

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

47 (3) • 2019

Система поддержки принятия
врачебных решений при сепсисе как
важная часть медико-экономической
составляющей стационара

О возможности повышения
информативности диагностики
необратимой легочной гипертензии
у кандидатов на трансплантацию сердца

Синтетический аналог лей-энкефалина
предотвращает активацию нейтрофилов под
действием бактериальных компонентов

Способ ингаляционной анальгезии
севофлураном при самопроизвольных
родах

Гестационное сонное апноэ.
Связь беременности и преэклампсии
с синдромом обструктивного
апноэ сна

Особенности периоперационного
ведения пациентов с терминальной
стадией хронической болезни почек
при эндопротезировании
тазобедренного и коленного суставов

Три клинических случая синдрома
такоцубо после индукции общей
анестезии

Синдром низкого сердечного выброса
в кардиохирургии

ТЕМА НОМЕРА:

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 47 • № 3 • 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салуте Сан-Рафаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научные редакторы раздела

«Анестезиология и реаниматология»

Де Херт Стефан, д-р мед. наук (Гент, Бельгия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Редактор-составитель выпуска

Лихванцев Валерий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Упрямова Е.Ю., Шифман Е.М., Краснопольский В.И.,
Овезов А.М., Новикова С.В., Бочарова И.И.,
Ельчанинова А.Г.

**Способ ингаляционной анальгезии
севофлураном при самопроизвольных родах . . . 196**

Горбань В.И., Бахтин М.Ю., Щеголев А.В.,
Лобанова Ю.В.

**Система поддержки принятия врачебных
решений при сепсисе как важная часть медико-
экономической составляющей стационара 204**

Борцова М.А., Баутин А.Е., Яковлев А.С.,
Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Маричев А.О.,
Таишханов Д.М., Сухова И.В., Визер Р.В., Моисеева О.М.,
Ситникова М.Ю., Гордеев М.Л.

**О возможности повышения информативности
диагностики необратимой легочной гипертензии
у кандидатов на трансплантацию сердца 212**

Молчан Н.С., Полушин Ю.С., Жлоба А.А., Кобак А.Е.,
Хряпа А.А.

**Возможно ли усилить защиту миокарда во время
искусственного кровообращения введением
ингаляционных анестетиков? 221**

Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А.,
Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В.

**Синтетический аналог лей-энкефалина
предотвращает активацию нейтрофилов под
действием бактериальных компонентов 228**

Клинические наблюдения

Климов А.А., Булдаков М.Ю., Грицкевич М.В.,
Забалуев Д.А., Камнев С.А., Малахова А.А.,
Новикова Е.В., Осокин Я.А., Субботин В.В.

**Три клинических случая синдрома такоцубо после
индукции общей анестезии 236**

Вьези Ж.Э.З., Нигру Нету К., Валдижен Б.П.,
Дорнелис И.М., Пасус С.К., Штальшмидт А.,
Ле Биан Д.К.С., Коррейя Э.Б.

**Анестезиологическое пособие при эндокардиальной
радиочастотной абляции гипертрофии перегородки
(описание случая) 244**

Обзор

Петрова Е.Н., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Цед А.Н.

**Особенности периоперационного ведения
пациентов с терминальной стадией хронической
болезни почек при эндопротезировании
тазобедренного и коленного суставов 251**

Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г.

**Гестационное сонное апноэ. Связь беременности
и преэклампсии с синдромом обструктивного
апноэ сна 266**

Мерекин Д.Н., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М.,
Киров М.Ю., Ломиворотов В.Н.

**Синдром низкого сердечного выброса
в кардиохирургии 276**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2019 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифр группы научных специальностей:
14.01.00 – клиническая медицина

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 47 • Number 3 • 2019

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinski, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

The Anesthesiology and Reanimatology Section Editors

Stefan De Hert, MD, PhD (Gent, Belgium)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor (Arkhangelsk, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Co-Editor

Valery V. Likhvantsev, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Reanimation and Intensive Care, MONIKI (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*E.Yu. Upriamova, E.M. Shifman, V.I. Krasnopol'skiy,
A.M. Ovezov, S.V. Novikova, I.I. Bocharova,
A.G. El'chaninova*

The method of inhalation analgesia with sevoflurane during spontaneous delivery 196

*V.I. Gorban, M.Yu. Bakhtin, A.V. Shchegolev,
Yu.V. Lobanova*

The clinical decision support system for sepsis as an important part of the medical and economic component of a hospital 204

*M.A. Bortsova, A.E. Bautin, A.S. Yakovlev, P.A. Fedotov,
Yu.V. Sazonova, A.O. Marichev, D.M. Tashkhanov,
I.V. Sukhova, R.V. Vizer, O.M. Moiseeva, M.Yu. Sitnikova,
M.L. Gordeev*

On the possibility to increase sensitivity of diagnostic tests for fixed pulmonary hypertension in heart transplant candidates 212

*N.S. Molchan, Yu.S. Polushin, A.A. Zhloba, A.E. Kobak,
A.A. Khryapa*

Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? 221

*O.A. Grebenchikov, A.K. Shabanov, A.A. Kosov,
Yu.V. Skripkin, A.G. Yavorovsky, V.V. Likhvantsev*

Synthetic leu-enkefalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component 228

Clinical Cases

*A.A. Klimov, M.Yu. Buldakov, M.V. Gritskevich,
D.A. Zabaluev, S.A. Kamnev, A.A. Malakhova,
E.V. Novikova, Ya.A. Osokin, V.V. Subbotin*

Takotsubo syndrome after induction of general anesthesia: three clinical cases 236

*J.H.Z. Viesi, C. Nigro Neto, B.P. Valdigem, I.M. Dornelles,
S.C. Passos, A. Stahlschmidt, D.C.S. Le Bihan, E.B. Correia*

Anesthetic management during endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy – a case report 244

Review Article

E.N. Petrova, Yu.S. Polushin, I.V. Shlyk, A.N. Tsed

Particulars of the perioperative management of patients with end stage renal disease during hip and knee replacement arthroplasty 251

K.A. Kalachin, A.V. Pyregov, R.G. Shmakov

Gestational sleep apnea. The association between pregnancy and preeclampsia with obstructive sleep apnea syndrome 266

*D.N. Merekin, V.V. Lomivorotov, S.M. Efremov,
M.Yu. Kirov, V.N. Lomivorotov*

Low cardiac output syndrome in cardiac surgery . . . 276

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2019 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office
Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: FAST TRACK И НЕ ТОЛЬКО

5 ОКТЯБРЯ

МОСКВА

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
ул. Кусковская, владение 1А, строение 4

МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

12 ОКТЯБРЯ **ЯРОСЛАВЛЬ**

8 НОЯБРЯ **ОМСК**

23 НОЯБРЯ **ВОРОНЕЖ**

surgicalpatient.ru

2019

18+ Реклама

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1 стр. 2
телефон: +7 (495) 419 08 68
электронная почта: info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru



Оригинальная статья

Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах

Упрямова Е.Ю.¹ • Шифман Е.М.² • Краснопольский В.И.¹ • Овезов А.М.² • Новикова С.В.¹ • Бочарова И.И.¹ • Ельчанинова А.Г.¹

Актуальность. Поиск методов защиты от родовой боли привел к возобновлению работ по изучению неинвазивных безопасных и эффективных методов обезболивания родов и ингаляционной анальгезии, которая может применяться как отдельно, так и в сочетании с другими методами. Современные исследования продемонстрировали наибольшую эффективность севофлурана при обезболивании самопроизвольных родов. **Цель** – разработка оптимального и эффективного метода ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование эффективности ингаляционного введения севофлурана для обезбоживания самопроизвольных родов. Тридцати трем роженицам введение севофлуран-кислородной смеси осуществлялось

по специально разработанной методике. Интенсивность болевого синдрома оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), уровень седации – по шкале Ramsay и шкале возбуждения – седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). **Результаты.** Средняя продолжительность ингаляционной анальгезии составила $92,1 \pm 28$ минут [60–180]. Отказов, переходов на другой вариант обезболивания не было. После проведения индукции анальгезии севофлураном отмечалось статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по данным ВАШ – на 34,9% от исходных значений ($p=0,00003$), соответствующее оценке боли как «умеренной». Данная тенденция сохранялась в течение указанного периода экспозиции. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают возможность применения

предложенного способа ингаляционной анальгезии севофлураном для обеспечения эффективного обезбоживания у рожениц в первом и втором периодах родов.

Ключевые слова: обезболивание родов, ингаляционная анальгезия, севофлуран, болевой синдром, самопроизвольные роды

Для цитирования: Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Краснопольский ВИ, Овезов АМ, Новикова СВ, Бочарова ИИ, Ельчанинова АГ. Способ ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):196–203. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-034.

Поступила 21.12.2018; принята к публикации 28.12.2018; опубликована 15.07.2019

Обезболивание родов – важный аспект родовспоможения, оказывающий значительное влияние на процесс, качество, результат и стоимость медицинского обслуживания родов [1]. Родовая боль, вызывая гипервентиляцию, высвобождение эндогенных катехоламинов, может стать причиной таких патологических состояний, как нарушения сократительной деятельности матки и маточно-плацентарного кровотока, кислородный дефицит у матери и гипоксия плода [2].

Поиск методов защиты от родовой боли привел к возобновлению работ по изучению неинвазивных безопасных и эффективных методов обезболивания родов и ингаляционной анальгезии, которая может применяться отдельно или в сочетании с другими методами [3, 4]. Современные исследования показали наивысшую эффективность севофлурана при обезболивании самопроизвольных родов [5, 6]. Севофлуран обеспечивал более высокий уровень анальгезии, не проявил каких-либо побочных эффектов и был удобен для рожениц [5, 6].

Анализируя немногочисленные работы, посвященные применению ингаляционной анальгезии

на основе галогенсодержащих ингаляционных анестетиков при самопроизвольном родоразрешении, необходимо отметить, что большинству из них присущ ряд серьезных недостатков. Выводы базируются на данных, полученных на небольшом количестве соматически здоровых пациенток; работы различаются как по техническим особенностям применяемого метода, так и фармакологией используемых средств [5–7]. Отсутствуют исследования, в которых бы детально освещалась проблема безопасности применения галогенсодержащих ингаляционных анестетиков в родах и подробно рассматривалось влияние ингаляционного анестетика на организм матери и плода. В своей предыдущей публикации [8] мы показали, что проведение ингаляционной анальгезии севофлураном неизбежно сопровождается загрязнением воздуха родильного зала и требует применения двухступенчатой системы очистки воздуха на основе фотокаталитического окисления и блока химического поглощения фторида водорода (HF), образующегося при расщеплении севофлурана. Остается дискуссионным вопрос о наиболее рациональной методике проведения ингаляционной анальгезии: выборе ингаляционного анестетика, его дозе, этапе



и длительности введения, контроле уровня седации и адекватности анальгезии.

В этой связи целью настоящего исследования была разработка оптимального и эффективного метода ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольных родах.

Материал и методы

Проспективное исследование эффективности ингаляционного введения севофлурана для обезболивания самопроизвольных родов получило одобрение этического комитета Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (протокол № 85 от 19.04.2016). Все роженицы набраны в группу с письменного согласия об участии в исследовании. Добровольное информированное согласие на проведение ингаляционной анальгезии севофлураном было получено либо в ходе дородовой беседы с пациенткой, либо непосредственно перед началом обезболивания.

Эффективность ингаляционной анальгезии севофлураном изучена на основе обезболивания самопроизвольных родов у 33 рожениц (их характеристики суммированы в табл. 1). Критериями включения рожениц в исследование служили активная фаза родов (спонтанная родовая деятельность при открытии маточного зева > 4 см с частотой маточных сокращений не реже 1 раза каждые 3 минуты и продолжительностью I периода родов от 4 до 12 часов), срок беременности ≥ 37 недель, паритет родов до трех, роженицы с индексом массы тела от 16 до 39,9 и физическим статусом по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) I–III. Критериями исключения рожениц из исследования были: индуцированная родовая деятельность, аномалии развития матки и влагалища, многоплодная беременность, самопроизвольные роды при антенатальной гибели и пороках развития плода, а также предшествующее применение других вариантов обезболивания самопроизвольных родов (эпидуральная анальгезия, наркотические анальгетики).

Поддача севофлуран-кислородной смеси осуществлялась посредством испарителя Drager Vapor с системой Quickfill и станции для анестезии Drager Fabius Tiro. Для снижения расхода ингаляционного анестетика и повышения эффективности обезболивания применяли лицевую маску для неинвазивной искусственной вентиляции легких.

Для оценки эффективности обезболивания предложенного варианта использовали

Упрямова Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-2149>
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 710 38 35. E-mail: kvualkova@gmail.com

Шифман Ефим Муниевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Краснопольский Владислав Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент¹

Овезов Алексей Мурадович – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая акушерским наблюдательным отделением¹

Бочарова Ирина Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неонатологии¹

Ельчанинова Анастасия Геннадьевна – аспирант акушерского наблюдательного отделения¹

визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), при этом просили рожениц оценить интенсивность боли, связанную со схваткой, через определенные промежутки времени от начала обезболивания (через 15, 30, 60, 90 и 120 минут, во II период родов). Оценка уровня седации осуществлялась по шкале Ramsay и шкале возбуждения – седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale – RASS). Вдыхаемые и выдыхаемые концентрации севофлурана, кислорода, частоту дыхания роженицы, степень насыщения гемоглобина артериальной капиллярной крови кислородом (сатурация), артериальное давление (неинвазивное измерение), частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму регистрировали с помощью монитора Philips IntelliVue MP30 и газоанализатора Philips M1013A. Сердцебиение плода и маточные сокращения регистрировали с помощью кардиотокографии. Клиническое состояние новорожденного оценивалось по шкале Апгар на 1–5-й минуте, неврологический статус – по скрининг-схеме «Профиль угнетения – раздражения» [9], а также на основе данных нейросонографии. Для определения кислотно-основного, газового состояния крови и маркеров пренатальной гипоксии осуществляли забор артериальной, венозной крови пуповины и капиллярной крови на 5-й минуте жизни ребенка. Другие измерения включали побочные эффекты, акушерские исходы и оценку кровопотери в родах.

