93,9 мг/л, калий 4,2 ммоль/л, натрий 135 ммоль/л, тропонин I 0,006 нг/мл.

Данные инструментальных исследований: ЭКГ при поступлении – ритм синусовый с ЧСС 132/мин. Отклонение ЭОС влево. Признаки гипертрофии обоих желудочков.

На РГ ОГК: признаки застоя по малому кругу кровообращения. Эхо-КГ при поступлении: Ao 3,5 см; восх. 3,3 см; левое предсердие 45 мм, площадь 27 см². Правое предсердие: площадь 22 см², объем 65 мл. TAPSE 1,3 см, КДР 6,8 см, КСР 6,2 см, КДО 239 мл, КСО 195 мл, УО 43 мл; ФВ 24%, по Симпсону 22%, ТЗСвД 1,0 см, МЖП 1,0 см. Значительная легочная гипертензия (ДЛА_{макс.} 80 мм рт. ст.). митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация I–II степени.

На основании жалоб, анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования выставлен диагноз.

Диффузный неревматический миокардит, острое течение, тяжелой степени. ХСН ПБ, III ФК (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии III степени, контролируемая, риск ССО 4. Осложнение: ХСН ПБ, III ФК (NYHA). Медикаментозная терапия включала: фуросемид 40 мг внутривенно, спиронолактон 100 мг/сут, периндоприл 2,5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут. На фоне проводимой терапии через 10 дней отмечалась положительная динамика в виде отсутствия одышки в покое, уменьшения массы тела и отеков нижних конечностей, однако сохранялись жалобы на появление одышки при прохождении дистанции примерно 50 м, общую слабость.

В качестве усиления терапии был добавлен Милдронат 500 мг два раза в сутки, увеличена дозировка фуросемида до 60 мг/сут.

Через 7 дней после коррекции терапии пациент отметил улучшение самочувствия, расширение физической активности. Объективно при проведении теста 6-минутной ходьбы пациент прошел 600 м.

Объективный статус при выписке: состояние относительно удовлетворительное. Больной активен, передвигается в пределах палаты. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски, отеки нижних конечностей отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Сердечные тона приглушены, ритм правильный, шумов нет. ЧСС 80 уд./мин, АД 120/70 мм рт. ст. ЭКГ в динамике: ритм синусовый с ЧСС-78 уд./мин. Отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого предсердия. Гипертрофия обоих желудочков. Отмечалась положительная динамика, по данным Эхо-КГ, в виде улучшения сократимости миокарда ЛЖ, увеличения фракции выброса до 40%.

Но фоне проводимой комплексной терапии – состояние пациента с выраженной положительной динамикой, явления сердечной недостаточности регрессировали, отмечалось расширение объемов и увеличение толерантности к физической нагрузке.

Обсуждение

Милдронат (мельдония дигидрат) показан пациентам в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии [8].

Милдронат был разработан для ингибирования биосинтеза карнитина с целью предотвращения накопления цитотоксических промежуточных продуктов бета-окисления жирных кислот в ишемизированных тканях и блокирования этого процесса, требующего большого количества кислорода [4]. За последнее время опубликованы результаты клинических исследований, которые подтверждают, что включение мельдония в комплексную терапию ХСН способствует снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, увеличению сократимости миокарда, улучшению диастолической функции ЛЖ, а также повышению толерантности к физической нагрузке (ТФН) и улучшению общего самочувствия и качества жизни пациентов [9–16].

Наиболее значимыми являются исследования MILSS I и MILSS II (МИЛдронат и Стабильная Стенокардия). В ходе данных исследований было отмечено, что у пациентов, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут, зарегистрировано статистически значимое увеличение продолжительности физической нагрузки (ФН) [15]. Результаты исследования В. Я. Дзерве и соавт. (2011) показали, что на фоне приема препарата в дозе 1000 мг/сут повышение ТФН в форме увеличения общей длительности велоэргометрической пробы было наиболее выраженным и достоверным, а пробы с дозированной ФН у больных ИБС и атеросклерозом периферических артерий выявили значительное увеличение продолжительности ФН и максимального усилия при ней. Благоприятное влияние терапии сохранялось через месяц после прекращения терапии [8, 9].

Мельдоний оказывает благоприятное воздействие и на такой важный фактор развития и прогрессирования ССЗ, как дислипидемия, что особенно важно для пациентов с атеросклерозом [10].

При применении данного препарата отмечалось снижение уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), наиболее значимого фактора развития и прогрессирования атеросклероза, что обусловлено антиоксидантным эффектом [11]. Кроме того, гиполипидемическое действие мельдония объясняется его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [4, 5]. Антиатеросклеротический эффект препарата также может быть основан на его способности уменьшать уровни триметиламин-N-оксида (ТМАО) [16]. В современной литературе подробно описаны негативные влияния ТМАО на сердечно-сосудистую систему следующими путями. Высокая концентрация ТМАО оказывает влияние на метаболизм холестерина вследствие увеличения экспрессии генов, отвечающих за синтез транспортеров холестерина и нарушение обратного захвата холестерина с последующим развитием атеросклероза [17]. ТМАО также может способствовать накоплению холестерина в макрофагах с их последующей трансформацией в пенистые клетки, что инициирует образование атеросклеротических бляшек. С другой стороны, ТМАО рассматривается как один из маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, приводящей к развитию атеротромботических осложнений [18]. Таким образом, влияние на уровни ТМАО может служить целью профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а включение мельдония в курс лечения может оказаться полезным в снижении уровня маркеров кардиометаболических рисков

и коррекции цифр артериального давления, что особенно важно для профилактики сосудистых катастроф [19–21].

Опубликовано множество клинических случаев, показывающих положительный эффект при добавлении к стандартной терапии Милдроната. Помимо положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, препарат показал свою эффективность и при церебральных патологиях [19–21]. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта и при хронической дисциркуляторной энцефалопатии, когда препарат улучшал нейродинамические и регуляторные функции мозга. У пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения, обусловленными артериальной гипертонией и атеросклерозом, лечение Милдронатом способствовало уменьшению выраженности вестибуломожжечкового синдрома, астенического синдрома, нормализации эмоционального состояния, повышению уровня психического и физического здоровья, улучшению когнитивных функций – увеличению темпа психической деятельности, повышению показателей кратковременной и оперативной памяти [22].

К важным достоинствам Милдроната относятся: хорошая переносимость; высокий профиль безопасности, что подтверждается многочисленными данными клинических исследований, побочные эффекты встречаются крайне редко [24–27].

Этот препарат запрещено применять только при значимом повышении уровня внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях). В связи с тем, что соответствующие исследования не проводились, также не рекомендуется применять мельдоний в период беременности, лактации и лицам до 18 лет. Важное значение имеет низкий уровень лекарственных взаимодействий данного препарата. Мельдоний возможно сочетать с любыми лекарственными средствами, необходимыми в комплексной терапии пациентов с ССЗ: антигипертензивными и антиангинальными препаратами, статинами и антиагрегантами [26]. Милдронат, как эндотелиопротектор, усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, что дает возможности для эффективного усиления базисной терапии и улучшения качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [27–29].

Заключение

Нами представлены клинические случаи эффективного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и тяжелой ХСН стандартной терапией с добавлением кардиопротектора Милдронат. На основании полученных результатов лечения можно сделать выводы, что дополнительное назначение Милдроната к базисной терапии способствует улучшению функциональных показателей сердца, исчезновению жалоб, ангинозных приступов, регрессированию явлений сердечной недостаточности, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, данные клинические случаи еще раз подтверждают положительное влияние терапии Милдронатом в комплексном лечении ишемической болезни сердца, осложненной тяжелой хронической сердечной недостаточностью у кардиологических пациентов.

Список литературы / References

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. Росстат. М., 171 с., Федеральная служба государственной статистики: [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (Дата обращения – 22.07.22).
2. Healthcare in Russia. 2021: Stat. Sb. Rosstat. M., 171 pp., Federal State Statistics Service: [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>. (Date of access – 07/22/22).
3. Путилина М.В. Комбинированное нейропротекторная терапия при cerebrovascular diseases. *Physician*; 2012; 4: 69–73.
4. Путилина М.В. Combined neuroprotective therapy in cerebrovascular diseases. *Physician*; 2012; 4: 69–73.
5. Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных с первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*; 2011 Т. 16 (4): 23–31.
6. Metelskaya V.A., Oganov R.G., Evsikov E.M., Teplova N.V. Relationship between the level of nitric oxide in peripheral blood serum and the nature of the pathology of the cardiovascular system and internal organs in patients with primary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*; 2011; V. 16 (4): 23–31.
7. Горюшко О.А., Кукуев В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*; 2016, 4–5: 905–912. URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=9101> (дата обращения: 03.07.2022).
8. O.A. Goroshko, V.G. Kukuev, A.B. Prokofiev, V.V. Arkhipov, and E.Yu. Demchenkova. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *International Journal of Applied and Basic Research*; 2016, 4–5: 905–912; URL: <https://applied-research.ru/article/view?id=9101> (date of access: 07/03/2022).
9. Потупчик Т. Возможности применения препарата Мелдоний Органика в комплексной терапии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Т. Потупчик, Л. Эверт, О. Аверьянова [и др.]. *Врач*. 2019. Т. 30. № 9. С. 35–41.
10. Potupchik T. Possibilities of using the drug Meldonium Organica in complex therapy of cardiovascular and cerebrovascular pathology. T. Potupchik, L. Evert, O. Averyanova [et al.]. *Phys.* 2019. T. 30. No. 9. P. 35–41.
11. Berlato DG, Bairos AV. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicology Research and Application*. January 2020. DOI: 10.1177/2397847320915143.
12. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. *Российский кардиологический журнал*. 2011. № 1 (87). С. 49–55.
13. Dzerve V.Y., Pozdnyakov Y.M. Dynamics of tolerance to physical activity in patients with coronary heart disease and peripheral arterial disease against the background of long-term therapy with meldonate. *Russian Journal of Cardiology*. 2011. No. 1 (87). P. 49–55.
14. Задонченко В.С. Место мелдония в метаболической цитопротекции. В.С. Задонченко, Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов [и др.]. *РМЖ*. 2013. № 9. С. 448–453.
15. Zadonchenko V.S. The place of meldonium in metabolic cytoprotection. V.S. Zadonchenko, G.G. Shekhyan, A.A. Yalymov [et al.]. 2013. No. 9. P. 448–453.
16. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология миокардиальных цитопротекторов и их место в лечении ишемической болезни сердца. В.В. Косарев, С.А. Бабанов. *Российский медицинский журнал. Кардиология*. 2010. № 2 (4). С. 187–188.
17. Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical pharmacology of myocardial cytoprotection and its place in the treatment of coronary heart disease. V.V. Kosarev, Babanov S.A. *Russian Medical Journal. Cardiology*. 2010. No. 2 (4). P. 187–188.
18. Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *РМЖ* 2005; 13 (2): 94–96.
19. Teplova N.V. Vaslipil in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ* 2005; 13 (2): 94–96.
20. Кудина Е.В. Роль мелдония в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе. Е.В. Кудина. *Справочник поликлинического врача*. 2018. № 5. С. 28–32.
21. Kudina Ye.V. The role of meldonium in the combined therapy of patients with cardiovascular disease in the outpatient phase. Ye.V. Kudina. *Handbook of the outpatient physician*. 2018. No. 5. P. 28–32.
22. Микхин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. В.П. Микхин, В.В. Савельева. *Российский кардиологический журнал*. 2009. 1 (75). С. 49–56.
23. Mikhin VP. The role of cardiocytoprotectors in therapy of chronic heart failure of ischemic genesis. VP Mikhin, V.V. Savelyeva. *Russian Journal of Cardiology*. 2009. 1 (75). P. 49–56.
24. Недогода С.В. Мелдоний как надозологический препарат. С.В. Недогода. *Consilium Medicum*. 2020. № 22 (5). С. 57–61.
25. Nedogoda S.V. Meldonium as a supersensitive drug. S.V. Nedogoda. *Consilium Medicum*. 2020. No. 22 (5). P. 57–61.
26. Пузин С.Н. Милдронат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. С.Н. Пузин, О.Т. Богова, С.С. Пузин. *Медицинский алфавит*. 2018. № 2 (21). С. 35–38.
27. Puzin S.N. Mildronate in the treatment of cardiovascular diseases. S.N. Puzin, O.T. Bogova, S.S. Puzin. *Medical Alphabet*. 2018. No. 2 (21). C. 35–38.
28. Dzerve V. MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with meldonate: a clinical trial MILSS I. *Medicina (Kaunas)*. 2011. No. 47 (10). PP. 544–51.
29. Стаценко М.Е. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде. М.Е. Стаценко, С.В. Беленкова, О.Е. Спорова [и др.]. *Биомедицина*. 2006. № 1 (3). С. 67–69.
30. Statsenko M.E. Possibilities of Mildronate application in complex treatment of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus type 2 in early postinfarction period. M.E. Statsenko, S.V. Belenkova, O.E. Sporova [et al.]. *Biomedicine*. 2006. No. 1 (3). P. 67–69.
31. Kuka J., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine n-oxide by shifting l-carnitine microbial degradation. *Life Sci*. 2014; 117: 84–92.
32. Стаценко М.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мелдоний. М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова. *Медицинский совет*. 2021. № 14. С. 110–117.
33. Statsenko M.E. New data on a well-known drug: Focus on meldonium. M.E. Statsenko, S.V. Turkina, Yu.E. Lopushkova. *Medical Council*. 2021. No. 14. P. 110–117.
34. Таалайбекова М.Т. Современное представление о лечебных эффектах препаратов, предшественников гамма-бутиробетина и мелдония, применяемых при заболеваниях сердца, с точки зрения биохимии. М.Т. Таалайбекова, Ж.А. Махмудова, Б.М. Дошеева, Н.Б. Акынбекова. *Академический журнал Западной Сибири*. 2021. Т. 17. № 2 (91). С. 3–7.
35. Taalalbekova MT Modern understanding of the therapeutic effects of drugs, precursors of gamma-butyrobetaine and meldonium used in heart disease in terms of biochemistry. Taalalbekova M.T., Mahmudova J.A., Dyusheeva B.M., Akynbekova N.B. *Academic Journal of Western Siberia*. 2021. V. 17. No. 2 (91). C. 3–7.
36. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Шарипов Р.А., Теплова Н.В. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией факторы. *Российский кардиологический журнал*. 2008. Т. 13. № 4. С. 5–15.
37. Lyusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Yu.M., Sharipov R.A., Teplova N.V. Etiological and pathogenetic factors in the development of hypertensive crises in patients with primary arterial hypertension factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2008. V. 13. No. 4. P. 5–15.
38. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; Т. 114 (9): 124–128.
39. Putilina M.V. The role of arterial hypertension in the development of chronic cerebrovascular accident. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2014; V. 114 (9): 124–128.
40. Танашян М.М. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мелдония (Милдронат®). М.М. Танашян, М.Ю. Максимова, А.А. Шабалина [и др.]. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. № 120 (10). С. 14–21.
41. Tanashyan M.M. Chronic forms of impaired cerebral circulation and neuroprotection: Clinical effectiveness of meldonium (Mildronate®). M.M. Tanashyan, M.Yu. Maximova, A.A. Shabalina [et al.]. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2020. No. 120 (10). C. 14–21.
42. Berlato DG, Bairos AV de. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicology Research and Application*. January 2020. DOI: 10.1177/2397847320915143.
43. Трисветова Е.А. Обоснование клинического применения мелдония (Милдронат®) при ишемической болезни сердца. Е.А. Трисветова. *Медицинские новости*. 2019. № 11 (302). С. 31–36.
44. Trisvetova E.A. Rationale for clinical use of meldonium (Mildronate®) in ischemic heart disease. E.A. Trisvetova. *Medical News*. 2019. No. 11 (302). P. 31–36.
45. Теплова Н.В. Лечение артериальной гипертензии новой формой нифедипина. *РМЖ*; 2004. Т. 1, 15. С. 941–944.
46. Teplova N.V. Treatment of arterial hypertension with a new form of nifedipine. *RMJ*; 2004. Vol. 1, 15: 941–944.
47. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
48. Putilina M.V., Teplova N.V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Medical Business*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
49. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; Т. 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>
50. Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2017; V. 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
51. Savić D. Hyperpolarized magnetic resonance shows that the anti-ischemic drug meldonium leads to increased flux through pyruvate dehydrogenase in vivo resulting in improved post-ischemic function in the diabetic heart. D. Savić, V. Ball, L. Holzner [et al.]. *NMR Biomed*. 2021. No. 34 (4). PP. 4471.
52. Hannan M.A., Dash R., Sohag AAM, Haque MN, Moon IS. Neuroprotection against oxidative stress: phytochemicals targeting TrkB signaling and the Nrf2-ARE antioxidant system. *Front Mol Neurosci*. 2020 Jul 2; 13: 116. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00116. PMID: 32714148; PMCID: PMC7346762.

Статья поступила / Received 05.09.23

Получена после рецензирования / Revised 12.09.23

Принята в публикации / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета, доцент¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Варданян Аргисhti Гагикович, ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹. E-mail: argisht@mail.ru

Григорян Вардан Овикович, врач-терапевт². ORCID 0009-0006-0714-4420

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: argisht@mail.ru

About authors

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, associate professor¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Vardanyan Argishti G., assistant at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹. E-mail: argisht@mail.ru

Grigoryan Vartan O., physician-therapist². ORCID 0009-0006-0714-4420

¹Department of Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: argisht@mail.ru

For citation: Teplova N.V., Vardanyan A.G., Grigoryan V.O. Improving quality of life in patients with CHD and CHF: Focusing on mildronate. *Medical alphabet*. 2023; (25): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-21-25>

Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

О. Г. Горячева

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наиболее частый вариант поражения органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Целью исследования явилось определение факторов риска, ассоциированных с течением ХБП у больных с ХСН, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Согласно полученным результатам, при ХСН распространенность ХБП среди ВИЧ-инфицированных составляет 58,82 %, что в четыре раза чаще, чем у больных с ВИЧ-инфекцией без ХСН. Доказана зависимость скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от трех основных факторов, отражающих поражение сердечной мышцы – концентрации натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) плазмы крови, фракции выброса левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка, которые вместе, будучи включенными в регрессионную модель, определяют 42,2 % дисперсии значений СКФ и являются определяющими в развитии ХБП у больных с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции. Концентрация NT-proBNP $\geq 683,65$ пг/мл является пороговой для диагностики развития ХБП у ВИЧ-инфицированных с чувствительностью метода 75,0 % и специфичностью 75,4 % соответственно. Кроме этого, факторами риска развития ХБП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией являются курение, употребление алкоголя и наркотиков, наличие в анамнезе хронических и острых форм ИБС, фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма, сахарного диабета, хронического вирусного гепатита С, анемии и тромбоцитопении. Больные с ХСН и ХБП имеют более жесткую артериальную стенку – имеется значимое превышение значений индексов жесткости аорты и периферических артерий. Длительное употребление антиагрегантов, НИОТ, ННИОТ и ИП протеазы может отягощать течение ХСН у ВИЧ-инфицированных проявлениями ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, вирус иммунодефицита человека.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Все расходы по выполнению данного исследования в полном объеме оплачены лично автором.

Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure infected with human immunodeficiency virus

O. G. Goryacheva

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is the most common manifestation of target organ damage in chronic heart failure (CHF). The aim of the study was to determine the risk factors associated with the course of CKD in patients with CHF infected with the human immunodeficiency virus (HIV). According to the results obtained, the prevalence of CKD among HIV-infected patients with CHF is 58.82 %, which is 4 times more common than in patients with HIV infection without CHF. The dependence of glomerular filtration rate (GFR) on three main factors that reflect damage to the heart muscle – blood plasma NT-proBNP concentration, left ventricular ejection fraction (LVEF%) and left ventricular myocardial mass index (LVMI) was proved, which together, being included in the regression model, determine 42.2 % of the variance of GFR values and are decisive in the development of CKD in patients with CHF on the background of HIV infection. The concentration of NT-proBNP in the blood plasma of patients with CHF equal to or greater than 683.65 pg/ml can be considered as a diagnostic criterion for the development of CKD in HIV-infected people with a sensitivity of the method of 75.0 % and a specificity of 75.4 %, respectively. In addition, risk factors for the development of CKD in patients with CHF and HIV infection are smoking, alcohol and drug use, a history of chronic and acute forms of coronary artery disease, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, diabetes mellitus, chronic viral hepatitis C, anemia and thrombocytopenia. Patients with CHF and CKD have a more rigid arterial wall – there is a significant excess of the stiffness indices of the aorta and peripheral arteries. Long-term use of antiplatelet agents, NRTIs, NNRTIs, and protease PIs may aggravate the course of CHF in HIV-infected people with CKD manifestations.

KEYWORDS: chronic kidney disease, chronic heart failure, human immunodeficiency virus.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Funding. All costs for this study are fully paid by the author.

Больные с ВИЧ-инфекцией чаще подвержены развитию хронической болезни почек (ХБП), чем ВИЧ-негативные лица [1]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² связана увеличением госпитализации на 11 % и смертности на 17 % у больных с хронической сердечной недостаточностью [2]. Наиболее частым заболеванием почек у ВИЧ-инфицированных является ВИЧ-ассоциированная нефропатия, вызывающая

быстро прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек с развитием конечной стадии ХБП. Кроме этого, при ВИЧ-инфекции активно развиваются заболевания, вызванные поражением мембраны клубочка иммунными комплексами, включающими мембранозную нефропатию, мембранозно-пролиферативный и мезангиопролиферативный типы гломерулонефритов, а также волчаночно-подобное поражение почек [4]. Доказана роль традиционных

и ВИЧ-ассоциированных факторов в развитии ХБП. Так, к традиционным факторам риска развития ХБП относятся возраст, национальность, социоэкономический фактор, сахарный диабет, ожирение, артериальную гипертензию и курение. К ВИЧ-ассоциированным факторам относят анамнез многократных эпизодов острого почечного повреждения, ВИЧ-инфекцию с вирусной репликацией, низкий уровень CD4-лимфоцитов, генетическую предрасположенность, АРТ, употребление наркотиков и психоактивных веществ, а также коинфекцию с вирусными гепатитами В и С [7].

Материалы и методы

В течение 4 лет в стационарных условиях проводилась диагностика ХСН у ВИЧ-инфицированных. Все больные подписывали добровольное информированное согласие. Согласились на участие в исследовании 240 человек с ВИЧ-инфекцией, из них у 160 были выявлены признаки ХСН. Диагноз ХСН подтверждался определением уровня NT-proBNP плазмы крови, данными эхокардиографии и совокупностью клинических признаков. В группе больных с ХСН выявилось 46 больных с ХБП (группа № 1), соответственно больных без ХБП было 114 человек (группа № 2). Диагноз ХБП был уточнен в соответствии с критериями KDIGO – ХБП определялась как снижение расчетной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Расчет СКФ проводился по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based.

Критериями включения были согласие больного на участие в исследовании, наличие ВИЧ-инфекции и подтвержденной ХСН (клиническая симптоматика ХСН; NT-proBNP более 125 пг/мл; систолическая и [или] диастолическая дисфункция левого желудочка), стабилизация состояния по основному заболеванию, ставшему поводом для госпитализации.

Критериями не включения в исследование были любые злокачественные новообразования, острое почечное повреждение, девиантное

поведение больных, а также наличие острых сосудистых событий давностью менее 3 месяцев, острая сердечная недостаточность, острая декомпенсация ХСН и отказ больного от участия.

Всем пациентам выполнялся одинаковый объем обследования, включающий проведение эхокардиографии на аппарате VIVID T8 (США) по методике, рекомендованной к применению Обществом эхокардиографии, неинвазивной артериографии, с помощью медицинского оборудования TensioMed ArterioGraph 24 (Великобритания). Оценка тяжести сердечной недостаточности подтверждалась по шкале оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева (ШОКС) и тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Все пациенты проходили лабораторное обследование в объеме общего анализа крови и мочи, развернутого биохимического анализа крови, коагулограммы, определения уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки,

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с ВИЧ-инфекцией и ХСН в зависимости от наличия ХБП

Показатель	Группа 1 (ХСН + ХБП), n = 46	Группа 2 (ХСН без ХБП), n = 114	P
Возраст, лет (Me; Q ₂₅ –Q ₇₅)	38,68 ± 7,31	36,23 ± 6,72	0,545
Пол, мужской, n (%)	21 (45,60)	37 (32,40)	0,116
Курение, n (%)	28 (60,80)	43 (37,70)	0,007*
Алкоголизм, n (%)	25 (54,30)	28 (24,50)	< 0,001*
Наркопотребление, n (%)	33 (71,70)	49 (42,90)	0,001*
ИМТ	19,94 ± 2,92	20,86 ± 5,37	0,084
ИБС, стенокардия напряжения, n (%)	15 (32,60)	12 (10,50)	< 0,001*
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (8,69)	1 (0,87)	0,009*
Клапанные пороки сердца в анамнезе, n (%)	20 (43,40)	21 (18,42)	0,131
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	5 (10,80)	0 (0,00)	< 0,001*
Ишемический инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	2 (4,30)	2 (1,75)	0,316
Сахарный диабет, n (%)	6 (13,04)	4 (3,50)	0,024*
Желудочковые нарушения ритма сердца, n (%)	28 (45,60)	29 (19,30)	< 0,001*
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	36 (78,20)	34 (29,80)	< 0,001*
Прием АРТ, n (%)	6 (13,04)	10 (8,70)	0,415
Гидроторакс, n (%)	15 (32,60)	13 (7,80)	0,023*
Асцит, n (%)	10 (21,70)	9 (7,89)	0,014*
Гидроперикард, n (%)	16 (34,78)	14 (9,70)	0,001*
Анемия, n (%)	40 (86,90)	63 (55,20)	< 0,001*
Тромбоцитопения, n (%)	34 (73,90)	46 (40,30)	< 0,001*
ХВГС, n (%)	35 (76,09)	55 (48,24)	0,001*
ТШХ, м	400,00 [300,00; 420,00]	400,00 [320,00; 500,00]	0,759
ШОКС, баллов	6,00 [5,00; 8,00]	5,50 [4,00; 7,00]	0,222
Систолическое АД, мм рт. ст.	126,29 ± 17,36	131,53 ± 24,95	0,678
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,53 ± 13,23	78,62 ± 18,59	0,361

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака; АРТ – антиретровирусная терапия, ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного с ХСН в модификации В.Ю. Мареева, АД – артериальное давление.

Таблица 2
Данные эхокардиографии больных с ВИЧ и ХСН, в зависимости от наличия ХБП

Показатель	Группа 1 (ХСН + ХБП), n = 46	Группа 2 (ХСН без ХБП), n = 114	p
ФВ ЛЖ%	43,42 [33,00; 57,00]	65,30 [55,00; 63,50]	0,002*
Е/А ЛЖ	1,14 [0,92; 1,56]	1,20 [1,05; 1,70]	0,470
DT, мс	117,00 [10,000; 163,00]	108,00 [90,00; 150,00]	0,350
IVRT ЛЖ	90,50 [62,50; 117,50]	82,00 [65,50; 105,00]	0,495
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	27 (58,70)	30 (35,71)	0,012*
ИММ ЛЖ	170,00 [120,00; 189,00]	126,30 [96,25; 152,50]	0,009*
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	102,00 [74,00; 141,00]	94,50 [78,50; 114,00]	0,347
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	44,00 [29,00; 62,00]	36,00 [29,50; 47,00]	0,181
Объем ЛП, мл	45,11 [28,41; 61,92]	38,71 [30,88; 56,16]	0,696
ППТ	1,73 [1,63; 1,83]	1,73 [1,63; 1,90]	0,414
Объем ЛП/ППТ	25,73 [17,97; 36,32]	23,30 [15,79; 31,05]	0,576
Е/е'	6,88 [5,28; 14,00]	5,75 [4,70; 7,80]	0,131

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, е' – ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела.

а также в плазме крови у каждого больного была определена концентрация NT-proBNP, а в сыворотке – цистатина С и С-реактивного белка с помощью реактивов «Вектор Бест» (Россия) на медицинском анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Для статистической обработки полученных результатов использовались программы Statistica 13.0 и SPSS Statistics 26. Правильность распределения признаков анализировалась методом Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки с нормальным распределением представлялись в виде среднеарифметического значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$), а с неправильным распределением – в виде медианы, первого и третьего квартилей ($Me [Q1; Q2]$). Качественные признаки представлялись в виде абсолютного числа проявлений признака и его процентного содержания в выборке. При сравнении признаков с нормальным распределением и равными дисперсиями использовался Т-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях – Т-критерий Уэлча, для оценки равенства дисперсий использовался тест Ливиня. Сравнение признаков с ненормальным распределением проводилось с применением критерия Манна – Уитни, если группирующий признак был бинарным, и критерия Краскела – Уоллиса, если группирующий признак имел более двух значений. Сравнение категориальных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки корреляционной связи между количественными и (или) порядковыми переменными использовался корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена для ненормально распределенных и порядковых переменных и коэффициент корреляции Пирсона для переменных с нормальным распределением. Зависимость между количественными и (или) порядковыми переменными оценивалась методом множественного регрессионного анализа с составлением уравнения регрессионной модели с оценкой тесноты связей по шкале Чеддока. Для определения степени значимости факторов использовался метод множественной линейной регрессии.

Результаты

У больных с ХСН и ВИЧ (рис. 1) в 4 раза чаще встречалась ХБП, чем у больных без ХСН (ОШ = 4,638; 95 % ДИ: 1,823–11,799, ОР = 0,303, 95 % ДИ: 0,137–0,670; $p < 0,005$). ХБП встречалась у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в 58,82 % случаев.

В таблице 1 представлены основные клинические особенности течения ХБП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией, признаки проанализированы в двух группах больных с ХСН по принципу наличия или отсутствия ХБП.

Согласно полученным данным, больные с ХБП на фоне ХСН и ВИЧ-инфекции чаще курят ($p = 0,007$), употребляют алкоголь ($p < 0,001$) и наркотические вещества ($p = 0,001$). Их кардиологический анамнез в большей степени отягощен ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения ($p < 0,001$), инфарктом миокарда ($p = 0,009$), фибрилляцией предсердий ($p < 0,001$) и желудочковыми нарушениями ритма ($p < 0,001$). Пациенты с ХБП чаще страдают анемией ($p < 0,001$) и тромбоцитопенией ($p < 0,001$). Заболеваемость сахарным диабетом в группе больных с ХБП была значимо выше ($p = 0,024$). У больных с ХБП чаще регистрировались гидроторакс ($p = 0,023$), асцит ($p = 0,014$) и гидроперикард ($p < 0,001$). При этом не получено статистически значимых различий у больных в зависимости от наличия ХБП по таким показателям, как возраст, пол, индекс массы тела, прием АРТ, а также наличие анамнеза по клапанным порокам сердца, а также острым cerebrovasкулярным ишемическим событиям. Больные с ХБП чаще в сопутствующих заболеваниях имели хронический вирусный гепатит С (ХВГС) ($p = 0,001$).

В таблице 2 представлены данные эхокардиографии при сравнении двух групп больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия ХБП.

У больных с ХБП был значительно выше ИММЖ ($p = 0,009$), что свидетельствует о более выраженной гипертрофии левого желудочка. Получены данные о значимом преобладании диастолической дисфункции и более низком значении ФВ ЛЖ% в группе больных с ХБП.