Подготовка рожениц к предстоящей анальгезии заключалась в проведении беседы анестезиологом, в ходе которой выясняли тяжесть сопутствующей патологии, характеристику перенесенных в анамнезе анестезий, разъясняли план предстоящего анестезиологического обеспечения, объясняли преимущества и недостатки ингаляционного метода обезболивания родов, а также возможность возникновения наиболее вероятных осложнений. Премедикация перед проведением ингаляционной анальгезии не требовалась. Для проведения анальгезии собирали полузакрытый дыхательный контур, фиксировали маску для неинвазивной искусственной вентиляции легких на лице роженицы.

Индукцию севофлуран-кислородной смеси (10 минут, 4–5 схваток) проводили на фоне сохраненного спонтанного дыхания путем постоянной (во время и между схватками) ингаляции, установив поток кислорода 5–6 л/мин и концентрацию севофлурана на испарителе 1,2–1,5% (табл. 2). Целевой уровень седации по шкале Ramsay составлял II–III. В случае углубления седации ниже III

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных пациенток, n=33

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	32,5 ± 3,6
Первородящие, абс. (%)	3 (9,1)
Повторнородящие, абс. (%)	30 (90,9)
II роды	24 (72,7)
III роды	6 (18,2)
Физический статус, абс. (%)	
ASA II	21 (64)
ASA III	12 (36)
Самопроизвольные роды, абс. (%)	33 (100)
Кесарево сечение, абс. (%)	0
Вакуум-экстракция плода, абс. (%)	0
Кровопотеря, M ± σ [min – max], мл	177,4 ± 50,5 [150–350]

по шкале Ramsay поток кислорода снижали до 3–4 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе – до 1 об% и переходили к этапу поддержания анальгезии. В процессе проведения обезболивания концентрировали внимание роженицы на правильном дыхании: роженица начинала глубоко и равномерно вдыхать газовую смесь с появлением предвестников схватки, с момента снижения силы

схватки и в перерыве между схватками дыхание становилось более поверхностным, спокойным и ровным, роженица по возможности дремала между схватками.

Через 10 минут от начала ингаляции севофлуран-кислородной смеси переходили к этапу поддержания анальгезии, уменьшив поток кислорода до 3–4 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе до 1% (см. табл. 2). Уровень седации по шкале Ramsay соответствовал II–III, гортанно-глоточные рефлексы сохранялись, при необходимости у рожениц имелась возможность перорального приема жидкости.

Для обеспечения эффективной анальгезии во II периоде родов (открытие маточного зева 9 см и больше) поток кислорода увеличивали до 5–6 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе – до 1,2–1,5 об% (см. табл. 2). Ингаляцию севофлуран-кислородной смеси продолжали в постоянном режиме. Для проведения ингаляционной анальгезии во время потуг переходили на дискретный режим введения: ингаляции начинали за 1–2 минуты до схватки и прекращали в период ее кульминации, когда роженица тужилась. Для обеспечения эффективной анальгезии поток кислорода сохранялся на уровне 5–6 л/мин, концентрация севофлурана на испарителе – в пределах 1,2–1,5% (см. табл. 2).

Анализ данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США). После тестов на нормальность распределения Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса для количественных переменных, имеющих нормальное распределение,

Таблица 2. Рекомендуемая методика проведения ингаляционной анальгезии севофлураном при самопроизвольном родоразрешении (M ± σ)

Показатель	Индукция (10' / 4–5 схваток)	Поддержание анальгезии			
		4–8 см вне схватки	на схватку	≥ 9 см	Потуги
Открытие маточного зева	3–4 см	4–8 см вне схватки	на схватку	≥ 9 см	Потуги
Поток, л/мин Режим введения	5–6 постоянный	3–4 постоянный	3–4 постоянный	4–5 постоянный	5–6 дискретный
Концентрация севофлурана на испарителе, %	1,2–1,5	1	1	1,2–1,5	1,2–1,5
Концентрация севофлурана на вдохе, %	1,23 ± 0,09	0,87 ± 0,06 – 0,94 ± 0,05*	0,76 ± 0,03 – 0,83 ± 0,04*	1,16 ± 0,08	
Концентрация O ₂ на вдохе	89,67 ± 0,08	80,18 ± 7,23 – 93,33 ± 3,94*	64,48 ± 9,3 – 76,75 ± 7,8*	79,61 ± 7,64	
МАК	0,39 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,25 ± 0,05	0,35 ± 0,05	

МАК – максимальная альвеолярная концентрация

*Данные представлены как минимальные и максимальные значения (min – max)



Рис. 1. Динамика интенсивности болевого синдрома согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при ингаляционной анальгезии севофлураном (n = 33). Этапы исследования: 15' – через 15, 30' – через 30, 60' – через 60, 90' – через 90, 120' – через 120 минут от начала обезболивания; II период – на фоне обезболивания (p = 0,00003)

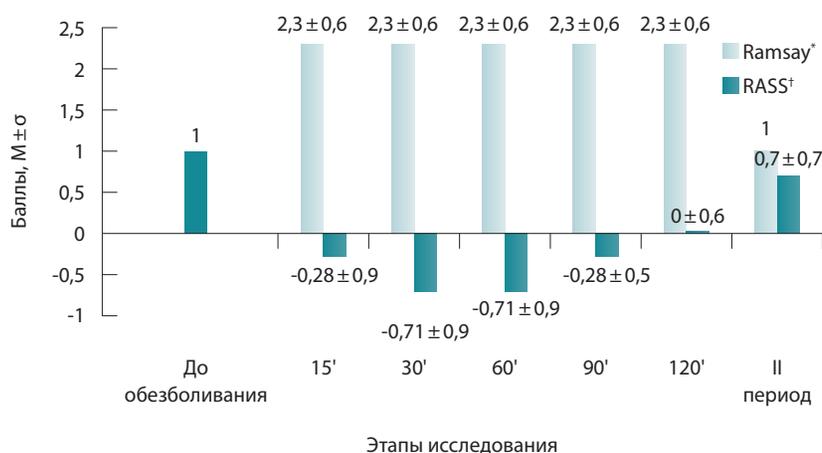


Рис. 2. Динамика показателей шкалы возбуждения – седации Ричмонда (RASS), шкалы оценки степени седации (Ramsay) в зависимости от этапа исследования (n = 33). Этапы исследования: 15' – через 15, 30' – через 30, 60' – через 60, 90' – через 90, 120' – через 120 минут от начала обезболивания; II период – на фоне обезболивания; *p = 0,01551, †p = 0,00001

рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$), для качественных переменных рассчитывали относительные (%) и абсолютные (n) частоты. Для сравнения количественных переменных в зависимых выборках применялся непараметрический метод дисперсионного анализа повторных измерений Фридмана. Использование данного критерия не требует нормального распределения сравниваемых вариационных рядов и, как и в случае всех непараметрических методов, основано на ранжировании значений изучаемого признака [10]. Для сравнения качественных переменных использовались критерий хи-квадрат и точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия

при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Средняя продолжительность ингаляционной анальгезии составила $92,1 \pm 28$ мин [60–180']. Интервал от начала родовой деятельности до начала анальгезии – $132,3 \pm 58,6$ мин, время от последней ингаляции до рождения ребенка – $7,6 \pm 2,8$ мин. Отказов, переходов на другой вариант обезболивания не было. После проведения индукции анальгезии севофлураном отмечалось статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по данным ВАШ – на 34,9% от исходных значений ($p = 0,00003$), соответствующее оценке боли как «умеренная боль» (рис. 1). Данная тенденция сохранялась в течение указанного периода экспозиции. На протяжении всего периода проведения ингаляционной анальгезии уровень седации находился в пределах целевых значений: по шкале Ramsay соответствовал II–III, по шкале RASS не превышал (-1), угнетения гортанно-глоточных рефлексов не наблюдалось (рис. 2).

При проведении ингаляционной анальгезии севофлураном ожидаемо были получены изменения показателей внешнего дыхания рожениц, свидетельствующие об их стабилизации на фоне анальгетического и седативного эффектов, что необходимо рассматривать как положительное свойство данного вида обезболивания самопроизвольных родов (табл. 3). Концентрация O_2 на вдохе закономерно снижалась, однако оставалась в пределах нормальных значений [диапазон] с $[80,18 \pm 7,23 - 93,33 \pm 3,94]$ вне схватки до $[64,48 \pm 9,3 - 76,75 \pm 7,8]$ во время схватки (см. табл. 2).

У всех наблюдаемых нами рожениц во время ингаляционной анальгезии севофлураном

Таблица 3. Данные внешнего дыхания в I и II периоде родов в условиях ингаляционной анальгезии севофлураном

Период родов	Частота дыхания/мин, М±σ
15 мин	
на схватку	16,9 ± 3,4
вне схватки	14,7 ± 3,3
30 мин	
на схватку	15,9 ± 2,8
вне схватки	13,8 ± 1,5
Полное открытие	18,2 ± 3,0



Таблица 4. Продолжительность самопроизвольных родов в исследуемой группе при проведении ингаляционной анальгезии севофлураном ($M \pm \sigma$)

Показатель, мин	Значение
Общая продолжительность	297,72 ± 40,5
I период родов	276,67 ± 41,8
II период родов	22,5 ± 15,5
Потуги	8,6 ± 4,3
III период родов	6,2 ± 4,6

Таблица 5. Перинатальные исходы при проведении ингаляционной анальгезии севофлураном

Показатель	Количество, абс. (%)
Шкала Апгар 8–9 баллов	33 (100)
Задержка внутриутробного развития плода I ст.	7 (21,2)
Внутриутробная инфекция	1 (3)
Диабетическая фетопатия	1 (3)
Кровоизлияние в кожу у новорожденного (геморрагический синдром)	6 (18,2)
Неонатальная желтуха	3 (9,1)

Таблица 6. Показатели нейросонографии у новорожденных при проведении ингаляционной анальгезии севофлураном в родах ($n = 17$)

Показатель	Количество, абс. (%)
Норма	14 (82,3)
Признаки незрелости центральной нервной системы	1 (5,9)
Повышенная резистентность мозговых сосудов	2 (11,8)

гемодинамические показатели (среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений) оставались в пределах нормальных значений. У 2 рожениц при увеличении концентрации севофлурана до 1,2–1,3% зарегистрирована чрезмерная седация, превышающая III по шкале Ramsay; у 2 пациенток отмечена тошнота, рвоты не было. Эпизодов десатурации, нарушения частоты сердечных сокращений плода не зафиксировано.

Акушерские исходы. У всех родильниц отмечено нормальное течение самопроизвольных родов – учет силы, частоты схваток, анализа партограмм, продолжительности периодов родов (табл. 4). Кровопотеря в родах составила 177,4 ± 50,5 мл, превышения допустимой кровопотери и кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде не наблюдалось. Все пациентки выписаны на 4-е сутки домой в удовлетворительном состоянии.

Перинатальные исходы (табл. 5–7). Все дети выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки. У 32 (97%) новорожденных неврологический статус без патологии, у 1 (3%) новорожденного при проведении нейросонографии зарегистрировано повышение резистентности сосудов головного мозга в 1-е сутки неонатального периода, обусловленное хронической внутриутробной гипоксией плода в сочетании с внутриутробной инфекцией, которая подтверждена изменениями на R-грамме органов брюшной полости (расширение петель кишечника), выявленной пиелозктазией при ультразвуковом исследовании почек, повышением уровня С-реактивного белка до 6,5 мг/л, лейкопенией. Тем не менее использование ингаляционной анальгезии севофлураном для обезболивания родов способствовало более бережному родоразрешению ребенка с перинатальной патологией и результировалось положительной динамикой к концу раннего неонатального периода: ребенок родился с высокой оценкой по шкале Апгар, не требовал проведения первичных реанимационных мероприятий и выписан на 4-е сутки домой.

Полученные показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови артерии и вены пуповины при рождении ($n = 17$) находились в пределах допустимых значений, что свидетельствует об отсутствии внутриутробной гипоксии при проведении ингаляционной анальгезии севофлураном и дополнительно подтверждено нормальным уровнем фетального гемоглобина (HbF). Показатели кислотно-основного состояния капиллярной крови соответствовали компенсированному метаболическому ацидозу, что является нормой на 5-й минуте жизни новорожденных.

Обсуждение

В ходе разработки методики ингаляционной анальгезии севофлураном мы первоначально применяли дискретный режим введения газовой смеси (начало ингаляции от предвестников схватки – окончание после пика сокращения). Однако достижение целевых значений максимальной альвеолярной концентрации (МАК) 0,3–0,4 и концентрации анестетика на вдохе 0,8%, которые реализуют описанный



Таблица 7. Показатели кислотно-основного и газового состава пуповинной крови у младенцев сразу после рождения и на 5-й минуте жизни (кровь из капилляра) при проведении ингаляционной анальгезии севофлураном ($M \pm \sigma$)

Показатель	pH	pCO ₂ , мм рт. ст.	pO ₂ , мм рт. ст.	Glu, ммоль/л	Лас, ммоль/л	BE, ммоль/л	HCO ₃ , ммоль/л	HbFv, %
Артерия пуповины	7,31 ± 0,5	47,6 ± 11,6	18,9 ± 4,3	4,08 ± 0,5	3,0 ± 1,03	-2,7 ± 2,3	19,6 ± 1,5	90,5 ± 5,7
Вена пуповины	7,37 ± 0,04	34,9 ± 6,8	30,5 ± 6,4	4,88 ± 0,5	3,0 ± 1,03	-4,3 ± 2,3	20,4 ± 1,6	
Капилляр (5-я минута жизни)	7,28 ± 0,03	43,03 ± 6,3	47,5 ± 9,6	3,1 ± 0,5	3,5 ± 0,9	-6,8 ± 2,3	18,6 ± 1,5	

Glu – глюкоза, Лас – лактат, BE – Base Excess

анальгетический эффект, оказалось невыполнимой задачей. Отсутствие достаточного обезболивания, нарастание психомоторного возбуждения по мере прогрессирования родовой деятельности, невозможность достичь целевой концентрации inSeV и МАК в совокупности с высоким расходом анестетика и загрязнением окружающей среды послужили основной причиной для модификации

предложенного метода анальгезии как в технической части, так и в режиме введения анестетика.

В качестве альтернативного эффективного варианта обезболивания самопроизвольных родов нами разработана методика постоянного введения кислород-севофлурановой смеси (на схватку – вне схватки), с предварительным этапом индукции-насыщения севофлураном до достижения целевых значений МАК и последующим переходом в стадию поддержания анальгезии.

Технический результат разработанной методики реализуется за счет постоянного режима введения ингаляционного анестетика и замены стандартной лицевой маски на лицевую маску для неинвазивной искусственной вентиляции легких, обеспечивающей оптимальную герметичность для проведения ингаляционной анальгезии (рис. 3). Поскольку маска закрывает нос и рот, она обеспечивает эффективную ингаляцию, даже если роженица дышит ртом. А регулируя форму и размер маски индивидуально для каждой роженицы, можно снизить «утечку» анестетика [11].

Наряду с эффективным обезболиванием предложенное техническое решение дало возможность получить стабильную концентрацию севофлурана на вдохе вне схватки и «относительно» стабильную во время схватки, учитывая увеличение частоты и глубины дыхания. Благодаря постоянному режиму введения анестетика и применению герметичной лицевой маски нам удалось полуоткрытый контур перевести в полузакрытый (или, по крайней мере, приблизить к нему), что позволило уменьшить поток кислорода на основном этапе поддержания анальгезии до 3–4 л/мин, тем самым снизив расход анестетика.

Заключение

Полученные нами данные подтверждают возможность применения предложенного способа ингаляционной анальгезии севофлураном для обеспечения эффективного обезболивания у рожениц в первом и втором периодах родов. В результате

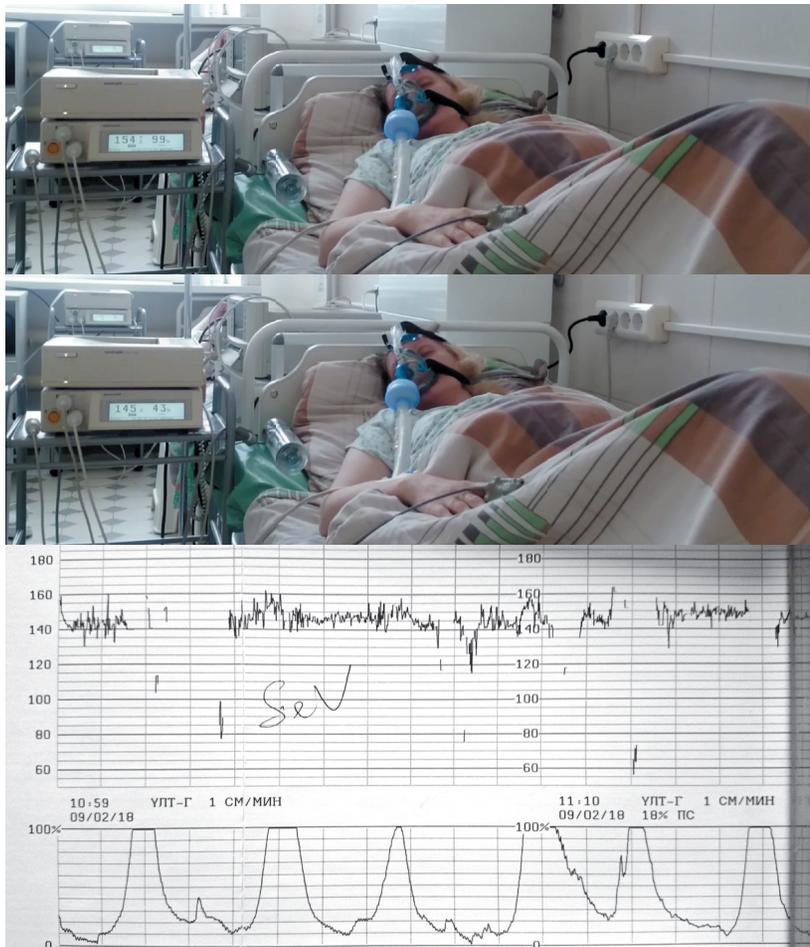


Рис. 3. Ингаляционная анальгезия севофлураном и данные кардиотокографии в I периоде родов



проведенного исследования определены оптимальное время и длительность применения ингаляционного анестетика относительно периода родов, доза ингаляционного анестетика, режим введения, необходимый поток кислорода. Применение ингаляционной анальгезии севофлураном не является

рутинной практикой в акушерстве, однако может быть хорошей альтернативой для обезболивания родов при противопоказаниях к инвазивным методам обезболивания (центральные сегментарные блокады, парентеральное введение наркотических анальгетиков).

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось за счет средств бюджета ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.Ю. Упрямова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

Е.М. Шифман – анализ результатов, статистическая обработка данных, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.И. Краснопольский – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, редактирование рукописи; А.М. Овезов – разработка дизайна проекта, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; С.В. Новикова – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; И.И. Бочарова – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста статьи; А.Г. Ельчанинова – сбор материалов, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Alleemudder DI, Kuponiya Y, Kuponiya C, McGlennan A, Fountain S, Kasivisvanathan R. Analgesia for labour: an evidence-based insight for the obstetrician. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2015;17(3):147–55. doi: 10.1111/tog.12196.
2. Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Овезов АМ, Новикова СВ, Ельчанинова АГ, Чаплыгина ОВ. Влияние методов обезболивания самопроизвольных родов на организм матери и плода. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(2):137–45. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.
3. Anwari JS, Khalil L, Terkawi AS. Efficacy of the methoxyflurane as bridging analgesia during epidural placement in laboring parturient. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(4):370–5. doi: 10.4103/1658-354X.159457.
4. Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD009351. doi: 10.1002/14651858.CD009351.pub2.
5. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):110–5. doi: 10.1093/bja/ael327.
6. Ng KWS, Chan Y, Shariffuddin II, Yim CCW, Md Latar IL, Eltringham R, Moy Y. Abstract PR210: Sevnox Study A Comparison of 0.8% Sevoflurane & Entonox for Labour Analgesia. *Anesth Analg*. 2016;123(3 Suppl):271–2. doi: 10.1213/01.ane.0000492608.13239.1e.
7. Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, Crowhurst JA, Peduto VA. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(2):79–82. doi: 10.1016/S0959-289X(02)00195-4.
8. Балихин ИЛ, Кабачков ЕН, Куркин ЕН, Мартыненко ВМ, Троицкий ВН, Домашнев ИА, Упрямова ЕЮ, Шифман ЕМ, Овезов АМ. Перспективы использования фотокаталитической технологии очистки воздуха для обеспечения безопасности применения севофлурана при обезболивании родов в акушерском стационаре. *Химия высоких энергий*. 2018;52(4):343–6. doi: 10.1134/S0023119318040034.
9. Пальчик АБ, Шабалов НП. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 256 с.
10. Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение*. 2016;(5):5–29.
11. Tallent R, Corcoran J, Sebastian J. Evaluation of a novel waste anaesthetic gas scavenger device for use during recovery from anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73(1):59–64. doi: 10.1111/anae.14100.

References

1. Alleemudder DI, Kuponiya Y, Kuponiya C, McGlennan A, Fountain S, Kasivisvanathan R. Analgesia for labour: an evidence-based insight for the obstetrician. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2015;17(3):147–55. doi: 10.1111/tog.12196.
2. Upryamova EYu, Shifman EM, Ovezov AM, Novikova SV, El'chaninova AG, Chaplygina OV. Maternal and fetal effects of analgesia and anesthesia in spontaneous labor. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):137–45. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-137-145.
3. Anwari JS, Khalil L, Terkawi AS. Efficacy of the methoxyflurane as bridging analgesia during epidural placement in laboring parturient. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(4):370–5. doi: 10.4103/1658-354X.159457.
4. Klomp T, van Poppel M, Jones L, Lazet J, Di Nisio M, Lagro-Janssen AL. Inhaled analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD009351. doi: 10.1002/14651858.CD009351.pub2.
5. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):110–5. doi: 10.1093/bja/ael327.
6. Ng KWS, Chan Y, Shariffuddin II, Yim CCW, Md Latar IL, Eltringham R, Moy Y. Abstract PR210: Sevnox Study A Comparison of 0.8% Sevoflurane & Entonox for Labour Analgesia. *Anesth Analg*. 2016;123(3 Suppl):271–2. doi: 10.1213/01.ane.0000492608.13239.1e.
7. Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, Crowhurst JA, Peduto VA. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(2):79–82. doi: 10.1016/S0959-289X(02)00195-4.
8. Balikhin IL, Kabachkov EN, Kurkin EN, Martynenko VM, Troitskiy VN, Domashnev IA, Upryamova EYu, Shifman EM, Ovezov AM. Perspectives of using photocatalytic technology of air purification for ensuring the safety of sevoflurane application in obstetric anesthesia in a hospital. *High Energy Chemistry*. 2018;52(4):343–6. doi: 10.1134/S0023119318040034.
9. Palchik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. 2nd ed., corr. and suppl. M.: MEDpress-inform; 2006. 256 p.
10. Grzhibovskiy AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Comparison of quantitative data of three and more paired samples with the use of Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric criteria. *Science and Health*. 2016;(5):5–29.
11. Tallent R, Corcoran J, Sebastian J. Evaluation of a novel waste anaesthetic gas scavenger device for use during recovery from anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73(1):59–64. doi: 10.1111/anae.14100.



- flurane & Entonox for Labour Analgesia. *Anesth Analg.* 2016;123(3 Suppl):271–2. doi: 10.1213/01.ane.0000492608.13239.1e.
7. Toscano A, Pancaro C, Giovannoni S, Minelli G, Baldi C, Guerrieri G, Crowhurst JA, Peduto VA. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *Int J Obstet Anesth.* 2003;12(2):79–82. doi: 10.1016/S0959-289X(02)00195-4.
8. Balikhin IL, Kabachkov EN, Kurkin EN, Martynenko VM, Domashnev IA, Troitskii VN, Upryamova

- EY, Shifman EM, Ovezov AM. Prospects for Using Photocatalytic Air Cleaning Technology to Provide Safety of Sevoflurane Application to Parturition Anesthesia in Obstetric Hospitals. *High Energy Chemistry.* 2018;52(4):343–6. Russian. doi: 10.1134/S0023119318040034.
9. Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn. Moscow: MEDpress-inform, 2006. 256 p. Russian.

10. Grjibovski AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Science & Healthcare.* 2016;(5):5–29. Russian.
11. Tallent R, Corcoran J, Sebastian J. Evaluation of a novel waste anaesthetic gas scavenger device for use during recovery from anaesthesia. *Anaesthesia.* 2018;73(1):59–64. doi: 10.1111/anae.14100.

The method of inhalation analgesia with sevoflurane during spontaneous delivery

E.Yu. Upryamova¹ • E.M. Shifman² • V.I. Krasnopol'skiy¹ • A.M. Ovezov² • S.V. Novikova¹ • I.I. Bocharova¹ • A.G. El'chaninova¹

Background: The search for methods for protection against delivery and labor pains has led to resumption of studies of non-invasive, safe and effective labor analgesia and inhalational anesthesia that could be used both separately and in combination with other methods. Recent research has demonstrated the highest efficacy of sevoflurane for analgesia of spontaneous delivery. **Aim:** To develop an optimized and effective method of inhalational analgesia with sevoflurane for spontaneous delivery. **Materials and methods:** We have performed a prospective study of the efficacy of inhalational sevoflurane for analgesia of spontaneous delivery. Thirty three obstetric patients were given sevoflurane-oxygen mixture according to a specially designed technique. The pain intensity was assessed with a visual analogue scale (VAS), sedation level, with Ramsay scale and Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). **Results:** The mean duration of inhalational anesthesia was 92.1 ± 28 minutes [60–180']. There were no refusals and no switching to another type of analgesia. After induction of analgesia with

sevoflurane, there was a significant decrease of pain intensity by VAS by 34.9% from the baseline level ($p=0.00003$); the pain was assessed as “moderate”. This trend was maintained throughout the whole exposure period. **Conclusion:** The results obtained confirm the possibility to use the proposed method of inhalational analgesia with sevoflurane to ensure effective analgesia in obstetric patients during delivery and labor.

Key words: delivery and labor analgesia, inhalational anesthesia, sevoflurane, pain syndrome, spontaneous delivery

For citation: Upryamova EYu, Shifman EM, Krasnopol'skiy VI, Ovezov AM, Novikova SV, Bocharova II, El'chaninova AG. The method of inhalation analgesia with sevoflurane during labor. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(3):196–203. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-034.

Received 21 December 2018; accepted 28 December 2018; published 15 July 2019

Ekaterina Yu. Upryamova – MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-2149>
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation, Tel.: +7 (906) 710 38 35.
E-mail: kvayalkova@gmail.com

Efim M. Shifman – MD, PhD, Professor, Chair of Anesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Vladislav I. Krasnopol'skiy – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, President¹

Aleksey M. Ovezov – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Anesthesiology, Head of Chair of Anesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty²

Svetlana V. Novikova – MD, PhD, Professor, Head of Observational Obstetric Department¹

Irina I. Bocharova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neonatology¹

Anastasiya G. El'chaninova – MD, Postgraduate Student, Observational Obstetric Department¹

Funding

The study was performed as a PhD thesis and research and financed by Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia) from the approved budget.