Таблица 3

Результаты лабораторных анализов больных, в зависимости от наличия ХБП

Показатель	Группа 1 (ХСН + ХБП), n = 46	Группа 2 (ХСН без ХБП), n = 114	p
NT-proBNP сыворотки крови, пг/мл	967,16 [541,00; 2481,20]	312,46 [183,48; 531,90]	< 0,001*
Цистатин С сыворотки крови, мкг/мл	1,55 [1,00; 2,42]	1,07 [0,77; 1,54]	0,002*
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,10 [4,40; 6,50]	5,10 [4,30; 5,90]	0,533
СРБ сыворотки крови, ммоль/л	50,50 [12,00; 101,60]	11,35 [0,00; 26,50]	0,007*
Общий белок, ммоль/л	68,00 [62,00; 77,00]	68,00 [60,00; 73,00]	0,484
Мочевина, ммоль/л	13,80 [8,40; 26,10]	4,60 [3,40; 6,00]	< 0,001*
Общий билирубин общий, ммоль/л	14,00 [12,00; 29,00]	11,00 [10,00; 16,55]	0,012*
Креатинин, ммоль/л	186,50 [288,50; 201,03]	80,50 [65,00; 97,00]	< 0,001*
СКФ мл/мин/1,73м ²	38,00 [22,00; 49,00]	98,50 [80,00; 114,00]	< 0,001*
Альбинурия суточная более 30 г/сут, n (%)	46,00 (100,00)	6,00 (5,30)	< 0,001*
СОЭ, мм/ч	41,00 [21,00; 65,50]	36,00 [18,00; 56,00]	0,132
CD4-лимфоциты	140,00 [19,50; 370,00]	201,00 [102,00; 380,00]	0,248
Эритроциты, кл. × 10 ¹²	3,50 [3,00; 3,60]	3,20 [3,00; 3,80]	0,772
Тромбоциты, кл. × 10 ⁹	135,00 [42,00; 240,00]	183,00 [119,00; 264,50]	0,018*
Гемоглобин, г/л	84,00 [74,00; 112,00]	95,00 [79,50; 115,00]	0,299
Трансферрин, мг/дл	100,80 [66,00; 138,00]	84,80 [48,70; 157,00]	0,558
Ферритин, нг/мл	193,60 [61,90; 429,80]	110,80 [69,20; 193,30]	0,215
Снижение уровня ферритина менее 100 нг/мл	12,00 (26,09)	40,00 (47,62)	0,017*
Сывороточное железо, мкмоль/л	3,10 [1,70; 4,90]	2,00 [1,10; 6,30]	0,044*
Дефицит сывороточного железа менее 11 мкмоль/л	32,00 (69,56)	47,00 (55,95)	0,037*
Лейкоциты, кл. × 10 ⁹	8,50 [5,60; 9,10]	5,70 [3,70; 7,40]	0,177
Лимфоциты, кл. × 10 ⁹	11,00 [6,00; 15,00]	20,00 [15,00; 28,00]	0,020*
Мочевая кислота, ммоль/л	165,10 [86,60; 296,00]	72,05 [35,65; 178,15]	0,002*
NT-proBNP мочи, пг/мл	67,50 [21,10; 346,65]	5,30 [0,00; 48,30]	< 0,001*
Цистатин С мочи, мкг/мл	0,15 [0,05; 0,75]	0,06 [0,03; 0,10]	0,002*
Белок мочи, г/л	0,05 [0,04; 0,22]	0,00 [0,00; 0,03]	0,024*
СРБ мочи	12,60 [0,20; 2,16]	1,68 [0,02; 0,23]	0,002*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CD – кластер дифференциации антигенов, СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 4

Показатели, характеризующие функциональное состояние артериальной стенки у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ, в зависимости от наличия ХБП (n = 160)

Характеристика	Группа 1 (ХСН + ХБП), n = 46	Группа 2 (ХСН без ХБП), n = 114	p
МАР, мм рт. ст.	90,00 [78,00; 105,00]	86,00 [79,00; 96,00]	0,242
PP, мм рт. ст.	52,00 [42,00; 61,00]	47,00 [42,00; 54,00]	0,320
AIX ao, %	20,00 [9,05; 50,10]	11,30 [1,10; 26,60]	0,006*
AIX brmean, ед.	-34,9 [-56,40; -24,60]	-52,00 [-72,20; -21,70]	0,006*
PPao, мм рт. ст.	43,00 [37,00; 55,00]	39,00 [30,00; 47,00]	0,008*
PWao, м/с	7,50 [6,30; 8,30]	7,60 [6,70; 8,30]	0,122
SBPao, мм рт. ст.	108,50 [102,00; 144,00]	103,00 [102,00; 115,00]	0,163

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); МАР – среднее артериальное давление; PP – пульсовое давление AIXao – индекс аугментации в аорте; AIX brmean – индекс аугментации в плечевой артерии; PPao – пульсовое давление в аорте; PWao – скорость распространения пульсовой волны в аорте, рассчитываемые аппаратом TensioMed ArterioGraph 24.

В таблице 3 представлены основные результаты сравнения лабораторных показателей между группами больных ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия ХБП.

Полученные результаты свидетельствуют о значимом преобладании у больных с ХБП уровня NT-proBNP как в плазме крови ($p < 0,001$) так и в моче ($p < 0,001$), концентрации цистатина С – в сыворотке крови ($p = 0,002$) и моче ($p = 0,002$), уровня С-реактивного белка (СРБ) – в сыворотке крови ($p = 0,007$) и моче ($p = 0,002$) больных с признаками ХБП. Концентрации мочевины ($p < 0,001$) и мочевой кислоты ($p = 0,002$) сыворотки крови, содержание общего билирубина сыворотки крови ($p = 0,012$). Содержание тромбоцитов ($p = 0,018$) в крови больных с ХБП и содержание в сыворотке крови сывороточного железа ($p = 0,044$) было достоверно ниже в группе больных с ХБП. Количество больных с низким уровнем ферритина было выше у больных с ХБП ($p = 0,024$).

В таблице 4 представлены данные неинвазивной артериографии всех больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия ХБП.

Полученные данные свидетельствуют о более высоких значениях индексов жесткости артериальной стенки у больных с ХБП, чем у лиц без ХБП, а именно – преобладающие значения AIXao ($p = 0,006$) AIX brmean ($p = 0,006$), PPao ($p = 0,008$).

Были проанализированы основные группы лекарственных препаратов, которые получали больные в стационаре в зависимости от наличия ХБП. Так, больные с ХБП больше принимали препаратов из групп нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ($p < 0,001$), нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ($p = 0,010$) и ингибиторов протеазы ($p = 0,012$), что указывает на возможность их участия в патогенезе ХБП у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ.

Проведен корреляционный анализ показателей, характеризующих ХСН и ХБП. Выявлена тесная обратная заметная по шкале Чеддока корреляционная связь между уровнем NT-proBNP в моче и ХБП ($r = -0,615$; $p < 0,001$) и обратная умеренная корреляционная связь между уровнем

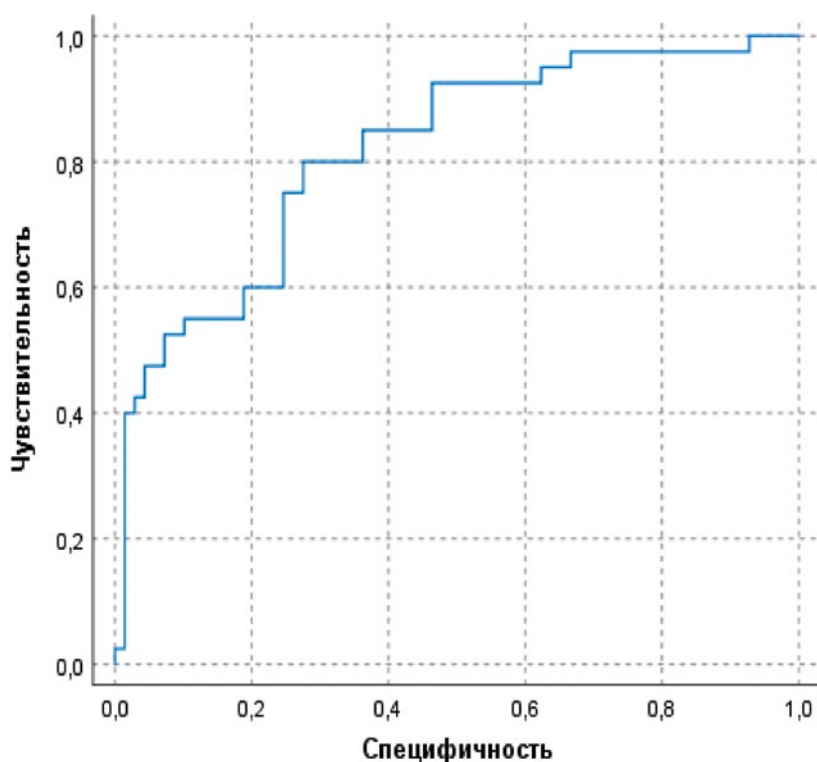


Рисунок. ROC-анализ взаимосвязи показателей концентрации NT-proBNP плазмы крови и значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией.

NT-proBNP плазмы крови и СКФ ($r = -0,604$; $p < 0,001$). Концентрация NT-proBNP плазмы крови имеет прямую заметную корреляцию с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r = 0,509$; $p < 0,001$), прямую умеренную корреляцию – с цистатином С сыворотки крови ($r = 0,328$; $p = 0,043$). Получена умеренная обратная корреляционная связь между СКФ и соотношением пиков E/e' эхокардиографии, где имеется умеренная положительная по шкале Чеддока зависимость ($r = 0,341$; $p = 0,002$).

Методом множественной линейной регрессии изучена зависимость СКФ от концентрации NT-proBNP плазмы крови, значений ФВ ЛЖ%, ИММ ЛЖ. В результате построения регрессионной модели получена следующая зависимость, описываемая формулой

$$Y_{\text{СКФ}} = 65,92 + 0,68 \times X_{\text{ФВ ЛЖ\%}} - 0,02 \times X_{\text{NT-proBNP}} - 0,07 \times X_{\text{ИММ ЛЖ}}$$

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,665$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока, уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации факторы, включенные в модель, определяют 42,2 % дисперсии значений СКФ.

Проведен ROC-анализ взаимосвязи концентрации NT-pro BNP плазмы крови больных с ВИЧ-инфекцией от значений СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при установленной ХСН (см. рис.).

Выявлена тесная взаимосвязь между изучаемыми признаками в группе больных с установленным диагнозом ХСН. Площадь ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи значений СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и NT-proBNP, составила $0,817 \pm 0,042$; 95 % ДИ: 0,734–0,900. Полученная модель была статистически значимой; $p < 0,001$. Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off составило 683,65 пг/мл. Соответственно при содержании в плазме крови NT-proBNP, равном или превышающем данное значение, прогнозируется высокий риск развития ХБП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией. Чувствительность и специфичность метода составили 75,0 и 75,4 % соответственно.

Обсуждение

Сердце и почки являются взаимозависимыми органами, тесно взаимосвязанными на макро- и микро-сосудистом уровне, а патологические процессы, происходящие при ХБП, а именно – микрососудистые изменения, дефицит веществ, синтезируемых почками, снижение почечной фильтрации, способствуют развитию ХСН с сохраненной ФВ. При этом повышенный уровень фосфатов, паратиреоидного гормона, конечные продукты гликирования и уремические токсины, а также анемия и протеинурия могут индуцировать хронический воспалительный процесс, ведущий к повышению жесткости миокарда левого желудочка, эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, окислительному стрессу и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [6]. ХБП у больных с ВИЧ-инфекцией является коморбидным состоянием, включающим в себя такие заболевания, как артериальная гипертензия и сахарный диабет, а также нефротоксичность препаратов АРТ – тенофовира [1], лопинавира, атазанавира и абакавира [7, 11]. При этом ингибиторы АПФ оказывают нефропротективный эффект и улучшают прогноз у больных с ХБП и ВИЧ-инфекцией [13]. Эта же специфика проявилась в нашем исследовании. Около половины всех случаев ХБП у ВИЧ-инфицированных вызвано ВИЧ-ассоциированной нефропатией, а гораздо меньшее количество – иммунокомплексным поражением мембраны клубочка и формированием мембранозного и мембранознопролиферативного вариантов гломерулонефрита в ассоциации с хроническим вирусным гепатитом С, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [3]. В нашем исследовании именно роль артериальной гипертензии оказалась одной из ведущих. По данным литературы, у ВИЧ-инфицированных с ХСН уровень вирусной нагрузки не коррелирует с СКФ, однако количество CD4-лимфоцитов и приверженность к АРТ ниже, а ХСН в 30 раз чаще выявлялась у больных со снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² [5]. В нашем

исследовании также не получено данных о связи концентрации CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки с СКФ. ХСН чаще встречается у ВИЧ-инфицированных с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², при этом ишемическая болезнь сердца, атеросклеротические сердечно-сосудистые проявления, цереброваскулярные заболевания и болезни периферических артерий чаще регистрируются у лиц с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² [5]. Появление сахарного диабета и артериальной гипертензии у лиц с ВИЧ-инфекцией наступает раньше, чем у лиц без ВИЧ [8]. В нашей работе показана значимость сахарного диабета в формировании ХБП у больных с ХСН, инфицированных ВИЧ. Описаны факторы, присущие ХБП, непосредственно ухудшающие работу сердца, к ним относят активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, анемию, гиперкальциемию, гиперфосфатемия, а также уремические токсины, которые обладают прямым кардиотоксическим действием, способствуя угнетению систолической функции левого желудочка [9]. Жесткость артерий, прогрессирующая при ХБП, перегрузка сердца объемом жидкости, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствуют развитию ХСН у больных с ХБП [6]. Факторами риска развития ХБП у ВИЧ-инфицированных являются черная раса, количество CD4-лимфоцитов ниже 200 кл./мм³, вирусная нагрузка РНК ВИЧ уровня выше 4000 копий/мл, семейный анамнез ХБП, наличие сахарного диабета, гипертензии или сочетанной инфекции гепатитов С и В [10, 12]. При этом особенности течения ХСН у лиц с ХБП и ВИЧ-инфекцией в современной литературе освещены недостаточно.

Заключение

При ХСН распространенность ХБП среди больных с ВИЧ-инфекцией составляет 58,82 %, что в четыре раза чаще, чем у больных с ВИЧ-инфекцией без ХСН. Доказана зависимость скорости клубочковой фильтрации от трех основных факторов, отражающих поражение сердечной мышцы, – концентрации NT-proBNP плазмы крови, ФВ ЛЖ% и ИММ ЛЖ, которые вместе, будучи включенными в регрессионную модель, определяют 42,2 % дисперсии значений СКФ и являются определяющими в развитии ХБП у больных с ХСН на фоне ВИЧ-инфекции. Концентрацию NT-proBNP в плазме крови больных с ХСН, равную или превышающую значение 683,65 пг/мл, можно рассматривать как диагностический критерий развития ХБП у ВИЧ-инфицированных с чувствительностью метода 75,0 % и специфичностью 75,4 % соответственно. Кроме

этого, факторами риска развития ХБП у больных с ХСН и ВИЧ-инфекцией являются курение, употребление алкоголя и наркотиков, наличие в анамнезе хронических и острых форм ИБС, фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма, сахарного диабета, хронического вирусного гепатита С, анемии и тромбоцитопении. Больные с ХСН и ХБП имеют более жесткую артериальную стенку – имеется значимое превышение значений индексов жесткости аорты и периферических артерий. Длительное употребление антиагрегантов, НИОТ, ННИОТ и ИП протеазы может отягощать течение ХСН у ВИЧ-инфицированных проявлениями ХБП.

Список литературы / References

- Wyatt CM. The kidney in HIV infection: Beyond HIV-associated nephropathy. *Top Antivir Med.* 2012 Aug-Sep; 20 (3): 106–10. PMID: 22954611. PMCID: PMC6148945.
- Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol.* 2018; 267: 120–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
- Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, Atta MG. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol.* 2008; 28 (3): 478–86. DOI: 10.1159/000112851.
- Wearne N, Swanepoel CR, Boule A, Duffield MS, Rayner BL. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Nov; 27 (11): 4109–18. DOI: 10.1093/ndt/gfr702.
- Andy I. Choi, Yongmei Li, Steven G. Deeks, Carl Grunfeld, Paul A. Volberding and Michael G. Shlipak. Association Between Kidney Function and Albuminuria with Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons. *Jan 2010.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109>
- Van de Wouw J, Broekhuizen M, Sorop O, Joles JA, Verhaar MC, Duncker DJ, Danser AHJ, Merkus D. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Focus on Microcirculatory Factors and Therapeutic Targets. *Front Physiol.* 2019 Sep 4; 10: 1108. DOI: 10.3389/fphys.2019.01108.
- Wyatt CM. Antiretroviral therapy and the kidney. *Top Antivir Med.* 2014 Jun-Jul; 22 (3): 655–8. PMID: 25101531. PMCID: 6148885.
- Lawson CA, Testani JM, Mamas M, Damman K, Jones PW, Teece L, Kadam UT. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15; 267: 120–127. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
- Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther.* 2020 Mar 16; 17 (1): 11. DOI: 10.1186/s12981-020-00266-3.
- Naicker S, Fabian J. Risk factors for the development of chronic kidney disease with HIV/AIDS. *Clin Nephrol.* 2010; 74 Suppl 1: S51–S56. DOI: 10.5414/cnnp74s051.
- Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med.* 2017 Feb/Mar; 25 (1): 13–16. PMID: 28402929. PMCID: PMC5677039.
- Heron J.E., Bagnis C.I. & Gracey D.M. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther* 17, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00266-3>.
- Samir K. Gupta, Joseph A. Eustace, Jonathan A. Winston, Ivy I. Boydston, Tejinder S. Ahuja, Rudolph A. Rodriguez, Karen T. Tashima, Michelle Roland, Nora Franceschini, Frank J. Palella, Jeffrey L. Lennox, Paul E. Klotman, Sharon A. Nachman, Stephen D. Hall, Lynda A. Szczech. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 40, Issue 11, 1 June 2005, Pages 1559–1585. <https://doi.org/10.1086/430257>

Статья поступила / Received 19.07.23

Получена после рецензирования / Revised 10.08.23

Принята к публикации / Accepted 17.08.23

Сведения об авторе

Горячева Ольга Георгиевна, к.м.н., врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2. ORCID: 0000-0002-3336-229X

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Для переписки: Горячева Ольга Георгиевна. E-mail: o.goryacheva@mail.ru

About author

Goryacheva Olga G., PhD Med, cardiologist, ultrasound diagnostics physician, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2. ORCID: 0000-0002-3336-229X

Perm State Medical University n.a. academician E. A. Wagner, Perm, Russia

For correspondence: Goryacheva Olga G. E-mail: o.goryacheva@mail.ru

Для цитирования: Горячева О.Г. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Медицинский алфавит.* 2023; (25): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-26-31>

For citation: Goryacheva O. G. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure infected with human immunodeficiency virus. *Medical alphabet.* 2023; (25): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-26-31>

Инфузионная терапия пациентов в критическом состоянии (состояние проблемы). Часть 1

П. А. Жежук¹, А. В. Власенко^{1,2}, Е. А. Евдокимов², Д. И. Левиков¹,
Е. П. Родионов^{1,2}, В. И. Маковей², В. В. Ерофеев²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Инфузионная терапия является важным компонентом лечения многих заболеваний и одним из основных методов интенсивной терапии пациентов реанимационного профиля. Активная инфузионная терапия с использованием разных инфузионных сред, больших объемов и высоких скоростей внутривенного введения жидкости особенно актуальна у пациентов, пострадавших и раненых, в критическом состоянии, наиболее тяжелым из которых остается септический шок. На протяжении более двух столетий клинического применения инфузионная терапия прошла большой эволюционный путь и стала более эффективной и безопасной. Однако, как и любое лекарственное средство, инфузионная терапия (в целом и конкретные инфузионные среды) имеет ряд побочных эффектов, особенно при ее чрезмерном использовании. Поэтому в последние годы применение инфузионной терапии рассматривается как назначение любого лекарства с учетом показаний, противопоказаний, способов введения, дозирования, продолжительности, деэскалации. Это позволило выделить основные этапы инфузионной терапии критических состояний и шока: интенсивная инфузионная терапия (быстрое введение большого объема жидкости), оптимизация инфузионной терапии (снижение скорости и объема инфузии), стабилизация пациента и минимизация инфузии, дереанимация (удаление избыточной жидкости из организма). По мере развития клинической патофизиологии были пересмотрены основные представления о поддержании жидкостного гомеостаза организма в норме и при критических состояниях, изучены отрицательные эффекты инфузионной терапии на всех этапах ее применения. Поэтому при интенсивной терапии шока основными клиническими вопросами являются: когда следует начинать инфузионную терапию, когда прекращать активную инфузионную терапию, когда начинать удаление жидкости из организма и когда прекращать жидкостную дереанимацию. Таким образом, для реализации принципа персонализированного лечения важно определить не только «переносимость» инфузионной терапии, но и «чувствительность» к инфузии конкретного пациента – возможность поддержания гемодинамики без риска перегрузки жидкостью. Оценка рутинных клинических, инструментальных и лабораторных показателей состояния макро- и микроциркуляции не дает возможность прецизионно ответить на эти вопросы. Современные сонографические методы мониторинга центральной и периферической кардиогемодинамики, «венозного избытка» с использованием доплеровской и расширенной фокусной эхокардиографии позволяют оценить «переносимость инфузионной терапии». Реализация этого нового направления повысит эффективность и безопасность инфузионной терапии и улучшит результаты лечения пациентов в критическом состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфузионная терапия, критическое состояние, сепсис, шок, гипергидратация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infusion therapy in critical patients (state of problem). Part 1

P. A. Zhezhuk¹, A. V. Vlasenko^{1,2}, E. A. Evdokimov², D. I. Levikov¹,
E. P. Rodionov^{1,2}, V. I. Makovey², V. V. Erofeev²

¹City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Infusion therapy is an important component of many diseases treatment – and one of the main methods of intensive care for intensive care patients. Active infusion therapy using different infusion media, large volumes and high rates of intravenous fluid is especially relevant in critical patients, the most severe of which remains patients with septic shock. For more than two centuries of clinical use, infusion therapy has gone through a long evolutionary path and has become more effective and safer. However, like any drug, infusion therapy (in general and specific infusion media) has a number of side effects, especially when used excessively. Therefore, in recent years, the use of infusion therapy is considered as the appointment of any drug, taking into account indications, contraindications, methods of administration, dosing, duration, de-escalation. This made it possible to identify the main stages of infusion therapy of critical conditions and shock: intensive infusion therapy (rapid administration of a large fluid volume), optimization of infusion therapy (reduction of the rate and volume of infusion), stabilization of the patient and minimization of infusion, de-resuscitation – removal of excess fluid from the body. With the development of clinical pathophysiology, the basic concepts of maintaining fluid homeostasis of the body in normal and critical conditions were revised, and the negative effects of infusion therapy at all stages of its use were studied. Therefore, in the intensive care of shock, the main clinical questions are: when to start fluid therapy, when to stop active fluid therapy, when to start fluid removal from the body, and when to stop fluid de-resuscitation. Thus, in order to implement the principle of personalized treatment, it is important to determine not only the «tolerance» of infusion therapy, but also the «sensitivity» to the infusion of a particular patient – the ability to maintain hemodynamics without the risk of fluid overload. Evaluation of routine clinical, instrumental and laboratory indicators of the state of macro- and microcirculation does not provide an opportunity to accurately answer these questions. Modern sonographic methods for monitoring central and peripheral cardiohemodynamics, 'venous excess' using Doppler and extended focus echocardiography allow us to assess the 'tolerance of infusion therapy'. The implementation of this new direction will increase the efficiency and safety of infusion therapy and improve the outcomes of the critically ill patients' treatment.

KEYWORDS: infusion therapy, critical condition, sepsis, shock, hyperhydration.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АБ – антибиотики;
АПД – абдоминальное перфузионное давление;
ВБД – внутрибрюшное давление;
ВБГ – внутрибрюшная гипертензия;
ВЛЖ – выносящего тракта левого желудочка;
ВГД – внутриглазное давление;
ВГКС – внутриглазной компартмент-синдром;
ВПА – вариабельность пульсового давления;
ВЧКС – внутричерепной компартмент-синдром;
ВЧГ – внутричерепная гипертензия;
ВЧД – внутричерепное давление;
ГКДО – глобальный индекс конечно-диастолического объема;
ГФВ – общая фракция выброса;
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии;
ЗПТ – заместительная почечная терапия;
ОР – отделение реанимации;
ОПП – острое повреждение почек;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
КАПС – кардио-абдоминально-почечный синдром;

ПСС – почечное сосудистое сопротивление;
ПКИТ – поздняя консервативная инфузионная терапия;
ПЦУЖ – позднее целенаправленное удаление жидкости;
РАУИТ – раннее адекватное управление инфузионной терапией;
РЦТ – ранняя целенаправленная терапия;
САД – среднее артериальное давление;
СВ – сердечный выброс;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ТД – темп диуреза;
УО – ударный объем;
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
ФГМ – функциональный гемодинамический мониторинг;
ЦВД – центральное венозное давление;
ЦПА – церебральное перфузионное давление;
ФЭхоКГ – фокусная эхокардиография;
Стмах – максимальная концентрация;
NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов;
L-FABP – L-типа белок, связывающий жирные кислоты;
MIC – средняя ингибирующая концентрация;
PCT – прокальцитонин.

Организация эффективной и безопасной инфузионной терапии у пациентов в критическом состоянии на всех этапах лечения и особенно на этапе стабилизации кардио-гемодинамики (инфузионная реанимация) была и остается серьезной проблемой анестезиологии и реаниматологии. Существует много спорных вопросов относительно выбора типа и дозы инфузионных препаратов, скорости и продолжительности их введения.

Действительно, существует только четыре основных показания для внутривенного введения инфузионных растворов:

- интенсивная терапия шока;
- коррекция водных секторов организма, электролитного баланса и метаболического статуса;
- поддержание водных секторов организма, электролитного баланса и метаболического статуса;
- парентеральная нутритивная поддержка.

Следует отметить, что вне лечения шока используются значимо меньшие объемы инфузий с меньшими скоростями введения и это, как правило, кристаллоидные растворы.

В этом обзоре будут рассмотрены принципиальные вопросы физиологии и патофизиологии жидкостного гомеостаза организма, выбора наиболее эффективного и безопасного алгоритма реализации и мониторинга инфузионной терапии при лечении пациентов в критическом состоянии. Не менее актуальной проблемой остается выбор инфузионной среды при том или ином критическом состоянии, но этот вопрос требует отдельного освещения и не будет рассматриваться в настоящей работе.

Согласно современным представлениям, инфузионная терапия рассматривается как любая другая лекарственная терапия, которая описывается концепцией «четырёх D»:

- лекарство (Drug) – выбор инфузионной среды;
- дозирование (Dosing) – выбор скорости и объема инфузии;
- продолжительность (Duration – выбор продолжительности инфузии);
- дезэскалация (De-escalation) – медикаментозное (диуретики) или инструментальной (диализ) удаление избытка жидкости из организма.

Современная стратегия управления инфузионной терапией при критических состояниях и шоке включает:

- раннее целенаправленное проведение активной инфузионной терапии;
- позднее консервативное проведение инфузионной терапии;
- отсроченное целенаправленное удаление из организма излишков жидкости.

Учитывая вышесказанное, при лечении шока можно выделить четыре основных фазы инфузионной терапии:

- фаза интенсивной инфузионной терапии с использованием больших объемов и высокой скорости инфузии;
- фаза оптимизации инфузионной терапии с постепенным уменьшением скорости и объема инфузии;
- фаза стабилизации – минимизация или прекращение инфузионной терапии;
- фаза дереанимации – медикаментозная или инструментальная коррекция гипергидратации.

Следует отметить, что на каждой из этих стадий лечения шока и фаз инфузионной терапии возможно развитие ряда осложнений, обусловленных как критическим состоянием, так и самой инфузионной терапией:

- гиповолемия, гипотензия – гипоперфузия, ишемия;
- инфузионная терапия – реперфузия по мере нормоволемии ОЦК, микроциркуляции и перфузии;
- инфузионная терапия – перегрузка жидкостью;
- дереанимация – гипоперфузия, гипотензия, ишемия;
- совокупность факторов – рост глобальной транскапиллярной проницаемости (GIPS).

Учитывая вышесказанное, при интенсивной инфузионной терапии критических состояний клиницист должен ответить на четыре принципиальных вопроса:

- когда начинать активную инфузионную терапию;
- когда прекращать активную инфузионную терапию;
- когда начинать дереанимацию – активное удаление жидкости из организма;
- когда прекращать активное удаление жидкости из организма.

Для ответа на эти вопросы в рутинной практике традиционно используются клинические и стандартные лабораторно-инструментальные показатели (наличие жажды, состояния слизистых оболочек, тургор кожи и глазных яблок, периферические отеки, артериальное и центральное венозное давление, частота сердечных сокращений, темп диуреза, уровень гемоглобина и гематокрита, метаболический статус и т. д.), реже – специальные инструментальные методы оценки волемического статуса пациента (анализ пульсовой волны, ударный и минутный объем сердца, давление заклинивания в легочных капиллярах, объемы и давления в полостях сердца, вариабельность ударного объема, состояние водных секторов организма, оцененных посредством различных инвазивных и неинвазивных методов контроля и т. д.). Принципиально, что никакой из этих методов не в состоянии точно оценить волемический статус пациента, состояние макро- и микроциркуляции и в полной мере ответить на четыре перечисленных выше вопроса. Не менее важно, что перечисленные методы также не в состоянии предсказать «ответ сердечно-сосудистой системы» пациента на инфузионную нагрузку.

В последние годы ультразвуковое исследование становится доминирующим инструментом оценки состояния кардиогемодинамики в отделениях реанимации. Базовые методы исследования гемодинамики при помощи сонографии достаточно просты и эффективны, но менее точны в отношении выбора терапии, особенно в отношении внутривенного введения жидкости. Ультразвуковая доплерография позволяет онлайн оценить наполнение камер сердца и сердечный выброс, что дает возможность клиницисту реализовывать современный принцип оценки «переносимости» инфузии и «чувствительности» к инфузии. Классическая физиологическая концепция Франка – Старлинга интегрирует «переносимость» инфузии и «чувствительность» к ней. Однако при ухудшении функции миокарда и в условиях шока взаимосвязь между изменениями преднагрузки и реакцией изменения ударного объема (УО) сердца на ее увеличение становится менее четкой. Поскольку фракция выброса не является надежным показателем зависимости от преднагрузки, прогнозирование ответа на дополнительное внутривенное введение жидкости требует других динамических способов оценки.

Изменить преднагрузку и косвенно оценить толерантность к инфузионной терапии можно с помощью мини-болюса жидкости или пассивного подъема нижних конечностей пациента с одновременной доплеровской оценкой ударного объема. Доплеровское измерение «положения сердечной функции на кривой Франка – Старлинга» (рис. 11) требует оценки изменений УО (т. е. Δy), что может быть выполнено посредством измерения интеграла скорости и времени в выносящем тракте левого желудочка. Каждый из методов, описанных выше, количественно оценивает только ось Y кривой Франка – Старлинга, в то время как ось X (т. е. изменение преднагрузки, Δx) не измеряется. Акцент только на Δy благоприятствует стратегии интенсивной терапии, при которой проведение инфузионной

терапии прекращается только тогда, когда УО перестает увеличиваться, а не когда возникают признаки перегрузки объемом (Δx), что может привести к венозному застою. Таким образом, независимо от оценки изменений УО, необходимо оценивать риск перегрузки объемом. Это новое направление расширенной фокусной эхокардиографии (ФЭхоКГ) можно охарактеризовать рабочим термином «переносимость инфузионной терапии». Хотя универсальное определение еще предстоит сформулировать, переносимость инфузии определяется как способность проводить инфузионную терапию без побочных реакций. Для оценки «переносимости инфузии» возможно использовать методику ультразвуковой оценки «венозного избытка» (VexUS). Оценка VexUS объединяет доплерографический контроль характера кровотока в печеночной и воротной венах, интралобулярных вен в паренхиме коркового вещества почек, размер нижней полой вены и оценивается от нуля до трех. По мере повышения давления в левом предсердии доплеровский паттерн при оценке кровотока в легочных венах трансформируется аналогично паттерну, наблюдаемому при оценке характера кровотока в венах большого круга кровообращения. Отношение скорости раннего трансмитрального наполнения (зубец E) к скорости раннего диастолического движению фиброзного кольца митрального клапана (зубец e') повышается вместе с давлением в левом предсердии. С учетом данных фактов, возможна разработка системы оценки, подобной VexUS, и для левых камер сердца. Такая система оценки может послужить для стандартизации и стратификации степени застоя в легочных венах.

Развитие инновационных медицинских технологий позволяет реализовывать современные принципы персонализированной и безопасной медицины, что в полной мере относится и к физиологически-ориентированной стратегии управления инфузионной терапией у пациентов в критическом состоянии.

Инфузионная терапия, гипергидратация и ее последствия

Интенсивная терапия пациента в критическом состоянии, включающая инфузионную реанимацию, неизбежно приводит к гипергидратации и «солевой перегрузке». В первую очередь это результат первичной интенсивной инфузионной терапии, направленной на восстановление внутрисосудистого объема, венозного возврата, системной и периферической циркуляции, увеличения доставки кислорода и улучшения оксигенации тканей. Реже перегрузка «солью и водой» может быть результатом введения больших объемов жидкости в качестве растворителя лекарственных средств, в составе парентерального питания и для поддержания водно-электролитного баланса.

Следует отметить, что при любом критическом состоянии, сепсисе и особенно при септическом шоке возникает патологический феномен повышенной транскапиллярной проницаемости, суть которого заключается в повреждении структур эндотелия капилляров медиаторами воспаления, гипоксии и самой инфузионной терапией (составом, объемом и скоростью введения жидкости). В результате

экстравазации большого количества жидкости и форменных элементов из сосудистого русла в интерстиций развивается не только тканевая гипергидратация, но гиповолемия, которая требует продолжения активной инфузионной терапии, несмотря на рост интерстициального отека [9]. Формирующиеся локальные и генерализованные отеки нарушают микрогемодикуляцию, тканевый лимфоток, что ведет к развитию органной дисфункции [1, 13, 14]. Таким образом, формируется порочный круг инфузионной терапии шока и критических состояний, что диктует необходимость прецизионной и персонифицированной организации инфузионной терапии на всех этапах лечения этих пациентов.

Следует отметить, что в настоящее время не существует достаточно точных методов оценки степени капиллярной утечки и содержания внесосудистой жидкости в секторах организма. Степень гипергидратации примерно рассчитывается путем деления накопленного объема жидкости в литрах на исходную массу тела пациента и умножения на 100%. Гипергидратация на любой стадии интенсивной терапии определяется пороговым значением в 10%, и это ухудшает результаты лечения [14, 76, 88]. Большое количество исследований демонстрируют значимую зависимость между степенью гипергидратации, вызванной положительным кумулятивным балансом жидкости, и неблагоприятными исходами у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком и (или) острым респираторным дистресс-синдромом [1, 10–12].

Учитывая вышесказанное, становится понятно, что эффективное лечение пациентов с шоком заключается не только в быстром восстановлении венозного возврата, артериального давления, макро- и микроциркуляции, но и контроле положительного водного баланса и предотвращении гипергидратации, ведущей в конечном итоге к полиорганной дисфункции и росту летальности. При этом можно представить инфузионную терапию лекарством, а отеки и гипергидратацию – как результат его передозировки. Поэтому при проведении любой инфузионной терапии, и особенно интенсивной, необходимо учитывать и контролировать комплекс вопросов:

- характеристики используемых инфузионных сред;
- показания, противопоказания, ограничения;
- немедленные и отсроченные побочные эффекты;
- сроки начала;
- дозы;
- скорость введения;
- критерии продолжительности введения;
- критерии отмены инфузии.