Conflict of interests

Authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

E.Yu. Upryamova, the concept and design of the study, data collection, management and analysis, text writing; E.M. Shifman, analysis of the results, statistical analysis, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript; V.I. Krasnopol'skiy, analysis of clinical and experimental study results, editing of the manuscript; A.M. Ovezov, study design, analysis and interpretation of the study results, editing of the manuscript; S.V. Novikova, analysis and interpretation of the study results, text writing; I.I. Bocharova, analysis of clinical and experimental study results, text writing; A.G. El'chaninova, data collection, analysis and interpretation of the study results. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Система поддержки принятия врачебных решений при сепсисе как важная часть медико-экономической составляющей стационара

Горбань В.И.¹ • Бахтин М.Ю.¹ • Щеголев А.В.² • Лобанова Ю.В.¹

Горбань Вера Ивановна – канд. мед. наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 2 (заболеваний и травмы нервной системы)¹
✉ 197345, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 795 64 99. E-mail: ms.gorban@inbox.ru

Бахтин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, помощник директора по медицинским информационным технологиям¹

Щеголев Алексей Валерианович – д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии²; главный анестезиолог-реаниматолог Минобороны России

Лобанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, помощник директора по организации оказания медицинской помощи¹

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

Цель – изучить влияние использования системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в клинической практике стационара на качество и стоимость лечения у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. **Материал и методы.** За период с 2015 по 2017 г. проведен ретроспективный анализ базы данных медицинской информационной системы qMS («СП.АРМ», Россия), содержащей сведения о 37997 пациентах. На первом этапе (с января 2015 по июнь 2016 г.) анализировали результаты, получаемые при традиционной схеме лечения. С мая по июнь 2016 г. в медицинской информационной системе был внедрен модуль СППВР и проведено обучение врачебного персонала. Данные второго этапа исследования (с июля 2016 по декабрь 2017 г.) представляли собой результаты лечения сепсиса с использованием СППВР. Оценивали среднее количество койко-дней нахождения пациента в стационаре и в отделении анестезиологии и реанимации, число случаев развития септического шока, летальность и стоимость лечения. **Результаты.** Диагноз «сепсис» был подтвержден у 67 пациентов: у 1,4‰ (27 / 18792) до внедрения СППВР против 2,1‰ (40 / 19205) после внедрения СППВР ($p < 0,01$). Летальность при сепсисе снизилась на 10%, но статистически не значимо ($p < 0,1$). Применение СППВР, интегрированной в медицинскую информационную систему стационара, способствовало уменьшению числа случаев развития септического шока с 26% (7 / 27) до 7,5% (3 / 40) ($p < 0,05$). Наблюдалась также тенденция к снижению продолжительности

лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации, что послужило предпосылкой для сокращения общих сроков пребывания в стационаре, а также уменьшения стоимости терапии сепсиса (на 13%) и эфферентных методов лечения (на 29%), однако различия не достигли уровня статистической значимости. **Заключение.** Внедрение СППВР, с помощью которой ведется электронное наблюдение за состоянием пациента и изменениями показателей, дало возможность диагностировать развитие сепсиса на ранних этапах. Выявлены предпосылки для более рационального использования ресурсов здравоохранения, преимущественно за счет ранней целенаправленной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, однако необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: медицинская информационная система, система поддержки принятия врачебных решений, сепсис, диагностика, медицинская документация, электронная медицинская карта

Для цитирования: Горбань В.И., Бахтин М.Ю., Щеголев А.В., Лобанова Ю.В. Система поддержки принятия врачебных решений при сепсисе как важная часть медико-экономической составляющей стационара. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):204–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-010.

Поступила 22.11.2018; принята к публикации 27.12.2018; опубликована 07.03.2019



Дефекты оказания медицинской помощи и врачебные ошибки представляют значимую проблему, так как их удельный вес во всех странах мира без исключения достаточно высокий. Уменьшение количества врачебных ошибок – реальная цель, требующая серьезных усилий [1]. Одним из способов ее достижения считается внедрение в стационаре системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [2].

Заболеваемость сепсисом в мире составляет 18–20 млн случаев в год, при этом около 4–5 млн человек умирают. Септический шок связан с самой большой смертностью, приближающейся к 50% [3]. Так, в США заболеваемость тяжелым сепсисом оценивают в 300 случаев на 100 000 населения [4]. Смертность от сепсиса в нашей стране сопоставима с мировыми данными и остается неизменно высокой. Эта одна из ведущих причин летального исхода далеко не всегда связана с ошибками диагностики и выбора лечения [5]. Вместе с тем имеются данные о том, что при развитии сепсиса у пациентов, находящихся на лечении в соматических отделениях стационара, возникает задержка в диагностике, лечении и переводе в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР), что в дальнейшем повышает вероятность неблагоприятного исхода [6].

Интенсивная терапия тяжелых форм сепсиса сопровождается относительно длительным нахождением пациента в стационаре, в частности, в ОАР, применением антибактериальных и иммунокорригирующих средств, длительной поддержкой функции жизненно важных органов (респираторная поддержка, коррекция показателей гемодинамики, применение экстракорпоральных методов гемокоррекции и многое другое). Эффективность интенсивной терапии сепсиса напрямую зависит от возможности полноценной санации очага инфекции и адекватности проводимой антибактериальной терапии, а также проведения гемодинамической и респираторной поддержки. Что касается финансово-экономической составляющей, сепсис относится к осложнениям, приводящим к высоким прямым затратам на лечение каждого случая. Однако даже своевременное и правильное лечение не гарантирует выздоровления пациента. Стоимость лечения пациентов напрямую зависит от тяжести сепсиса, наличия либо отсутствия органной дисфункции, требующей временного «протезирования» функции отдельных органов и систем, следовательно – от длительности нахождения пациента в ОАР и стационаре в целом [4, 6–8].

С учетом высокой стоимости современных антибактериальных препаратов, комбинации

которых используются при лечении септического состояния, стоимости проведения сорбционных методов терапии, лечение пациента с сепсисом требует значительных средств. Стоимость одного дня лечения пациента с сепсисом в Великобритании превышает 1000 долларов [7]. Суммарные ежегодные затраты на лечение сепсиса в США составляют 16,7 млрд долларов, а лечение одного больного обходится в сумму более 50 тыс. долларов [4, 8]. В нашей стране себестоимость лечения пациента с сепсисом сопоставима с таковой за рубежом, поскольку в своем большинстве используются аналогичные методы диагностики и лечения.

Современный этап развития медицины характеризуется все более широким охватом происходящих процессов компьютерными инновациями [9]. С помощью медицинской информационной системы (МИС) данные с оборудования (прикроватный монитор, наркозно-дыхательный аппарат, аппарат искусственной вентиляции легких и др.) автоматически, с установленной частотой, заносятся в электронную медицинскую карту (ЭМК) пациента и сохраняются. Постоянная оценка показателей, получаемых из следящей аппаратуры, которую непрерывно осуществляет МИС, в совокупности с автоматически поступающими в ЭМК данными электрокардиограммы, рентгеновского и лабораторного оборудования дает возможность проводить анализ состояния пациента в каждый конкретный момент. Онлайн оценка позволяет реализовать на практике СППВР, основной принцип действия которой – непрерывный мониторинг и анализ всех поступающих в МИС данных с формированием уведомлений о возникшей клинической ситуации, выходящей за «рамки нормативных значений и показателей», и выводением этих уведомлений на экраны мониторов рабочих мест специалистов.

СППВР выдает «предупреждение» о предполагаемой проблеме с рекомендациями возможных вариантов действий, тогда как принятие окончательного решения, а значит, и ответственность, лежит на враче. Ранняя диагностика сепсиса в значительной части случаев затруднена, поскольку многие из клинических проявлений неспецифичны и остаются незамеченными.

Высокая смертность от септического шока и тяжелого сепсиса, а также значительные финансовые затраты, связанные с лечением септического состояния, все чаще становятся основным движущим моментом для улучшения ранней диагностики и, следовательно, раннего начала этиотропной антибактериальной терапии этого столь опасного для жизни заболевания.



Целью нашего исследования стало определение влияния использования СППВР в клинической практике стационара на раннюю диагностику генерализованных инфекций, продолжительность и стоимость лечения, летальность у пациентов с диагнозом «тяжелый сепсис» и «септический шок».

Материал и методы

Местом исследования была Клиника № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, представляющая собой многопрофильный стационар на 450 коек. В год в стационаре лечится в среднем 15 000 пациентов, выполняется около 10 000 оперативных вмешательств. Наблюдение за септическими пациентами проводилось как в соматических отделениях, так и ОАР общей емкостью 27 коек.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе (в период с января 2015 по июнь 2016 г.) анализировали результаты, получаемые при традиционной схеме лечения. С мая по июнь 2016 г. в МИС был внедрен модуль СППВР и проведено обучение врачебного персонала. На втором этапе исследования (в период с июля 2016 по декабрь 2017 г.) изучали результаты лечения сепсиса с использованием СППВР.

Поскольку данное исследование было частью программы по улучшению качества оказания медицинской помощи в стационаре и снижению летальности от сепсиса, оно было одобрено этическим комитетом ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Все выбранные данные пациентов были доступны только авторизованным медицинским сотрудникам и хранились с соблюдением всех протоколов безопасности.

В общей сложности в рамках работы ретроспективно проанализированы записи из ЭМК 37 997 пациентов, проходивших лечение в Клинике № 2 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2015 по 2017 г. Медицинскую документацию вели по принятой в центре схеме – все записи специалистов осуществлялись в ЭМК, которая является основным сервисом МИС qMS («СП.АРМ», Россия). В ЭМК автоматически загружались также данные лабораторных исследований, показатели мониторинга жизненно важных функций и режимов работы дыхательной аппаратуры, данные инструментальных исследований, после чего формировался экземпляр бумажной копии электронных записей. Модуль электронной СППВР был разработан авторами данной статьи совместно со специалистами компании «СП.АРМ» (Санкт-Петербург, Россия) и является функциональным сервисом МИС qMS. Система позволяет

оценивать анамнестические данные о предыдущих госпитализациях и/или инфекциях, сопутствующей патологии, перенесенных оперативных вмешательствах, назначенных препаратах, данные инструментальных исследований и лабораторные показатели, а также показатели систем мониторинга и дыхательной аппаратуры.

Таблица 1. Показатели, анализируемые системой поддержки принятия врачебных решений

№ п/п	Показатель	min	max
1.	Температура тела, °С	≤ 36	≥ 38,3
2.	Частота сердечных сокращений, в мин		≥ 90
3.	Артериальное давление среднее, мм рт. ст.	≤ 70	
4.	Частота дыханий, в мин		> 20
5.	Содержание кислорода в дыхательной смеси (FiO ₂)	30	100
6.	Число лейкоцитов в крови, × 10 ⁹ /л	≤ 4	≥ 12
7.	Число незрелых форм лейкоцитов, %		≥ 10
8.	Число тромбоцитов в крови, × 10 ⁹ /л	≤ 20	≥ 150
9.	Прокальцитонин, нг/мл	≤ 0,5	≥ 10
10.	Лактат крови, ммоль/л	≥ 1	
11.	Антитромбин III, %	≤ 83	
12.	D-димер, нг/мл		≥ 255
13.	Активированное парциальное тромбoplastиновое время, с	≤ 23	≥ 34
14.	C-реактивный белок, мг/л	≤ 6	
15.	Билирубин, мкмоль/л	≤ 20	≥ 204
16.	Креатинин, мкмоль/л	≤ 110	≥ 440
17.	Глюкоза крови, ммоль/л		> 7,7
18.	Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO ₂), мм рт. ст.	≤ 37	≥ 42
19.	Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO ₂), мм рт. ст.	≤ 32	
20.	Результаты бактериологического исследования мокроты	–	+
21.	Результаты бактериологического исследования мочи	–	+
22.	Результаты бактериологического исследования крови	–	+
23.	Оценка по Шкале комы Глазго, баллы	≤ 6	≥ 15
24.	Оценка по Шкале SOFA, баллы	≥ 2	
25.	Назначение вазопрессоров – норадреналин, мкг/кг/мин	≤ 0,1	> 0,1



С учетом критериев диагностики сепсиса, основывающихся на международных клинических рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (2012) [9], были определены пороговые значения показателей, при достижении которых МИС автоматически формировала контрольное сообщение о возможности развития у конкретного пациента сепсиса (табл. 1). Эти данные и легли в основу работы СППВР. Система также анализировала результаты выполненных пациенту бактериологических исследований биологических сред (кровь, моча, мокрота, отделяемое из раны и т.п.), рентгенологических исследований, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Алгоритм СППВР для диагностики сепсиса был построен с учетом коморбидных острых и хронических заболеваний и связанных с ними изменений параметров, которые могли бы привести к ошибкам в диагностике. Например, оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с приемом бета-блокаторов имела отличную от стандартной ситуации чувствительность в изменении параметра оповещения – при увеличении ЧСС на 20% и более от исходных цифр автоматически формировалось предупреждение на экране монитора для персонала.

Врач анестезиолог-реаниматолог (при условии, что пациент находился в ОАР) либо лечащий врач соматического отделения получали электронное уведомление о тревоге для всех положительных «сепсис-значений» на экран рабочего стола МИС qMS по защищенной внутрибольничной сети. Система сообщала важную информацию о пациенте, используя два типа предупреждений: 1) информационные подсказки (об изолированной тахикардии, изолированной гипертермии, лейкоцитозе и т.п.), 2) диагностические предупреждения о новых положительных тестах, признаках ухудшения показателей, описанных в заключении специалиста лучевой диагностики признаках отрицательной динамики. Второй тип оповещения система формировала с обязательным условием отметки о прочтении, в противном случае сообщение оставалось открытым на экране монитора. В дальнейшем, если в течение 60 минут система не фиксировала появления дневниковой записи данного специалиста либо назначения дополнительных лабораторных и/или инструментальных исследований, она повторно отправляла сообщение на рабочий стол специалиста, а также заведующего отделением.

Определение случаев сепсиса (установленный или предполагаемый очаг инфекционного процесса, приведший к развитию синдрома системной воспалительной реакции, положительный

прокальцитонинный тест), тяжелого сепсиса (наличие очага инфекционного процесса, системной воспалительной реакции и развитие полиорганной недостаточности), септического шока (вариант септической реакции, в основе которой лежат нарушения циркуляции, как проявление – сепсис в сочетании с необходимостью применения вазопрессоров) было основано на данных, указанных в международных рекомендациях и в проекте клинических рекомендаций по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга [9, 10]. У всех пациентов с выявленными инфекционными осложнениями тяжесть состояния по шкале SOFA констатирована более 4 баллов, что расценивалось как тяжелый сепсис.

Аналізу были подвержены случаи выявления сепсиса в целом, частота развития септического шока, а также летальность. Дополнительно учитывали применение методов экстракорпоральной детоксикации и гемодиализа. Оценивали количество дней нахождения пациента в стационаре и ОАР. Анализировали стоимость лечения пациента в стационаре в целом, среднюю стоимость 1 койко-дня, а также дополнительно стоимость 1 койко-дня с учетом применения экстракорпоральных методов. Расчет стоимости лечения пациентов осуществляли на основании счетов, выставляемых на оплату страховым компаниям в соответствии с генеральными тарифными соглашениями территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге [11].

Для статистической обработки использовали программу Statistica. Категорийные переменные анализировались в виде простой частоты, медианы и ошибки среднего ($Me \pm m$), показанных в таблицах. Сравнение между объемными показателями переменных проводили с помощью теста Манна – Уитни, оценка различий долевых показателей выполнялась с помощью теста Фишера. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В общей сложности было оценено 37 997 электронных медицинских историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении с января 2015 по декабрь 2017 г. После внедрения СППВР и оценки 19 205 ЭМК у 1406 (7,3%) пациентов регистрировали положительные «септические» показатели (более одного). Известно, что многие коморбидные заболевания изменяют клинические и лабораторные данные, тем самым вызывая ложноположительные предупреждения

СППВР, следовательно, однозначная оценка показателей не представляется возможной. Многообразие клинических проявлений сепсиса постоянно требует от клиницистов проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися генерализованной воспалительной реакцией. Диагноз сепсиса был установлен лишь у 2,8% из всех пациентов с положительными скрининг-тестами. После проведенного дополнительного обследования (как этап диагностики после получения первичного предупреждения от системы), исключения коморбидных заболеваний диагноз сепсиса был установлен 40 пациентам (табл. 2).

Внедрение СППВР в некоторых случаях позволило установить диагноз сепсиса еще при нахождении пациента в соматическом отделении и/или в отсутствие явных клинических признаков развития септического состояния. Можно говорить о наметившейся тенденции к закономерному положительному влиянию быстрого оповещения и сложных алгоритмов, используемых в МИС qMS, на более оперативное выявление сепсиса. Благодаря автоматическому и постоянному применению алгоритмов «сканирования» показателей, выполняемому СППВР, удалось свести к минимуму количество «ложных» срабатываний системы и «усталость» клиницистов от малоинформативных сообщений.

Базируясь на полученных клинических результатах, можно предположить, что использование СППВР в сочетании со своевременным обнаружением сепсиса способствовало более раннему выявлению септического состояния и, соответственно, более быстрому началу проведения эмпирической антибактериальной терапии

Таблица 2. Число исследуемых пациентов и пациентов с диагнозом «сепсис»

Показатель	До внедрения СППВР	После внедрения СППВР	Значение <i>p</i>
Число пациентов	18 792	19 205	–
Число случаев сепсиса	27	40	–
Доля случаев сепсиса, ‰	1,4	2,1	< 0,01

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

в условиях ОАР. В совокупности с интенсивной терапией, направленной на коррекцию функции органов и систем, это привело к снижению числа случаев развития септического шока и так называемой второй волны сепсиса. Септический шок развился у 26% пациентов в случае рутинной диагностики сепсиса и лишь у 7,5% пациентов после внедрения СППВР ($p < 0,05$) (рис. 1).

Летальный исход наступил у 21 пациента из всех случаев диагностированного септического состояния. При этом до внедрения СППВР летальность достигала 37%, а после внедрения СППВР снизилась до 27,5%, но различие не было статистически значимым ($p < 0,1$) (рис. 2).

Весомый вклад в снижение госпитальной летальности пациентов, поступающих в состоянии септического шока, вносит стратегия ранней целенаправленной терапии, в том числе антибактериальной, поскольку данная категория пациентов особенно нуждается в ранней гемодинамической поддержке и протекции нарушения витальных функций.

Что касается периода госпитализации, исследование показало: у пациентов с сепсисом пребывание в ОАР обычно довольно длительное

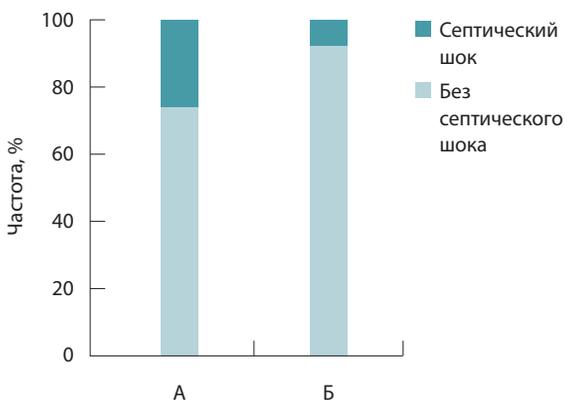


Рис. 1. Частота развития септического шока до (А) и после (Б) внедрения системы поддержки принятия врачебных решений

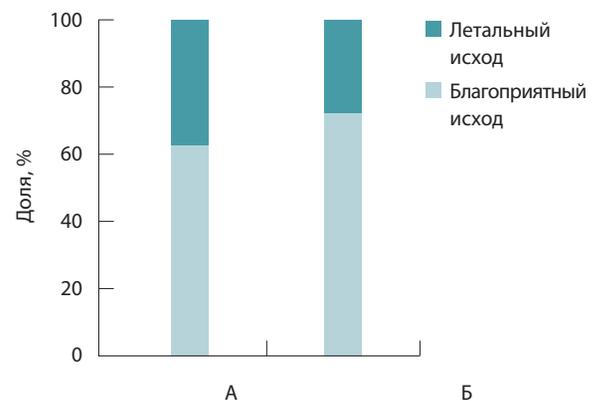


Рис. 2. Доля летальных исходов из числа установленных диагнозов сепсиса до (А) и после (Б) внедрения системы поддержки принятия врачебных решений



Таблица 3. Длительность пребывания пациентов в отделении анестезиологии и реанимации и стационаре в целом, койко-дни

Количество койко-дней (Me±m)	До внедрения СППВР	После внедрения СППВР	Значение <i>p</i>
Отделение анестезиологии и реанимации	20,8±2,9	17,9±1,9	> 0,05
Стационар	29,8±3,3	28,4±2,2	> 0,05

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

Таблица 4. Стоимость лечения, представленная к оплате по тарифам обязательного медицинского страхования

Стоимость, тыс. руб. (Me±m)	До внедрения СППВР	После внедрения СППВР	Значение <i>p</i>
Один койко-день в стационаре	31,9±3,3	26,8±3	> 0,05
Один эпизод госпитализации	776,8±98,6	675,2±77	> 0,05
Процедуры экстракорпоральной детоксикации (в среднем на 1 пациента)	537,2±125,7	381,7±103,1	> 0,05

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

и связано с развитием органной дисфункции и других нарушений, обусловленных течением заболевания. После внедрения СППВР отмечена тенденция к снижению длительности лечения пациентов в ОАР, проявившаяся в сокращении сроков пребывания с 21 до 18 суток за счет раннего начала антибактериальной терапии и возможности более быстрого перехода с эмпирической антибактериальной терапии на этиотропную. Данные о средней длительности пребывания пациентов с диагнозом сепсиса в ОАР и стационаре отражены в табл. 3.

Оценка стоимости нахождения пациентов в ОАР (по тарифам фонда обязательного медицинского страхования) наглядно демонстрирует, что даже в относительно короткий период нахождения пациента в ОАР затраты на лечение сепсиса довольно высоки. Это, вероятнее всего, сопряжено с высокой стоимостью антибактериальных препаратов, необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, селективной гемосорбции либо гемодиализации, диализа и других процедур, связанных с лечением дисфункции органов.

Оценка средней стоимости 1 койко-дня в стационаре и совокупной стоимости всего эпизода

лечения сепсиса оказалась затруднительной с точки зрения достоверности статистики (среднего и ошибки среднего значений), поскольку выборка пациентов была мала (67 наблюдений), а стоимость каждого конкретного эпизода варьировала от 90 тыс. до 2 млн рублей. Полученные данные по стоимости лечения, представленной к оплате по тарифам фонда обязательного медицинского страхования, приведены в табл. 4.

По данным статистики, в период до внедрения СППВР 12 пациентам проводилось лечение эфферентными методами, повлекшее за собой расходы на сумму 6446,3 тыс. руб., средняя стоимость применения методик для одного пациента за эпизод лечения в стационаре составила 537,2±125,7 тыс. руб.

Достаточно высокие затраты на одного пациента объяснялись тем, что в основном применялись селективная сорбция липополисахарида и гемодиализация, сами по себе весьма дорогостоящие методы лечения. После внедрения СППВР проведение сорбционных методик было необходимо уже 16 пациентам, и расходы на процедуры составили 6353 тыс. руб. При этом средняя стоимость применения эфферентных методов лечения на одного пациента оказалась значительно ниже – 381,7±103,1 тыс. руб. Таким образом, применение СППВР позволило добиться снижения стоимости лечения сепсиса на 13% и эфферентных методов лечения – на 29%, однако различия не были статистически значимыми.

Наиболее важным результатом исследования считаем то, что внедрение в ежедневную практику СППВР при диагностике сепсиса привело к стандартизованному подходу к «сепсис-скринингу» и раннему выявлению сепсиса, а это позволило своевременно начать проведение антибактериальной и интенсивной терапии. Особое значение работа с ЭМК пациента и применение СППВР имеет для диагностики сепсиса в соматических изменениях, так как в отличие от реанимационного отделения пациент не находится под постоянным мониторингом наблюдением. При появлении изменений, свидетельствующих о дисфункции органов и систем, при присоединении инфекционной составляющей и признаков системной воспалительной реакции, как правило, медицинский персонал ОАР имеет большую настороженность в отношении возможности развития у пациента сепсиса.

Значительное уменьшение количества случаев развития септического шока было следствием быстрой диагностики и начала проведения



специфической этиотропной терапии, как результат – снижение летальности практически в полтора раза.

Выводы

Использование информационных технологий следует рассматривать как один из инструментов повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными осложнениями, прежде всего за счет СППВР.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

В.И. Горбань – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; М.Ю. Бахтин – концепция и дизайн

Внедрение СППВР способствует более раннему выявлению генерализованных инфекционных воспалительных реакций, особенно у пациентов в палатных отделениях.

Выявлены предпосылки для более рационального использования ресурсов здравоохранения, преимущественно благодаря ранней целенаправленной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, однако необходимы дополнительные исследования. ☺

исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обсуждение и редактирование текста; А.В. Щеголев и Ю.В. Лобанова – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, обсуждение результатов исследования и текста статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор. Вестник Росздравнадзора. 2016;(2):6–15.
2. Гусев АВ, Зарубина ТВ. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. Врач и информационные технологии. 2017;(2):60–72.
3. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014;312(1):90–2. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303–10.
5. Савельев ВС, Гельфанд БР, ред. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. 3-е изд. М.: МИА; 2013. 360 с.
6. Manaktala S, Claypool SR. Evaluating the impact of a computerized surveillance algorithm and decision support system on sepsis mortality. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(1):88–95. doi: 10.1093/jamia/ocw056.
7. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. Crit Care Med. 1999;27(9):1760–7.
8. Edbrooke D, Hibbert C, Ridley S, Long T, Dickie H. The development of a method for comparative costing of individual intensive care units. The Intensive Care Working Group on Costing. Anaesthesia. 1999;54(2):110–20. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00650.x.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubinfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга [Интернет]. Доступно на: https://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf.
11. Генеральные тарифные соглашения на 2015, 2016, 2017 годы Территориального фонда обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга [Интернет]. Доступно на: <https://spboms.ru/page/docs>.

References

1. Ludupova EY. Medical errors. Literature review. Vestnik Roszdravnadzora. 2016;(2):6–15. Russian.
2. Gusev AV, Zarubina TV. Clinical Decisions Support in medical information systems of a medical organization. Information technologies for the Physician. 2017;(2):60–72. Russian.
3. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014;312(1):90–2. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303–10.
5. Savel'ev VS, Gelfand BR, editors. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Practical Guide. 3rd edition. Moscow: MIA; 2013. 360 p. Russian.
6. Manaktala S, Claypool SR. Evaluating the impact of a computerized surveillance algorithm and decision support system on sepsis mortality. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(1):88–95. doi: 10.1093/jamia/ocw056.
7. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, Smith S, Bright NM, Quinn JM. The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. Crit Care Med. 1999;27(9):1760–7.
8. Edbrooke D, Hibbert C, Ridley S, Long T, Dickie H. The development of a method for comparative costing of individual intensive care units. The Intensive Care Working Group on Costing. Anaesthesia. 1999;54(2):110–20. doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00650.x.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL,



Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: in-

ternational guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
10. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of severe sepsis and septic shock in medical units of St. Petersburg [In-

ternet]. Russian. Available from: https://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf.

11. General Agreements on Tariffs: 2015, 2016, 2017 years. Territorial Mandatory Health Insurance Fund of St. Petersburg. Russian. Available from: <https://spboms.ru/page/docs>.

The clinical decision support system for sepsis as an important part of the medical and economic component of a hospital

V.I. Gorban¹ • M.Yu. Bakhtin¹ • A.V. Shchegolev² • Yu.V. Lobanova¹

Aim: To evaluate an impact of a clinical decision support system (CDSS) in the clinical practice of a hospital on the quality and costs of treatment of patients with severe sepsis and septic shock.

Materials and methods: We performed a retrospective analysis of the database in the medical information system qMS (SP.ARM, Russia, St. Petersburg) from 2015 to 2017 on 37,997 patients. In the first study period from January 2015 to June 2016, we analyzed the results of the conventional treatment regimen. From May to June 2016, the CDSS module was implemented into the qMS and the personnel was trained correspondingly. The data collected during the second study period mirrored the results of sepsis treatment with the use of CDSS. We assessed the average number of in-hospital days, duration of stay in the intensive care unit, number of septic shock cases, mortality, and treatment costs. **Results:** The diagnosis of sepsis was confirmed in 67 patients: in 1.4‰ (27/18,792) before the CDSS was implemented versus 2.1‰ (40/19,205) after the CDSS implementation ($p < 0.01$). It was found that the use of CDSS integrated into the hospital medical information system reduced the number of cases of septic shock development ($p < 0.05$). Lethality decreased by 10%. The sepsis-associated mortality showed a non-significant trend to decrease by 10% ($p < 0.1$). The implementation of the CDSS

incorporated into the qMS helped to reduce the number of septic shock cases from 26% (7/27) to 7.5% (3/40) ($p < 0.05$). There was also a trend towards reduced duration of stay in intensive care unit, as well as towards decreased costs of sepsis treatment by 13% and efferent (extra-corporeal) treatments by 29%; however, the differences were not significant. **Conclusion:** The CDSS implementation for electronic monitoring of the patient's condition and changes in his/hers parameters allowed for an earlier diagnosis of sepsis. We identified some prerequisites for more rational utilization of medical resources, mainly due to early, targeted treatment of patients with severe sepsis and septic shock; however, additional studies are necessary.