Эффективная стратегия инфузионной терапии диктует необходимость рассмотрения любого шока и критического состояния как фаз патологического процесса, требующего дифференцированного терапевтического подхода на каждой из них.

В рамках настоящей работы целесообразно представить современную «гликокаликсную модель трансваскулярного обмена жидкости» и пересмотренное в связи с этим уравнение Старлинга [17].



Рисунок 1. Порочный круг, возникающий при интенсивной инфузионной терапии септического шока. По материалам Peeters et al. [96]
Примечание: ВБГ – внутрибрюшная гипертензия.



Рисунок 2. Возможные последствия гипергидратации для функций органов-мишеней. По материалам Malbrain et al. [1, 2].

Примечание: АД – абдоминальное перфузионное давление; ВБД – внутрибрюшное давление; ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ВГД – внутриглазное давление; ВГКС – внутриглазной компартмент-синдром; ВЧКС – внутричерепной компартмент-синдром; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ВЧД – внутричерепное давление; ГКДО – глобальный индекс конечно-диастолического объема; ГФВ – общая фракция выброса; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; КАПС – кардио-абдоминально-почечный синдром; ПСС – почечное сосудистое сопротивление; САД – среднее артериальное давление; СВ – сердечный выброс; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УО – ударный объем; ЦВД – центральное венозное давление; ЦГД – церебральное перфузионное давление.

Согласно теории Старлинга, результирующая сила на «артериальном конце капилляров» перемещает жидкость из сосудов в интерстиций в результате высокого гидростатического давления, а на «венозном конце» жидкость снова попадает из интерстиция в сосуды вследствие действия осмотических сил [97]. Классическое уравнение Старлинга выглядит следующим образом:

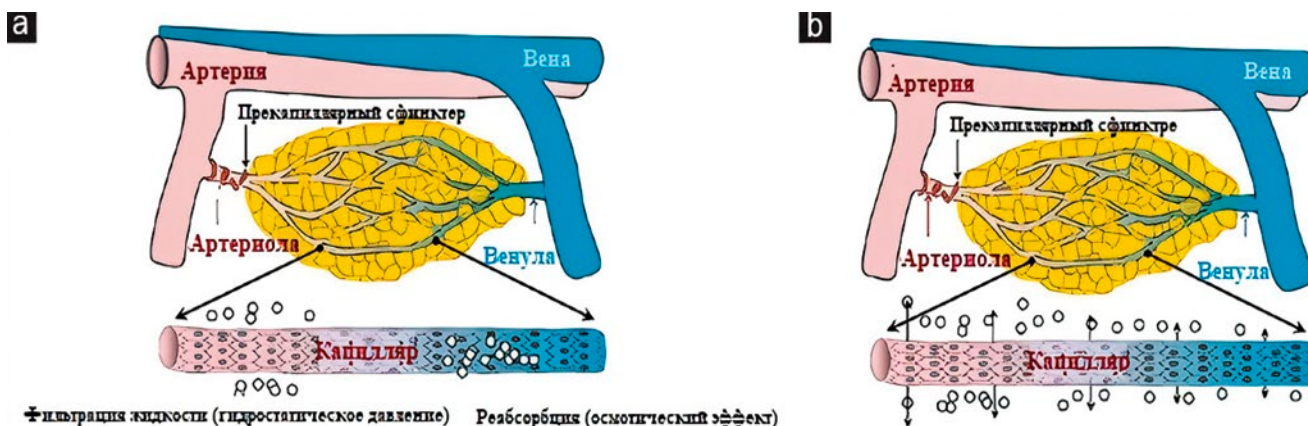


Рисунок 3. Эволюция представлений о транскапиллярном обмене жидкости: а) исходное уравнение Старлинга: $J_v = K_f ([P_c - P_i] - [\pi_c - \pi_i])$. Жидкость, вытесненная в зоне артериол, равна объему жидкости, реабсорбированной в зоне венул; б) модифицированное уравнение Старлинга с учетом эндотелиального слоя гликокаликса: $J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_g])$. Лимфа играет важную роль при возвращении жидкости в кровотоки.

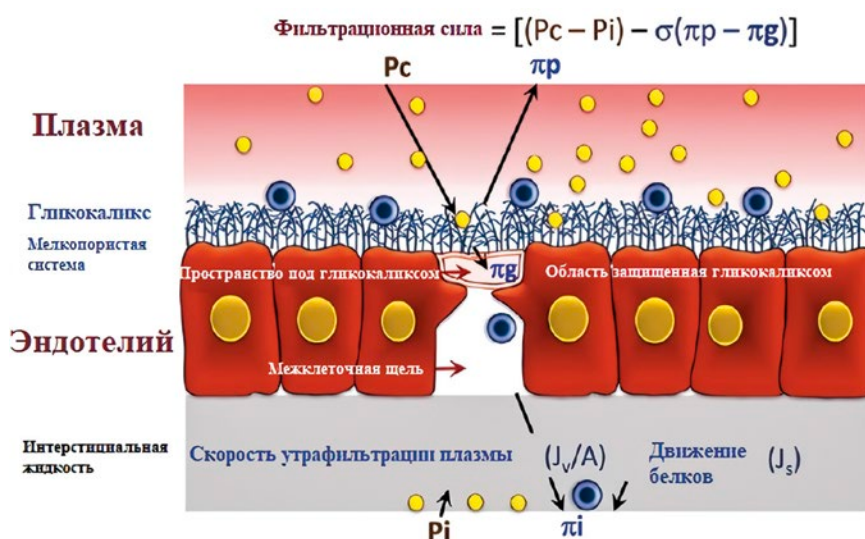


Рисунок 4. Разница онкотического давления создается между адсорбированным альбумином в растворимой части эндотелиального слоя гликокаликса, небольшой зоне, свободной от белка («пространство под гликокаликсом»).

$$J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i]),$$

где J_v – движение жидкости между компартментами, а $[P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i]$ – результирующая движущая сила, P_c – капиллярное гидростатическое давление, P_i – интерстициальное гидростатическое давление, π – капиллярное онкотическое давление, π_i – межклеточное онкотическое давление, K_f – коэффициент фильтрации (константа пропорциональности), σ – коэффициент отражения.

В нормальных физиологических условиях эти силы уравновешены (рис. 3).

В последние годы было установлено, что из-за присутствия эндотелиального слоя гликокаликса влияние π_i на трансвакулярный обмен жидкости значительно меньше, чем описывалось ранее стандартным уравнением Старлинга [98]. Поэтому пересмотренный принцип Старлинга учитывает присутствие эндотелиального слоя гликокаликса, который имеет сложное строение, включает адсорбированные молекулы альбумина и оказывают более значительное осмотическое давление, чем интерстиций, как считалось ранее [99] (рис. 4). Альбумин транспортируется через клеточную мембрану в процессе эндоцитоза, тогда как циркулирующий в крови альбумин адсорбируется через боковые цепи глюкозамингликана и вносит свой вклад в растворимый слой эндотелиального слоя гликокаликса. Зона, расположенная «глубже» растворимой части эндотелиального слоя гликокаликса, является бесклеточной, также известной

как «зона исключения эритроцитов». Доказано, что содержащийся в растворимой части эндотелиального слоя гликокаликса альбумин обеспечивает около 60 % коллоидно-осмотического давления (КОД) от общего внутрисосудистого КОД [98]. Следовательно, осмотический градиент создается между эндотелиальным слоем гликокаликса и зоной под гликокаликсом (свободная от белков зона в межклеточном промежутке между клетками ниже гликокаликса). Пересмотренное уравнение Старлинга включает π_g (онкотическое давление гликокаликса) вместо π_i и представлено как $J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_g])$ (рис. 4).

Из этого следует, что разница онкотического давления возникает не между внутрисосудистым и интерстициальными тканевыми пространствами, а только в небольшой зоне, свободной от белков, под поверхностным слоем гликокаликса («пространство под гликокаликсом»). Капиллярное гидростатическое давление и давление субгликокаликса помогают перемещать жидкость в межклеточное пространство. Эта фильтрующаяся жидкость образует ультрафильтрат. В интерстиции гидростатическое и осмотическое давления очень низкие, поэтому незначительное количество жидкости возвращается в капилляры на венозном конце, вызывая венозную реабсорбцию.

Современные исследования показали, что именно лимфатическая система и лимфатическая циркуляция является принципиальным противоотечным механизмом за счет

эффективного удаления избыточной внесосудистой жидкости из межклеточного пространства и возвращения ее в кровотоки (рис. 4) [17, 97–99].

Таким образом, согласно современным представлениям и пересмотренной концепции Старлинга:

- внутрисосудистый объем включает объем циркулирующих эритроцитов, плазмы и гликокаликса, а не только плазму и клеточные элементы;
- ультрафильтрат образуется за счет фильтрации через гликокаликс, а роль реабсорбции на венозном конце капилляра не столь велика;
- лимфоциркуляция является основным путем возврата жидкости в сосудистое русло, обеспечивающим контроль гидратации межклеточного пространства;
- когда капиллярное давление (или перепад трансэндотелиального давления) низкое, как при гиповолемии, сепсисе, шоке, любой гипотонии, альбумин или заменители плазмы не имеют преимуществ перед кристаллоидами, поскольку все они остаются во внутрисосудистом пространстве.

Однако гликокаликс является «хрупкой» структурой и всегда повреждается не только при гипоксии, системном воспалении, шоке, сепсисе, хирургической травме, но и вследствие как «объемной», так и «быстрой» инфузии (особенно натрий- и хлорсодержащих растворов). В этих условиях всегда развивается транкапиллярная утечка, что ведет к перемещению жидкости и альбумина из сосудистого в межклеточное пространство с развитием отеков и органной дисфункции в последующем [17].

Таким образом, синдром глобальной повышенной капиллярной проницаемости рассматривается как «третий удар шока», что особенно актуально в условиях любой инфузионной терапии [41]. Поэтому у таких пациентов, кроме комплексного мониторинга и рестриктивной стратегии введения жидкости, целесообразно применение высокоонкотического альбумина (20–25 % и более концентрированного) как эффективной инфузионной среды, особенно при гипоальбуминемии [9, 18, 19]. В этой ситуации никогда не следует использовать глюкозу и любые гипотонические растворы, ограничить применение 0,9%-ного физиологического раствора [20, 21].

У пациентов в критическом состоянии не следует использовать большие объемы физиологического раствора, так как это приведет к развитию гипернатриемического гиперхлоремического метаболического ацидоза, росту рисков развития ОПН, частоты применения ЗПТ, увеличению летальности. Использование «сбалансированных» растворов благодаря наличию «резервных буферов», меньшей концентрации натрия и хлора позволяет несколько сократить частоту развития этих осложнений [22–24]. Тем не менее, несмотря на недостатки организации и дефекты дизайна, исследование SALT не выявило значительной разницы между физиологическим раствором и сбалансированным раствором (Plasma-Lyte) [21, 25, 26]. В несколько лучше организованном кластерно-рандомизированном перекрестном исследовании SMART (сравнение клинической эффективности 0,9%-ного хлорида натрия и сбалансированных

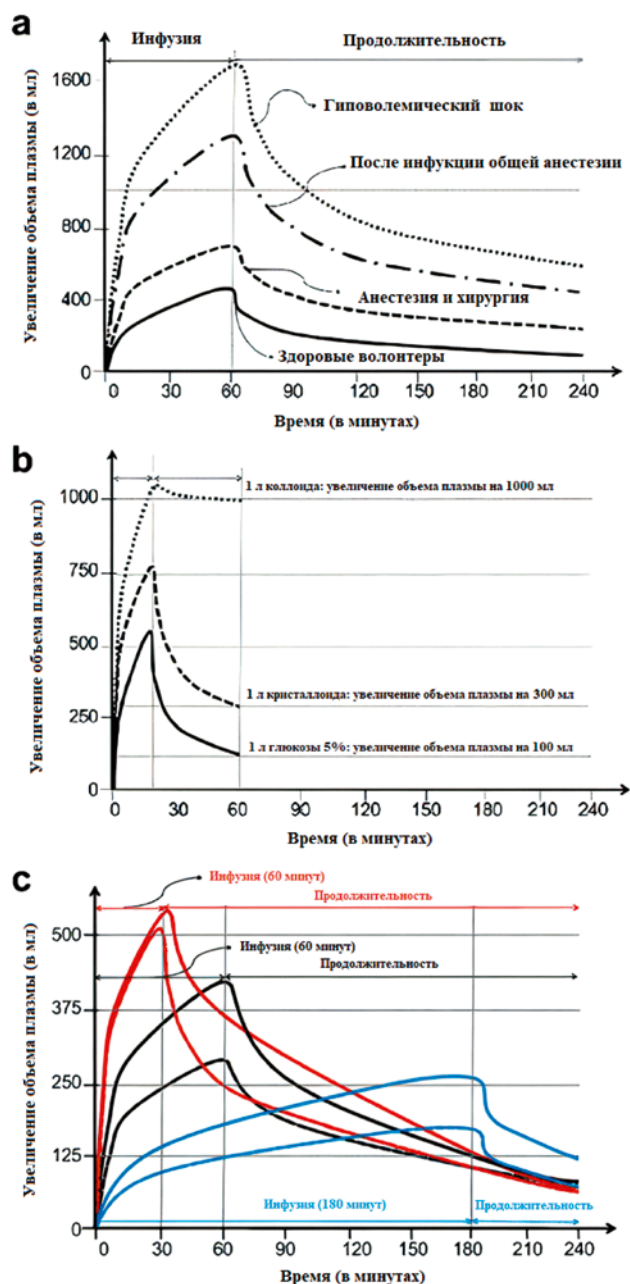


Рисунок 5. Фармакокинетика и фармакодинамика жидкостей по Р. Хан [29, 43].

А. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) после внутривенной инфузии 2 л раствора Рингера в течение 60 мин у взрослого пациента (средний вес 80 кг), у добровольца в сознании (сплошная линия), во время анестезии и операции (пунктирная линия). Б. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) составляет 100, 300 и 1000 мл соответственно через 60 минут после внутривенной инфузии 1 л 5% глюкозы в течение 20 минут у взрослого пациента (сплошная линия) по сравнению с 1 л кристаллоида (пунктирная линия) (пояснения см. в тексте). С. Объемно-кинетическое моделирование. Увеличение объема плазмы (в мл) после внутривенной инфузии 500 мл гидроксизилакхаляла 130/0,4 (Volulyte, сплошная линия) по сравнению с 1 л Рингера (пунктирная линия), введенному взрослому пациенту (средний вес 80 кг), за 30 минут (красный), за 60 минут (черный), за 180 минут (синий). При быстром введении и во время инфузии кинетика кристаллоидов и коллоидов аналогична, особенно в случае шока, после индукции анестезии и во время операции.

кристаллоидов (раствор Рингера-лактат или Plasma-Lyte A у 15802 взрослых пациентов) было показано преимущество последних (более низкий уровень комбинированной летальности, менее частое развитие ОПП, снижению потребности в ЗПТ) [25, 27]. В сопутствующем исследовании, выполненном в той же клинике, применение сбалансированных кристаллоидов у взрослых пациентов (не в критическом состоянии) привело к меньшей частоте развития стойкой ОПП, применения ЗПТ и более низкому уровню комбинированной летальности по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорид натрия [28].

При назначении инфузионной терапии следует помнить об особенностях распределения и выведения кристаллоидов и коллоидов у пациентов при разных физиологических, патологических состояниях и при трансапикалярной утечке (рис. 5).

Принципиально, что непосредственно во время введения кристаллоидных или коллоидных растворов они будут оказывать аналогичный эффект на увеличение объема плазмы. И только в последующем их распределение и (или) выведение будут изменяться и различаться в условиях шока, гипотензии, повышенной капиллярной проницаемости, медикаментозной седации или общей анестезии и т. д. [29, 30]. Именно этим объясняется, почему кристаллоиды достаточно эффективно увеличивают объем плазмы, нежели считалось ранее. Их эффективность (т. е. отношение увеличения объема плазмы к введенному объему препарата) в среднем составляет 50–80 % до тех пор, пока их инфузия продолжается, и даже увеличивается до 100 % при артериальной гипотензии. Реверсия эффекта увеличения объема плазмы происходит очень медленно во время операции и составляет лишь 10 % от скорости снижения в группе добровольцев в сознании [30].

Плановая инфузионно-корректирующая терапия

В данном случае инфузионная терапия используется для покрытия ежедневных потребностей пациента в воде, глюкозе и электролитах. Основные ежедневные потребности: вода в количестве 25–30 мл/кг массы тела, 1 ммоль/кг калия, 1,0–1,5 ммоль/кг натрия и 1,4–1,6 г/кг глюкозы (для предотвращения «голодного кетоза») [31].

Продолжаются дискуссии, следует ли использовать изотонические или гипотонические растворы для восполнения потерь. Исследования у детей показали, что применение гипотонических растворов увеличивает риск развития гипонатриемии и неврологических осложнений [32, 33]. Подобных исследований у взрослых немного, и они показывают, что введение изотонических растворов ведет к более избыточному балансу жидкости по сравнению с гипотоническими растворами [34]. Это было подтверждено в пилотном исследовании на здоровых добровольцах, показавшем, что изотонические растворы вызывают меньший диурез (меньшие эффекты альдостерона), что ведет к «непреднамеренной» гиперволемии, в отличие от гипотонических растворов. Несмотря на более низкое содержание натрия и калия, гипотонические растворы не были связаны с развитием гипонатриемии или гипокалиемии [24].

Замещающие растворы

Замещающие растворы используются для коррекции дефицита жидкости, который не может быть восполнен только энтеральным путем. У пациентов в ОР развитие такого дефицита жидкости имеет достаточное количество причин: гипертермия, дренажи, свищи, открытые раны, полиурия (церебральный и нефрогенный сольтеряющий синдром, осмотический диурез или несахарный диабет), секвестрация жидкости в «третье» пространство и т. д. [4]

Несмотря на актуальность проблемы, имеется ограниченное количество научных данных о наиболее эффективных замещающих инфузионных препаратах. Некоторые руководства рекомендуют подбирать такой объем и электролитный состав инфузионных сред для замещения, который наиболее соответствует составу жидкости, которая теряется [35, 36]. Обзор состава различных жидкостей организма можно найти в рекомендациях NICE [35]. Замещающие инфузионные препараты обычно представляют собой изотонические сбалансированные растворы. Так, например, у пациентов с дефицитом жидкости из-за больших потерь желудочного сока, богатого хлоридами, в качестве замещающей инфузионной среды наиболее оптимально использовать растворы с высоким содержанием хлоридов, такие как физиологический раствор (0,9 % NaCl).

Жидкость в составе парентерального питания

Нутритивная поддержка является незаменимым методом лечения при самых разных заболеваниях, а у пациентов в ОР – важным компонентом интенсивной терапии. Следует помнить, что нутритивное обеспечение представляет еще один источник энтерально и парентерально поступающей в организм жидкости и это также может способствовать развитию гипергидратации, что часто упускается клиницистами из виду. Согласно современным представлениям, нутритивную терапию следует рассматривать по аналогии с инфузионной или антибактериальной терапией:

- лекарство (тип питания, способ введения);
- доза (калорийная и белковая нагрузка);
- продолжительность (когда начинать, как долго продолжать);
- деэскалация (прекращение энтерального питания и (или) парентерального питания при переходе на пероральный прием обычной пищи) [5, 37].

Каждый из этих аспектов представляется чрезвычайно важным при лечении пациентов в критическом состоянии, и в рамках настоящего обзора следует подчеркнуть актуальность ежедневного контроля объема энтерально и парентерально вводимых нутриентов при оценке не только нутритивного статуса, но и кумулятивного жидкостного баланса.

Комбинации инфузионных сред

При лечении пациентов в отделениях реанимации, особенно в критическом состоянии, как правило, используются комбинации и сочетания разных типов инфузионных сред: кристаллоиды (послеоперационная гиповолемия), компоненты крови и кристаллоиды (при травме и кровопотере),

кристаллоиды и альбумин (сепсис) и многие другие. Инфузионная терапия для восполнения ежедневных потерь часто представляет собой комбинацию энтерального и парентерального питания, глюкозосодержащих растворов, физиологического раствора, сбалансированных кристаллоидов в качестве растворителя для лекарств и т. д.

Начало и инфузионной терапии и кумулятивный баланс жидкости

Хорошо известно, что у пациентов с тяжелой гиповолемией и шоком важное значение имеет время начала инфузионной терапии, а ее задержка ассоциируется с негативным прогнозом. Продолжительность, степень выраженности гипоперфузии, нарушения микрогемоциркуляции, ишемически-реперфузионные органические повреждения увеличивают риски развития ПОН и приводят к увеличению летальности. В этом аспекте принципиальным является хорошо организованное исследование Мерфи и соавт., которые у пациентов с тяжелым сепсисом сравнивали эффекты раннего адекватного, раннего консервативного и позднего либерального и консервативного введения инфузионных сред. Раннее адекватное введение жидкости – инфузионная терапия в объеме более 50 мл/кг в первые 12–24 часа пребывания в ОР. Раннее консервативное введение жидкости – введение жидкости менее 25 мл/кг в первые 12–24 часа пребывания в ОР. Поздняя консервативная инфузионная терапия – два последовательных дня с отрицательным жидкостным балансом в течение первой недели пребывания в ОР. Поздняя либеральная инфузионная терапия – отсутствие двух последовательных дней с отрицательным жидкостным балансом в течение первой недели пребывания в ОР. В этом исследовании было показано, что комбинация раннего адекватного и позднего консервативного формата введения жидкости ассоциируется с лучшим исходом [38]. Объединенные данные других исследований подтверждают, что поздняя консервативная инфузионная терапия может быть эффективнее ранней адекватной [39–41].

Фазы инфузионной терапии

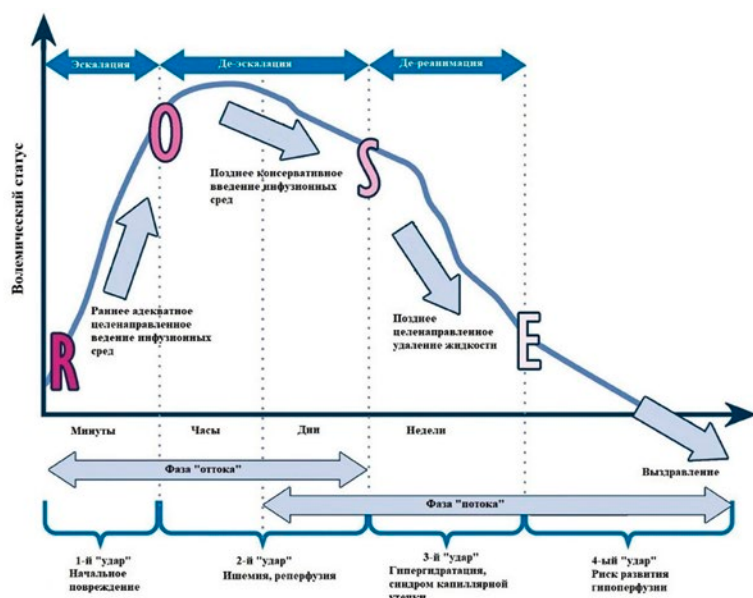
Важно подчеркнуть, что при инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии, особенно при интенсивной инфузионной терапии («жидкостной реанимации») септического шока, принципиальными являются не только не только характеристики инфузионных сред, но и стратегия их применения, которая коренным образом отличается на разных стадиях лечения шока. На основании описанных выше данных о физиологических и патофизиологических механизмах поддержания жидкостного гомеостаза организма, фазами и негативными эффектами инфузионной терапии была предложена модель инфузионной терапии септического шока с четырьмя «ударами», где выделяют четыре различных динамических формата проведения инфузионной терапии:

- реанимация (Resuscitation);
- оптимизация (Optimization);
- стабилизация (Stabilization);
- дереанимация (Evacuation, de-resuscitation) – аббревиатура Rose [40] (рис. 6).

Активная инфузионная терапия

После первичной агрессии, которая может быть вызвана сепсисом, ожогами, панкреатитом, травмой и т. д., в течение минут (часов) у пациента часто развивается так называемая фаза оттока, которая является жизнеугрожающим состоянием – стадией тяжелого циркуляторного шока и характеризуется выраженной вазодилатацией, ведущей к значимому снижению артериального давления и нарушению микроциркуляции. Как правило, это сопровождается гипердинамическим типом кровообращения, реже с первичным снижением сердечного выброса (например, септический шок с тяжелой гиповолемией или септический шок с сепсис-индуцированной кардиомиопатией, декомпенсация миокарда после гипердинамической фазы).

Формат введения жидкости на этой стадии шока и критерии эффективности были и остаются предметом научных дискуссий. В этом аспекте следует остановиться на принципиальной работе Rivers *et al.*, которые показали, что у пациентов с сепсисом и септическим шоком реализация так называемого протокола ранней целенаправленной инфузионной терапии (EGDT) ассоциировалась со значительным снижением летальности (до 16%) по сравнению со стандартным лечением. Суть концепции EGDT при септическом шоке основана на данных, что ранняя целенаправленная терапия инфаркта миокарда, острого ишемического инсульта и травмы улучшает результаты лечения, а пациенты с манифестацией сепсиса имеют значимый дефицит доставки кислорода, о чем свидетельствуют высокие уровни лактата. Обоснование EGDT заключается в том, что ранняя оптимизация доставки O_2 с использованием активной инфузионной терапии, добутина и трансфузии эритроцитов и мониторингом $S_{cv}O_2$ может улучшить результаты лечения сепсиса. С момента выхода этой публикации аналогичные положительные результаты были зарегистрированы в более чем 70 наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 70 тысяч пациентов [49, 50]. В результате EGDT была включена в реанимационный пакет, применяемый в первые 6 часов лечения сепсиса, принятый в рамках Surviving Sepsis Campaign. Таким образом, он получил международное распространение как стандарт раннего лечения сепсиса. Однако реализация протоколов EGDT неизменно сопровождается введением большего количества жидкости, большему использованию вазоактивных препаратов и компонентов крови и ведет к перегрузке жидкостью, отрицательным эффектам и осложнениям от применения симпатомиметиков, переливания крови и неблагоприятным последствиям избыточной доставки кислорода. В последующих трех крупных исследованиях (ProCESS, ARISE и ProMISe) не было показано улучшения результатов лечения при реализации концепции EGDT, что ставило под сомнение необходимость в данной терапии и указывало на потенциальный вред [51–55]. Недавнее исследование с использованием комбинированного байесовского и частотного методологического анализа при оценке 12 рандомизированных и 31 наблюдательных



R	Фаза реанимации , основная цель - выживание пациента, раннее адекватное целенаправленное введение инфузионных сред, к примеру 30 мл/кг/1 час в соответствии с SSCG, или использование пробы с болюсом инфузии 4 мл/кг за 5-10 мин.	Триггеры для начала инфузионной терапии: шок - САД < 65 ммHg - ИГКДО < 640 мл/м² - ИКДОПЖ < 80 мл/м² - ЦВД < 8 ммHg - ДЗЛА < 10 ммHg - СВ < 2,5 л/мин/м² - ВПД или ВУО > 12-15% - Положительный тест с ПНК - Лактат > 3 ммоль/л - ИКНПВ > 50%
O	Фаза оптимизации , основная цель - поддержание органной функции, избежание гипергидратации. Цель - нейтральный кумулятивный жидкостный баланс.	Тригг. для окончания инф.тер.: "не чувствительность" - САД/АПД > 65/55 ммHg - ИГКДО > 640-800 мл/м² - СВ > 2,5 л/мин/м² - ВПД или ВУО < 12% - Отрицательный тест с ПНК - Норм. лактат < 2 ммоль/л - ИКДПЖ 8-12 см²/м² - ВБД < 15 ммHg
S	Фаза стабилизации , основная цель - достижение гомеостаза. Позднее консервативное введение инфузионных сред определяется как два последовательных дня с негативным жидкостным балансом в течение 1 недели после начального повреждения.	Тригг. для начала удаления жидк.: гипергидр., утечка - САД/АПД > 65/55 ммHg - ИГКДО > 850 мл/м² - ИВСВЛ > 10-12 мл/кг ПВТ - ИПЛС > 3 или P/F инд. < 150 - ВПД или ВУО < 12% - Отрицательный тест с ПНК - ИКДПЖ > 14 см²/м² - Выс. степ. по VExUS - ВБД > 12-15 ммHg - КОД < 16-18 ммHg - БИА: ВнеКЖ/ВКЖ > 1 - ИКУ > 60
E	Фаза де-реанимации (эвакуации жидкости), основная цель - разрешение гипергидратации (при возникновении "no flow" состояния) при помощи позднего целенаправленного удаления жидкости	Тригг. для окончания удал. жидкости: гипоперфузия - САД/АПД < 55/45 ммHg - ВПД или ВУО > 15% - Положительный тест с ПНК - Лактат > 2,5 ммоль/л - S_oO₂ < 70-75% - S_{cv}O₂ < 65-70%

Рисунок 6. Различные фазы инфузионной терапии во время шока. По Malbrain et al. [1]. Представлены четыре фазы интенсивной терапии при лечении септического шока: фаза реанимации (R), фаза оптимизации (O), фаза стабилизации (S) и дереанимации, эвакуации излишков жидкости (E). При поступлении в ОИТ у пациентов часто наблюдается гиповолемия, за которой следует нормоволемия (применяется ранняя адекватная целенаправленная инфузионная терапия). В дальнейшем возможна перегрузка жидкостью, за которой снова следует фаза возврата к нормоволемии с дезэскалацией за счет достижения нулевого жидкостного баланса за счет использования поздней консервативной инфузионной терапии. При отсутствии у пациента возможности самостоятельно вывести излишки жидкости (развитие состояния no flow) проводится позднее целенаправленное удаление жидкости (дереанимация). При гиповолемии O₂ не может попасть в ткани из-за проблем с конвекцией, в случае гипervолемии O₂ не может попасть в ткани из-за проблем с диффузией, вызванных интерстициальным отеком, отеком легких, отеком кишечника (синдром абдоминальной гипертензии).

Объемные индикаторы преднагрузки, такие как ИГКДО, ИКДПЖ или ИКДОПЖ, предпочтительнее барометрических, таких как ЦВД или ДЗЛА. Вазопрессоры могут быть назначены, или увеличена их дозировка для поддержания САД/АПД выше 55/45 мм рт. ст. в фазе дереанимации.

Примечание: АКС – абдоминальный компартмент синдром; АПП (САД-ВБД) – абдоминальное перфузионное давление; БИА – биоимпедансный анализ; СИ – сердечный индекс; ИКУ – индекс капиллярной утечки (ЦРБ сыворотки / альбумин сыворотки); СВ – сердечный выброс; КОД – коллоидно-онкотическое давление; ЦВД – церебральное перфузионное давление; ЦВД – центральное венозное давление; ВнеКЖ/ВКЖ – внеклеточная / внутриклеточная жидкость; ИВСВЛ – индекс венозосудистой воды в легких; ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объема; ГФВ – глобальная фракция выброса; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ВБГ – внутрибрюшная гипертензия; ВБД – внутрибрюшное давление; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ВЧД – внутричерепное давление; ИКНПВ – индекс коллапсирования нижней полой вены; ИКДПЖ индекс конечно-диастолической площади левого желудочка; САД – среднее артериальное давление; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; P/F – отношение P_oO₂/FiO₂; ПНК – подъем нижних конечностей; ВПД – вариация пульсового давления; ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов; ИКДОПЖ – индекс конечно-диастолического объема правого желудочка; S_{cv}O₂ – сатурация центральной венозной крови; S_oO₂ – сатурация смешанной венозной крови; УО – ударный объем; ВУО – вариабельность ударного объема; VExUS – венозный застой, по данным УЗИ.

исследований показало, что алгоритм EGDT далеко не универсален и потенциально вреден для пациентов с большей степенью тяжести заболевания [56]. Три из этих исследований продемонстрировали худшие результаты лечения при введении болюсов жидкости в процессе интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком [57–59]. Тем не менее анализ стратегии EGDT показал, что эффективность начальной инфузионной терапии сепсиса обусловлена скоростью инфузии и временем достижения гемодинамических целей, хотя и эти аспекты подвергаются сомнению [60].

Эти данные легли в основу смены парадигмы инфузионной реанимации шока, которая заключается не в быстром введении заранее определенного количества жидкости, а в персонализированном для каждого пациента выборе объема и скорости первичной инфузии на основе оценки потребности и переносимости жидкости [16, 55, 61–64]. На этом этапе, индивидуальном для каждого пациента, прежде всего следует определить время начала проведения инфузионной терапии.

На самой начальной стадии септического шока введение жидкости значительно увеличивает сердечный выброс почти во всех случаях. Тем не менее после первых болюсов инфузии высока вероятность отсутствия дальнейшей реакции на инфузионную терапию. Следовательно, на этом этапе введение инфузии должно быть регламентировано результатами проб и тестов, прогнозирующих вероятность увеличения сердечного выброса в ответ на дальнейшую инфузию. При этом следует отметить, что положительная реакция на инфузионную нагрузку может быть определена только после введения болюса жидкости и при наличии устройства гемодинамического мониторинга для оценки или расчета сердечного выброса. Поэтому необходимо использовать специальные тесты для увеличения априорной вероятности увеличения сердечного выброса в ответ на инфузионную терапию, поскольку введение инфузии следует проводить только у пациентов-респондентов.

Оптимизация инфузионной терапии

Второй «удар» шока возникает на этом этапе инфузионной терапии сепсиса, который развивается в течение нескольких часов в результате ишемически-реперфузионного повреждения. При этом степень формирующейся гипергидратации отражает тяжесть состояния пациента и может рассматриваться как его «биомаркер» [70]. Действительно, чем тяжелее состояние пациента, тем больше потребность в инфузии и более вероятно развитие перегрузки жидкостью и ПОН [71, 72].

На этом этапе принципиально определить момент времени, когда необходимо прекращать активную инфузионную терапию, чтобы избежать гипергидратацию. В этой ситуации показатели чувствительности к инфузии также имеют первостепенное значение, поскольку проведение инфузионной терапии следует прекратить, когда они становятся отрицательными [73]. Однако существует неопределенность, всегда ли необходимо достигать состояния «нечувствительности» к инфузии, так как имеются обоснованные опасения, что такая тактика способствует «чрезмерной инфузионной реанимации» и развитию гипергидратации. При этом необходимо учитывать клинический контекст: очевидно, что при септическом шоке в следствии перитонита требуется больший объем инфузии, чем при пневмонии, как причины шока.

Важно подчеркнуть, что решение о прекращении (минимизации) инфузионной терапии должно основываться на таких показателях, которые определяют риск развития гипергидратации. Потому что появление пастозности и (или) отеков конечностей, почечной дисфункции, отека легких и т.д. является тяжелыми проявлениями уже развившейся выраженной гипергидратации. Для оценки риска развития отека легких можно использовать такой показатель, как давление заклинивания легочной артерии, измеренное с помощью катетера Свана – Ганца. Но при этом не учитывается степень проницаемости эндотелия легочных сосудов и состояния легочной лимфоциркуляции, которые являются ключевыми факторами патогенеза отека легких [48]. Внесосудистая вода в легких, измеренная с помощью транспульмональной термодилуции, индекс проницаемости легочных сосудов могут более полно отражать степень риска развития гипергидратации при дальнейшем проведении инфузионной терапии [40, 48, 74]. Внутривенная гипертензия также является потенциальным следствием применения слишком большого объема инфузии [40], что следует учитывать и контролировать у этих пациентов [40, 75].

Стабилизация и ограничение инфузионной терапии

При успешном лечении шока за фазой оптимизации в течение последующих нескольких часов или дней следует фаза стабилизации. Эта стадия отличается от двух предыдущих уже купированным шоком и минимальными рисками повторного развития нарушений макро- и микроциркуляции. В этом периоде пациент находится в относительно стабильном, устойчивом состоянии и основное внимание уделяется органной поддержке и профилактике развития потенциальных осложнений [1, 76]. Инфузионная

терапия на этой стадии необходима только для поддержания нормоволемии, восполнения ежедневных естественных и патологических потерь жидкости (с учетом объема и качественного состава потерь) [1, 76]. Несмотря на стабильное состояние пациентов на этом этапе, клиницистам следует помнить, что положительный ежесуточный и кумулятивный баланс жидкости значимо ассоциируется с ухудшением результатов лечения и более высоким уровнем летальности пациентов любого профиля [11, 77]. Именно поэтому необходимо четко учитывать все составляющие водного баланса, особенно «скрытые» поступления и потери жидкости (энтеральное и парентеральное питание, болюсное введение лекарственных препаратов, секвестрация жидкости во внесосудистых пространствах, забор крови пациента для анализов и т.д.) [11, 77, 78].

Инфузионная дереанимация и удаление избытка жидкости

После второго «удара» пациент может либо выздороветь и перейти в фазу «потока» с самопроизвольной эвакуацией излишков жидкости, которые были введены ранее, либо, как чаще происходит с большинством пациентов, остаться в состоянии «отсутствия потока» (no flow), за которым следует третий «удар шока», который обычно усугубляется развитием синдрома повышенной глобальной капиллярной проницаемости с продолжающимся накоплением внесосудистой жидкости из-за транкапиллярной утечки [17, 79]. В любом случае пациент переходит в фазу дереанимации. Этот термин был впервые предложен в 2012 году и окончательно введен в обращение в 2014 [1, 41]. Это касается как консервативной стратегии инфузионной терапии, так и целенаправленного удаления жидкости.

Стратегия инфузионной терапии на этой стадии лечения шока после стабилизации пациента заключается в минимизации или прекращении инфузионной терапии и активном удалении жидкости как с помощью диуретиков, так посредством заместительной почечной терапии с ультрафильтрацией для поддержания отрицательного баланса жидкости [40]. Было доказано, что два последовательных дня с отрицательным балансом жидкости в течение первой недели пребывания пациента в ОР являются сильным и независимым предиктором выживаемости [1].

На этом этапе лечения шока – дереанимации – клиницисту необходимо решить три принципиальные задачи:

- 1) определить время, когда необходимо начинать удаление излишков жидкости из организма пациента;
- 2) определить примерный объем излишней внесосудистой жидкости у пациента;
- 3) определить время, когда нужно прекращать удаление излишков жидкости из организма пациента.

Принципиальной клинической целью этого этапа инфузионного лечения шока является поиск и поддержание баланса между необходимостью удаления излишков жидкости – сокращения ее накоплений во внесосудистых секторах организма (преимущества отрицательного водного баланса с поддержанием нормоволемии в дальнейшем) и риском развития локальной и системной гипоперфузии

из-за чрезмерного удаления жидкости. Для ответов на эти вопросы также необходима объективная оценка «ответа» пациента на инфузионную терапию. При отсутствии «положительных ответов» на инфузионную терапию разумно предположить, что удаление излишков жидкости не вызовет снижения сердечного выброса [80]. Напротив, наличие каких-либо признаков «положительного ответа» на инфузионную терапию указывает на достигнутый предел удаления излишков жидкости.

Очевидно, что на этой стадии существует риск слишком агрессивного удаления жидкости и развития внутрисосудистой гиповолемии даже на фоне сохраняющейся тканевой гипергидратации, что может вызвать «четвертый удар шока», приводящий к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоперфузии и нестабильной гемодинамике (рис. 6). Следует отметить, что на этой стадии лечения шока при сохраняющемся избытке тканевой жидкости даже на фоне незначительной гиповолемии могут возникнуть тяжелые расстройства микроциркуляции со всеми вытекающими последствиями. На этой стадии лечения шока концентрированные растворы альбумина (20–25 % и более), по-видимому, являются препаратами выбора ввиду их положительных эффектов в отношении поддержания коллоидно-осмотического давления плазмы, состояния гликокаликса, почек, и поддержания внутрисосудистого объема на фоне отрицательного жидкостного баланса, особенно при гипоальбуминемии [81].

Преимущества такого четырехэтапного подхода к инфузионной терапии шока доказали ряд эпидемиологических исследований с контролем кумулятивного водного баланса [14, 15, 70, 76, 82]. Положительные эффекты этих принципов были показаны и в других исследованиях [83–86].

Во второй части обзора будут представлены современные принципы мониторинга инфузионной терапии пациентов в критическом состоянии.

Список литературы / References

- Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014.
- Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, et al. Hydroxyethylstarch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012.
- Van Regenmortel N, Jorens PG, Malbrain ML. Fluid management before, during and after elective surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2014.
- Malbrain ML, Van Regenmortel N, Owczuk R. It is time to consider the four D's of fluid management. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billo L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012.
- Anname D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declere AD, Preiser JC, Outin H, Troche G, Charpentier C, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013.
- Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, Malbrain ML. Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006.

- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Koffis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL. Intensive Care Over Nations I. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: Results from a large international audit. *Crit Care Med.* 2017.
- Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2013.
- Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest.* 2007.
- O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin.* 2015.
- Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lainscak M, Molnar Z, Voga G, Monnet X. Fluid therapy: Double-edged sword during critical care? *Biomed Res Int.* 2015.
- Vandervelden S, Malbrain ML. Initial resuscitation from severe sepsis: One size does not fit all. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: Intensive Care Med. 2017.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani P, Faenza S, Grasselli G, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014.
- Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, Najafi A. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail.* 2008.
- Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain ML, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012.
- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012.
- Van Regenmortel N, De Weerd T, Van Craenenbroeck AH, Roelant E, Verbrugghe W, Dams K, Malbrain M, Van den Wyngaert T, Jorens PG. Effect of isotonic versus hypotonic maintenance fluid therapy on urine output, fluid balance, and electrolyte homeostasis: A crossover study in fasting adult volunteers. *Br J Anaesth.* 2017.
- Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: A randomized trial. *Ann Surg.* 2014.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018.
- Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018.
- Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology.* 2010.
- Hahn RG. Why crystalloids will do the job in the operating room. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2014.
- Herrod PJ, Awad S, Redfern A, Morgan L, Lobo DN. Hypo- and hypernatraemia in surgical patients: Is there room for improvement? *World J Surg.* 2010.
- McNab S, Duke T, South M, Babi FE, Lee KJ, Arup SJ, Young S, Turner H, Davidson A. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): A randomised controlled double-blind trial. *Lancet.* 2015.
- Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2015.
- Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond).* 2001.
- Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M, National Institute for H, Care Excellence Guideline Development G. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2013.
- Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia.* 2009.
- De Waele E, Honore PM, Malbrain M. Does the use of indirect calorimetry change outcome in the ICU? Yes it does. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018.
- Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009.
- Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettila V, Aaen A, Lodahl D, Berthelsen RE, Christensen H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* 2016.
- Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain MLNG. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. *Annals Intensive Care.* 2012.
- Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Martin G, Huber W, Malbrain ML. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: A pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care.* 2012.
- Elbers PW, Girbes A, Malbrain ML, Bosman R. Right dose, right now: Using big data to optimize antibiotic dosing in the critically ill. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2015.
- Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: An educational review. *Eur J Anaesthesiol.* 2016.

44. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care*. 2017.
45. Guerin L, Teboul JL, Persichini R, Dres M, Richard C, Monnet X. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crit Care*. 2015.
46. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013.
47. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA*. 2016.
48. Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: Recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care*. 2015.
49. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368–77.
50. Osborn TM. Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMiSe): What is optimal resuscitation? *Crit Care Clin*. 2017.
51. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014.
52. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014.
53. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Tan JC, Harvey SE, Bell D et al. Protocolised Management in Sepsis (ProMiSe): A multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess*. 2015.
54. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care*. 2014.
55. Marik PE, Malbrain M. The SEP-1 quality mandate may be harmful: How to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017.
56. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med*. 2017.
57. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2018.
58. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Mabula C, Bwalya M, Bernard GR. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017.
59. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Bernard GR. Simplified severe sepsis protocol: A randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med*. 2014.
60. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017.
61. Perel A, Saugel B, Teboul JL, Malbrain ML, Belda FJ, Fernandez-Mondejar E, Kirov M, Wendon J, Lussmann R, Maggiorini M. The effects of advanced monitoring on hemodynamic management in critically ill patients: A pre and post questionnaire study. *J Clin Monit Comput*. 2016.
62. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: Is it time for 'individualized goal-directed hemodynamic therapy' and for specifically targeting the microcirculation? *Shock*. 2015.
63. Saugel B, Malbrain ML, Perel A. Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. *Crit Care*. 2016.
64. Muckart DJJ, Malbrain M. The future of evidence-based medicine: Is the frog still boiling? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017.
65. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg*. 1979.
66. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: Five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015.
67. Jozwiak M, Depret F, Teboul JL, Alphonsine JE, Lai C, Richard C, Monnet X. Predicting fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. *Crit Care Med*. 2017.
68. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettit V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015.
69. Hofkens PJ, Verrijcken A, Mervielde K, Neirynck S, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, Dits H, Bein B, Huber W, et al. Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your transpulmonary thermodilution device: Results of a survey and state-of-the-art review. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2015.
70. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: Impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2008.
71. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM, Beijing Acute Kidney Injury Trial W. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015.
72. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Norton R, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med*. 2012.
73. Teboul JL, Monnet X. Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: Two different problems, only one solution. *Crit Care*. 2009.
74. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*. 2017.
75. Malbrain ML, Peeters Y, Wise R. The neglected role of abdominal compliance in organ-organ interactions. *Crit Care*. 2016.
76. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD, Group AXI. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014.
77. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015.
78. Bashir MU, Tawil A, Mani VR, Farooq U, DeVita A. Hidden obligatory fluid intake in critical care patients. *J Intensive Care Med*. 2017.
79. Malbrain ML, De Laet I. AIDS is coming to your ICU: Be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2008.
80. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care*. 2016.
81. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care*. 2016.
82. McDermid RC, Raghunathan K, Romanovsky A, Shaw AD, Bagshaw SM. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med*. 2014.
83. Rivers EP. Fluid-management strategies in acute lung injury – liberal, conservative, or both? *N Engl J Med*. 2006.
84. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. 2006.
85. Bagshaw SM, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. *Curr Opin Crit Care*. 2007.
86. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013.

Статья поступила / Received 27.07.23
Получена после рецензирования / Revised 10.08.23
Принята к публикации / Accepted 17.08.23

Сведения об авторах

Жежук Павел Александрович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации¹. E-mail: pavel_zhezhuk@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6152-1175

Власенко Алексей Викторович, д.м.н, проф., лауреат Премии правительства РФ в области науки и техники, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины¹, зав. отделом реанимации². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Левиков Дмитрий Ильич, зав. отделением реанимации¹. E-mail: dmitry248@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3614-6971

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н, проф., почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8569-8667

Родионов Евгений Петрович, к.м.н, зам. гл. врача по анестезиологии и реанимации¹, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины². E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3852-8877

Маковой Виктория Ивановна, к.м.н, доцент кафедры². E-mail: nica-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Ерофеев Владимир Владимирович, к.м.н, доцент кафедры². E-mail: erofeevvv@mapo.ru. ORCID: 0000-0002-7320-3322

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Жежук Павел Александрович. E-mail: pavel_zhezhuk@mail.ru

Для цитирования: Жежук П.А., Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Левиков Д.И., Родионов Е.П., Маковой В.И., Ерофеев В.В. Инфузионная терапия пациентов в критическом состоянии (состояние проблемы). Часть 1. Медицинский алфавит. 2023; (25): 32–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-32-43>

About authors

Zhezhuk Pavel A., anesthesiologist-resuscitator in Intensive Care Unit¹. E-mail: pavel_zhezhuk@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6152-1175

Vlasenko Alexey V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine¹, head of Resuscitation Dept². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Levikov Dmitry I., head of Resuscitation Dept¹. E-mail: dmitry248@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3614-6971

Evdokimov Evgeniy A., DM Sci (habil.), professor, honorary head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8569-8667

Rodionov Evgeniy P., PhD Med, deputy chief physician for Anesthesiology and Resuscitation¹, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine². E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3852-8877

Makovey Victoria I., PhD Med, associate professor at Dept². E-mail: nica-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Erofeev Vladimir V., PhD Med, associate professor at Dept². E-mail: erofeevvv@mapo.ru. ORCID: 0000-0002-7320-3322

¹City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Zhezhuk Pavel A., E-mail: pavel_zhezhuk@mail.ru

For citation: Zhezhuk P.A., Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Levikov D.I., Rodionov E.P., Makovey V.I., Erofeev V.V. Infusion therapy in critical patients (state of problem). Part 1. Medical alphabet. 2023; (25): 32–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-32-43>

Сравнительная оценка влияния двух методов спинальной анестезии на показатели центральной гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста в экстренной сосудистой хирургии

М. И. Неймарк, А. А. Буренкин, Н. Г. Хорев, М. Г. Николаева

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель. Обеспечить стабильность показателей центральной гемодинамики в интраоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста с острой артериальной ишемией нижних конечностей за счет применения монолатерального вида спинальной анестезии.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных, проходивших лечение в отделении сосудистой хирургии ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула». Больные разделены на две группы: первая – больные, оперированные в условиях билатеральной (двусторонней) спинальной анестезии; вторая – больные, оперированные в условиях монолатеральной (односторонней) спинальной анестезии. Всем пациентам проводились оценка уровня спинального блока по шкале Бромажа, мониторинг центральной гемодинамики с помощью реографа MARG-10-01, послеоперационная оценка ишемии миокарда на ЭКГ, острого повреждения почек по контролю диуреза.

Результаты. Во второй группе достигался адекватный моторный блок для выполнения оперативного вмешательства. В интраоперационном периоде в группе пациентов, которым выполнялась монолатеральная блокада, среднее артериальное давление снижалось на 3 мм рт. ст. В этой связи не обнаружено клинически значимого увеличения частоты сердечных сокращений, снижения ударного индекса и индекса общего периферического сосудистого сопротивления. В первой группе снижение среднего артериального давления достигало 20% от исходного, что приводило к увеличению частоты сердечных сокращений на 12% и снижению ударного индекса на 11% и требовало корректирующих мероприятий.

Выводы. В ходе периоперационного периода показатели центральной гемодинамики во второй группе были более стабильными в сравнении с первой группой. Этим больным не потребовалось применения вазопрессорных препаратов и инфузии кристаллоидов. В раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнялась монолатеральная анестезия, не было признаков острого почечного повреждения. Монолатеральная спинальная анестезия, по сравнению с традиционной спинальной анестезией, обеспечивает более стабильную гемодинамику у пожилых пациентов с острой артериальной ишемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спинальная анестезия, монолатеральная спинальная анестезия, тромбэмбоэктомия, коморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта губернатора Алтайского края (соглашение № 6 от 30 ноября 2022 года).

Comparative assessment of effect of two methods of spinal anesthesia on central hemodynamic parameters in elderly and senile patients in emergency vascular surgery

M. I. Neimark, A. A. Burenkin, N. G. Khorev, M. G. Nikolaev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

SUMMARY

Objective. To improve the results of treatment of comorbid patients with acute arterial ischemia by substantiating the optimal type of spinal anesthesia for surgical intervention on the affected limb.

Materials and methods. The study involved 70 patients who were treated in the Department of Vascular Surgery of Clinical Hospital of 'Russian Railways-Medicine Co.' in Barnaul. The patients were divided into two groups: group 1 – patients operated under conditions of bilateral (bilateral) spinal anesthesia, group 2 – patients operated under conditions of monolateral (unilateral) spinal anesthesia. All patients underwent an assessment of the level of spinal block on the Bromage scale, monitoring of central hemodynamics using a MARG-10-01 rheograph, postoperative assessment of myocardial ischemia on the ECG, acute kidney damage to control diuresis.

Results. In the 2nd group, there was a sufficient sensory and motor block to perform surgery. In the intraoperative period in the group of patients who underwent unilateral blockade, the mean arterial pressure decreased by 3 mm Hg. In this regard, there was no clinically significant increase in heart rate and a decrease in the stroke index and the index of total peripheral vascular resistance. In the 1st group, the decrease in mean arterial pressure reached 20% of the original, which led to an increase in heart rate by 12% and a decrease in stroke index by 11%.

Conclusions. During the perioperative period, the indicators of central hemodynamics in the group 2 were more stable compared to the group 1, they did not need the use of vasopressor drugs and crystalloids. And in the early postoperative period, patients who underwent unilateral anesthesia did not show signs of acute kidney injury. Monolateral spinal anesthesia, compared with conventional spinal anesthesia, provides more stable hemodynamics in elderly patients with acute arterial ischemia.

KEYWORDS: spinal anesthesia, monolateral spinal anesthesia, thromboembolectomy, comorbidity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors state that they have no conflict of interest.

Funding. The work was carried out with the support of a grant from the Governor of the Altai Territory (agreement No. 6 of November 30, 2022).

Введение

Острая ишемия конечностей – экстренная ситуация в сосудистой хирургии, обусловленная тромбозом или эмболией артерий, сопровождающаяся высоким риском развития опасных для жизни осложнений [1]. Наиболее радикальным методом лечения острой ишемии конечности является реконструкция артерий, тромбэктомия и эмболэктомия из пораженных сосудов [2]. Данные вмешательства относятся к операциям с высокой степенью хирургического риска, что предъявляет особые требования к их анестезиологическому обеспечению [3].

Как правило, пациенты с данной нозологией – это больные пожилого и старческого возраста, у которых в связи с системным атеросклерозом имеет место поражение сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, разной степени выраженности ХСН и др.). Вероятность возникновения кардиальных осложнений при таких оперативных вмешательствах достигает 5% [3].

Кроме того, для них характерна коморбидность – сочетание заболеваний сердечно-сосудистой системы с эндокринными расстройствами (сахарный диабет), хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ) и почек [4].

Им свойственно снижение функциональных резервов организма, особенно отчетливо проявляющееся при возникновении острой хирургической патологии [5, 6]. Кроме того, пациенты контролируют течение заболеваний систематическим приемом лекарственных препаратов (гипотензивных, антиаритмических, сахаропонижающих, бронходилатирующих, антикоагулянтов), что может отразиться на течении интраоперационного периода развитием соответствующих осложнений [7]. По данным разных авторов, до 25% назначаемых врачами комбинаций лекарственных средств потенциально опасны, то есть могут повысить риск возникновения побочных эффектов [8].

Проводя предоперационную подготовку этим больным, врач – анестезиолог-реаниматолог оказывается перед дилеммой. С одной стороны, выраженные функциональные нарушения требуют тщательной и в то же время осторожной коррекции, с другой стороны – острая ишемия нижней конечности и выраженный болевой синдром диктуют необходимость неотлагательного проведения операции.

Исходя из вышеизложенного, в современной клинической практике при выполнении этих операций предпочтение отдается методам регионарной анестезии, которые, по сравнению с другими анестезиологическими технологиями, в наименьшей степени оказывают негативное влияние на основные витальные функции [9].

Общепризнанной является точка зрения, что наиболее эффективным методом профилактики интраоперационных сердечно-сосудистых осложнений является обеспечение стабильных показателей центральной гемодинамики на всех этапах хирургического лечения [10].

При выполнении нейроаксиальной анестезии это условие выполнить затруднительно из-за развития гипотензии вследствие симпатического блока. Существующие методы ее профилактики и устранения у данной категории больных малоприменимы. Инфузионная терапия опасна

перегрузкой сосудистого русла и развитием острой сердечной недостаточности или прогрессированием ХСН [11, 12]. Использование вазопрессоров может провоцировать ишемию миокарда и почечное повреждение [13].

Выход из этой ситуации видится в использовании монолатеральной спинальной анестезии, которая за счет использования меньших доз местного анестетика, чем при билатеральной, должна обеспечить лучшую стабильность гемодинамики [14, 15]. Выяснение этого вопроса легло в основу настоящего исследования.

Цель исследования

Обеспечить стабильность показателей центральной гемодинамики в интраоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста с острой артериальной ишемией нижних конечностей за счет применения монолатерального вида спинальной анестезии.

Материал и методы

Обследовано 70 пациентов, поступивших в ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Барнаула» в экстренном порядке с острой ишемией нижней конечности, обусловленной тромбоэмболической окклюзией артерий. Пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: тромбэктомия (40% в первой группе и 34,3% – во второй), эмболэктомия (51,4 и 57,1% соответственно), реконструктивные операции (8,6% в каждой группе).

Пациенты были разделены методом слепой рандомизации на две группы (по 35 человек в каждой). В первую группу (сравнения) включены пациенты, которым была проведена билатеральная спинальная анестезия. Среди них – 25 женщин и 10 мужчин в возрасте от 49 до 87 лет. Средний возраст группы – $65,3 \pm 8,7$ года. По шкале ASA 28 пациентов этой группы относились к классу III Э, 7 – к IV Э. Оперированные больные имели следующую степень ишемии нижней конечности по классификации А.В. Покровского: II а – 22,8%, II б – 31,4%, II в – 22,8%, III а – 20%, III б – 3%.

Во вторую (основную) вошли пациенты, которым выполнялся односторонний спинальный блок на стороне пораженной конечности. В ее составе 26 женщин и 9 мужчин в возрасте от 51 до 88 лет. Средний возраст составил $64,5 \pm 11,2$ года. По шкале оценки анестезиологического риска 26 пациентов относились к классу III Э по шкале ASA, 9 – к IV Э. Оперированные больные имели следующую степень ишемии нижней конечности по классификации А.В. Покровского: II а – 25,7%, II б – 34,2%, II в – 17,1%, III а – 17,1%, III б – 5,9%.

Группы были репрезентативны по шести признакам – полу, возрасту, степени ишемии конечности, характеру сопутствующих заболеваний, времени поступления от начала заболевания, характеру выполненной операции.

Уровень коморбидности у пациентов обеих групп оценивали по шкалам Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G) ($11,50 \pm 4,60$; $12,90 \pm 3,90$ соответственно в первой и второй группах), Charlson ($9,70 \pm 3,96$; $10,40 \pm 2,60$ соответственно в первой и второй группах), Index of Disease

Severity (IDS) ($17,50 \pm 2,96$; $17,60 \pm 3,60$ соответственно в первой и второй группах) [5]. В каждой группе рассчитывался пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска ($11,60 \pm 1,84$; $10,50 \pm 0,96$ соответственно в первой и второй группах). Анализ полученных результатов показал высокую отягощенность сопутствующими заболеваниями у пациентов с острой артериальной ишемией нижних конечностей. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность (100% в каждой группе), ишемическая болезнь сердца (71,4% в первой группе и 68,6% – во второй), стенокардия (17,1% и 14,3% соответственно), постинфарктный кардиосклероз (11,4 в первой группе и 14,3% – во второй), мерцательная аритмия (22,8% и 20,0% соответственно), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (34,2% и 31,4% соответственно), заболевания системы органов дыхания (42,8% и 40,0% соответственно). Поражения органов дыхания были связаны с новой коронавирусной инфекцией (31,4% – в первой группе и 34,2% – во второй), хронической обструктивной болезнью легких (11,4% и 8,6% соответственно). Реже встречались поражения центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания и др.

Наличие такого числа сопутствующих заболеваний порождает неизбежность приема больными лекарственных препаратов на протяжении длительного промежутка времени. Большинство анализируемых пациентов при поступлении в хирургический стационар получали в первой группе $5,70 \pm 1,34$, во второй – $5,40 \pm 1,04$ препарата. Наиболее часто назначаемыми препаратами были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты и сахароснижающие средства.

В соответствии с современными стандартами оказания скорой помощи при тромботических событиях у всех пациентов на догоспитальном этапе начиналась гепаринотерапия в объеме 5000 Ед. Выполнение центральных нейроаксиальных процедур непосредственно до, во время и после приема антикоагулянтов вызывает споры, поскольку у данных пациентов – высокий риск формирования субдуральной гематомы. Использование атравматичных игл тонкого диаметра и проведение индивидуального анализа соотношения риска и пользы делает нейроаксиальную блокаду у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, безопаснее. Наш опыт показывает, что при уровне АЧТВ до 45 с выполнение спинальной анестезии протекает без осложнений [16].

При проведении нейроаксиальных блокад использовали местный анестетик в дозировках, рекомендованных в «Национальном руководстве по анестезиологии» (2023) [17].

Для выполнения билатеральной анестезии пунктировалось спинномозговое пространство иглой В. Braun Pensan Квинке 25G на уровне L3–L4 в положении пациента лежа на боку. Средняя доза раствора Маркаин Спинал Хэви (бупивакаин) для адекватного уровня анестезии составила $12,7 \pm 1,6$ мг. После введения препарата накладывалась асептическая повязка и пациенты укладывались на спину.

Оперативное вмешательство начиналось через $15,30 \pm 3,45$ минуты. К моменту начала оперативного вмешательства у пациентов развивался билатеральный блок, который оценивался по шкале Бромажа и составлял 3,00 балла с обеих сторон. Продолжительность оперативного вмешательства – $82,75 \pm 18,75$ минуты. По его завершении проводилась повторная оценка спинального блока, которая оставалась прежней – 3,00 балла с каждой стороны. Через час после операции блокада нижних конечностей сохранялась и составляла $2,30 \pm 0,20$ балла со стороны оперированной конечности и $2,10 \pm 0,18$ балла – на здоровой стороне.

Техника выполнения монолатеральной спинальной анестезии заключалась в позиционировании пациента на стороне пораженной конечности. Пункция субаракноидального пространства проводилась на том же уровне L3–L4 с использованием тех же спинальных игл В. Braun Pensan Квинке 25G. В данной группе доза вводимого препарата составила $7,1 \pm 0,7$ мг. После введения раствора Маркаин Спинал Хэви накладывалась асептическая повязка и пациенты оставались лежать на стороне оперируемой конечности в течение $29,25 \pm 6,44$ минуты, после чего укладывались на спину и начиналось оперативное вмешательство. Оценка монолатерального блока по шкале Бромажа перед разрезом показала следующий результат: 3,00 балла – на оперируемой конечности и $0,53 \pm 0,10$ балла – на здоровой стороне. Длительность операции составила $79,25 \pm 22,15$ минуты. По завершении операции повторная оценка выраженности спинального блока показала вовлечение здоровой конечности, индекс Бромажа на оперированной ноге составил 3,00 балла, на здоровой стороне – $0,86 \pm 0,20$ балла. Через час после операции сохранялся блок оперированной конечности до 1,50 балла.

Для интраоперационного мониторинга гемодинамики использовался реограф «Микролюкс МАРГ-1001», который позволял оценивать частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление ($АД_{ср.}$), ударный индекс (УИ), сердечный индекс, индекс общего периферического сопротивления, торакальный объем жидкости (ТОЖ) и %ТОЖ, который отражает значение ТОЖ в процентах относительно нормального (должного) значения. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых добровольцев.

Статическая обработка полученных результатов осуществлялась на компьютере с предустановленной системой Windows 10 basic в программе Statistica 12.0 с использованием таблиц Excel.

Результаты и их обсуждение

При сравнительной характеристике двух нейроаксиальных блокад установлены следующие обстоятельства (табл. 1).

При монолатеральной спинальной анестезии доза введенного анестетика на 40% оказалась ниже, чем при билатеральной. С одной стороны, это обусловило почти двукратное увеличения продолжительности развития анестезии, с другой – не сопровождалось развитием существенного сенсорного и моторного блоков в здоровой

Таблица 1
Сравнительная характеристика двух вариантов спинального блока

	Билатеральная спинальная анестезия	Монолатеральная спинальная анестезия	
Используемый препарат	Маркаин Спинал Хэви	Маркаин Спинал Хэви	
Доза вводимого препарата, мг	12,70 ± 1,60	7,10 ± 0,70	$p < 0,05$
Время от введения препарата до начала оперативного вмешательства, мин	15,30 ± 3,45	29,25 ± 6,44	$p_1 < 0,05$
Длительность операции, мин	82,75 ± 18,75	79,25 ± 16,45	$p_1 = 0,45$
Оценка сенсорного и моторного блока оперированной конечности / здоровой конечности к началу операции по шкале Бромажа, баллов	3 / 3 $p_2 > 0,05$	3 / 0,56 ± 0,10 $p_2 < 0,05$	
Оценка сенсорного и моторного блока оперированной конечности / здоровой конечности к завершению операции по шкале Бромажа, баллов	3 / 3 $p_2 > 0,05$	3 / 0,88 ± 0,20 $p_2 < 0,05$	
Оценка сенсорного и моторного блока оперированной конечности / здоровой конечности через час после операции по шкале Бромажа, баллов	2,30 ± 0,30 / 2,10 ± 0,20 $p_2 > 0,05$	1,40 ± 0,20 / 0,31 ± 0,10 $p_2 < 0,05$	$P_1 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность разницы между группами; p_2 – достоверность разницы показателей между оперированной и неоперированной конечностями.

конечности. При этом выраженность сенсорного и моторного блоков на стороне операции в обеих группах была одинаковой.

Учитывая пожилой и старческий возраст наших пациентов, сопутствующую кардиальную патологию, до начала операции у всех проводился тест Тебуля (тест с поднятием ног) с целью определения восприимчивости пациентов к инфузионной терапии. Если в ответ на поднятие ног сердечный индекс увеличивался на 15 %, пациент считался респондером и с целью коррекции гипотонии в ответ на развитие спинального блока у них было допустимо проведение под контролем торакального объема жидкости инфузионной терапии. Если пациент не отвечал увеличением сердечного выброса на подъем ног, с целью устранения гипотонии применяли вазопрессоры. У большинства пациентов тест оказался отрицательным: у 21 (60,0 %) больных первой группы и у 23 (65,7 %) пациентов второй группы, поэтому в случае необходимости с целью коррекции гипотензии у них использовалась инфузия норадреналина в дозе 0,05–0,10 мкг/кг/мин. Предоперационный анализ торакального объема жидкости (ТОЖ) показал исходное превышение допустимых значений на 25,6 % в первой группе и 27,4 % – во второй (табл. 2).

При исходной оценке параметров центральной гемодинамики у пациентов обеих групп были выявлены изменения одинаковой степени выраженности и направленности, что косвенно свидетельствует о репрезентативности сравниваемых групп. Они характеризовались артериальной гипертензией, снижением ударного индекса и увеличением удельного периферического сопротивления по сравнению с контрольными величинами. Сердечный индекс за счет тахикардии оставался в нормальных пределах.

У пациентов первой группы на фоне развития спинального блока, по сравнению с исходным этапом исследования, отмечено снижение среднего артериального давления на 10 мм рт. ст. ($p = 0,0003$), которое достигло контрольного уровня – 85 (83; 92) ($p = 0,7900$). Это было обусловлено снижением индекса общего периферического сосудистого сопротивления за счет симпатической блокады на 252 дин × с × см⁻⁵ ($p = 0,0020$). Ударный

Таблица 2
Сравнительная оценка торакального объема жидкости

	ТОЖ, л/м ²	%ТОЖ
БАСА	4,2 (3,6; 4,5)	120 (114; 133)
МАСА	4,2 (3,9; 4,4)	124 (117; 139)
Группа сравнения	3,7 (2,9; 4,2)	107 (103; 111)
p	0,45	0,47
p1	0,05	0,01
p2	0,03	0,01

Примечание: p – достоверность различий между первой и второй группами; p_1 – достоверность различий между первой и контрольной группами; p_2 – достоверность различий между второй и контрольной группами.