Key words: medical information system, clinical decision support system, sepsis, diagnostics, medical documentation, electronic medical records

For citation: Gorban¹ VI, Bakhtin MYu, Shchegolev AV, Lobanova YuV. The clinical decision support system for sepsis as an important part of the medical and economic component of a hospital. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(3):204–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-010.

Received 22 November 2018; accepted 27 December 2018; published 7 March 2019

Vera I. Gorban¹ – MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation (neurologic disorders and injuries)¹

✉ 54 Optikov ul., Saint Petersburg, 197345, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 795 64 99. E-mail: ms.gorban@inbox.ru

Mikhail Yu. Bakhtin – MD, PhD, Chief Medical Information Officer¹

Aleksei V. Shchegolev – MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation²

Yulia V. Lobanova – MD, PhD, Assistant Director of Patient Care¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

V.I. Gorban¹ – performed data collection and analysed the data, took the lead in writing the manuscript; M.Yu. Bakhtin¹ – proposed the study concept and design, performed the statistical analysis and data interpretation, interpretation of the results obtained, their discussion and writing of the manuscript; A.V. Shchegolev and Yu.V. Lobanova – were involved in the discussion of the study design, interpretation of the results obtained, their discussion, and worked on the manuscript. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Оригинальная статья

О возможности повышения информативности диагностики необратимой легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца

Борцова М.А.¹ • Баутин А.Е.¹ • Яковлев А.С.¹ • Федотов П.А.¹ • Сазонова Ю.В.¹ • Маричев А.О.¹ • Ташханов Д.М.¹ • Сухова И.В.¹ • Визер Р.В.¹ • Моисеева О.М.¹ • Ситникова М.Ю.¹ • Гордеев М.Л.¹

Борцова Мария Александровна – заведующая кардиологическим отделением № 8¹

Баутин Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; Researcher ID: A-4795-2017
✉ 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 753 91 10. E-mail: abautin@mail.ru

Яковлев Андрей Сергеевич – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 1, лечебно-реабилитационный комплекс¹

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности¹

Сазонова Юлия Вячеславовна – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории торакальной хирургии, врач-кардиолог кардиологического отделения № 8¹

Маричев Александр Олегович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 7, главный клинический комплекс¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>

Ташханов Дмитрий Маратович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 2, главный клинический комплекс¹

Сухова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории клинической ангиологии¹

Визер Рината Вячеславовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 1, главный клинический комплекс¹

Моисеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, заместитель директора института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хронической сердечной недостаточности¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Гордеев Михаил Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней¹

Актуальность. Необратимая легочная гипертензия (ЛГ) у кандидатов на трансплантацию сердца – фактор риска развития правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде и ранней летальности. Пациентов с необратимой ЛГ не включают в лист ожидания трансплантации сердца. Таким образом, корректность оценки состояния малого круга кровообращения до операции влияет не только на тактику лечения, но и на прогноз. **Цель** – снизить риск ошибочного невключения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца путем сокращения числа ложноотрицательных результатов тестов на обратимость ЛГ. **Материал и методы.** В ретроспективное когортное описательное одноцентровое исследование включили 14 кандидатов на трансплантацию сердца, у которых при катетеризации легочной артерии (ЛА) и выполнении теста на обратимость ЛГ была обнаружена необратимая ЛГ с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС), превышающим 3,5 ед. Вуда. Первоначально этим пациентам было отказано во включении в лист ожидания трансплантации сердца. Катетеризацию ЛА выполняли в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с применением катетера Swan-Ganz и метода препульмональной термодилуции. Для выполнения теста на обратимость ЛГ применяли ингаляцию илопроста (у 12 человек) или оксида азота (у 2). В дальнейшем всем больным была назначена инфузия левосимендана в дозе 12,5 мг со скоростью 0,05–0,2 мкг/кг/мин, через 72 часа после которой провели повторную катетеризацию ЛА и тесты на обратимость ЛГ. По их результатам 13 пациентов были включены в лист ожидания. Трансплантация сердца была выполнена 8 реципиентам, в послеоперационном периоде оценивали гемодинамические данные и показатели клинического течения. Данные представлены как медиана [25-й; 75-й процентиля]. **Результаты.** После инфузии левосимендана

отмечено снижение среднего давления в ЛА с 45 [36; 47] до 29,5 [23; 37] мм рт. ст. ($p < 0,01$), ЛСС уменьшилось с 6,9 [4,9; 8,9] до 3,6 [2,9; 5,9] ед. Вуда ($p < 0,01$). У 7 пациентов ЛСС снизилось до показателя менее 3,5 ед. Вуда, остальным больным был выполнен повторный тест на обратимость ЛГ. В итоге 13 из 14 пациентов продемонстрировали обратимый характер ЛГ и были включены в лист ожидания трансплантации сердца. На момент подготовки публикации трансплантация сердца была выполнена 8 пациентам. ЛСС через 6 ч после трансплантации сердца составило 2,2 [2; 3,1] ед. Вуда, случаев необратимой ЛГ и правожелудочковой недостаточности отмечено не было. Единственный летальный исход был связан с развитием геморрагического инсульта на 6-е сутки после операции. Чувствительность дооперационной диагностики обратимости ЛГ при назначении левосимендана составила 87,5%. **Заключение.** Инфузия левосимендана может повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, легочная гипертензия, катетеризация легочной артерии, тест на обратимость легочной гипертензии, левосимендан

Для цитирования: Борцова МА, Баутин АЕ, Яковлев АС, Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Маричев АО, Ташханов ДМ, Сухова ИВ, Визер РВ, Моисеева ОМ, Ситникова МЮ, Гордеев МЛ. О возможности повышения информативности диагностики необратимой легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):212–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-030.

Поступила 06.12.2018; принята к публикации 18.03.2019; опубликована 10.07.2019

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация



Успешная реализация программы трансплантации сердца в кардиохирургических центрах демонстрирует высокий уровень хирургических технологий, методов искусственного кровообращения, анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии. Вместе с тем стоит подчеркнуть, что эффективное оперативное лечение становится закономерным итогом длительной работы по отбору реципиентов, дальнейшей настойчивой консервативной терапии и предоперационной подготовки. При этом важнейшей задачей дооперационного периода представляется оценка факторов риска развития осложнений и определение противопоказаний к выполнению трансплантации сердца [1].

Одной из наиболее актуальных проблем раннего послеоперационного периода этих вмешательств остается острая правожелудочковая недостаточность, возникающая после 6% трансплантаций сердца и ассоциированная с 19% ранних летальных исходов [2, 3]. Это осложнение вызвано перегрузкой правого желудочка донорского сердца высоким сопротивлением сосудов легких реципиента, поэтому состояние малого круга считается критическим фактором при решении вопроса о возможности выполнения трансплантации сердца [1, 4].

Повышение давления в малом круге кровообращения, характерное для кандидатов на трансплантацию сердца, относится ко 2-му типу легочной гипертензии (ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца) [5]. Увеличение конечно-диастолического давления при систолической дисфункции левого желудочка закономерно сопровождается левопредсердной и легочной венозной гипертензией. Изначально возникшая как пассивная и посткапиллярная, эта ЛГ индуцирует дисфункцию эндотелия артериального русла малого круга, что постепенно приводит к появлению активного вазоспастического прекапиллярного компонента, а с течением времени и к развитию морфологических изменений, которые делают ЛГ необратимой [6]. Выполнение трансплантации сердца на этой далеко зашедшей стадии сопровождается развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности [2, 3, 7].

В руководстве Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) по критериям отбора кандидатов на трансплантацию (2016) катетеризация правых камер сердца рекомендуется всем потенциальным реципиентам (класс рекомендаций IC) [1]. Цель проводимого исследования – обнаружение повышенного легочного

сосудистого сопротивления (ЛСС). В случае выявления признаков активной прекапиллярной ЛГ для определения ее фиксированного характера рекомендуется проведение теста на обратимость ЛГ (класс рекомендаций IC).

Необходимо отметить, что методика теста на обратимость ЛГ у кандидатов на трансплантацию сердца не регламентирована в международных и национальных клинических рекомендациях [1, 8]. Ввиду этого обстоятельства в кардиохирургических центрах индивидуально выбирают методики проведения этих тестов, в качестве вазодилаторов применяют оксид азота (NO), внутривенные и ингаляционные формы простаноидов, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа [1, 9, 10].

Отрицательные результаты тестов на обратимость ЛГ свидетельствуют о высоком риске развития правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде трансплантации сердца, что служит поводом для отказа от включения пациента в лист ожидания и означает продолжение консервативной терапии, менее эффективной, чем оперативное лечение. Таким образом, от способности теста выявить обратимый характер ЛГ зависит не только тактика лечения, но и прогноз для пациента. В этой связи исследования, направленные на повышение эффективности дооперационной оценки состояния малого круга кровообращения у кандидатов на трансплантацию сердца, остаются крайне актуальными.

Цель настоящего исследования – снизить риск ошибочного невключения пациентов в лист ожидания трансплантации сердца путем сокращения числа ложноотрицательных результатов тестов на обратимость ЛГ. Гипотеза исследования – предварительная инфузия левосимендана позволяет повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ у кандидатов на трансплантацию сердца.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное описательное одноцентровое исследование. Протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протокол № 06-16 от 17 мая 2016 г.). Мы определили следующие критерии включения: 1) пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III или IV функционального класса (ФК) по NYHA, рассматриваемые для включения в лист ожидания трансплантации сердца; 2) возраст более 18 лет; 3) ЛСС, превышающее 3,5 ед. Вуда после выполнения теста на обратимость ЛГ с использованием ингаляции NO или илопроста; 4) наличие показаний для инфузии левосимендана; 5) выполненная



после инфузии левосимендана повторная катетеризация легочной артерии (ЛА) с проведенным при необходимости тестом на обратимость ЛГ. Критерии невключения: 1) наличие абсолютных противопоказаний для катетеризации ЛА; 2) наличие противопоказаний для применения левосимендана.

В соответствии с указанными выше критериями в исследование были включены 14 кандидатов на трансплантацию сердца (2 женщины и 12 мужчин). Медиана возраста реципиентов составила 49,5 [29; 58] года. Причиной ХСН III–IV ФК была ишемическая (у 12 человек) или некоронарогенная (у 2) дилатационная кардиомиопатия. Медиана фракции выброса левого желудочка составляла 21 [18; 26]%. В 11 случаях (78,6%) пациенты нуждались в инфузии допамина ($n=4$) или добутамина ($n=7$) в дозах от 2,5 до 7 мкг/кг/мин.

Перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца в соответствии с утвержденным в нашем учреждении внутренним протоколом, разработанным на основе международных клинических рекомендаций [1], всем пациентам была проведена катетеризация ЛА. Показанием для выполнения теста на обратимость была ЛГ (уровень среднего давления в легочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст.) с ЛСС более 3,5 ед. Вуда. Процедуры катетеризации ЛА и теста на обратимость ЛГ проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при сохраненном сознании и спонтанном дыхании атмосферным воздухом, седативные препараты и анальгетики не применялись. Последовательно выполняли катетеризацию правой лучевой артерии для инвазивного мониторинга артериального давления (АД) и забора проб крови и правой внутренней яремной вены для установки катетера Swan-Ganz. Мониторное наблюдение, манометрия и расчет показателей центральной гемодинамики осуществляли с помощью системы Datex Ohmeda S/5 (“GE Healthcare”, США). Для измерения сердечного выброса использовали метод препульмональной термодилуции, при наличии у пациентов недостаточности трикуспидального клапана более II ст. применяли метод Фика.

Поскольку у всех включенных в исследование пациентов ЛСС было выше 3,5 ед. Вуда, в соответствии с международными рекомендациями [1] и внутренним протоколом во всех случаях был выполнен тест на обратимость ЛГ с применением вазодилататоров малого круга кровообращения. Для выполнения теста на обратимость ЛГ у 12 пациентов применили ингаляцию 20 мкг илопропта (препарат Вентавис, “Bayer”). Использовали

ультразвуковой ингалятор Omron NE-U22-E (“Omron”, Япония) или Aerogen Solo (“Aerogen”, Ирландия), показатели гемодинамики оценивали через 15 мин после окончания ингаляции илопропта. У 2 пациентов для теста на обратимость ЛГ использовали NO. В этих случаях, руководствуясь внутренним протоколом, отказались от ингаляции илопропта вследствие наличия у пациентов артериальной гипотонии с уровнем систолического АД менее 95 мм рт. ст. Проводили 20-минутную ингаляцию NO через герметичную лицевую маску с концентрацией в дыхательной смеси 80 ppm. NO подавали в дыхательный контур аппарата Dräger Savina (“Dräger”, Германия) с помощью установки NOxBOX (“Bedfont”, Великобритания), во время ингаляции сохранялось спонтанное дыхание с FiO_2 0,21, положительное давление в контуре не использовали. На фоне продолжения ингаляции повторно измеряли показатели гемодинамики. Во всех 14 случаях тест на обратимость ЛГ был отрицательным, после ингаляции илопропта или NO легочное сосудистое сопротивление превышало 3,5 ед. Вуда. Это не позволяло включить пациентов в лист ожидания трансплантации сердца ввиду высокого риска развития в послеоперационном периоде тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности.

У всех включенных в исследование пациентов были показания для назначения левосимендана в соответствии с инструкцией по применению этого препарата. Инфузию начинали после выполнения теста на обратимость ЛГ, проводили ее в условиях ОРИТ под контролем инвазивного мониторинга гемодинамики. Принимая во внимание состояние пациентов, возможность снижения АД и развития тахикардий, мы не назначали нагрузочной дозы. Все пациенты получили 12,5 мг левосимендана, скорость введения варьировала в диапазоне 0,05–0,2 мкг/кг/мин в зависимости от влияния на АД.

Через 72 часа после окончания инфузии левосимендана выполняли повторную катетеризацию ЛА с измерением показателей гемодинамики и расчетом ЛСС по описанной выше методике. В тех случаях, когда ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, проводили повторный тест на обратимость ЛГ с ингаляцией илопропта. В соответствии с международными рекомендациями [1] и внутренним протоколом в лист ожидания трансплантации сердца включали пациентов с ЛСС, не превышающим 3,5 ед. Вуда, а также больных, у которых ЛСС снизилось менее 3,5 ед. Вуда при ингаляции илопропта (положительный результат теста на обратимость ЛГ).



На момент обработки материалов настоящего исследования ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике была выполнена 8 из 14 пациентов. Вмешательства проводили в условиях общей комбинированной анестезии на основе севофлурана. Искусственное кровообращение осуществляли с применением аппарата Stockert S III–V (“Sorin Group”, Германия) в нормотермическом режиме с поддержанием центральной температуры $36,0 \pm 0,5$ °С. Объемная скорость перфузии составляла 2,4–2,6 л/мин/м². Для консервации донорского сердца и последующей кардиоплегии использовали раствор Кустодиол. После завершения операции оценка показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения проводилась с помощью катетера Swan-Ganz на основе манометрии и препульмональной термодилуции. Измерения выполнялись каждые 4 часа. В работе в качестве послеоперационных указаны данные, полученные через 6 часов после поступления пациента в ОРИТ. Общая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Для оценки результатов назначения вазодилататоров и левосимендана использовали непараметрический критерий Уилкоксона для связанных выборок, в случае сравнения несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. При множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Учитывая малое число наблюдений и отличный от нормального характер распределения, данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентиль]. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

Результаты

Данные, полученные при исходной катетеризации легочной артерии и тесте на обратимость легочной гипертензии

Были подтверждены тяжелые нарушения производительности сердца и формирование у пациентов ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом (табл. 1). Во всех наблюдениях ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, что требовало проведения теста на обратимость ЛГ с ингаляцией вазодилатора малого круга.

Как следует из данных табл. 1, на фоне введения вазодилаторов было отмечено значимое снижение сопротивления малого круга кровообращения и давления в ЛА. Однако при этом ЛСС у всех пациентов превышало 3,5 ед. Вуда, что было расценено как отрицательный результат теста на обратимость ЛГ. Согласно международным клиническим рекомендациям [1], у этих больных



Рис. 1. Схема дизайна исследования

был высокий риск развития послеоперационной правожелудочковой недостаточности, что не позволяло включить их в лист ожидания трансплантации сердца.

Данные, полученные при катетеризации легочной артерии, выполненной после назначения левосимендана

Выполненная через 72 часа после инфузии левосимендана повторная катетеризация ЛА выявила

Таблица 1. Данные, полученные при исходной катетеризации легочной артерии и при катетеризации после назначения левосимендана, $n = 14$

Показатель	Исходная катетеризация ЛА		Катетеризация ЛА после назначения левосимендана
	до назначения вазодилатора	после назначения вазодилатора	
ДЛАСр, мм рт. ст.	45 [36; 47]	42,5 [35; 47]	29,5 [23; 37] ^{†,‡}
ДЗЛА, мм рт. ст.	22 [17; 25]	21,5 [16; 24]	14 [9; 17] ^{†,‡}
ЛСС, ед. Вуда	6,9 [4,9; 8,9]	5,9 [4,1; 7,2] [*]	3,6 [2,9; 5,9] ^{†,‡}
ЦВД, мм рт. ст.	6 [4; 8]	5 [2; 7] [*]	0,5 [0; 2] ^{†,‡}
СИ, л/м ²	1,69 [1,6; 1,89]	1,77 [1,65; 2,18] [*]	2,03 [2; 2,35] [*]
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	1967 [1775; 2158]	1631 [1524; 1851] [*]	1387 [1349; 1468] ^{†,‡}
АДср, мм рт. ст.	79 [70; 86]	72 [64; 80]	72 [67; 78]

АДср – среднее артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии, ЛА – легочная артерия, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, ЦВД – центральное венозное давление

^{*} $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными до назначения вазодилатора

[†] $p < 0,01$ при сравнении с исходными данными до назначения вазодилатора

[‡] $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными после назначения вазодилатора

снижение сопротивления сосудов малого круга и ДЛА. Обращало на себя внимание, что различия были статистически значимыми при сравнении не только с исходными показателями, но и с данными, полученными после назначения илопроста или NO (см. табл. 1). Только у половины пациентов ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда, что требовало выполнения повторного теста на обратимость ЛГ (рис. 2). После ингаляции илопроста отмечено значимое снижение сопротивления малого круга и ДЛА (табл. 2), при этом у 6 пациентов тест на обратимость оказался положительным (см. рис. 2). Таким образом, после инфузии левосимендана и выполнения повторного теста на обратимость ЛГ лишь у 1 из 14 пациентов, включенных в исследование, ЛСС превышало 3,5 ед. Вуда. Тринадцать пациентов, у которых ЛГ по результатам исходной катетеризации ЛА и теста на обратимость считалась необратимой, после инфузии левосимендана продемонстрировали снижение сопротивления малого круга менее 3,5 ед. Вуда.

Изменения в клинической тактике, последовавшие после назначения левосимендана

При использовании традиционной методики оценки состояния малого круга (катетеризация ЛА и тест на обратимость ЛГ с ингаляцией NO или илопроста) у всех пациентов ЛГ была расценена как необратимая. Именно поэтому, следуя современным рекомендациям [1], первоначально мы не включили этих больных в лист ожидания трансплантации сердца и выбрали консервативную тактику. Однако достигнутое на фоне инфузии левосимендана выраженное снижение сосудистого сопротивления малого круга позволило пересмотреть тактику и, в соответствии с современными международными рекомендациями [1], включить в лист ожидания трансплантации сердца 13 из 14 пациентов.

Впоследствии 2 пациента были выведены из листа ожидания по причине обнаружения у одного из них злокачественного новообразования (меланомы), а у второго – выраженного ухудшения течения сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Один пациент скончался от фатальной декомпенсации ХСН. Три пациента на момент подготовки публикации продолжают ожидать донорские органы. Всего трансплантация сердца была выполнена 7 реципиентам из 13 включенных в лист ожидания. Кроме того, пересадку сердца провели пациенту, которому после инфузии левосимендана было отказано от включения в лист ожидания ввиду сохраняющегося высокого ЛСС (4,9 ед. Вуда после ингаляции илопроста).

Таблица 2. Данные, полученные при катетеризации легочной артерии после назначения левосимендана в подгруппе пациентов, которым потребовалось выполнение теста на обратимость легочной гипертензии, n = 7

Показатель	До назначения вазодилатора	После назначения вазодилатора
ДЛАСр, мм рт. ст.	37 [29; 42]	25 [22; 36]*
ДЗЛА, мм рт. ст.	13 [8; 16]	12 [8; 19]
ЛСС, ед. Вуда	5,9 [4,4; 8]	3,2 [2,2; 3,3]*
ЦВД, мм рт. ст.	1 [0; 3]	1 [-1; 3]
СИ, л/м ²	2 [1,9; 2,1]	2,3 [2,2; 2,7]*
ОПСС, дин × с × см ⁵	1428 [1357; 1495]	1153 [1038; 1378]*
АДср, мм рт. ст.	75 [68; 84]	71,5 [63; 76]

АДср – среднее артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, ЦВД – центральное венозное давление

*p < 0,05 при сравнении с данными до назначения вазодилатора

При плановой повторной катетеризации ЛА через 3 месяца (уже третьей у этого больного) и выполнении теста на обратимость ЛГ было обнаружено снижение ЛСС до 4,2 ед. Вуда. Это позволило включить пациента в лист ожидания, учитывая при этом высокий риск развития правожелудочковой недостаточности. В итоге пересадка сердца была проведена 8 из 14 пациентов, включенных в настоящее исследование (рис. 3).

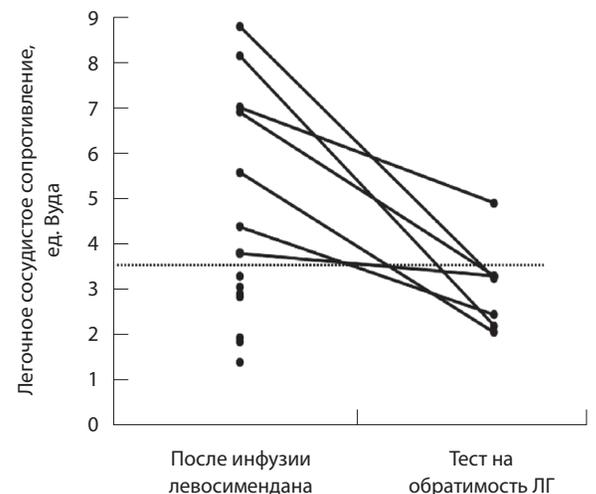


Рис. 2. Легочное сосудистое сопротивление после инфузии левосимендана у 7 пациентов не превышало 3,5 ед. Вуда, остальным больным потребовалось выполнение теста на обратимость легочной гипертензии (ЛГ)



Рис. 3. Основные этапы клинического течения трансплантации сердца у пациентов, включенных в исследование

Основные результаты выполненных операций ортотопической трансплантации сердца

Бесспорно то, что именно показатели гемодинамики и клинического течения в послеоперационном периоде трансплантации сердца имели ключевое значение для определения эффективности и безопасности исследуемой методики оценки состояния малого круга реципиентов. По нашему мнению, данные об ЛСС и ДЛА в послеоперационном периоде были критерием правильности оценки обратимости ЛГ у реципиентов,

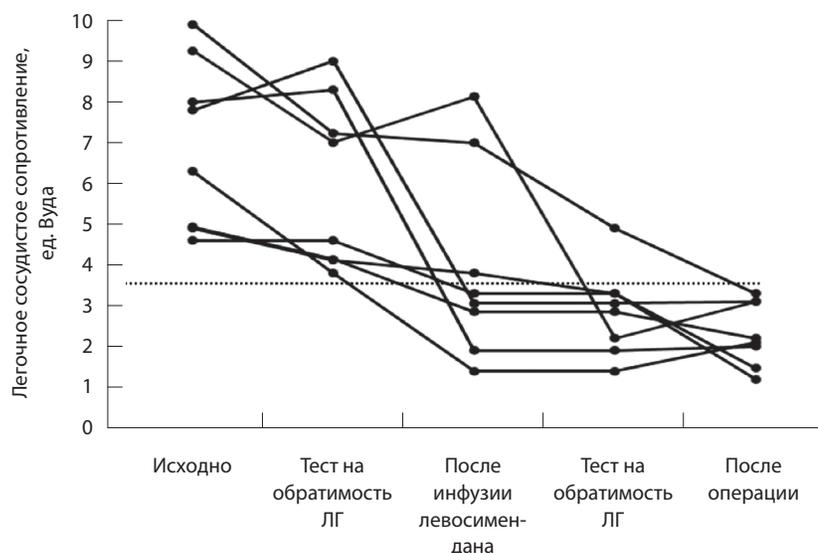


Рис. 4. Легочное сосудистое сопротивление на этапах лечения пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца, $n = 8$; ЛГ – легочная гипертензия

а отсутствие правожелудочковой недостаточности после трансплантации сердца – критерием принятия правильного решения о включении пациентов в лист ожидания.

Медиана ЛСС через 6 ч после трансплантации составила 2,2 [2; 3,1] ед. Вуда, что было значительно меньше 5,6 [4,9; 8,5] ед. Вуда, измеренных у этих больных до включения в лист ожидания ($p < 0,001$), и свидетельствует о правильной оценке обратимого характера ЛГ у реципиентов. На рис. 4 показаны индивидуальные данные ЛСС у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Обращает на себя внимание то, что ни у одного из них после операции ЛСС не превышало 3,5 ед. Вуда.

Представленные в табл. 3 данные демонстрируют достаточно длительные сроки респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ у перенесших трансплантацию сердца реципиентов. Эти показатели значимо превосходили таковые в общей выборке кардиохирургических пациентов НМИЦ им. В.А. Алмазова (продолжительность респираторной поддержки 10 [5,5; 17] ч, пребывания в ОРИТ – 22 [19; 44] ч). Однако, имея в виду исходное состояние пациентов (тяжелая ХСН с необходимостью инотропной поддержки, выраженная ЛГ), продленные сроки респираторной поддержки и лечения в ОРИТ представляются вполне закономерными. Для подтверждения эффективности и безопасности исследуемого метода предоперационной оценки состояния малого круга крайне важен тот факт, что после трансплантации сердца в изученной группе пациентов не было случаев выраженной правожелудочковой дисфункции. Это говорило об отсутствии перегрузки правого желудочка донорского сердца чрезмерной постнагрузкой и о правильном определении обратимого характера ЛГ до операции. Единственный летальный исход был связан с геморрагическим инсультом на 6-е сутки после операции.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что при первоначально выполненных тестах на обратимость ЛГ медиана снижения ЛСС составила только 16 [0; 24,2]%, без случаев падения менее 3,5 ед. Вуда. Вместе с тем назначение левосимендана снизило ЛСС на 29 [19; 61]%, при этом у 7 пациентов показатель был менее 3,5 ед. Вуда. Эти данные позволяют нам утверждать, что при применении у кандидатов на трансплантацию сердца вазодилатирующие свойства левосимендана более выражены, чем у илопроста или NO. Возможно,

**Таблица 3.** Показатели клинического течения послеоперационного периода трансплантации сердца, n = 8

Показатель	Значение
Период от введения левосимендана до трансплантации, мес.	2 [2; 3,5]
Продолжительность респираторной поддержки, ч	24,5 [18; 38]
Продолжительность пребывания в ОРИТ, сут.	8,5 [6; 11]
Случаи выраженной дисфункции правого желудочка*	0
Летальность, n (%)	1 (12,5)

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

* Клинические случаи с необходимостью инфузии эпинефрина в дозе более 0,1 мкг/кг/мин и/или использования устройств вспомогательного кровообращения

это объясняется наличием у левосимендана двух механизмов снижения сопротивления малого круга – прямым вазодилатирующим эффектом, а также увеличением диаметра сосудов легких, опосредованным ростом минутного объема кровообращения и транспульмонального кровотока.