индекс снизился на 1 мл/м² ($p = 0,0020$), сердечный индекс изменялся незначительно на 0,2 л/мин/м² ($p = 0,3000$) за счет усиления тахикардии на 6 уд./мин ($p = 0,0007$). При пережатии артерии отмечено повышение АД_{ср.} на 3 мм рт. ст. ($p = 0,0008$) и увеличение удельного периферического сопротивления на 38 дин × с × см⁻⁵ (2 %) по сравнению с предыдущим этапом. Снятие зажима с артерии характеризовалось снижением артериального давления на 7 мм рт. ст. ($p = 0,0001$), удельного периферического сопротивления – на 35 дин × с × см⁻⁵ и ударного индекса – на 4 мл/м² по сравнению с предыдущим этапом ($p = 0,0001$), что, по-видимому, обусловлено формированием синдрома ишемии – реперфузии. Снижение артериального давления на этом этапе у 14 пациентов с отрицательным тестом Тебуля достигло 20 % от исходного, что согласно критериям ВОЗ расценивается как артериальная гипотония и требует коррекции. С этой целью 14 пациентам этой группы проводилась в условиях мониторинга инфузия норадреналина в указанных выше дозах, 10 больным (респондерам) при отсутствии существенной операционной кровопотери проводилась осторожная инфузионная терапия (500 мл кристаллоидов) под контролем диуреза. Через 3 часа после операции все исследованные показатели практически вернулись к дооперационному уровню. Таким образом, обнаруженные нами изменения параметров

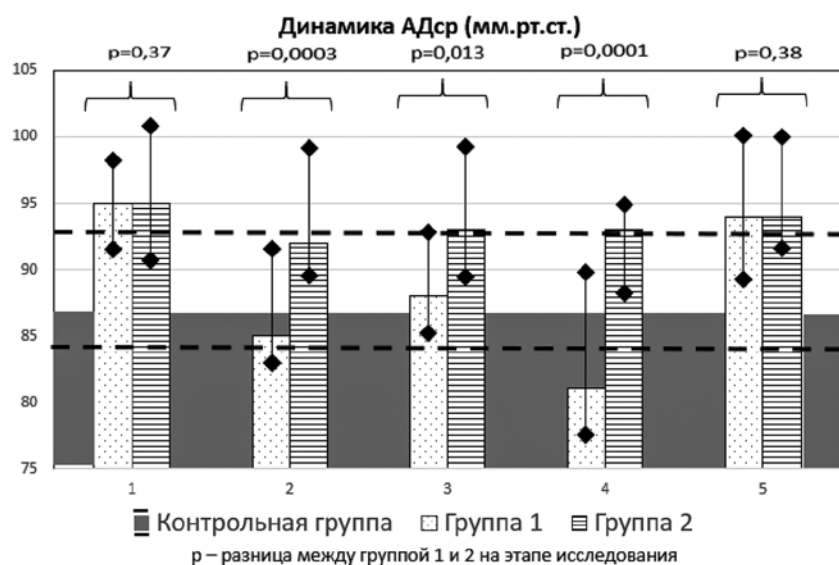


Рисунок 1. Динамика АД_{ср} (мм.рт.ст.).

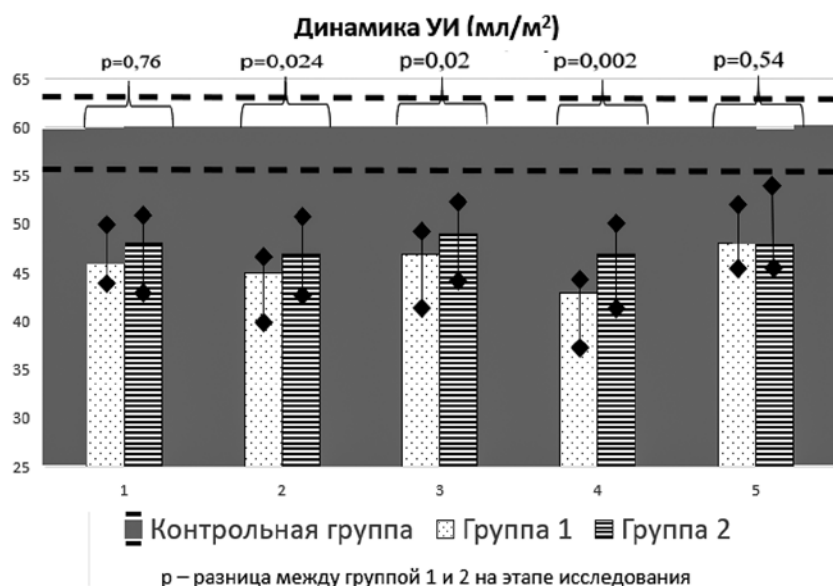


Рисунок 2. Динамика УИ (мл/м²).

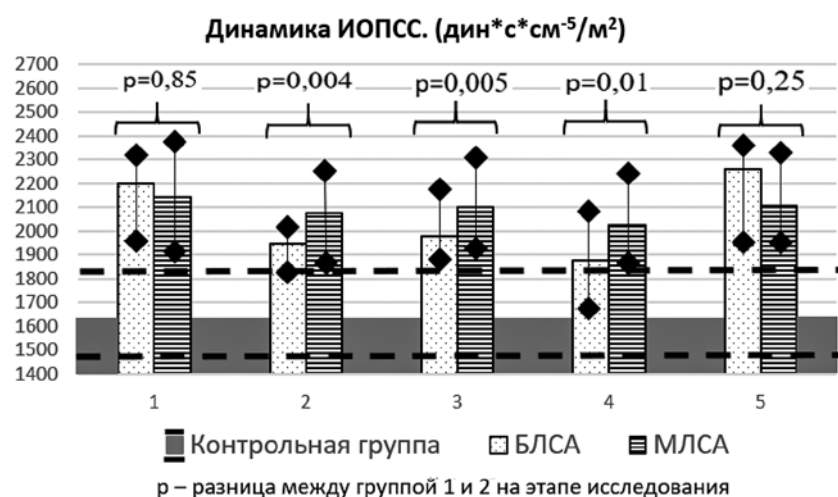


Рисунок 3. Динамика ИОПСС (дин × с × см⁵/м²).

центральной гемодинамики в процессе выполнения реконструктивной операции на артериях нижней конечности в условиях билатеральной спинальной анестезии были обусловлены имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, влиянием спинальной анестезии на параметры кровообращения и техническими условиями выполнения операции.

При анализе гемодинамических сдвигов, возникших у пациентов второй группы в процессе оперативного лечения в условиях моностеральной спинальной анестезии, обнаружена та же тенденция динамики анализируемых параметров, что и у больных первой группы. Однако сравнительная оценка изучаемых показателей показала существенное различие между группами. Так, на этапах развития спинального блока, пережатия артерии, снятия зажима с артерии параметры артериального давления, удельного периферического сопротивления, ударного индекса были выше во второй группе по сравнению с первой, частота сердечных сокращений оказалась выше в первой группе (рис. 1, 2, 3).

На этапе снятия зажима с артерии среднее артериальное давление во второй группе на 12 мм рт.ст. оказалось выше, чем в первой ($p < 0,0001$), ударный индекс во второй группе был больше на 4 мл/м² ($p = 0,0020$). Через 3 часа после операции сравниваемые показатели практически не различались. Таким образом, полученные результаты показали, что моностеральная спинальная анестезия у больных с ургентной сосудистой патологией обеспечивает более стабильные показатели центральной гемодинамики, чем билатеральная анестезия. При отсутствии существенной операционной кровопотери моностеральный блок не требует для устранения гипотонии использования вазопрессоров и инфузии кристаллоидов.

У пяти больных первой группы после применения вазопрессоров в раннем послеоперационном периоде на ЭКГ определялись признаки ишемии миокарда, а у шести – снижение диуреза ниже 0,5 мл/кг/ч в первые сутки. Во второй группе этих явлений не отмечалось.

Выводы

1. Монолатеральная спинальная анестезия обеспечивает более стабильные параметры центральной гемодинамики, чем билатеральная, в процессе операции по поводу острой ишемии нижней конечности.
2. Монолатеральная спинальная анестезия, в отличие от билатеральной, не требует применения вазопрессоров и инфузионной терапии для регуляции артериального давления.
3. Монолатеральную спинальную анестезию можно рассматривать в качестве метода выбора при операциях по поводу острой ишемии нижней конечности.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Острая ишемия нижних конечностей. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов, Ассоциация флебологов России, Российское общество хирургов, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Москва, 2022. 159 с.
Clinical recommendations. Acute ischemia of the lower extremities. Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Association of Cardiovascular Surgeons, Association of Phlebologists of Russia, Russian Society of Surgeons, Russian Scientific Society of Specialists in X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment. Moscow, 2022. 159 p.
2. Матюшкин А.В., Мамаева Д.А., Демидов И.Ю., и др. Хирургическое лечение острой артериальной непроходимости. Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23, № 52. С. 294–295.
Matyushkin A.V., Mamaeva D.A., Demidov I.Yu., et al. Surgical treatment of acute arterial obstruction. Angiology and Vascular Surgery. 2017. Vol. 23, No. 52. Pp. 294–295.
3. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ECTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40 (2): 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
4. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гартанеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шалнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
5. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М. Периперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова, 2018 г., № 1. С. 60–74.
Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoriev E.V., Kozlov I.A., Lebedinsky K.M. Perioperative management of geriatric patients. Draft clinical guidelines of PAR. Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova, 2018, No. 1. P. 60–74.
6. Griffiths R., Beech F., Brown A., et al. Peri-operative care of the elderly 2014: Association of anesthetists of Great Britain and Ireland. Anesthesia. 2014; 69: 81–98. DOI: 10.1111/anae.12524.
7. Полюзов Э.И., Скворцов В.В., Аксенова С.В., Зиняков Д.А., Левина Т.М., Неведов Н.С., Нарваткина М.А. Коморбидность и полипрагмазия в практике врача-терапевта. Врач, 2021; (3): 34–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-06>
Polozova E.I., Skvortsov V.V., Aksenova S.V., Zinyakov D.A., Levina T.M., Nefedov N.S., Narvatkina M.A. Comorbidity and polypharmacy in the practice of a general practitioner. Doctor, 2021; (3): 34–39. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-06>
8. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. Терапевтический архив. 2016; 88 (12): 94–102.
Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Il'ina E.S. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. Therapeutic archive. 2016; 88 (12): 94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
9. Takayuki Hajo, Yukifumi Kimura, Makiko Shibuya, Toshiaki Fujisawa. Predictors of hypotension during anesthesia induction in patients with hypertension on medication: A retrospective observational study. BMC Anesthesiol. 2022 Nov 11; 22 (1): 343. DOI: 10.1186/s12871-022-01899-9.
10. Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грищан А.И., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Субботин В.В. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>
Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E., Grigoriev E.V., Grigoriev S.V., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., Lebedinsky K.M., Subbotin V.V. Perioperative management of patients with coronary heart disease. Anesthesiology and resuscitation. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>
11. Myles P, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy in major abdominal surgery (RELIEF): Rationale and design for a multicentre randomised trial. BMJ. 2017; 7: e015358.
12. Messina A, Robba C, Calabrò L, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: A 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. Crit Care. 2021; 25: 43.
13. Бобовник С.В., Горобец Е.С., Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Кохно В.Н., Кузков В.В., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Мороз Г.Б., Мусаева Т.С., Неймарк М.И., Щеголев А.В. Периперационная инфузионная терапия у взрослых. Анестезиология и реаниматология. 2021; (4): 17–33.
Bobovnik S.V., Gorobets E.S., Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Kokhno V.N., Kuzkov V.V., Lebedinsky K.M., Lomivorotov V.V., Lubnin A.Yu., Moroz G.B., Musaeva T.S., Neymark M.I., Shchegolev A.V. Perioperative fluid therapy in adults. Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2021; (4): 17–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20210417>
14. Imbelloni L.E. Spinal hemianesthesia: Unilateral and posterior. Anesth Essays Res. 2014 SepDec; 8 (3): 270–76. DOI: 10.4103/0259-1162.143108.
15. Лахин Р.Е., Сафин Р.Р., Щеголев А.В., и др. Сравнение различных методов селективной и традиционной спинальной анестезии при тотальной артропластике коленного сустава. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. 9, № 4. С. 012–016.
Lakhin R.E., Safin R.R., Shchegolev A.V., et al. Comparison of various methods of selective and traditional spinal anesthesia for total knee arthroplasty. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2012. Vol. 9, No. 4. Pp. 012–016.
16. Глязев Р.В., Горобец Е.С., Феоктистов П.И., Карманов И.Е. Оценка частоты развития эпидуральной гематомы, связанной с нейрорахальными блокадами: ретроспективный обзор 38168 наблюдений в онкологической клинике. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10 (1): 30–39. DOI: 10.18821/19936508-2016-10-1-30-39.
Glyazev R.V., Gorobets E.S., Feoktistov P.I., Karmanov I.E. Estimating the incidence of epidural hematoma associated with neuraxial blocks: a retrospective review of 38,168 cases in an oncology clinic. Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain. 2016; 10 (1): 30–39. DOI: 10.18821/19936508-2016-10-1-30-39.
17. Анестезиология: национальное руководство. Под ред. А.Г. Яворовского, Ю.С. Полушина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 808 с. ISBN 978-5-9704-7275-0. DOI: 10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808.
Anesthesiology: National guidelines. Ed. A.G. Yavorovsky, Yu.S. Polushina. 2nd ed., revised, and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 808 p. ISBN 978-5-9704-7275-0. DOI: 10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808.

Статья поступила / Received 22.08.23

Получена после рецензирования / Revised 04.09.23

Принята к публикации / Accepted 11.09.23

Сведения об авторах

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО. E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9135-6392

Буренкин Артем Андреевич, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО. E-mail: rus_medicus@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1531-8815

Хорев Николай Германович, д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО. E-mail: xorev-ng@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2383-4214

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9459-5698

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Барнаул

Автор для переписки: Неймарк Михаил Израилевич. E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru

About authors

Neimark Mikhail I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Anesthesiology, Resuscitation with FVE course. E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9135-6392

Burenkin Artyom A., assistant at Dept of Anesthesiology and Intensive Care with FVE course. E-mail: rus_medicus@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1531-8815

Khorev Nikolai G., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Cardiology and Cardiovascular Surgery with FVE course. E-mail: xorev-ng@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2383-4214

Nikolaeva Maria G., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology with FVE course. E-mail: nikolmg@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9459-5698

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author: Neimark Mikhail I. E-mail: agmu.kafedraair@mail.ru

Для цитирования: Неймарк М.И., Буренкин А.А., Хорев Н.Г., Николаева М.Г. Сравнительная оценка влияния двух методов спинальной анестезии на показатели центральной гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста в экстренной сосудистой хирургии. Медицинский алфавит. 2023; (25): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-44-49>

For citation: Neimark M.I., Burenkin A.A., Khorev N.G., Nikolaeva M.G. Comparative assessment of effect of two methods of spinal anesthesia on central hemodynamic parameters in elderly and senile patients in emergency vascular surgery. Medical alphabet. 2023; (25): 44–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-44-49>

Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией

С. Н. Галкина¹, А. С. Рыбалко¹, Н. И. Чаус^{1,2}, С. В. Сметанина¹, В. Б. Белобородов², Н. А. Карпун^{1,2}, Ш. Алиев¹

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В. П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Традиционно при наличии активного бактериального процесса не рекомендуется применять гормональные препараты в связи с тем, что подобное применение может стать причиной развития септических осложнений. Однако мы обнаружили, что раннее применение низкой (средней) дозы метилпреднизолона по схеме, разработанной нами на основе научных работ по этой теме и наших собственных наблюдений, позволяет остановить прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, не усугубляя течение бактериального процесса. В настоящей статье рассматриваются эффекты применения ГКС в режиме «болюс с последующей непрерывной инфузией» в рамках комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией.

Материалы и методы. Выполнен анализ данных 37 пациентов, последовательно поступавших в стационар во время второй и третьей волн коронавирусной инфекции с симптомами бактериальной пневмонии на фоне COVID-19 на поздних этапах прогрессирования заболевания. Наряду с комплексной дезинтоксикационной, антикоагулянтной, противовоспалительной, антибактериальной и симптоматической терапией всем пациентам назначали применение метилпреднизолона в режиме «болюс с последующей продленной инфузией». Данные собирались в двух точках и проходили статистическую обработку.

Результаты. Положительные изменения по всем отслеживаемым показателям были статистически значимыми, при этом ни у одного из наблюдаемых пациентов не произошло развития суперинфекции. Общая выживаемость составила 86,49%, ни один летальный исход не был связан с развитием септического процесса.

Заключение. Наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных госпитализированных пациентов с бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, которые получали раннюю терапию метилпреднизолоном в режиме «болюс с последующей продленной инфузией», указывали на купирование прогрессирования ОРДС у большинства наблюдаемых нами больных при отсутствии не только усугубления бактериальной инфекции, но и ее статистически значимом регрессе, подтвержденном лабораторными данными. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, бактериальная пневмония, глюкокортикостероиды, метилпреднизолон, иммунный ответ, респираторный дистресс-синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Positive effects of methylprednisolone continuous infusion in treatment of hospitalized patients with COVID-19 associated bacterial pneumonia

S. N. Galkina¹, A. S. Rybalko¹, N. I. Chaus^{1,2}, S. V. Smetanina¹, V. B. Beloborodov², N. A. Karpun^{1,2}, Sh. Aliev¹

¹Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V. P. Demikhov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Hormones are traditionally not recommended in the presence of bacterial infection, as such use may lead in septic complications. However, we have found that early use of low to medium methylprednisolone doses in a specific administration mode we have developed on the basis of scientific publications and our own data may stop ARDS progression in hospitalized patients with COVID-19 associated bacterial pneumonia without complicating the bacterial process. The article looks into effects of methylprednisolone used in 'bolus followed by continuous infusion' mode within the complex therapy of COVID-19 associated bacterial pneumonia patients.

Materials and methods. We analyzed 37 patients admitted to our hospital during the 2nd and 3rd waves of COVID-19 at later stages of the disease, complicated by bacterial pneumonia. Apart from receiving comprehensive detoxication, anti-inflammatory, antibacterial and symptomatic therapy all patients received methylprednisolone used in 'bolus followed by continuous infusion' mode. The data was collected at two points and statistically analyzed.

Results. Positive changes in all parameters were statistically significant, and none of the patient's developed superinfection. Total survival was 86.49%, and none of the deaths was associated with septic complications.

Conclusions. Our clinical observations and statistical analysis of data suggest that the early use of methylprednisolone in the 'bolus followed by continuous infusion mode' was associated with discontinuation of ARDS progression and did not lead to bacterial superinfection. On the contrary, bacterial infection regress was confirmed by the laboratory findings and statistically significant. Further research is needed for a detailed study of the results we here describe.

KEYWORDS: COVID-19, bacterial pneumonia, glucocorticosteroids, methylprednisolone, immune response, respiratory distress syndrome

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Дискуссии по поводу применения глюкокортикостероидной терапии при наличии инфекционного процесса идут в медицинском сообществе уже более 15 лет [1]. Традиционно превалирует распространенное представление о том, что гормональные лекарственные препараты не рекомендуется применять при активном бактериальном процессе, так как подобное назначение может стать причиной развития суперинфекции и септических осложнений [2, 3]. Применение моноклональных антител, например тоцилизумаба, при бактериальной инфекции полностью противопоказано [4] до купирования бактериальной инфекции. В части глюкокортикостероидов (ГКС) то же относится и к дексаметазону [5]. При этом задача снижения выработки провоспалительных маркеров с целью предотвращения развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, остается актуальной в клинических условиях.

Эффективность метилпреднизолона в комплексной терапии COVID-19 описана в целом ряде крупных работ [6–9]. В наших предыдущих работах [10, 11] нами описан комбинированный режим («болус с последующей непрерывной инфузией») раннего применения метилпреднизолона (МП) в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19, основанный на трудах Meduri *et al.* [12–15] по назначению глюкокортикостероидов (ГКС) в виде продленной инфузии, Edalatifard *et al.* [16] по применению пульс-терапии ГКС и Steinberg *et al.* о преимуществах раннего начала кортикостероидной терапии [17]. По результатам наших наблюдений, мы пришли к выводу о том, что применение МП в течение 10 суток после проявления первых симптомов заболевания в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» в условиях инфекционного отделения может снизить тяжесть течения заболевания, потребность в эскалации респираторной поддержки, сократить потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких и повысить выживаемость пациентов с COVID-19.

Анализ опубликованных работ по этой тематике позволил предположить, что применение ГКС на фоне текущей бактериальной инфекции может быть клинически оправданно и иметь благоприятные эффекты. Так, в выводах систематического обзора Aberdein *et al.* авторы приводят клинические рекомендации по применению ГКС при инфекционных процессах [1], а анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенный McGee *et al.* продемонстрировал, что применение ГКС безопасно и имеет положительные эффекты в комплексной терапии пациентов с бактериальными инфекциями, за исключением вирусного гепатита и церебральной малярии [18]. Необходимость применения адекватных и эффективных доз антибактериальных и (или) антигрибковых препаратов не подлежит сомнению [2].

В настоящей статье рассматриваются эффекты применения ГКС в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» в рамках комплексной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией.

Цель настоящей работы: описать положительные эффекты применения метилпреднизолона в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» на примере 37 пациентов с тем, чтобы способствовать повышению эффективности лечения больных с вирусно-бактериальным поражением легких при COVID-19.

Материалы и методы

В анализ включены данные 37 пациентов ($n = 37$), которые последовательно поступали в наш стационар во время второй и третьей волн коронавирусной инфекции с симптомами бактериальной пневмонии на фоне COVID-19 на поздних этапах прогрессирования заболевания. Все пациенты в течение длительного периода (неделя и более) получали амбулаторную медицинскую помощь по месту жительства. Госпитализация происходила в среднем на $7,81 \pm 2,65$ сутки после появления первых

Таблица 1
Демографические и клинические характеристики пациентов на момент поступления

Показатели		Пациенты, $n = 37$
Средний возраст пациентов, лет		57,37 (34,00–91,00)
Пол	Мужской	24 (64,86%)
	Женский	13 (35,14%)
Преморбидный фон	Ожирение	19 (51,35%)
	Сердечно-сосудистые заболевания	20 (54,05%)
	Сахарный диабет	6 (16,21%)
Сутки с момента проявления первых симптомов COVID-19		7,81 $\pm$ 2,65

Таблица 2
Клинические характеристики пациентов на момент поступления

Показатели		Пациенты ($n = 37$)
Температура, °C		38,28 $\pm$ 0,65
ЧСС, в минуту		84,67 $\pm$ 9,58
АД, мм рт. ст.		131/81 $\pm$ 11,20/9,65
ЧДД, в минуту		20,78 $\pm$ 1,14
SpO ₂ , %		89,41 $\pm$ 5,99
Результаты ОАК	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,8 $\pm$ 2,66
	Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,19 $\pm$ 0,41
	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	200,67 $\pm$ 61,15
Фибриноген, г/л		5,84 $\pm$ 1,47
С-реактивный белок, мг/л		93,88 $\pm$ 53,97
Прокальцитонин, пг/мл		0,39 $\pm$ 0,33
Лактатдегидрогеназа, Ед/л		746,34 $\pm$ 218,6
Интерлейкин-6, пг/мл		207,21 $\pm$ 240,89
Данные КТ	КТ 1 (менее 25%)	2
	КТ 2 (25–50%)	14
	КТ 3 (50–75%)	17
	КТ 4 (более 75%)	4

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ОАК – общий анализ крови, КТ – компьютерная томография.

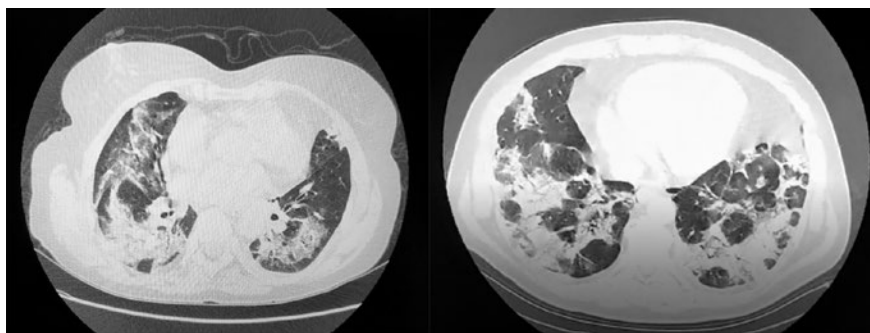


Рисунок 1. Типичная картина поражения легких пациентов на момент поступления, по данным КТ.

Таблица 2
Результаты расчета критерия Вилкоксона. Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение показателей на момент поступления и выписки

	ЧСС	АД	ЧДД	SpO ₂	Температура
Асимптотическая значимость	0,006	0,014	0,000	0,000	0,000

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация.

симптомов заболевания. Демографические характеристики и преморбидный фон включенных в анализ пациентов представлены в *таблице 1*.

Основными жалобами на момент поступления были лихорадка, слабость, симптомы интоксикации, одышка, кашель с трудно отделяемой мокротой, катаральные явления. Клиническая картина и данные лабораторно-инструментального исследования на момент поступления соответствовали клинике COVID-19, осложненного пневмонией: положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на коронавирусную инфекцию, повышенная температура тела, частота дыхания (ЧДД), пониженная сатурация. По результатам лабораторных исследований, отмечались лимфопения, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышенный уровень фибриногена. Данные представлены в *таблице 2*.

По данным компьютерной томографии (КТ), у 56,7% больных диагностировано поражение более 50% легких с признаками присоединения бактериальной флоры, а также наличие участков плотной легочной ткани и областей «матовых стекол» – свежих участков поражения (*рис. 1*).

Всем госпитализированным пациентам проводилась дезинтоксикационная, антикоагулянтная, противовоспалительная, антибактериальная и симптоматическая терапия согласно текущим методическим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции [19]. В рамках противовоспалительного лечения препаратом выбора из группы глюкокортикостероидов был метилпреднизолон (Метипред® Орион, лиофилизат; «Орион Корп.», Португалия). Препарат применялся в режиме, обоснованном и описанном нами в ранее опубликованных работах [10, 11]: 80–100 мг болюсно в течение часа, затем 80 мг в режиме продленной инфузии в течение 24 часов. Длительность назначения метилпреднизолона составляла $5,96 \pm 1,72$ суток. Впоследствии, при наличии стабильных улучшений, пациентов переводили на таблетированную форму метилпреднизолона (Метипред® Орион 4 мг; «Орион Корп.», Финляндия) в дозе 20 мг в сутки с последующей постепенной отменой препарата.

Все пациенты в зависимости от стратификации рисков получали антибактериальные препараты согласно программе СКАТ [20].

Таблица 3
Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение лабораторных показателей до и после противовоспалительной терапии

	Лейкоциты	Лимфоциты	Тромбоциты	Фибриноген	СРБ	ПКТ	ЛДГ	ИЛ-6
Асимптотическая значимость	0,000	0,009	0,000	0,002	0,002	0,008	0,007	0,006

В случаях прогрессирования дыхательной недостаточности проводилась эскалация респираторной поддержки согласно внутреннему протоколу. На высокопоточную оксигенотерапию были переведены 20 (54,1%) пациентов, 15 (40,5%) были переведены в отделение интенсивной терапии и находились там $9,90 \pm 5,53$ койко-дня. Пять (13,5%) пациентов нуждались в переводе на следующий этап респираторной поддержки – ИВЛ.

Точками оценки эффективности терапии были данные на момент поступления (исходные данные) и на момент выписки (конечные данные). Маркерами эффективности терапии служили лабораторные показатели, данные КТ и клиническая картина.

Накопление данных производилось в табличном процессоре Microsoft Excel.

Первичный сравнительный анализ данных проводили по основным физиологическим и биохимическим показателям когорты до и после применения терапии. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0, а также комплексного программного обеспечения бизнес-анализа Microsoft Power BI. Для уточнения применимости параметрического инструментария проведена оценка соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. По результатам данной оценки выявлено, что для всех показателей параметрические критерии сравнения неприменимы. Исходы из этого для сравнительного внутригруппового анализа применялся непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, равнялся 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам расчета критерия Вилкоксона для показателей пациентов до и после лечения были выявлены статистически значимые различия между всеми исследуемыми показателями. Данные представлены в *таблицах 3 и 4*.

Таблица 4

Результаты расчета критерия Вилкоксона. Критериальная характеристика: внутригрупповое сравнение показателей на момент поступления и выписки

	ЧСС	АД	ЧДД	SpO ₂	Температура
Асимптотическая значимость	0,006	0,014	0,000	0,000	0,000

Примечания: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация.

Для выписанных пациентов средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $12,30 \pm 6,18$ суток.

При выписке средний уровень ЧСС составил $75,00 \pm 10,42$, АД – $124,80/74,30 \pm 9,54/6,79$; ЧДД – $18,36 \pm 3,68$; SpO₂ – $94,80 \pm 3,16\%$; температура варьировала в диапазоне $36,7 \pm 0,4$ °C.

Все проанализированные лабораторные показатели также продемонстрировали статистически значимые различия между уровнями до и после терапии (табл. 2).

Лабораторные показатели на момент выписки были следующими: лейкоциты $10,80 \pm 4,08 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,60 \pm 1,14\%$, тромбоциты – $335,10 \pm 146,52 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген – $4,20 \pm 1,58$ г/л, СРБ – $29,80 \pm 59,71$ мг/л, ПКТ – $0,15 \pm 0,08$ мг/мл, ЛДГ – $626,30 \pm 146,08$ МЕ/л, ИЛ-6 – $166,28 \pm 350,42$ пг/мл (рис. 3).

На фоне терапии поражение легких, по данным КТ, прогрессировало у 2 пациентов в каждой из подгрупп (КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4).

В остальных случаях наблюдался регресс или прекращение прогрессирования легочных поражений.

Так, регресс зон матового стекла произошел у 4 (28,70%) из 14 пациентов с КТ2, у 8 (57,14%) больных этой подгруппы объем поражения легочной ткани оставался без изменений.

Для пациентов, поступивших с КТ3 ($n = 17$), регресс объема поражения составлял 76,5% (13 пациентов), а прогрессирование заболевания отмечалось у двух пациентов. В двух случаях объем поражения оставался без изменений.

У пациентов, получающих терапию с исходной степенью поражения по КТ более 75% ($n = 4$), регресс объема поражения по данным томографии грудной клетки отмечался в 50% случаев у двух пациентов.

Из 37 больных умерло 5 (13,51%) пациентов (средний возраст умерших пациентов составлял $71 \pm 11,18$ года), все имели отягощенный преморбидный фон: гипертоническая болезнь II–IV стадии (три пациента); ожирение (один пациент); сахарный диабет (два пациента). Умершие пациенты поступили

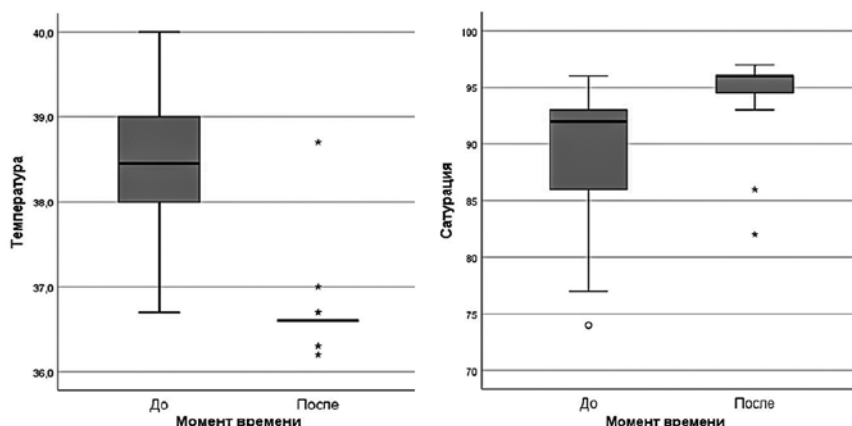


Рисунок 2. Сравнительная характеристика уровня показателей температуры тела и сатурации на момент поступления и выписки.

в стационар наиболее поздно – на $10,20 \pm 2,72$ суток от начала заболевания. У двух из пяти пациентов на момент поступления – КТ3, у двух – КТ4. У одного пациента – КТ1 с декомпенсацией застойной сердечной недостаточности. Все эти пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и провели в стационаре $23,00 \pm 5,16$ суток.

Ни у одного из наблюдаемых нами 37 пациентов развития септического процесса не произошло.

Полученные нами данные позволяют предположить, что у последовательно поступавших не проходивших отбор пациентов с текущим бактериальным процессом на фоне COVID-19 применение продленной терапии МП в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» не привело к развитию септических поражений и позволило снизить выраженность ОРДС.

Лабораторные показатели демонстрируют статистически значимые различия, свидетельствующие о снижении выраженности воспалительного процесса, а регресс участков поражения, по данным КТ, у большинства пациентов указывал на купирование развития ОРДС (у 78% пациентов наблюдалось улучшение или отсутствие ухудшений).

Интересно отметить, что наблюдаемая нами летальность (13,5%) составила меньший процент, чем средняя летальность госпитализированных пациентов с COVID-19, приведенная в научной литературе (35,0%) [21, 22]. При этом описанные нами летальные исходы не были связаны с прогрессированием бактериального поражения.

В выводах систематического обзора литературы, посвященного эффективности глюкокортикостероидной терапии пациентов с COVID-19 и включающего анализ данных 542 больных, авторы указывают на ассоциацию применения МП со снижением наблюдаемой летальности пациентов с тяжелым течением заболевания [23]. Эти выводы согласуются с нашими наблюдениями, представленными как в настоящей, так и ранее опубликованной нами работе, посвященной оптимизации режима дозирования МП в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 [10, 11]. За счет применения низких доз МП в режиме «болус с последующей продленной инфузией», описанных и обоснованных в упомянутых выше работах [10, 11], достигалось проявление внегеномных эффектов препарата без выраженной иммуносупрессии.

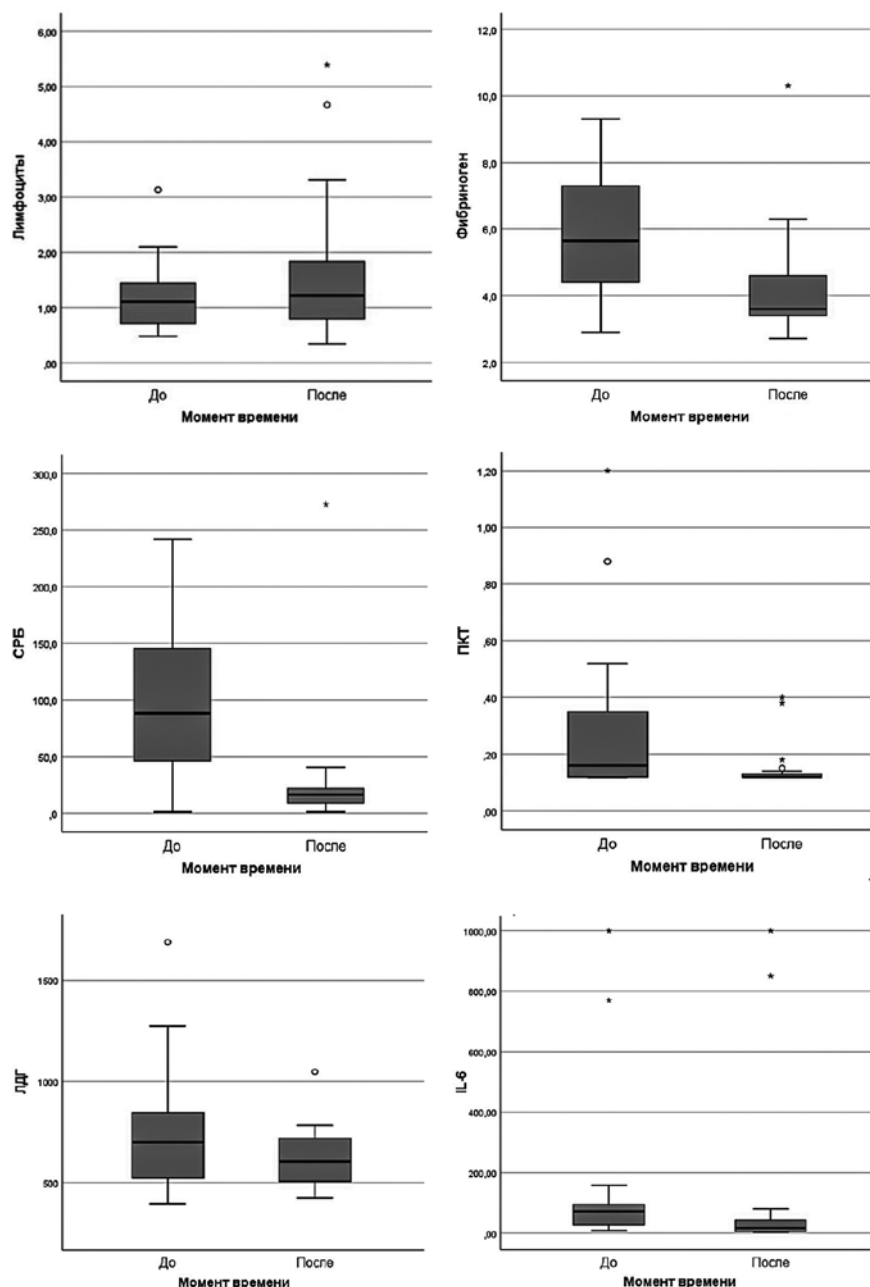


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровня лабораторных показателей до и после проведенного лечения.

В масштабной работе Djillali Annane, посвященной обзору публикаций, рассматривающих применение кортикостероидов в терапии COVID-19, и содержащей анализ данных более 30 тысяч пациентов, подтверждено отсутствие взаимосвязи между терапией ГКС и ростом риска развития бактериальной инфекции, равно как и замедлением клиренса вируса [24]. По нашим наблюдениям, улучшение состояния наблюдалось у 51,35%, отсутствие прогрессирования заболевания – у 78,00% пациентов, что подтверждает выводы Annane для крупной когорты пациентов. Дозирование МП в описанном нами режиме также согласуется с протоколом продленного применения ГКС, рекомендованным мультидисциплинарной рабочей группой Society of Critical Care Medicine, а также European Society of Intensive Care Medicine [25], а оправданность раннего начала применения препарата подтверждена целым рядом крупных работ [17, 26].

В работе Sovik *et al.*, напротив, указано, что при применении глюкокортикостероидной терапии риск развития суперинфекции возрастает [27]. Однако, несмотря на то что работа озаглавлена «Кортикостероиды и суперинфекция

у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких», в нее вошли данные, касающиеся исключительно дексаметазона. Таким образом, результаты этого исследования не могут быть адекватно соотнесены с сутью настоящей работы.

В результате сравнения течения болезни госпитализированных пациентов с COVID-19, которым не назначали кортикостероидные препараты, и пациентов, получающих МП, была выявлена взаимосвязь терапии МП со снижением краткосрочной летальности, снижением потребности в переводе в ОРИТ, сокращением потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) без роста риска вторичных инфекционных осложнений [26].

Наблюдаемые нами клинические процессы и результаты статистического анализа данных подтверждают выводы Hong, Annane, Veronese и Marcilio и указывают на отсутствие прогрессирования инфекционного процесса у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией, а также свидетельствуют об обретении контроля над развитием ОРДС у 78% пациентов.

Заключение

Наблюдаемые нами положительные эффекты раннего применения МП в режиме «болус с последующей непрерывной инфузией» включали в себя купирование прогрессирования ОРДС у большинства наблюдаемых нами больных при отсутствии не только усугубления бактериальной инфекции, но и ее статистически значимом регрессе, подтвержденном лабораторными данными. Для более детального изучения описанных нами результатов требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Aberdein J, Singer M. Clinical review: A systematic review of corticosteroid use in infections. *Crit Care*. 2006 Feb; 10 (1): 203. DOI: 10.1186/cc3904. PMID: 16356204; PMCID: PMC 1550829.
2. Борисова Е. О. Нежелательные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. *Клиническая геронтология*. 2009. № 8. 9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nezhelatelnye-effekty-sistemnoy-glyukokortikosteroidnoy-terapii> (дата обращения: 04.04.2023).

3. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb; 42 (1): 157–76. IX–X. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.004. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26611557; PMCID: PMC4751577.
4. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Актемра® (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл). <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktemra-36575?ysclid=lg24ysdxuf502248872>
Register of medicines. Description of Actemra® (concentrate for solution for infusion, 20 mg/ml). <https://www.rlsnet.ru/drugs/aktemra-36575?ysclid=lg24ysdxuf502248872>
5. Регистр лекарственных средств. Описание препарата Дексаметазон Никомед (раствор для инъекций, 4 мг/мл) <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksametazon-nikomed-1110>
Register of medicines. Description of the drug Dexamethasone Nycomed (solution for injection, 4 mg/ml) <https://www.rlsnet.ru/drugs/deksametazon-nikomed-1110>
6. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, Arias Arias C, Muñoz B, Quiceno J, Jaramillo D, Ramírez Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021 May 25; 16 (5): e0252057. PMID: 34033648; PMCID: PMC8148307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057>
7. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, Metzendorf M, Fischer AL, Kopp M, Stegemann M, Skoetz N, Fichtner F. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 16; 8 (8): CD014963. PMID: 34396514; PMCID: PMC8406706. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>
8. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, Schmidt M, Vegivinti CTR, Dibas M, Reiersen NL, Pisipati S, Joseph BA, Selvan PT, Dmytriw AA, Keesari PR, Sriam V, Chittajallu S, Brinjikji W, Katamreddy RR, Chibbar R, Davis AR, Malpe M, Mishra HK, Kallmes KM, Hassan AE, Evanson KW. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21; 100 (20): e25719. PMID: 34011029; PMCID: PMC8137023. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025719>
9. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous M. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 14; 24 (1): 696. PMID: 33317589; PMCID: PMC735177. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
10. Гапкина С.Н., Рыбалко А.С., Карпун Н.А., Золотова Е.А., Переходов С.Н., Чаус Н.И., Белобородов В.Б., Евдокимов Е.А. Влияние режима дозирования метилпреднизолона на развитие острого респираторного дистресс-синдрома у госпитализированных пациентов с COVID-19 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-9-69-74>
11. Гапкина С.Н., Рыбалко А.С., Карпун Н.А., Золотова Е.А., Переходов С.Н., Чаус Н.И. Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2022; (23): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-23-15-19>
Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I. Retrospective analysis of the efficacy of tocilizumab and prolonged methylprednisolone infusion in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Medical alphabet*. 2022; (23): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-23-15-19>
12. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Jul 8; 280 (2): 159–65. <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.159>
13. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: Evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1; 165 (7): 983–91. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.165.7.2106014>
14. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr; 131 (4): 954–63. PMID: 17426195. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2100>
15. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerf B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 46, 2284–2296 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>
16. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24; 56 (6): 2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
17. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20; 354 (16): 1671–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051693>
18. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med*. 2008 May 26; 168 (10): 1034–46. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1034. PMID: 18504331.
19. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 16 (18.08.2022). Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) version 16 (08/18/2022).
20. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Издательство «Перо».
AMS program (strategy for control of antimicrobial therapy) in the provision of inpatient care. Russian clinical guidelines. Pero Publishing House.
21. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, Wei JR. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021 May 18; 10 (1): 71. PMID: 34001244; PMCID: PMC8128625. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>
22. Marçilio I, Lazar Neto F, Lazzeri Cortez A, Mielhke-Morais A, Dutillh Novaes HM, Possolo de Sousa H, et al. (2022) Mortality over time among COVID-19 patients hospitalized during the first surge of the pandemic: A large cohort study. *PLoS ONE* 17 (9): e0275212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275212>
23. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, Lagolo E, Celotto S, Pizzol D, Zou L, Tully MA, Ilie PC, Trott M, López-Sánchez GF, Smith L. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 24; 7: 170. DOI: 10.3389/fmed.2020.00170. PMID: 32391369; PMCID: PMC7193030.
24. Djillali Annane. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*, Volume 1, Issue 1, 2021, Pages 14–25, ISSN2667–100X, <https://doi.org/10.1016/j.joinim.2021.01.002>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667100X21000037>)
25. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briel G, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Umberto Meduri G, Olsen KM, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017 Dec; 45 (12): 2078–2088. PMID: 28938253. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>
26. Hong S, Wang H, Zhang Z, Qiao L. The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2022 Jul; 183: 109022. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109022. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346661; PMCID: PMC8956351.
27. Savik S, Barrat-Due A, Käsine T, Olasveengen T, Strand MW, Tveita AA, Berdal JE, Lehre MA, Lorentsen T, Heggelund L, Stenstad T, Ringstad J, Müller F, Aukrust P, Holter JC, Nordøy I. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect*. 2022 Jul; 85 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.05.015. Epub 2022 May 21. PMID: 35605805; PMCID: PMC9122884.

Статья поступила / Received 20.04.23
Получена после рецензирования / Revised 27.04.23
Принята в публикации / Accepted 21.08.23

Сведения об авторах

Галкина Светлана Николаевна, зав. 6-м инфекционным отделением¹.
E-mail: galkinasn@list.ru

Рыбалко Андрей Сергеевич, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №3¹

Чаус Николай Иванович, к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии¹, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Сметанина Светлана Васильевна, к.м.н., гл. врач¹

Белобородов Владимир Борисович, д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней²

Карпун Николай Александрович, д.м.н., зам. гл. врача по медицинской части¹, проф. кафедры анестезиологии и неотложной медицины²

Алиев Ширхан, врач-инфекционист 6-го инфекционного отделения

¹Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское» ГБУЗ «Городская больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Галкина Светлана Николаевна. E-mail: galkinasn@list.ru

Для цитирования: Галкина С.Н., Рыбалко А.С., Чаус Н.И., Сметанина С.В., Белобородов В.Б., Карпун Н.А., Алиев Ш. Положительный опыт применения продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID 19, осложненной бактериальной пневмонией. *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-50-55>

About authors

Galkina Svetlana N., head of 6th Infectious Dept¹.
E-mail: galkinasn@list.ru

Rybalko Andrey S., Head of Resuscitation and Intensive Care Unit No. 3¹

Chaus Nikolay I., PhD Med, deputy chief physician for anesthesiology and resuscitation¹, associate professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Smetanina Svetlana V., PhD Med, chief physician¹

Beloborodov Vladimir B., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Infectious Diseases²

Karpun Nikolay A., DM Sci (habil.), deputy chief physician for medicine¹, professor at Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine²

Aliyev Shirkan, infectious disease doctor of the 6th Infectious Diseases Dept¹

¹Moscow Clinical Centre for Infectious Diseases 'Voronovskoye' of City Hospital n.a. V.P. Demikhov, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Galkina Svetlana N. E-mail: galkinasn@list.ru

For citation: Galkina S.N., Rybalko A.S., Chaus N.I., Smetanina S.V., Beloborodov V.B., Karpun N.A., Aliyev Sh. Positive effects of methylprednisolone continuous infusion in treatment of hospitalized patients with COVID 19 associated bacterial pneumonia. *Medical alphabet*. 2023; (25): 50–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-50-55>

Применение ультразвук-ассистированной блокады фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник при остром панкреатите (клинический случай)

М. А. Шапкин¹, М. А. Логинов¹, Р. А. Черпаков^{2,3}, И. Ю. Шолин¹, В. С. Суряхин¹,
А. К. Шабанов³, А. В. Саликов¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Введение. Боль в отделении реанимации и интенсивной терапии – распространенная проблема у больных с острым панкреатитом различной этиологии. Учитывая выраженность болевого синдрома, а также невысокую эффективность применения нестероидных противовоспалительных средств или спазмолитической терапии, зачастую возникает необходимость прибегать к введению опиоидных анальгетиков или эпидуральной анальгезии. Каждый из данных методов анальгезии имеет определенные недостатки и противопоказания, что делает актуальным поиск безопасного и эффективного метода купирования болевого синдрома у пациентов с панкреатитом или панкреонекрозом.

Цель. Определить эффективность блокады фасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник при остром панкреатите. Клиническое наблюдение. Пациентка Х., 58 лет, доставлена в приемное отделение ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ с жалобами на выраженные боли в эпигастриальной области (по данным визуально-аналоговой шкалы, 10 баллов из 10). Выполнение ESPB у пациентки с острым билиарным панкреатитом, осложнившимся панкреонекрозом, позволило быстро и безопасно купировать болевой синдром.

Вывод. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования позволят внедрить и оптимизировать методику, улучшив клинический исход.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ESPB; блокада плоскости мышцы, выпрямляющей позвоночник; панкреатит; клиническое наблюдение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of ultrasound-assisted nerve blockade of fascial plane by erector spine block in acute pancreatitis

М. А. Shapkin¹, М. А. Loginov¹, R. A. Cherpakov^{2,3}, I. Yu. Sholin¹, V. S. Suryakhin¹, A. K. Shabanov³

¹City Clinical Hospital n.a. V. M. Buyanov, Moscow, Russia

²Research Institute for General Reanimatology n.a. V. A. Negovsky of Federal Scientific and Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitology, Moscow, Russia

³Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Pain in the intensive care unit is a common problem in patients with acute pancreatitis of various etiologies. Given the severity of the pain syndrome, as well as the low effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or antispasmodic therapy, it is often necessary to resort to the administration of opioid analgesics or epidural analgesia. Each of these pain management methods has certain disadvantages and contraindications, which makes it urgent to search for a safe and effective method of relieving pain in patients with pancreatitis or pancreonecrosis.

Goal. To determine the effectiveness blockade of the nerves of the fascial space of the muscles' erector spine in acute pancreatitis.

Clinical observation. Patient X., 58 years old, was arrived to the emergency department of the V. M. Buyanov State Clinical Hospital with severe pain in the epigastric region (10 points out of 10 on the visual-analog scale).

Conclusions. ESPB in a patient with acute biliary pancreatitis complicated by pancreonecrosis allowed to control pain syndrome quickly and safely. Further randomized clinical trials will allow to implement and optimize the technique, improving the clinical outcome.

KEYWORDS: ESPB, erector spine plain block, pancreatitis, clinical observation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ОА – опиоидные анальгетики; ЭА – эпидуральная анальгезия; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ESPB – erector spinae plane block; Th – грудной позвонок; СМП – скорая медицинская помощь; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КТ – компьютерная томография; БДС – большой дуоденальный сосок; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; qSOFA – quick sequential organ failure assessment; УЗИ – ультразвуковое исследование; эндо-УЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование; TAPB – transversus abdominis plane block; LAST – local anesthetic systemic toxicity; PKI – рандомизированные клинические исследования.

Острый панкреатит – одно из наиболее распространенных заболеваний среди больных, находящихся в отделении реанимации хирургического профиля [1, 2]. Генез болевого синдрома, сопровождающего острый отечный панкреатит, предполагает базовую терапию в виде введения спазмолитиков с целью коррекции нарушения оттока ферментов поджелудочной железы, а также применение препаратов, способных предотвратить развитие аутолиза в результате повреждения ацинарных клеток. Однако в случае наиболее неблагоприятного течения воспалительного процесса зачастую к стандартной терапии приходится подключать ОА или же регионарные методы обезболивания. Это несет в себе целый спектр неблагоприятных факторов – начиная от побочных эффектов опиатов и заканчивая избыточной нагрузкой на ферментные системы за счет применения местных анестетиков и синдрома токсичности местных анестетиков [3]. Также при катетеризации эпидурального пространства происходит формирование сообщения эпидурального пространства с внешней средой, что в определенной степени нежелательно у пациентов, активность которых ограничена пределами кровати, а уход – санитарными мероприятиями медицинского персонала [4]. Также стоит учитывать тот факт, что применение эпидуральной анестезии при нестабильной гемодинамике у больных с абдоминальным сепсисом хорошо коррелирует с повышением летальности, усугублением показателей гемодинамики [5]. Опиоидные анальгетики способны вызывать целый спектр осложнений – угнетение дыхания [6], нарушение уровня сознания (вплоть до развития делириозных расстройств) [7], а также формирование стойкой гипотензии и наконец – развитие тахифилаксии и зависимости [6, 9, 10]. Учитывая широко известные неблагоприятные последствия введения ОА, все чаще предпочтение отдается регионарным методам обезболивания [8]. В месте с повышенным временем пребывания в стационаре опиоиды не показали преимущества по сравнению с другими методиками обезболивания [3]. По данным многочисленных исследований было показано, что применение эпидуральной анальгезии (ЭА) снижает потребность в наркотических анальгетиках, улучшая течение острого панкреатита ввиду перераспределения кровотока в системе чревного ствола в неперфузируемых областях поджелудочной железы посредством симпатической блокады и коррекции тканевой гипоксии [9]. Ретроплевральная блокада предпочтительна у больных легкой формой отечного панкреатита и противопоказана при тяжелых формах деструктивного панкреатита [20]. Блокада круглой связки печени имеет хорошую анальгетическую эффективность у больных с болевым синдромом преимущественно при холецистите, эффективно обезболивая область печени, но недостаточно – поджелудочную железу [10]. В свою очередь, метод ESPB изначально разрабатывался как дополнительный способ обезболивания пациентов, перенесших оперативные вмешательства на грудной или брюшной полости [10, 12–14]. При полной или частичной неэффективности ЭА, а также при наличии противопоказаний к катетеризации эпидурального пространства ESPB достаточно быстро вошел в рутинную практику послеоперационного обезболивания в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10, 12–18].

Наиболее эффективным следует признать применение данного метода у пациентов, страдающих выраженным болевым синдромом на фоне травм грудной клетки, сопровождающихся переломом нескольких ребер, а также при поражении межреберных нервов вирусного генеза, кардиохирургии [10, 12, 13, 15, 17, 19, 22]. При выполнении ESPB на уровне Th5–Th6 наступает блокада дорсальной и вентральной ветвей спинномозговых нервов и, что более важно, достигается висцеральная анальгезия посредством блокады симпатических волокон [22, 23]. Принимая во внимание особенности симпатической иннервации поджелудочной железы, для адекватной ЭА зачастую необходима катетеризация эпидурального пространства на уровнях Th5–Th6, что сопряжено с определенными рисками осложнений в ходе проведения манипуляции [24]. Также нельзя забывать о технических трудностях, связанных с увеличением внутрибрюшного давления, выраженным болевым синдромом и сопровождающим общим дискомфортом чувством, что не всегда позволяет пациенту в полной мере выполнять требования адекватного позиционирования [25]. ESPB намного более безопасна, обладая симпатической блокадой, что может быть альтернативой ЭА.

Материалы и методы

В отделении ОРИТ № 3 (хирургическая реанимация) ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ проводилась блокада плоскости мышцы, разгибателя спины. Блокада выполнялась при помощи ультразвукового аппарата GE Healthcare Venue линейным датчиком 5–10 МГц. Использовался набор продленной анестезии В. Brown «Контиплекс Д 18G × 2 1/8» срез 30 градусов. Биохимический анализ крови выполнялся на аппаратах Imola, adria 1800, клинический анализ крови – аппаратом MEG и Bentra. Компьютерная томография органов брюшной полости выполнена на Toshiba Aquilion Prime. Эзофагогастродуоденоскопия проведена на видеоэндоскопической системе Olympus, evis exera 3, гастроинтестинальный видеоэндоскоп GIF H190. Мониторинг показателей гемодинамики (неинвазивное артериальное давление, сатурация и частота сердечных сокращений) контролировался монитором GE Carespace 650. На случай липидной реанимации был приготовлен раствор Липофундин МСТ/ЛСТ 10% (Lipofundin MCT/LCT 10%).

Клинический случай

Пациентка X., 58 лет, поступила в приемное отделение ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ с жалобами на острые боли в животе, тошноту и рвоту. Направительный диагноз бригады скорой медицинской помощи (СМП) значился как «острый панкреатит». На догоспитальном этапе предпринята попытка купирования болевого синдрома внутривенным введением НПВС и ОА (*sol. ketoprofeni* 100 мг, *sol. tramadoli* 100 мг). При осмотре в приемном отделении у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром в эпигастриальной области (по данным визуально-аналоговой шкалы, 10 баллов из 10), усиливающийся при пальпации и движении. Вынужденное положение на левом боку. Дыхание поверхностное – 22–25 в минуту, ЧСС – 113 в минуту, АД – 155/95 мм рт. ст.

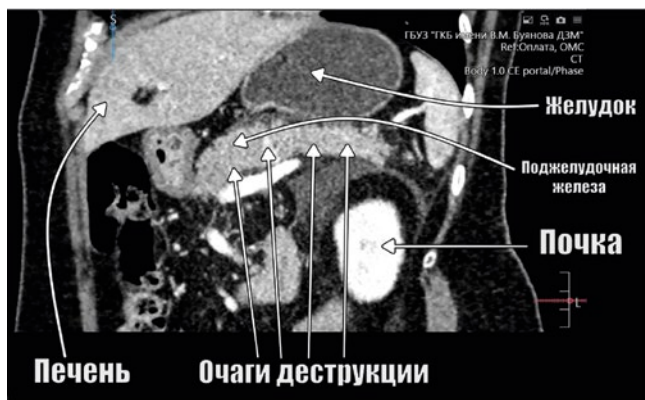


Рисунок 1. КТ-картина повреждения поджелудочной железы.



Рисунок 2. Набор для введения и интратканевой катетеризации. Изображение взято из открытых источников.

По результатам выполнения общего и биохимического анализов крови на этапе приемного отделения отмечалось повышение АСТ (822 ед./л), АЛТ (685 ед./л), щелочной фосфатазы (533 ед./л), а также умеренный лейкоцитоз ($WBC 11,8 \times 10^9/л$) и тромбоцитопения ($PLT 83 \times 10^9$). Учитывая полученные клинические и лабораторные данные, с целью уточнения диагноза произведена компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. По данным исследования, поставлен диагноз «острый деструктивный панкреатит билиарного генеза на фоне хронического холецистита Бальтазар Е 7» (рис. 1). По данным клинко-лабораторного обследования пациентке был выставлен диагноз. Основной:



Рисунок 3. Методика выполнения блокады под УЗИ-навигацией.

К85.1. Острый билиарный панкреатит. Осложнение: К86.8.1. Панкреонекроз. Фоновое заболевание: К80. Желчекаменная болезнь.

С целью исключения блока большого дуоденального соска (БДС) пациентке выполнена ЭГДС, по результатам которой выставлен диагноз «холедохолитиаз (K80.3)». На догоспитальном этапе, а также на этапе обследования в приемном отделении больной проводилась анальгетическая терапия с применением НПВС и ОА (*sol. ketoprofeni* 100 мг, *sol. tramadoli* 100 мг). При отсутствии эффекта обезболивания на протяжении 2 часов принято решение об обезболивании опиоидными анальгетиками (*sol. morphini* 10 мг). На фоне проводимой терапии пациентка не отмечала улучшения состояния, по-прежнему жалуясь на выраженный болевой синдром, по визуальной аналоговой шкале – от 8/10 до 10/10 баллов. Учитывая тяжесть состояния, высокий балл по qSOFA (2 балла), а также не поддающийся купированию болевой синдром, пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии. В ОРИТ, учитывая низкий уровень тромбоцитов, высокий болевой синдром, а также неэффективность ОА, принято решение воздержаться от эпидурального обезболивания и произвести ESPB-блокаду с использованием набора интратканевой катетеризации (рис. 2).

В качестве анальгетика выбран *sol. ropivacaini* 0,5 % ввиду оптимального соотношения скорости начала и продолжительности действия препарата. В положении на правом боку выполнена ESPB на уровне позвонка Th5 (рис. 3).

Под ультразвуковым контролем с использованием высокочастотного линейного датчика 5–10 МГц игла с наконечником Квинке 20-го калибра длиной 3,5 дюйма (90 мм) продвигалась в краниокаудальной плоскости, пока кончик иглы не достиг дорсальной поверхности правого поперечного отростка на уровне Th5-позвонка (рис. 3 и 4).

После отрицательной аспирационной пробы был введен *sol. ropivacaini* 0,5 % 20 мл без дополнительного разведения на протяжении 90–100 с. Объем инъекции в межфасциальную плоскость способствует более гладкому и объемному распространению местного анестетика на несколько уровней выше и ниже с целью получения адекватной аналгезии [26, 27].



Рисунок 4. Схематическое изображение блокады фасциальной плоскости, разгибающей позвоночник с направлением анестетика. Изображение взято из открытых источников (<https://www.nysora.com/erector-spinae-plane-block>).

Через 10–30 минут после манипуляции пациентка отметила выраженное уменьшение интенсивности болевого синдрома до 2/10 баллов по шкале ВАШ как в покое, так и при активизации. Через 10 часов после блокады пациентка сообщила о частичном усилении болевого синдрома при активизации (до 6/10 баллов по шкале ВАШ), что было успешно купировано введением *sol. ropivacaini* 0,5% 20 мл, после чего, как отмечала больная, через 20 минут на протяжении последующих 18–20 часов более не возникало с оценкой по ВАШ 0/10 баллов (рис. 5).

Через 22 часа больная обратила внимание на нарастание перистальтики. Осложнений при выполнении анестезии не наблюдалось. На следующие сутки после госпитализации сделано эндоскопическое ультразвуковое исследование верхнего отдела брюшной полости, забрюшинного пространства трансабдоминально и трансгастрально (эндоскопическое ультразвуковое исследование [эндо-УЗИ]), на котором отмечены эндоскопические признаки хронического калькулезного холецистита и «прошедшего» камня холедоха без нарушения пассажа желчи. За время наблюдения в условиях реанимации наблюдалась положительная динамика со стороны биохимических показателей крови (рис. 6 и 7). В срочном порядке пациентке произведена лапароскопическая холецистэктомия. Больная выписана из стационара с улучшением. Общее время нахождения в отделении реанимации составило 46 часов, в стационаре – 8 суток.

Обсуждение

Блокада ESPB отлично зарекомендовала себя как эффективный, безопасный и простой метод для обезболивания больных с торакальными и абдоминальными болями [10–15, 19, 26]. Однако эффективность применения данного вида блокады у пациентов с выраженным болевым синдромом на фоне острого отечного панкреатита алиментарного или билиарного генеза остается слабоизученным вопросом.

Опиоидные анальгетики являются «золотым стандартом» для обезболивания пациентов с острым панкреатитом [24], как и ЭА, которая великолепно зарекомендовала себя как компонент обезболивания при остром панкреатите, но сопровождается высоким риском геморрагических осложнений, требовательна к владению техникой [19, 24]. Анестезия с УЗИ-наведением все чаще используется как компонент мультимодальной анальгезии в отделении реанимации и интенсивной терапии с целью сократить применение парентеральных форм опиоидов. Блокада поперечной плоскости живота (ТАРВ) – это еще одна межфасциальная блокада, которая была описана как дополнение к обезболиванию при желчных коликах и панкреатите, однако ТАРВ воздействует на соматические периферические нервы, которые не должны влиять на боль висцерального происхождения, уменьшая значимость ТАРВ для обезболивания при остром панкреатите [16, 27]. По нашему опыту, применение ТАРВ у больных с желчными коликами и острым аппендиците хорошо снижает боль, но не убирает ее полностью [28].

Также стоит учитывать ретроплевральную блокаду, выполненную путем однократного введения бупивакаина [20]. Методика показала себя с хорошей стороны у больных с неосложненной формой острого отечного панкреатита и противопоказана при тяжелых формах деструктивного



Рисунок 5. Динамика болевого синдрома (баллы).

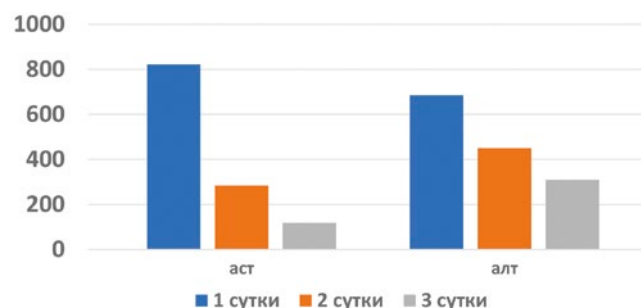


Рисунок 6. Динамика АСТ/АЛТ.

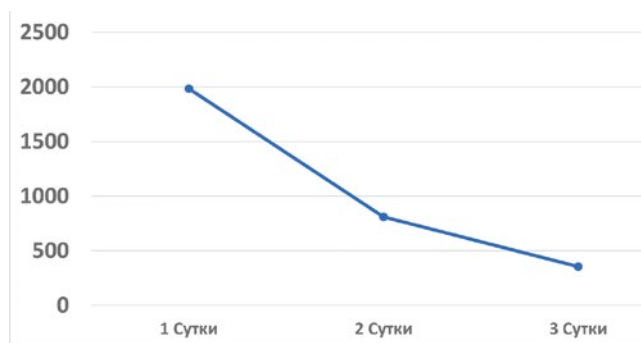


Рисунок 7. Динамика а-амилазы.

панкреатита, с грубыми нарушениями волеического статуса [20]. Обращает на себя внимание невозможность установки катетера при данном методе обезболивания, где более предпочтительным решением является эпидуральная анестезия, как и доля [20]. Также данный метод не имеет эффекта симпатической блокады. Блокада ESPB на грудном уровне, наоборот, показала свою эффективность при симпатическом блоке нервного волокна в дополнение к дорсальной и вентральной ветвям, распространяясь в паравертебральное пространство, чтобы обеспечить как висцеральную, так и соматическую анальгезию [23]. По данным нескольких отчетов, известно, что ESPB может успешно купировать боль при остром панкреатите [29–31]. Блокада не лишена осложнений, есть описанные случаи, связанные с ESPB, такие как пневмоторакс, слабость нижних конечностей из-за перераспределения на поясничное сплетение, системную токсичность местных анестетиков (LAST) [30]. Также при проведении блокады обязательно наличие прикроватного мониторинга гемодинамики и жировой эмульсии при применении анестетиков длительного действия (бупивакаин / ропивакаин) в больших объемах [32, 33]. Но даже с учетом всех минусов, особенностей и требований к проведению блокады, это

перспективный метод, хорошо зарекомендовавший себя как для моноанестезии при остром панкреатите, так и компонент при мультимодальном обезболивании.

Заключение

Ввиду того что блокада разработана и внедрена в 2018 году и метод относительно новый, исследований по ее эффективности у больных с панкреатитом – малое количество. По данным литературы, зарегистрированы единичные случаи выполнения ESPB у больных с панкреатитом. В результате проведенного анализа литературы коллектив авторов пришел к выводу, что необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования (РКИ) по определению эффективности, безопасности, степени симпатической и висцеральной блокады, что впоследствии может снизить время нахождения в реанимации, длительность проведения искусственной вентиляции легких, расход опиоидных анальгетиков и улучшит клинический исход, сократив летальность. РКИ позволят нам внедрить метод как компонент мультимодальной анальгезии у больных с острым панкреатитом.

Список литературы / References

- Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J Emerg Med*. 2018 Dec; 55 (6): 769–779. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.08.009. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30268599.
- Dinges HC, Otto S, Stay DK, Bäumlein S, Waldmann S, Kranke P, Wulf HF, Eberhart LH. Side Effect Rates of Opioids in Equianalgesic Doses via Intravenous Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019 Oct; 129 (4): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.ane.2019.08.000. PMID: 30418234.
- Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Oct; 21 (5): 645–50. DOI: 10.1097/aoc.0b013e32830c214c. PMID: 18784493.
- Vogelsang H, Lang A, Cevik B, Botteck NM, Weber TP, Herzog-Niescery J. Incidence of infection in non-tunneled thoracic epidural catheters after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Oct; 64 (9): 1312–1318. DOI: 10.1111/aas.13650. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32521043.
- Pratt WB, Steinbrook RA, Maithel SK, Vanounou T, Callery MP, Vollmer CM Jr. Epidural analgesia for pancreaticoduodenectomy: a critical appraisal. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jul; 12 (7): 1207–20. DOI: 10.1007/s11605-008-0467-1. Epub 2008 Feb 9. PMID: 18264686.
- Ситкин С.И. Использование длительной эпидуральной анальгезии в лечении острого панкреатита (обзор литературы). С.И. Ситкин, О.Б. Поздняков, О.В. Голубенкова. *Верхневожский медицинский журнал*. 2016. Т. 15, № 4. С. 39–44. EDN XAYLBZ. <http://medjournal.tvergma.ru/286/1/%D1%81%D1%82%D0%80%D1%82%D1%8C%D1%8F%209.pdf>
- Sitkin S.I. The use of long-term epidural analgesia in the treatment of acute pancreatitis (literature review). S.I. Sitkin, O.B. Pozdnyakov, O.V. Golubenkova. *Verkhnevozhskiy Medical Journal*. 2016. T. 15, no. 4. pp. 39–44. EDN XAYLBZ. <http://medjournal.tvergma.ru/286/1/%D1%81%D1%82%D0%80%D1%82%D1%8C%D1%8F%209.pdf>
- Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017 Jun; 34 (6): 437–443. DOI: 10.1007/s40266-017-0455-9. PMID: 28405945; PMCID: PMC5427092.
- Li YW, Li HJ, Li HJ, Zhao BJ, Guo XY, Feng Y, Zuo MZ, Yu YP, Kong H, Zhao Y, Huang D, Deng CM, Hu XY, Liu PF, Li Y, An HY, Zhang HY, Wang MR, Wu YF, Wang DX, Sessler DI; Peking University Clinical Research Program Study Group. Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2021 Aug 1; 135 (2): 218–232. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003834. PMID: 34195765.
- Luffig J, Mantuani D, Hering AA, Dixon B, Clattenburg E, Nagdev A. Successful emergency pain control for posterior rib fractures with ultrasound-guided erector spinae plane block. *Am J Emerg Med*. 2018 Aug; 36 (8): 1391–1396. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.060. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29301653.
- Маков И.С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения. ПМ. 2010. № 41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-ostrogo-pankreatita-poiski-i-resheniya> [дата обращения: 09.07.2023].
- Malkov I.S. Treatment of acute pancreatitis: searches and solutions. PM. 2010. No. 41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-ostrogo-pankreatita-poiski-i-resheniya> [access date: 07/09/2023].
- M. S. Truitt et al. Out with the old, in with the new: A novel approach to treating pain associated with rib fractures. *World J Surg*. (2010 Oct 1).
- Шарипова В.Х., Фокин И.В., Саттарова Ф.К., Парпибаев Ф.О. Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-22-29>
- Sharipova V. Kh., Fokin I. V., Sattarova F. K., Parpibaev F. O. Fascial blockade of the erector spinae muscle in multiple rib fractures (clinical observation). *General Resuscitation*. 2020; 16 (5): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-5-22-29>
- Truitt MS, Mooty RC, Amos J, Lorenzo M, Mangram A, Dunn E. Out with the old, in with the new: a novel approach to treating pain associated with rib fractures. *World J Surg*. 2010 Oct; 34 (10): 2359–62. DOI: 10.1007/s00268-010-0651-9. PMID: 20567973.
- Erector Spinae Plane Block как компонент интенсивной терапии в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации почки. Тимиров Т.С., Мустафин А.Х., Ширвинкас Э. [и др.]. *Медицинский журнал Астана*. 2019. № 2 (100). С. 291–298. EDN XHGZMR.
- Erector Spinae Plane Block as a component of intensive care in the immediate postoperative period after kidney transplantation. Timirov T.S., Mustafin A. Kh., Shirvinskas E. [et al.]. *Medical Journal Astana*. 2019. No. 2 (100). Pp. 291–298. EDN XHGZMR.
- Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: A novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. 2013 Nov; 68 (11): 1107–13. DOI: 10.1111/anae.12344. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23923989.
- Woelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, Joshi GP, Beloeil H; PROSPECT Working group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain therapy (ESRA). Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Sep 1; 38 (9): 985–994. DOI: 10.1097/eja.0000000000001448. PMID: 34397527; PMCID: PMC8373453.
- Elawamy A, Morsy MR, Ahmed MAY. Comparison of Thoracic Erector Spinae Plane Block with Thoracic Paravertebral Block for Pain Management in Patients with Unilateral Multiple Fractured Ribs. *Pain Physician*. 2022 Sep; 25 (6): 483–490. PMID: 36122257.
- Регионарные методики в практике анестезиолога при кардиохирургических вмешательствах: стоит ли отказываться? Паромов К.В., Свирицкий Д.А., Дроботова Е.Ф., Киров М.Ю. *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2022. № 2. С. 66–72. DOI: 10.17116/anaesthesiology202202166. EDN LPUCMV.
- Regional techniques in the practice of an anesthesiologist during cardiac surgery: Is it worth refusing? Paromov K. V., Svirsky D. A., Drobotova E. F., Kirlov M. Yu. *Anesthesiology and Resuscitation (Media Sfera)*. 2022. No. 2. Pp. 66–72. DOI: 10.17116/anaesthesiology202202166. EDN LPUCMV.
- Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard JL, Platon A, Poletti PA, Bühler L. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 21; 21 (43): 12448–56. DOI: 10.3748/wjg.v21.i43.12448. PMID: 26604652; PMCID: PMC4649128.
- Лонская С.К., Зайцев А.В., Глинкина И.В., Карнов Д.В., Константинов С.Н., Безруков И.Е., Тарасов В.А. Альтернативные методы нейроаксиального компонента интенсивной терапии деструктивного панкреатита. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 4.
- Lonskaya S. K., Zaitsev A. V., Glinkina I. V., Karnov D. V., Konstantinov S. N., Bezrukov I. E., Tarasov V. A. Alternative methods for the neuroaxial component of intensive therapy for destructive pancreatitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2013. No. 4.
- URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9866> [дата обращения: 09.07.2023]
- Chin KJ, El-Boghdady K. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2021 Mar; 68 (3): 387–408. English. DOI: 10.1007/s12630-020-01875-2. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33403545.
- Al-Leswas D, Baxter N, Lim WB, Robertson F, Rathnayake B, Samanta J, Capurso G, de-Madaria E, Drewes AM, Windsor J, Pandanaboyana S. The safety and efficacy of epidural anaesthesia in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2023 Feb; 25 (2): 162–171. DOI: 10.1016/j.hpb.2022.12.004. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36593161.
- Kot P, Rodriguez P, Granell M, Cano B, Rovira L, Morales J, Broseta A, Andrés J. The erector spinae plane block: A narrative review. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Jun; 72 (3): 209–220. DOI: 10.4097/kja.d.19.00012. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30886130; PMCID: PMC6547235.
- Стукалов А.В., Лакхин Р.Е., Гарбузов Е.Ю. [и др.]. Применение блокады межфасциального пространства мышцы, выпрямляющей позвоночник (erector spinae plane block), при операциях минимально инвазивного коронарного шунтирования: проспективное рандомизированное исследование. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2022. Т. 16, № 4. С. 289–302. DOI: 10.17816/ra111806. EDN CYPNGT.
- Stukalov A. V., Lakhin R. E., Garbuzov E. Yu. [and etc.]. The use of erector spinae plane block in minimally invasive coronary artery bypass grafting: A prospective randomized trial. *Regional anesthesia and treatment of acute pain*. 2022. Vol. 16, No. 4. Pp. 289–302. DOI: 10.17816/ra111806. EDN CYPNGT.
- Патент № 2629504 С Российской Федерация, МПК А61М 19/00. Анальгезия в послеоперационном периоде после обширных хирургических вмешательств: № 2016135803; заявл. 06.09.2016; опубл. 29.08.2017. Лыхин В.Н., Карпун Н.А. EDN DYRCSG.
- Patent No. 2629504 C Russian Federation, IPC A61M 19/00. Analgesia in the post-operative period after extensive surgical interventions: No. 2016135803; application. 06.09.2016; publ. 08/29/2017. Lykhin V. N., Karpun N. A. EDN DYRCSG.
- Gao Y, Liu L, Cui Y, Zhang J, Wu X. Postoperative analgesia efficacy of erector spinae plane block in adult abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 4; 9: 934866. DOI: 10.3389/fmed.2022.934866. PMID: 36267624; PMCID: PMC9578553.
- Smith DI, Hoang K, Gelbard W. Treatment of acute flares of chronic pancreatitis pain with ultrasound guided transversus abdominis plane block: A novel application of a pain management technique in the acute care setting. *Case Rep Emerg Med*. 2014; 2014: 759508. DOI: 10.1155/2014/759508. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25328723; PMCID: PMC4190973.
- Gopinath B, Mathew R, Bhoi S, Nayaka R, Muvala G. Erector spinae plane block for pain control in patients with pancreatitis in the emergency department. *Turk J Emerg Med*. 2021 Jul 7; 21 (3): 129–132. DOI: 10.4103/2452-2473.320806. PMID: 34377871; PMCID: PMC8330605.
- Mantuani D, Josh Luffig PA, Hering A, Mian M, Nagdev A. Successful emergency pain control for acute pancreatitis with ultrasound guided erector spinae plane blocks. *Am J Emerg Med*. 2020 Jun; 38 (6): 1298.e5–1298.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.02.005. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32081553.

31. Tulgar S, Selvi O, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas DT. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block: Indications, Complications, and Effects on Acute and Chronic Pain Based on a Single-center Experience. *Cureus*. 2019 Jan 2; 11 (1): e3815. DOI: 10.7759/cureus.3815. PMID: 30868029; PMCID: PMC6402723.
32. Унжаков В.В. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков. Унжаков В.В., Нетесин Е.С., Горбачев В.И. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 1. С. 46–51. DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51. EDN HYPWUM.
- Unzhakov V.V. Controversial issues of systemic toxicity of local anesthetics. Unzhakov V.V., Netesin E.S., Gorbachev V.I. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2020. Vol. 17, No. 1. Pp. 46–51. DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51. EDN HYPWUM.

33. Методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации по системной токсичности местных анестетиков. Лахин Р.Е., Ба-ялиева А.Ж., Ежевская А.А. [и др.]. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2019. Т. 13, № 4. С. 31–41. EDN BHJAVR.
- Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on the systemic toxicity of local anesthetics. Lakhin R.E., Bayalleva A. Zh., Ezhevskaya A. A. [and etc.]. *Regional anaesthesia and treatment of acute pain*. 2019. Vol. 13, No. 4, pp. 31–41. EDN BHJAVR.

Статья поступила / Received 31.07.23
Получена после рецензирования / Revised 08.08.23
Принята к публикации / Accepted 17.08.23

Сведения об авторах

Шапкин Михаил Алексеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации¹. E-mail: mikhailshapkin6230@gmail.com. ORCID: 0009-0007-6570-7786

Логинов Максим Андреевич, зав. отделением анестезиологии и реанимации¹. E-mail: mksmlgnv@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0728-0036

Черпаков Ростислав Александрович, н.с. лаборатории органопротекции при критических состояниях², м.н.с. отделения общей реанимации³. E-mail: zealot333@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0514-2177

Шолин Иван Юрьевич, зав. отделением анестезиологии¹. E-mail: scholin.i@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2770-2857

Сурякин Виктор Станиславович, рук. службы реанимации и интенсивной терапии¹. E-mail: surjakhin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9651-4759

Шабанов Аслан Курбанович, зам. гл. врача по анестезиологии и реаниматологии³. E-mail: shabanovak@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-3417-2682

Саликов Александр Викторович, гл. врач¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

²Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Шапкин Михаил Алексеевич.
E-mail: mikhailshapkin6230@gmail.com

Для цитирования: Шапкин М.А., Логинов М.А., Черпаков Р.А., Шолин И.Ю., Сурякин В.С., Шабанов А.К., Саликов А.В. Применение ультразвуку-ассистированной блокады фасциального пространства мышц, выпрямляющей позвоночник при остром панкреатите (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 56–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-56-61>

About authors

Shapkin Mikhail A., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation¹. E-mail: mikhailshapkin6230@gmail.com. ORCID: 0009-0007-6570-7786

Loginov Maxim A., head of Dept of Anesthesiology and Resuscitation¹. E-mail: mksmlgnv@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0728-0036

Cherpakov Rostislav A., researcher at Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions², junior researcher at General Intensive Care Unit³. E-mail: zealot333@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0514-2177

Sholin Ivan Yu., head of Dept of Anesthesiology¹. E-mail: scholin.i@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2770-2857

Suryakhin Viktor S., head of Resuscitation and Intensive Care Services¹. E-mail: surjakhin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9651-4759

Shabanov Aslan K., deputy chief physician in anesthesiology and resuscitation³. E-mail: shabanovak@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-3417-2682

Salikov Alexander V., chief physician¹

¹City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov, Moscow, Russia

²Research Institute for General Reanimatology n.a. V. A. Negovsky of Federal Scientific and Clinical Centre for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

³Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Shapkin Mikhail A. Email: mikhailshapkin6230@gmail.com

For citation: Shapkin M.A., Loginov M.A., Cherpakov R.A., Sholin I. Yu., Suryakhin V.S., Shabanov A.K. Case report of ultrasound-assisted nerve blockade of fascial plane by erector spine block in acute pancreatitis. *Medical alphabet*. 2023; (25): 56–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-56-61>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-25-61-66

Клинический случай острого послеоперационного сиалоаденита с обструкцией дыхательных путей после комбинированной эндотрахеальной анестезии

М. Б. Назаренко¹, О. В. Макаров¹, Е. П. Родионов^{1,2}, А. В. Власенко^{1,2}, Л. А. Пензина¹, О. Л. Смольянинов¹, В. И. Маковей², Л. Г. Щербакова^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Острый сиалоаденит (К11.2 по МКБ-10) является одним из осложнений раннего послеоперационного периода. Отек и инфильтрация слюнных желез могут развиваться в течение от нескольких минут до 24 часов после операции. Как правило, данное состояние разрешается самостоятельно в течение 1–5 дней, но в редких случаях может привести к тяжелым осложнениям. Мы представляем клинический случай 62-летней пациентки, которой была выполнена операция на позвоночнике под общей анестезией. Во время оперативного вмешательства пациентка находилась в прон-позиции. Через 3 часа после операции было отмечено нарастание отека мягких тканей шеи, появление признаков острой дыхательной недостаточности, что потребовало наблюдения в условиях реанимации и повторной интубации трахеи. В течение 72 часов отмечался регресс отека и инфильтрации тканей слюнных желез с последующей экстубацией и переводом в палату просфийного отделения. Клинический случай демонстрирует развитие острого послеоперационного сиалоаденита, представляющего угрозу для жизни пациента ввиду развития обструкции верхних дыхательных путей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анестезия, сиалоаденит, отек, слюнная железа, респираторная поддержка.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of acute postoperative sialoadenitis with airway obstruction after general anesthesia

M. B. Nazarenko¹, O. V. Makarov¹, E. P. Rodionov^{1,2}, A. V. Vlasenko^{1,2}, L. A. Penzina¹, O. L. Smolyaninov¹, V. I. Makovey², L. G. Shcherbakova^{1,2}

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Acute sialoadenitis (K11.2 МКБ 10) is one of the early post-operative complications. Swelling and infiltration of the salivary glands occur within a few minutes to 24 hours after surgery. This post-operative sialadenitis resolves spontaneously within 1–5 days, but rarely it can lead to serious complications. We present the clinical case of a 62-year-old female who underwent a spinal surgery in the prone position under general anesthesia. Three hours after the operation, we noted swelling of the neck, signs of acute respiratory failure, which required observation in intensive care unit and re-intubation of the trachea. Within 72 hours, swelling and infiltration of the salivary glands decreases. The patient was extubated and transferred to the neurosurgical department. Thus, acute post-operative sialoadenitis can cause the upper airway obstruction.

KEYWORDS: anesthesia, sialadenitis, swelling, salivary gland, respiratory support.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Острое воспаление слюнных желез, анатомия которых представлена на рисунке 1 (1 – околоушная слюнная железа, 2 – подчелюстная слюнная железа, 3 – подъязычная слюнная железа) является редким послеоперационным осложнением после общей анестезии. По классификации МКБ-10, код K11.2 – сialoadenitis. В англоязычной литературе данное состояние упоминается как *anaesthesia mumps*. Частота развития *anaesthesia mumps* в ближайшие 24 часа после проведения общей анестезии, по разным литературным данным, колеблется в зависимости от типа проводимого оперативного вмешательства [1, 3–13] и составляет около 0,16–0,20% [1]. Несмотря на то что большинство описанных в литературе случаев *anaesthesia mumps* носили умеренно выраженный характер и обычно разрешались без последствий, анестезиологи-реаниматологи должны помнить о возможном риске развития данного типа осложнений, способного без своевременной и достаточной терапии представлять угрозу для жизни пациента.

В данной статье мы приводим клинический случай острого отека подчелюстной слюнной железы, который привел к серьезным дыхательным расстройствам и потребовал проведения интенсивной терапии. Данная работа соответствует критериям SCARE [2].

Презентация клинического случая

Пациентка 62 лет, повышенного питания, индекс массы тела (ИМТ) равен 37 кг/м², поступила в стационар ГКБ имени С.П. Боткина для проведения планового оперативного вмешательства по поводу спондилоартроза пояснично-крестцового отдела позвоночника, оссифицированной грыжи межпозвонкового диска L2–L3 слева с компрессией L2-корешка. Основные жалобы – на длительно беспокоящие, не купирующиеся приемом НПВС боли в области пояснично-крестцового отдела с иррадиацией в левую ягодичную область, боль в области крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон. Предложено радикальное оперативное вмешательство

в объеме латеральной фасетотомии L2–L3 слева, экстрафасеточной декомпрессии корешка L2 слева на уровне межпозвонкового диска L2–L3 слева под микроскопом и рентгенологическим контролем.

При общем осмотре анестезиологом перед операцией выявлены ожирение, хронический гастрит, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II степени II стадии с привычными цифрами систолического артериального давления (АД) 140–150 мм рт. ст. на фоне постоянного приема антигипертензивных препаратов. На рентгенографии органов грудной клетки были верифицированы возрастные изменения: умеренная эмфизема легких, пневмосклероз. Аллергологический анамнез не отягощен. Без особенностей и осложнений перенесла операцию кесарева сечения и аппендэктомию в прошлом. Степень анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) равна II. Для прогнозирования перинтубационных рисков были выполнены необходимые оценки по шкалам: Mallampati – 2-й класс, LEMON – 2 балла, Эль-Ганзури – 3 балла, MOCKBA-TD – 2 балла.

Оперативное вмешательство проводилось в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии (КЭТА). Интраоперационный мониторинг состояния пациентки включал показатели неинвазивной гемодинамики, электрокардиографии, пульсоксиметрии, капнографии и газового состава дыхательной смеси. После преоксигенации и премедикации в составе мидазолам 5 мг (МНН: мидазолам) – Мидазолам (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) 5 мг/мл 1 мл/амп., Фентанил 300 мкг (МНН: фентанил) – Фентанил (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) 50 мкг/мл 2 мл/амп., Дексаметазон 4 мг (МНН: дексаметазон) – Дексаметазон (ООО «Эллара», Россия) 4 мг/мл – 1 мл/амп. была выполнена индукция с использованием пропофола 200 мг (МНН: пропофол) – Пропофол-ЭГЕН (ФКП «Армавирская биофабрика», Россия) 10 мг/мл 20 мл/амп., Рокурония 50 мг (МНН: рокурония

бромид) – Рокуроний (АО «ЭкоФармПлюс», Россия) 10 мг/мл 5 мл/амп. Интубация трахеи была произведена с первой попытки эндотрахеальной трубкой с внутренним диаметром 8,0 мм без технических трудностей. Течение анестезии поддерживалось ингаляцией севофлурана (МНН: севофлуран), Севофлуран-Виал (Lunan Better Pharmaceutical, Китай) и дробным введением фентанила 700 мкг (МНН: фентанил) – Фентанил (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) 50 мкг/мл 2 мл/амп. При выполнении хирургического вмешательства пациентка находилась в прон-позиции с поворотом головы влево, а после завершения операции возвращена в положение на спине. Кровопотеря минимальная. Течение анестезии гладкое, без особенностей, гемодинамика стабильная. По окончании операции после восстановления – ясного сознания, мышечного тонуса и эффективного самостоятельного дыхания – пациентка была экстубирована. Дыхательные нарушения отсутствовали, сатурация при дыхании атмосферным воздухом – 99 %. После 30-минутного периода наблюдения пациентка на самостоятельном дыхании и в ясном сознании была переведена в послеоперационную палату нейрохирургического отделения. Общее время анестезиологического пособия составило 310 минут, из которых длительность операции составила 250 минут.

При послеоперационном осмотре верифицированы положительная неврологическая динамика, полный регресс корешкового болевого синдрома. Никаких жалоб, в том числе со стороны гортанно-глоточных структур, не было. Планировалось проведение консервативной терапии, занятий лечебной физической культурой, физиотерапевтического лечения и ранней активизации.

Через 3 часа после перевода из операционной на фоне относительно стабильного состояния у пациентки появились жалобы на отечность в области шеи, затруднения при глотании и вдохе. Консультирована оториноларингологом. Объективно отмечено изменение формы шеи за счет плотного отека мягких тканей передней поверхности, отек при пальпации безболезненный. При этом слизистая оболочка гортани розовая, влажная. Надгортанник в виде лепестка, подвижен. Грушевидные синусы симметричны, свободные. Отмечается стекловидный отек черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства. Вестибулярные складки розового цвета, не изменены. Голосовые складки перламутрово-белые, симметрично-подвижные при фонации, полностью смыкаются. Подскладковое пространство свободно. Голосовая щель широкая, до 1,2 см. Голос звучный. Дыхание свободное. Состояние было расценено как постинтубационный отечный ларингит. Назначена консервативная терапия: дексаметазон 20 мг (МНН: дексаметазон) – Дексаметазон (ООО «Эллара», Россия) 4 мг/мл 1 мл/амп. внутривенно капельно; преднизолон 90 мг (МНН: преднизолон) – Преднизолон (ООО «Эллара», Россия) 30 мг/мл 1 мл/амп. внутривенно струйно; Фуросемид 80 мг (МНН: фуросемид) – Фуросемид (ОАО «Дальхимфарм», Россия) 10 мг/мл 2 мл/амп. внутривенно струйно, которая к улучшению не привела. Через 2 часа при повторном осмотре

оториноларинголога отмечена отрицательная динамика: нарастание степени плотного отека мягких тканей передней поверхности шеи, стекловидного отека черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства. С учетом прогрессирования вышеописанных изменений консультирована реаниматологом и с клиникой острой дыхательной недостаточности переведена в отделение реанимации для обеспечения проходимости дыхательных путей и эскалации проводимой терапии.

При поступлении в отделение реанимации состояние было оценено как тяжелое, сознание по шкале комы Глазго – 15 баллов, АД – 150/90 мм рт. ст., тахипное – до 32 дыхательных движений в минуту, сатурация – 94 % на фоне проведения оксигенотерапии через лицевую маску 5 л/мин. Отмечалось нарастание напряженного отека мягких тканей шеи, больше справа. Пациентка предъявляла жалобы на затруднение дыхания, появление и нарастание осиплости голоса.

Ухудшение состояния пациентки, стремительное прогрессирование симптомов обструкции верхних дыхательных путей было расценено как аллергическая реакция неизвестной этиологии, развитие анафилактического шока. Начата интенсивная терапия согласно протоколу Минздрава России [14].

С учетом явной отрицательной динамики, отсутствия эффекта от предыдущей консервативной терапии, для предотвращения угрозы развития обструктивной дыхательной недостаточности под внутривенной седацией и релаксацией – пропофол 200 мг (МНН: пропофол) – Пропофол-ЭГЕН (ФКП «Армавирская биофабрика», Россия) 10 мг/мл 20 мл/амп.; рокурония бромид 50 мг (МНН: рокурония бромид) – Рокуроний (АО «ЭкоФармПлюс», Россия) 10 мг/мл 5 мл/амп., была выполнена интубация трахеи. Визуализация структур гортани была удовлетворительная, отечности голосовых связок не наблюдалось, интубация была выполнена с первой попытки без технических трудностей эндотрахеальной трубкой внутренним диаметром 7,0 мм.

Начата респираторная поддержка в рамках «протективной ИВЛ» с учетом клинко-анатомических особенностей пациентки [16] в режиме SIMV + PS с параметрами: фракция O_2 – 40 %, дыхательный объем – 540 мл, минутный объем дыхания – 8 л/мин, частота дыхательных движений – 15/мин, положительное давление в конце выдоха – 7 мбар. Гемодинамика стабильная, сатурация 100 %.

Согласно клиническим рекомендациям [15], с учетом отсутствия явного положительного эффекта от введения адекватных болюсных доз адреналина на размер отека передней поверхности шеи, пациентке проводилась непрерывная поддерживающая инфузия эпинефрина со скоростью 0,01 мкг/кг/мин, назначена глюкокортикоидная, антигистаминная и инфузионная терапия. В качестве дополнительных мер использованы спазмолитические, диуретические препараты. На фоне проводимой терапии сохранялся отек мягких тканей шеи, больше справа, кожа в цвете не изменена (рис. 1). При пальпации в средней трети шеи, больше справа, отмечался значительный плотный инфильтрат.

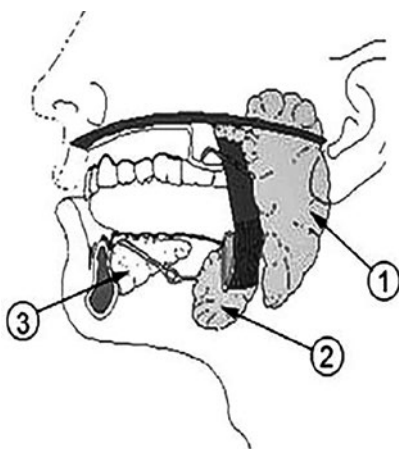


Рисунок 1. Анатомия слюнных желез.



Рисунок 2. Отек в области шеи при поступлении в отделение реанимации.



Рисунок 3. Компьютерная томограмма области шеи при поступлении. Выраженный отек мягких тканей шеи и правой подчелюстной слюнной железы. Эндотрахеальная трубка в просвете трахеи.



Рисунок 4. Компьютерная томограмма области шеи через 72 часа после поступления. Уменьшение отека мягких тканей шеи и правой подчелюстной слюнной железы. Эндотрахеальная трубка в просвете трахеи.



Рисунок 5. Уменьшение отека в области шеи. Перевод больной в просильное отделение.

В экстренном порядке было выполнено КТ-исследование шеи с внутривенным контрастированием (рис. 2). Структура правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы неоднородна, утолщена до 23 мм, жировая клетчатка отечна, тяжиста, с каемками жидкости. Правая подчелюстная железа увеличена до 42×33 мм (нормальные размеры: длина 30–40 мм, ширина 11–18 мм), структура неоднородная с включениями жидкости. Окружающая клетчатка и подкожная жировая клетчатка шеи отечны. Гортань и глотка имеют нормальные границы и нормальную толщину стенок. Голосовые складки и подскладочное пространство не изменено. Щитовидный хрящ не изменен, смещен влево. Щитовидная железа не увеличена, структура однородна.

При УЗИ мягких тканей шеи отмечались отечность, нечеткость контуров, увеличение размеров правой поднижнечелюстной слюнной железы. Левая слюнная железа не изменена.

Проводился лабораторный и гемодинамический мониторинг состояния пациентки. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз $11,156 \times 10^9$ л, тромбоцитопения 67×10^9 л. Показатели кислотно-основного состояния – в пределах референсных значений.

Пациентка осмотрена челюстно-лицевым хирургом, поставлен диагноз «острый сиалоаденит подчелюстной слюнной железы справа». Назначена антибактериальная терапия: Цефотаксим 4 г/сут (МНН: цефотаксим) Цефотаксим (АО «Биохимик», Россия), порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г. Продолжена глюкокортикоидная, антигистаминная, спазмолитическая, диуретическая, инфузионная терапия.

В течение 72 часов пациентка получала респираторную поддержку через оротрахеальную трубку, питание через назогастральный зонд. Отмечался регресс отека мягких тканей шеи. Выполнено повторное КТ-исследование органов шеи через 72 часа (рис. 3). Отмечается положительная динамика в виде уменьшения правой поднижнечелюстной железы до 36×25 мм, уменьшение отека правой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы до 14 мм. Сохраняется отек подкожной жировой клетчатки шеи и отсутствие изменений голосовых связок, подвязочного пространства и гортани. Положительная динамика, подтвержденная результатами повторного КТ-исследования, послужила показанием к переводу пациентки на самостоятельное дыхание. После поэтапного снижения респираторной поддержки больная была отключена от респиратора и экстубирована.

При последующем наблюдении в отделении реанимации отмечается положительная динамика в виде регресса сиалоаденита. Дыхание самостоятельное, через естественные дыхательные пути с частотой 16 в минуту, сатурация – 99% на фоне проведения оксигенотерапии лицевой маской потоком O_2 5 л/мин. Значительно уменьшились отечность мягких тканей шеи и уплотнение поднижнечелюстной слюнной железы (рис. 3). Через 3 суток терапии и наблюдения в отделении реанимации пациентка переведена в отделение нейрохирургии в стабильном состоянии.

Обсуждение

Острый послеоперационный сиалоаденит представляет собой доброкачественное саморазрешающееся увеличение и отек слюнных желез, возникающие после общей анестезии [3]. Острый одно- или двусторонний отек слюнных желез является редким осложнением раннего послеоперационного периода, при этом в некоторых случаях потенциально может вызвать обструкцию дыхательных путей и потребовать интубации трахеи или трахеостомии [3, 5, 6]. Данное состояние может развиваться до 24 часов после операции и разрешается самостоятельно в течение нескольких суток без какого-либо специфического лечения [3].

Острый послеоперационный сиалоаденит встречается в разных возрастных группах, в том числе в педиатрической практике [4]. Он может развиваться после различных типов оперативных вмешательств – нейрохирургических, абдоминальных, ортопедических, гинекологических, челюстно-лицевых хирургических вмешательств [1, 3–13].

В современной литературе описано несколько теорий возникновения данного осложнения, однако точный этиологический фактор не установлен. Возможными механизмами могут являться окклюзия протоков слюнных желез, ретроградное попадание воздуха в протоки слюнных желез, повышение вязкости слюны, травматизация, нарушение кровообращения в слюнной железе, активация глоточных рефлексов и парасимпатической нервной системы [4]. Факторами риска возникновения данного осложнения являются некоторые сопутствующие заболевания пациента, такие как ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, синдром Шегрена и др. [3, 7] Периоперационное применение таких препаратов, как атропин, морфин, бета-блокаторы, сукцинилхолин, барбитураты и др., может привести к нарушению оттока слюны за счет повышения вязкости секрета [7]. Положение пациента на боку или на животе во время операции, положение эндотрахеальной трубки или ларингеальной маски и способ ее фиксации также могут вызвать механическую компрессию и травматизацию слюнных желез [8–10]. Продолжительность оперативного вмешательства играет немаловажную роль в частоте возникновения послеоперационного сиалоаденита [9]. Предоперационное ограничение приема жидкости снижает вязкость слюны и приводит к нарушению ее оттока [11]. Дифференциальную диагностику острого послеоперационного сиалоаденита необходимо проводить с отеком Квинке, постинтубационным ларингитом, ларингоспазмом, бронхоспазмом, ангионевротическим отеком, бактериальным сиалоаденитом [4].

В представленном клиническом случае осложнение возникло после длительной нейрохирургической операции, во время которой пациентка находилась в прон-позиции, а поворот головы потенциально мог привести к компрессии слюнных желез и их протоков, а также к ишемическим нарушениям в тканях слюнной железы и нарушению венозного оттока. Важным обстоятельством послужило ограничение приема жидкости более

6 часов, что также могло способствовать повышению вязкости секрета и нарушению оттока слюны.

Отличительной особенностью нашего клинического случая является крайне быстрое нарастание жизнеугрожающей симптоматики, а клиническая картина соответствовала развитию анафилаксии. Необходимо отметить, что клиника обструктивной дыхательной недостаточности развивалась, по-видимому, вследствие смещения гортани при сохраненном просвете подскладочного пространства. Двусторонний отек шеи, нарушение глотания, стремительное развитие критической дыхательной недостаточности потребовали проведения ургентной повторной интубации трахеи и дальнейшей интенсивной терапии пациентки, в том числе по протоколу анафилактического шока. Экстренная повторная интубация трахеи в данной ситуации была единственным верным решением, позволившим сохранить жизнь пациентки.

Применение адреналина в адекватных дозировках, в том числе внутривенно, однако, не позволило быстро снять проявления отека дыхательных путей. Данное обстоятельство наряду с отсутствием явного стартового триггера аллергической реакции выходит за рамки стандартного течения анафилактической реакции. Полноценный правильный диагноз позволили сформулировать лишь экстренно проведенное КТ-исследование и последующая консультация челюстно-лицевого хирурга. Дальнейшая адекватная терапия сиалоаденита позволила добиться положительного результата, в течение 72 часов симптомы острой обструктивной дыхательной недостаточности полностью регрессировали.

Таким образом, предрасполагающими факторами развития острого сиалоаденита в представленном клиническом случае явились ожирение, длительная операция в прон-позиции с поворотом головы, гипогидратация. Имеющиеся мировые данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев послеоперационный сиалоаденит имеет доброкачественное течение и не требует специфического лечения [1]. Адекватная гидратация и симптоматическая противоотечная терапия способствуют разрешению процесса [12]. В качестве профилактики послеоперационного отека слюнных желез необходимо тщательно подходить к позиционированию пациента во время операции, использовать специальные гелевые подушки и накладки, избегать механической компрессии области шеи и слюнных желез, минимизировать травматизацию при интубации и экстубации трахеи, избегать механической травматизации слюнных желез, обеспечить оптимальную инфузионную терапию [13].

Тем не менее, даже несмотря на соблюдение всех вышеуказанных профилактических мер, в некоторых случаях может быть зарегистрировано развитие значительно отсроченного от самой операции тяжелого сиалоаденита, сопровождающегося критическими симптомами. Как правило, в это время пациенты уже лоцируются в профильных отделениях и не находятся в поле ответственности анестезиолога-реаниматолога. Только лишь своевременное и постоянное наблюдение в течение

всего послеоперационного периода позволяет вовремя зафиксировать старт развития симптоматики и в итоге не допустить неблагоприятного исхода.

Заключение

Острый сиалоаденит является редким осложнением раннего послеоперационного периода и в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз. Как правило, улучшение наступает в течение 1–5 дней на фоне симптоматической терапии в составе противовоспалительной, противоотечной, спазмолитической и антибактериальной терапии. Важными предрасполагающими факторами возникновения данного осложнения являются ожирение, сахарный диабет, положение пациента на операционном столе и продолжительность операции.

В некоторых случаях острый послеоперационный сиалоаденит может привести к прогрессированию дыхательной недостаточности ввиду обструкции дыхательных путей и потребовать интубации и интенсивного наблюдения в отделении реанимации. Осложнение является редким, но ввиду возможности развития серьезных витальных нарушений информация о подобных случаях важна для врачей, занимающихся ведением пациентов в ближайшем послеоперационном периоде.

Список литературы / References

1. Rosique MJF, Rosique RG, Costa IR, Lara BR, Figueiredo JLF, Ribeiro DGB. Parotitis after epidural anesthesia in plastic surgery: report of three cases. *Aesthet Plast Surg.* (2013) 37: 838–42. 10.1007/s00266-013-0112-6.
2. R. A. Agha, T. Franchi, C. Sohrabi, G. Mathew, for the SCARE Group, The SCARE 2020 guideline: updating consensus surgical CAsE REport (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 84 (2020) 226–230.
3. Wanqiang Li, Zhongquan Liao, Ling Yao, Lusheng Zhang, Xuesong Li, Ziqiang Dong. Anesthesia mumps with airway obstruction after radical nephrectomy: A case report and literature review. *Front Surg.* (2022) 9: 1039362. 10.3389/fsurg.2022.1039362.

Сведения об авторах

Назаренко Михаил Борисович, к.м.н., центр анестезиологии-реанимации, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 34¹. E-mail: nazarenkomb@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0002-0368-3914

Макаров Олег Валентинович, к.м.н., центр анестезиологии-реанимации, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 23¹. E-mail: olemak.rex@gmail.com. ORCID: 0000-0003-5426-0793

Родионов Евгений Петрович, к.м.н., проф.², рук. центра анестезиологии-реанимации¹, зам. гл. врача¹. E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1865-2114

Власенко Алексей Викторович, д.м.н., центр анестезиологии-реанимации, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 32¹, проф.², зав. кафедрой². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Пензина Людмила Александровна, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 34¹. E-mail: pryany13@rambler.ru. ORCID: 0009-0006-8284-0864

Смолянинов Олег Леонидович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 23¹. E-mail: ollob@mail.ru. ORCID: 0009-0003-7164-4583

Маковей Виктория Ивановна, к.м.н., доцент², зав. учебной частью². E-mail: nipa-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Шербакова Любовь Геннадьевна, клинический ординатор отделения анестезиологии-реанимации № 23¹. E-mail: super.luba004@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-3386-1400

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Макаров Олег Валентинович. E-mail: olemak.rex@gmail.com

Для цитирования: Назаренко М.Б., Макаров О.В., Родионов Е.П., Власенко А.В., Пензина Л.А., Смолянинов О.Л., Маковей В.И., Шербакова Л.Г. Клинический случай острого послеоперационного сиалоаденита с обструкцией дыхательных путей после комбинированной эндотрахеальной анестезии. Медицинский алфавит. 2023; (25): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-61-66>

4. Ravees Jan, Khalid Mohammed Alshuaibi, Insha Ur Rehman, and Parmod Kumar Bithal. Acute Transient Sialadenitis – ‘Anesthesia Mumps’: Case Report and Review of Literature. *Anesth Essays Res.* (2020) 14 (2): 352–354. 10.4103/aer. AER8020.
5. Hamaguchi T, Suzuki N, Kondo I. A case of anesthesia mumps that required postoperative re-intubation. *JA Clin Rep.* 2018; 4: 22.
6. Cavaliere F, Conti G, Annetta MG, Greco A, Cina A, Proietti R. Massive facial edema and airway obstruction secondary to acute postoperative sialadenitis or ‘anesthesia mumps’: A case report. *J Med Case Rep.* 2009; 3: 7073.
7. Narang D, Trikha A, Chandrakleha C. Anesthesia mumps and morbid obesity. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2010; 61: 83–5.
8. Hans P, Demoitie J, Collignon L, Bex V, Bonhomme V. Acute bilateral submandibular swelling following surgery in prone position. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 83–4.
9. Asghar A, Karam K, Rashid S. A case of anesthesia mumps after sacral laminectomy under general anesthesia. *Saudi J Anaesth.* 2015; 9: 332–3.
10. Postaci A, Aytac I, Oztekin CV, Dikmen B. Acute unilateral parotid gland swelling after lateral decubitus position under general anesthesia. *Saudi J Anaesth.* 2012; 6: 295–7.
11. Kim LJ, Klopfenstein JD, Feiz-Erfan I, Zubay GP, Spetzler RF. Postoperative acute sialadenitis after skull base surgery. *Skull Base.* 2008; 18: 129–34.
12. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2002) 93: 221–37. 10.1067/moe.2002.121163.
13. Ghatak T, Gujjar M, Samanta S, Baronia AK. A case of ‘anesthesia mumps’ from ICU. *Saudi J Anaesth.* (2013) 7: 222–3. 10.4103/1658-354X.114067.
14. Анафилактический шок [Электронный ресурс]. Рубрикатор клинических рекомендаций. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». 2020. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/263>
15. Под ред. Заболотских ИБ, Шифмана ЕМ. Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов. М.: ГЭОТАР-медиа; 2016. 695–712. Ed. Zabolotskikh IB, Shifman EM. Anesthesiology and resuscitation. Clinical recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. M.: GEOTAR-media; 2016. 695–712.
16. Власенко А.В., Корякин А.Г., Евдокимов Е.А., Еремин Д.А. Защита верхних дыхательных путей пациента в условиях респираторной поддержки: современное состояние вопроса. Медицинский алфавит. 2019. Т. 1. № 16 (391). С. 30–36. Vlasenko A. V., Koryakin A. G., Evdokimov E. A., Eremin D. A. Protection of the patient's upper respiratory tract in conditions of respiratory support: current state of the issue. *Medical alphabet.* 2019. Vol. 1. No. 16 (391). Pp. 30–36.

Статья поступила / Received 17.08.23
Получена после рецензирования / Revised 24.08.23
Принята к публикации / Accepted 03.09.23

About authors

Nazarenko Mikhail B., PhD Med, Centre for Anesthesiology and Resuscitation, head of Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 34¹. E-mail: nazarenkomb@botkinmoscow.ru. ORCID: 0000-0002-0368-3914

Makarov Oleg V., PhD Med, Centre for Anesthesiology and Resuscitation, head of Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 23¹. E-mail: olemak.rex@gmail.com. ORCID: 0000-0003-5426-0793

Rodionov Evgeniy P., PhD Med, professor², head of Centre for Anesthesiology and Resuscitation¹, deputy chief physician¹. E-mail: dr.rodionov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1865-2114

Vlasenko Alexey V., DM Sci (habil.), Centre for Anesthesiology and Resuscitation, head of Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 32¹, professor², head of Dept². E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Penzina Lyudmila A., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 34¹. E-mail: pryany13@rambler.ru. ORCID: 0009-0006-8284-0864

Smolyaninov Oleg L., anesthesiologist-resuscitator at Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 23¹. E-mail: ollob@mail.ru. ORCID: 0009-0003-7164-4583

Makovey Victoria I., PhD Med, associate professor², head of Educational Unit². E-mail: nipa-m-med@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7263-0058

Shcherbakova Lyubov G., clinical resident of Dept of Anesthesiology and Resuscitation No. 23¹. E-mail: super.luba004@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-3386-1400

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Makarov Oleg V. E-mail: olemak.rex@gmail.com

For citation: Nazarenko M.B., Makarov O.V., Rodionov E.P., Vlasenko A.V., Penzina L.A., Smolyaninov O.L., Makovey V.I., Shcherbakova L.G. Case of acute postoperative sialoadenitis with airway obstruction after general anesthesia. *Medical alphabet.* 2023; (25): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-61-66>



Синдром кишечной недостаточности: стадии, роль в формировании и прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности, основные этапы интенсивной терапии (обзор литературы)

И. А. Мачулина¹, А. Е. Шестопапов^{2,3}, Т. С. Попова⁴

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города г. Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Синдром кишечной недостаточности развивается более чем у половины всех пациентов отделения реанимации, независимо от основной патологии, и является одной из главных причин формирования и прогрессирования полиорганной недостаточности и синдрома системного воспаления. Тяжесть синдрома кишечной недостаточности коррелирует с риском летального исхода. Более глубокое понимание патогенетических механизмов развития дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов в критическом состоянии необходимо для разработки и внедрения схемы интенсивной терапии, позволяющей в короткие сроки восстановить функцию желудочно-кишечного тракта и разорвать порочный круг патофизиологических изменений, в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения пациентов в критическом состоянии и снижению уровня летальности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункция ЖКТ, синдром кишечной недостаточности, внутрибрюшная гипертензия, энтеральная терапия, Интестамин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute gastrointestinal injury: Stages, role in formation and progression of multiple organ failure syndrome, main stages of intensive therapy (literature review)

I. A. Machulina¹, A. E. Shestopalov^{2,3}, T. S. Popova⁴

¹City Clinical Hospital No. 70 n.a. E. O. Mukhina, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁴Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Acute gastrointestinal injury develops in more than half of all patients in the intensive care unit, regardless of the underlying pathology and it is one of the main reasons for the onset and progression of multiple organ failure and systemic inflammatory response syndrome. The severity of the acute gastrointestinal injury correlates with the risk of death. A deeper understanding of the pathogenetic mechanisms of dysfunction of the gastrointestinal tract in critically ill patients is necessary for the development and implementation of an intensive care regimen that allows to quickly restore the function of the gastrointestinal tract and break the vicious circle of pathophysiological changes, which will ultimately lead to improvement treatment outcomes for critically ill patients and reduced mortality.

KEYWORDS: gastrointestinal dysfunction, acute gastrointestinal injury (AGI), intraabdominal hypertension, enteral therapy, Intestamin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Согласно определению, сформулированному Т. С. Поповой, А. С. Ермоловым (2005, 2009, 2023) в результате фундаментальных и клинических исследований, «синдром кишечной недостаточности – это сочетанные нарушения двигательной, секреторной, переваривающей и всасывательной функций тонкой кишки, приводящие

к выключению тонкой кишки из межуточного обмена, что, в свою очередь, создает предпосылки для необратимых расстройств основных показателей гомеостаза».

Развитие и лечение синдрома кишечной недостаточности (СКН) относится к одной из наиболее актуальных проблем у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Частота нарушений функций ЖКТ с развитием СКН различной степени тяжести у больных в критических состояниях, по данным литературы [1], составляет 62%. В 2018 году были опубликованы результаты метаанализа Dong Zhang *et al.* [2]. Результаты метаанализа, включающего 14 исследований, показали, что СКН у пациентов отделения реанимации диагностируют в 40% случаев, при этом летальность (33%) в этой группе была достоверно выше, чем в группе пациентов без СКН. Кроме того, тяжесть синдрома кишечной недостаточности, как показали результаты проведенного анализа, коррелирует с уровнем летальности. Bangchuan Hu *et al.* в 2017 году опубликовали данные своего мультицентрового исследования [3] о зависимости между степенью СКН и риском летального исхода. В исследование было включено 550 пациентов в 14 отделениях реанимации и интенсивной терапии. Результаты показали более высокую частоту развития синдрома кишечной недостаточности у пациентов, находящихся в критическом состоянии (85%). При этом почти половина пациентов имели II степень СКН. Данное исследование также показало прямую корреляцию между степенью СКН и 28- и 60-дневной летальностью.

Взаимосвязь между дисфункцией ЖКТ и критическим состоянием – двунаправленная. С одной стороны, воздействие любого стрессорного фактора приводит к развитию дисфункции желудочно-кишечного тракта с потерей прежде всего пищеварительной, моторной, всасывательной и барьерной функций кишки. В то же время нефункционирующий желудочно-кишечный тракт, выключенный из межклеточного обмена, может явиться самостоятельной причиной формирования и прогрессирования синдрома системного воспаления и полиорганной недостаточности [4].

Развитие синдрома кишечной недостаточности у пациентов в критическом состоянии ассоциировано с более высоким риском летального исхода, большим количеством осложнений и длительностью пребывания в ОРИТ [2, 4, 5].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных СКН, до настоящего времени остаются нерешенными ряд вопросов, касающихся патогенетических механизмов нарушений функций ЖКТ и методов интенсивной терапии СКН [6, 7].

Цель обзора

Формирование более полного понимания некоторых патофизиологических процессов, происходящих при возникновении и прогрессировании синдрома кишечной недостаточности, в частности влияние повышения уровня внутрибрюшного давления на развитие СПОН. Также в обзоре рассматриваются изменения в интенсивной терапии в зависимости от степени выраженности дисфункции ЖКТ и степени синдрома кишечной недостаточности.

Материалы и методы

Анализ литературы с 2005 по 2022 год проведен на основе изучения статей из баз PubMed, MEDLINE и Cochrane Database of Systematic Reviews. Ключевыми словами для поиска явились: «дисфункция ЖКТ», «синдром кишечной недостаточности», «внутрибрюшная гипертензия», «энтеральная терапия».

Результаты

Основными факторами, влияющими на развитие и прогрессирование синдрома системного воспаления и полиорганной недостаточности, являются развитие внутрибрюшной гипертензии, трансформация микробиома в патобиом, потеря барьерной функции с транслокацией микробов и их патогенов через кишечную стенку, а также дефицит питательных веществ вследствие невозможности проведения адекватной нутритивной поддержки в условиях нефункционирующего желудочно-кишечного тракта.

Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии органной дисфункции была достаточно хорошо изучена в исследованиях последних 20 лет. Повышение внутрибрюшного давления разделяют на четыре степени.

Первая степень – повышение в пределах 12–15 мм рт. ст. и соответствует II стадии СКН, вторая – повышение уровня ВБД до 20 мм рт. ст., что соответствует III стадии СКН. Третья степень – повышение уровня ВБД до 21–25 мм рт. ст., что соответствует IV стадии СКН и требует незамедлительного хирургического вмешательства. Четвертая степень – повышение ВБД свыше 25 мм рт. ст. Основным патофизиологическим механизмом развития и прогрессирования органной дисфункции, связанной с повышением внутрибрюшного давления, является снижение внутрибрюшного перфузионного давления, которое рассчитывается по формуле: САД – ВБД [8, 9]. В различных работах было показано, что уровень перфузионного давления свыше 50 мм рт. ст. может быть минимально достаточным для поддержания гемоперфузии внутренних органов [8, 10, 11]. Рост уровня внутрибрюшного давления до 12–15 мм рт. ст. влечет за собой нарушение венозного возврата вследствие повышения давления в портальной и нижней полой венах. Постнагрузка также возрастает на фоне повышения внутрибрюшного и внутригрудного давления. Снижение сердечного выброса и, следовательно, снижение перфузии органов начинается уже с уровня внутрибрюшного давления в 10 мм рт. ст.

При дальнейшем повышении уровня внутрибрюшного давления, снижения САД начинается ишемия внутренних органов, накопление лактата в тканях. Внутрибрюшная гипертензия в конечном итоге напрямую либо опосредованно приводит к дисфункции практически всех органов и систем.

Головной мозг

Повышение внутрибрюшного давления приводит к повышению внутригрудного давления за счет воздействия на диафрагму. Возрастающее давление в грудной клетке влечет за собой повышение давления во внутренней яремной вене и, следовательно, снижение венозного возврата. Все это приводит к внутричерепной гипертензии и снижению перфузионного церебрального давления.

Сердечная функция

Повышение внутрибрюшного давления приводит к механическому пережатию нижней полой и воротной вен, нарушению венозного возврата и развитию периферических отеков. Повышается центральное венозное давление, давление в малом круге кровообращения, снижается сердечный выброс и, как следствие, значительно возрастает работа миокарда, что может повлечь за собой его повреждение.

Дыхательная система

Возрастающая абдоминальная гипертензия механически воздействует на диафрагму. Вследствие этого происходит уменьшение объема грудной полости, нарушение вентиляции преимущественно нижних отделов легких. Все это приводит к снижению податливости легких и функциональной остаточной емкости, росту шунта и в конечном итоге – к гипоксии и гиперкапнии.

Повреждение почек

Повреждение почек определяется как наличие олигурии или анурии на фоне адекватной водной нагрузки. Начальные проявления почечной недостаточности фиксируются уже при повышении уровня ВБД свыше 10 мм рт. ст. Возникают они вследствие непосредственного снижения почечного кровотока, а также снижения сердечного выброса. В дальнейшем происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему росту внутрибрюшного давления и снижению сердечного выброса [12].

Вторым механизмом формирования и прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности является нарушение функции кишечного эпителия, повышение проницаемости кишечного барьера и трансформация микробиома в патобиом.

Начало тяжелого заболевания может иметь немедленный и драматический эффект на кишечный гомеостаз [13, 14]. В ответ на критическое состояние происходит ускоренный апоптоз клеток кишечного эпителия, плотные соединения нарушаются, и микробы пенетрируют в кишечную стенку [15]. Критическое состояние приводит к уменьшению высоты ворсинок, сокращению толщины слизистого слоя, гибели и нарушению пролиферации клеток кишечного эпителия, что приводит в конечном итоге к нарушению целостности кишечного барьера, уменьшению толщины покрытия кишки и адгезивности.

Кроме того, нарушение целостности кишки незамедлительно приводит к разрыву взаимосвязей между микробиотой и организмом. Критическое состояние приводит к активации вирулентных факторов кишечного микробиома и трансформации его в патобиом. А повышение проницаемости кишечного барьера делает возможным выход патогенных микроорганизмов и токсических медиаторов из просвета кишки как через мезентериальные лимфатические узлы и каналы, так и через портальную вену в системный кровоток [16].

Интенсивная терапия синдрома кишечной недостаточности

Терапия синдрома кишечной недостаточности должна учитывать все патофизиологические процессы, происходящие в кишке вслед за воздействием стрессорного фактора. Для лечения кишечной недостаточности требуется целенаправленная последовательная терапия, позволяющая в максимально короткие сроки восстановить функцию кишечного барьера, нормализовать всасывательную и пищеварительную функции, что, безусловно, окажет также благоприятное воздействие и на рост и восстановление нормальной кишечной микрофлоры, необходимое для адекватного функционирования ЖКТ и организма в целом.

Одной из главных конечных целей интенсивной терапии СКН является возможность полноценного энтерального питания и обеспечение всех энергетических и пластических потребностей организма. Рекомендации по раннему энтеральному питанию пациентов в критическом состоянии ESICM (2017) советуют начать энтеральное питание не позднее 48 часов нахождения пациента в ОРИТ, так как отсутствие питания либо применение раннего парентерального питания может увеличить риск инфекционных осложнений. Кроме того, дефицит необходимых питательных веществ также является самостоятельным фактором прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности и СКН. Возможность раннего начала энтерального питания и разрешение СКН в максимально короткие сроки, безусловно, улучшает прогноз заболевания и уменьшает риск развития осложнений [17].

Схема интенсивной терапии зависит от стадии кишечной недостаточности и патофизиологических процессов, происходящих на каждой из стадий.

Синдром кишечной недостаточности имеет несколько стадий. По данным отечественных авторов, различают три стадии [18].

Первая стадия – риск развития дисфункции или повреждения ЖКТ

Эта стадия характеризуется частичным обратимым нарушением моторики кишки. При этом сохраняются в полном объеме и переваривающая, и всасывательная функции кишки. Кровоток в кишечной стенке не нарушен. Не происходит накопления жидкости и газов в просвете. Все изменения носят временный и обратимый характер.

Терапия при I стадии СКН включает в себя энтеральное питание, которое возобновляется либо инициируется в максимально ранние сроки после операции. Проводится коррекция гиповолемии, поддержание нормальных показателей гомеостаза. При возможности исключаются препараты, тормозящие моторику кишки.

Вторая стадия кишечной недостаточности – дисфункция желудочно-кишечного тракта

На данной стадии происходит увеличение секреции в просвет кишечника. Одновременно с этим вследствие повреждения кишечного барьера нарушаются всасывательная и переваривающая функции. Для более полного понимания тактики ведения больных на II стадии СКН важно помнить, что полной потери всасывательной и пищеварительной функции не происходит. Однако ЖКТ не в состоянии обеспечивать адекватную адсорбцию и пищеварение для обеспечения полной адекватной потребности организма [19].

Терапия II стадии включает в себя возобновление либо начало энтерального питания небольшими объемами с оценкой его усвояемости, подключение прокинетики, препаратов, продленной эпидуральной аналгезии, в случае выраженного гастростаза – установка гастрального зонда для декомпрессии и назоэнтерального для проведения энтерального питания.

Третья стадия синдрома кишечной недостаточности – повреждение желудочно-кишечного тракта

На этой стадии происходит полная потеря всасывательной, переваривающей, барьерной функций кишечника. Тонкая кишка, как самостоятельный орган, полностью выключается из межклеточного обмена. В связи с усилением трансудации и секреции в просвет тонкой кишки поступают большие объемы жидкости, содержащие часть плазмы крови, которая в норме постоянно фильтруется и реабсорбируется в кишечнике. Именно эта стадия кишечной недостаточности характеризуется формированием и прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности, синдрома системной воспалительной реакции за счет значительной внутрибрюшной гипертензии, а также транслокации микробов и их патогенов через нарушенный кишечный барьер.

Первым этапом производится декомпрессия желудка либо кишки. Следующим обязательным этапом является проведение кишечного лаважа. Кишечный лаваж проводится глюкозо-электролитными растворами в объеме 2,5–3,0 л за сутки. Лаваж проводят до восстановления всасывательной функции, которая определяется разницей введенной и полученной жидкости (объем введенной смеси должен в два раза превышать объем, полученный по зонду). Для восстановления функции энтероцитов, пищеварительной функции применяется специальная энтеральная смесь Интестамин, содержащая глутамин, трибутирин, антиоксиданты. Глутамин является источником энергии для всех быстро делящихся клеток в организме. Для энтероцитов – это основной питательный элемент [20]. В условиях дефицита глутамина энтероциты неспособны к регенерации, не в состоянии выполнять основные функции, такие как барьерная и пищеварительная. Трибутирин, второй компонент, входящий в состав Интестамина, – это прокинетики, способствующий восстановлению моторики кишки. Кроме того, трибутирин – это короткоцепочечная жирная кислота, которая является одним из основных метаболитов, необходимых для размножения и функционирования нормальной микрофлоры кишки [21]. Таким образом, применяя препарат Интестамин для разрешения кишечной недостаточности, мы способствуем разрешению сразу нескольких проблем: восстановлению кишечного барьера за счет нормализации функции энтероцитов, восстановлению моторики кишки, а также созданию условий для размножения нормальной микрофлоры и нормализации микробиотического состава кишечника. Но важно помнить, что применение препарата для энтеральной терапии Интестамин возможно только после восстановления всасывательной функции. Применение Интестамина до или вместо проведения лаважа бессмысленно и даже опасно в плане дополнительного увеличения скопления внутрипросветной жидкости, увеличения внутрибрюшного давления. В дополнение к проводимой терапии в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать прокинетики и продленную эпидуральную аналгезию. На каждом этапе энтеральной терапии в качестве скрининга целесообразен УЗ-мониторинг состояния кишки. Эффективность энтеральной терапии оценивается по клиническим данным (появление перистальтики, отхождение газов, снижение уровня ВБД, уменьшение субъективных ощущений вздутия живота и т.д.), а также по улучшению

ультразвуковой картины (уменьшение диаметра кишки, появление перистальтических движений, уменьшение количества свободной жидкости в брюшной полости, улучшение кровотока в кишечной стенке).

Заключение

Развитие синдрома кишечной недостаточности регистрируется более чем у половины пациентов, находящихся в критическом состоянии и, по данным некоторых исследований, достигает 85%. Тяжесть синдрома кишечной недостаточности достоверно коррелирует с более высоким уровнем летальности. Синдром кишечной недостаточности может явиться самостоятельной причиной формирования и прогрессирования синдрома системного воспаления и полиорганной недостаточности. Разработка и внедрение схемы интенсивной терапии, позволяющей в короткие сроки восстановить функцию желудочно-кишечного тракта и разорвать порочный круг патофизиологических изменений, в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения пациентов в критическом состоянии и снижению уровня летальности. В настоящий момент не существует единого подхода к терапии синдрома кишечной недостаточности, так как ряд вопросов патогенеза СКН и связанного с ним синдрома полиорганной недостаточности не до конца ясны. Роль трансформации микробиома в патобиом и механизм восстановления нормальной микрофлоры после воздействия стрессорного фактора также требуют дальнейшего изучения. Необходимо проведение дальнейших исследований для разработки и внедрения оптимальной схемы терапии синдрома кишечной недостаточности.

Список литературы / References

1. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Mar; 53 (3): 318–24.
2. Dong Zhang, Yuting Li, Lili Ding, Yao Fu, Xuechao Dong, and Hongxiang Li. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct; 97 (43): e12970. DOI: 10.1097/md.00000000000012970.
3. Bangchuan Hu, Renhua Sun, Aiping Wu, Yin Ni, Jingquan Liu, Feng Guo, Lijun Ying, Guoping Ge, Aijun Ding, Yunchao Shi, Changwen Liu, Lei Xu, Ronglin Jiang, Jun Lu, Ronghai Lin, Yunnan Zhu, Weidong Wu, and Bo Xie. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *Crit Care* 2017 Jul 14; 21 (1): 188. DOI: 10.1186/s13054-017-1780-4.
4. Reintam Blaser, Annika; Bachmann, Kaspar F.; Deane, Adam M. Gastrointestinal function in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 26 (5). September 2023. P. 463–469. DOI: 10.1097/mco.0000000000000955.
5. Ming Zhong, Wen Xu, Yuzhen Qiu, Lei Li, Hongping Qu, Erzhen Chen. Association of Changes in Acute Gastrointestinal Injury Grade with Prognosis in Critically Ill Patients: A Prospective, Single-Center, Observational Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2021; 14: 279–286.
6. Annika Reintam Blaser, Jean-Charles Preiser, Sonja Fruhwald, Alexander Wilmer, Jan Wernerman, Carina Benstoem, Michael P. Casara, Joel Starkopf, Arthur van Zanten, Olav Rooyackers, Stephan M. Jakob, Cecilia I. Loudet, Danielle E. Bear, Gunnar Elke, Matthias Kott, Ingmar Lautenschläger, Jörn Schäper, Jan Gunst, Christian Stoppel, Leda Nobile, Valentin Fuhrmann, Mette M. Berger, Heleen M. Oudemans-van Straaten, Yaseen M. Arabi, Adam M. Deane. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: A systematic scoping review and research agenda proposed by the Section of Metabolism, Endocrinology and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine and on behalf of the Working Group on Gastrointestinal Crit Care. 2020; 24: 224. Published online 2020 May 15. DOI: 10.1186/s13054-020-02889-4. PMID: 3226709. PMID: 32414423.
7. Annika Reintam Blaser, Martin Padar, Merli Mandul, Gunnar Elke, Christoph Engel, Krista Fischer, Mikhael Giabicani, Thomas Gold, Benjamin Hess, Michael Hiesmayr, Stephan M. Jakob, Cecilia I. Loudet, Dennis M. Meesters, Wasineenart Mongkolkeha, Catherine Paugam-Burtz, Martijn Poeze, Jean-Charles Preiser, Matthias Renberg, Olav Rooyackers, Kadri Tamme, Jan Wernerman, Joel Starkopf. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients. A prospective multicenter observational study (ISOFA study). *Clinical Nutrition*, Vol. 40, Issue 8, Aug 2021. p. 4932–4940.
8. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R. et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. definitions. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (11): 1722–1732. DOI: 10.1007/s00134-006-0349-5.
9. Kirkpatrick A, Roberts D, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain M, De Keulenaer B, Duchesne J, Björck M, Leppaniemi A, Ejike J, Sugrue M, Cheatham M, Ball IR, Blaser A, Regli A, Balogh Z, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the world society of abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1190–1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z

10. Kim I, Prowle J, Baldwin I, Bellomo R. Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40 (1): 79–89.
11. Malbrain M, Jones F. In: *Abdominal compartment syndrome*. Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, editor. Texas: Landes Bioscience; 2006. Intra-abdominal pressure measurement techniques.
12. Leanne Hunt, Steve A Frost, Ken Hillman, Phillip J Newton, and Patricia M Davidson Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: A review. *J Trauma Manag Outcomes*. 2014; 8: 2. Published online 2014 Feb 5. DOI: 10.1186/1752-2897-8-2.
13. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014 Apr; 20 (4): 214e23.
14. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: Old school versus new school. *Ann Gastroenterol* 2015 Jul Sep; 28 (3): 309e22.
15. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 2013 Jul; 14 (7): 660e7.
16. Abreu MT. Toll-like receptor signaling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 131e43.
17. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines Annika Reintam Blaser, Joel Starkopf, Waleed Alhazzani, Mette M. Berger, Michael P. Casaer, Adam M. Deane, Sonja Fruhwald, Michael Hiesmayr, Carole Ichai, Stephan M. Jakob, Cecilia I. Loudet, Manu L.N.G. Malbrain, Juan C. Montejó González, Catherine PaugamBurtz, Martijn Poeze, JeanCharles Preiser, Pierre Singer, Arthur R. H. van Zanten, Jan De Waele, Julia Wendon, Jan Werneman, Tony Whitehouse, Alexander Wilmer, Heleen M. Oudemansvan Straaten and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. *Intensive Care Med* (2017) 43: 380–398 DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0.
18. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под ред. С. С. Петрикова, М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой. М.: ГЭОТАР Медиа, 2023. Parenteral and enteral nutrition: National guidelines. Ed. S. S. Petrikova, M. Sh. Khubutia, T. S. Popova. M.: GEOTAR Media, 2023.
19. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. *Intensive Care Med*. 2012 Mar; 38 (3): 384–394. Published online 2012 Feb 7.
20. Min-Hyun Kim, Hyeyoung Kim, The roles of glutamine in the intestine and its implication in intestinal diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 May; 18 (5): 1051.
21. Stephen A. McClave, Cynthia C. Lowen, Robert G. Martindale. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: The gut in stress. *Clinical Nutrition* 37, 2018: 19–36.

Статья поступила / Received 22.08.23
Получена после рецензирования / Revised 05.09.23
Принята к публикации / Accepted 12.09.23

Сведения об авторах

Мачулина Ирина Александровна, зам. гл. врача по анестезиологии и реанимации. E-mail: ir0@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9466-7556
Шестопалов Александр Ефимович, научный консультант. E-mail: ashest@yandex.ru. РИНЦ ID: 703014. Scopus ID: 8295880000. ORCID: 0000-0002-5278-7058
Попова Тамара Сергеевна, проф., г.н.с. ORCID: 0000-0003-2693-0823

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 70 имени Е. О. Мухина Департамента здравоохранения города г. Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Мачулина Ирина Александровна. E-mail: ir0@yandex.ru

Для цитирования: Мачулина И.А., Шестопалов А.Е., Попова Т.С. Синдром кишечной недостаточности: стадии, роль в формировании и прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности, основные этапы интенсивной терапии (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-67-72>

About authors

Machulina Irina A., deputy chief physician in anesthesiology and resuscitation. E-mail: ir0@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9466-7556

Shestopalov Alexander E., scientific consultant. E-mail: ashest@yandex.ru. RSCI ID: 703014. Scopus ID: 8295880000. ORCID: 0000-0002-5278-7058

Popova Tamara S., professor, senior researcher. ORCID: 0000-0003-2693-0823

¹City Clinical Hospital No. 70 n.a. E. O. Mukhina, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁴Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Machulina Irina A. E-mail: ir0@yandex.ru

For citation: Machulina I.A., Shestopalov A.E., Popova T.S. Acute gastrointestinal injury: Stages, role in formation and progression of multiple organ failure syndrome, main stages of intensive therapy (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (25): 67–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-67-72>