Прямой вазодилатирующий эффект левосимендана на сосуды малого круга индуцирован открытием АТФ-зависимых калиевых каналов и снижением активности фосфодиэстеразы III типа в гладких мышцах стенки сосудов легких [11], что подтверждено в клинических исследованиях [12, 13]. Второй механизм снижения сопротивления связан с тем, что эластичное сосудистое русло малого круга, в отличие от большого, может увеличивать поперечное сечение в ответ на рост объемной скорости кровотока, как это было продемонстрировано в экспериментальных и клинических работах [14–16]. В нашем исследовании медиана прироста сердечного индекса на фоне введения левосимендана составила 29,5 [21,7; 57,8]%, что, вероятно, играло роль дополнительного механизма снижения сопротивления малого круга.

Поскольку в исследовании использовали два метода диагностики обратимости ЛГ (традиционный с применением илопроста или NO и метод с предварительной инфузией левосимендана), закономерно вставал вопрос о критерии истинной обратимости ЛГ. Благодаря выполненным трансплантациям сердца мы смогли принять за этот показатель снижение ЛСС менее 3,5 ед. Вуда через 6 ч после операции. Среди 8 пациентов, которым была проведена операция, данный критерий был достигнут во всех случаях. У 7 из этих пациентов после инфузии левосимендана ЛГ была расценена как обратимая (истинно положительный результат теста), у 1 больного ЛСС

составило 4,9 ед. Вуда, гипертензию расценили как необратимую (ложноотрицательный результат). Таким образом, чувствительность оценки обратимости ЛГ после инфузии левосимендана составила 87,5%. Оценка специфичности оказалась невозможной, так как вследствие малого объема выборки в исследуемой послеоперационной группе не было случаев истинной необратимой ЛГ (ЛСС более 3,5 ед. Вуда после трансплантации сердца).

Проведенное пилотное исследование позволяет сделать еще одно осторожное предположение. Принимая во внимание отсутствие случаев необратимой ЛГ у пациентов, получивших инфузию левосимендана после того, как традиционные тесты на обратимость оказались отрицательными, а также учитывая комплексное влияние этого препарата на снижение ЛСС, можно думать об использовании данного подхода как метода подготовки малого круга реципиентов к трансплантации сердца. Конечно, это предположение требует продолжения исследования с набором значительной выборки пациентов.

Ограничения исследования

Серьезным ограничением выполненного пилотного исследования является незначительный объем выборки реципиентов с высоким ЛСС, получивших левосимендан. Не менее важным ограничением надо считать пока еще малое число трансплантаций сердца, проведенных у таких больных, ведь именно показатели течения послеоперационного периода позволяют оценить безопасность и эффективность предложенной методики.

Необходимо обратить внимание на то, что описанное в исследовании свойство левосимендана значительно снижать сопротивление малого круга обнаружено в выборке пациентов с тяжелой ХСН и венозной ЛГ. Возможно, такой эффект будет менее выражен при ЛГ другого типа.

Выводы

1. Выполненное пилотное исследование позволяет полагать, что инфузия левосимендана может повысить чувствительность теста на обратимость ЛГ перед включением пациентов в лист ожидания трансплантации сердца.
2. Возможно, учитывая длительные комплексные положительные эффекты левосимендана на сосудистое русло легких, этот препарат имеет перспективы фармакологического средства подготовки малого круга реципиентов к трансплантации сердца. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.А. Борцова – автор концепции применения левосимендана для подготовки малого круга реципиента перед трансплантацией

сердца, формулировка гипотезы и цели исследования; А.Е. Баутин – анализ результатов, написание текста; А.С. Яковлев, П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова, А.О. Маричев, Д.М. Ташханов, И.В. Сухова, Р.В. Визер – формирование групп пациентов, набор клинического материала; О.М. Моисеева, М.Ю. Ситникова, М.Л. Гордеев – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semi-gran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1): 1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
- Klima U, Ringes-Lichtenberg S, Warnecke G, Lichtenberg A, Strüber M, Haverich A. Severe right heart failure after heart transplantation. A single-center experience. *Transpl Int.* 2005;18(3):326–32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00059.x.
- Tallaj JA, Pamboukian SV, George JF, Kirklin JK, Brown RN, McGiffin DC, Acharya D, Loyaga-Rendon R, Melby SJ, Bourge RC, Nafteel DC. Have risk factors for mortality after heart transplantation changed over time? Insights from 19 years of Cardiac Transplant Research Database study. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(12):1304–11. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.014.
- Vakil K, Duval S, Sharma A, Adabag S, Abidi KS, Taimeh Z, Colvin-Adams M. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: a UNOS registry analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176(3): 595–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.072.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126): 338–46. doi: 10.1183/09059180.00004612.
- Wagner F. Monitoring and management of right ventricular function following cardiac Transplantation. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2011;15:220–9.
- Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения. Национальные клинические рекомендации (2016) [Интернет]. Доступно на: http://transpl.ru/files/rto/transpl_serdc.pdf. [National clinical guidelines for heart transplantation and mechanical circulatory support (2016) [Internet]. Available from: http://transpl.ru/files/rto/transpl_serdc.pdf. Russian.]
- Sablitzki A, Hentschel T, Hofmann S, Simm A, Mühling J, Czeslick E. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates – experiences with 45 cases. *J Clin Anesth.* 2006;18(2):108–13. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.08.018.
- Баутин АЕ, Федотов ПА, Николаев ГВ, Моисеева ОМ, Ситникова МЮ, Яковлев АС, Даченко СВ, Ташханов ДМ. Выбор вазодилататора малого круга для выполнения теста на обратимость легочной гипертензии у кандидатов на трансплантацию сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;18(3):43–7. doi: 10.21688/1681-3472-2014-3-43-47. [Bautin AYe, Fedotov PA, Nikolaev GV, Moiseeva OM, Sitnikova MYu, Yakovlev AS, Datsenko SV, Tashkhanov DM. About choosing a vasodilator for vasoreactivity tests in heart transplant candidates. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014;18(3):43–7. Russian. doi: 10.21688/1681-3472-2014-3-43-47.]
- Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, Gordon AC, Gotsman Y, Grossini E, Guarracino F, Harjola VP, Hellman Y, Heunks L, Ivancan V, Karavidas A, Kivikko M, Lomivrotov V, Longrois D, Masip J, Metra M, Morelli A, Nikolaou M, Papp Z, Parkhomenko A, Poelzl G, Pollesello P, Ravn HB, Rex S, Riha H, Ricksten SE, Schwinger RHG, Vrtovec B, Yilmaz MB, Zielinska M, Parisis J. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol.* 2016;222:303–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
- Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2287–93. doi: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.
- Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, Costard-Jäckle A, Ewert R, Kivikko M, Pettersson T, Pohjanjousi P, Sonntag S, Wikström G. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(1):109–15. doi: 10.1177/0091270008325150.
- Newman JH, Cochran CP, Roselli RJ, Parker RE, King LS. Pressure and flow changes in the pulmonary circulation in exercising sheep: evidence for elevated microvascular pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):921–6. doi: 10.1164/ajrccm/147.4.921.
- Bshouty Z. Vascular compromise and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: Model predictions. *Can Respir J.* 2012;19(3): 209–15. doi: 10.1155/2012/764545.
- Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care.* 2014;4:28. doi: 10.1186/s13613-014-0028-6.



On the possibility to increase sensitivity of diagnostic tests for fixed pulmonary hypertension in heart transplant candidates

M.A. Bortsova¹ • A.E. Bautin¹ • A.S. Yakovlev¹ • P.A. Fedotov¹ • Yu.V. Sazonova¹ • A.O. Marichev¹ • D.M. Tashkhanov¹ • I.V. Sukhova¹ • R.V. Vizer¹ • O.M. Moiseeva¹ • M.Yu. Sitnikova¹ • M.L. Gordeev¹

Background: Fixed pulmonary hypertension (PH) in heart transplant candidates is a risk factor for right ventricular failure in the postoperative period and early mortality. Patients with fixed PH are not included in the waiting list. Thus, the correct assessment of the pulmonary circulation before the operation affects both clinical management and prognosis. **Aim:** To reduce the risk of incorrect patient non-inclusion to the waiting list by reduction of false negative test results for PH reversibility. **Materials and methods:** Fourteen heart transplant candidates were included in this retrospective cohort single center study. Fixed PH with pulmonary vascular resistance (PVR) exceeding 3.5 Wood's units was found in all these patients using right heart catheterization and pulmonary vasoreactivity tests. Initially, these patients had not been put into the waiting list. Pulmonary catheterization was performed in the intensive care unit with a Swan-Ganz catheter and pre-pulmonary thermodilution technique. To perform pulmonary vasoreactivity tests, inhaled iloprost (n=12) or nitric oxide (n=2) were used. Subsequently all patients received levosimendan infusion at a dose of 12.5 (0.05–0.2) mg/kg/min, with repeated pulmonary artery catheterization and pulmonary vasoreactivity tests at 72 hours after the infusion. Pulmonary vasoreactivity tests results allowed 13 patients to be included into the waiting list. Heart transplantation was performed in 8 recipients, with postoperative assessment of their hemodynamic and clinical parameters. Data are presented as median [25th percentile;

75th percentile]. **Results:** After the levosimendan infusion, there was a decrease in the pulmonary artery mean pressure from 45 [36; 47] to 29.5 [23; 37] mm Hg (p<0.01), and in PVR from 6.9 [4.9; 8.9] to 3.6 [2.9; 5.9] Wood's units (p<0.01). In 7 patients, PVR decreased to less than 3.5 Wood's units: the rest of the patients underwent pulmonary vasoreactivity tests. As a result, 13 of 14 patients showed reversible PH and were included into the waiting list. By the date of the manuscript submission, heart transplantation has been performed in 8 patients. Their PVR 6 hours after surgery was 2.2 [2; 3.1] Wood's units; there were no cases of fixed PH and right heart failure. There was a single death associated to a hemorrhagic stroke at day 6 after heart transplantation. The sensitivity of pre-operative pulmonary vasoreactivity tests with the use of levosimendan was 87.5%. **Conclusion:** Levosimendan infusion may increase the sensitivity of the pulmonary vasoreactivity tests before patients' inclusion into the waiting list for heart transplantation.

For citation: Bortsova MA, Bautin AE, Yakovlev AS, Fedotov PA, Sazonova YuV, Marichev AO, Tashkhanov DM, Sukhova IV, Vizer RV, Moiseeva OM, Sitnikova MYu, Gordeev ML. On the possibility to increase sensitivity of diagnostic tests for fixed pulmonary hypertension in heart transplant candidates. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(3):212–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-030.

Received 6 December 2018; accepted 18 March 2019; published 10 July 2019

Maria A. Bortsova – MD, Head of the Cardiology Department No. 8¹

Andrey E. Bautin – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; Researcher ID: A-4795-2017

✉ 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 753 91 10. E-mail: abautin@mail.ru

Andrey S. Yakovlev – MD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 1, Rehabilitation Clinic¹

Petr A. Fedotov – MD, PhD, Head of the Research Laboratory of High-Tech Methods for Heart Failure Treatment¹

Yulia V. Sazonova – MD, Junior Research Fellow, Laboratory for Thoracic Surgery; Cardiologist of the Cardiology Department No. 8¹

Aleksandr O. Marichev – MD, Head of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 7, Main Clinical Complex¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>

Dmitry M. Tashkhanov – MD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 2, Main Clinical Complex¹

Irina V. Sukhova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Laboratory of Clinical Angiology¹

Rinat V. Vizer – MD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology-Resuscitation No. 1, Main Clinical Complex¹

Olga M. Moiseeva – MD, PhD, Deputy Director of Institute of Heart and Vessels, Head of the Non-Coronary Heart Disease Research Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

Maria Yu. Sitnikova – MD, PhD, Professor, Head of the Research Department for Heart Failure¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Mikhail L. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

M.A. Bortsova conceived the original idea to use levosimendan for pulmonary hypertension management in recipients before heart transplantation, formulated the research hypothesis and aim; A.E. Bautin performed the analysis of study results and wrote the manuscript; A.S. Yakovlev, P.A. Fedotov, Yu.V. Sazonova, A.O. Marichev, D.M. Tashkhanov, I.V. Sukhova, and R.V. Vizer formed the patient group and collected clinical data; O.M. Moiseeva, M.Yu. Sitnikova, and M.L. Gordeev created the concept and design of the article, edited the text, approved the final version of the manuscript. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation



Оригинальная статья

Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков?

Молчан Н.С.¹ • Полушин Ю.С.¹ • Жлоба А.А.¹ • Кобак А.Е.¹ • Хряпа А.А.¹

Молчан Николай Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (812) 338 60 77.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.
E-mail: polushin1@gmail.com

Жлоба Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0605-7617>.
E-mail: zhloba@mail.spbnt.ru

Кобак Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Хряпа Александр Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии-реанимации научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии¹.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

Цель – оценить возможность усиления защиты сердца с помощью десфлурана и севофлурана продлением их подачи в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения (ИК) при операциях реваскуляризации миокарда. **Материал и методы.** В рандомизированное, проспективное исследование включены 75 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым в период с 2014 по 2017 гг. выполнена операция аортотокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением экстракорпорального кровообращения. Пациенты распределялись с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Statistica 10.0 на 3 группы в зависимости от анестетического агента: № 1 – группа десфлурана (n=30), № 2 – группа севофлурана (n=28) и № 3 (контроль) – группа пропофола (n=17). Десфлуран и севофлуран вводили в оксигенатор во время ИК. Фиксировали данные гемодинамического профиля (сердечный индекс, индекс общего периферического сопротивления сосудов, давление заклинивания легочной артерии). Для оценки динамики уровней лактата, пирувата, аланина, глутамата, глутамина, аспартата, аспарагина, таурина, лейцина, изолейцина и валина осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца перед пережатием аорты, перед снятием зажима и через 30 минут реперфузии. В первые сутки постперфузионного периода оценивали частоту развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН), продолжительность искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Через

12 и 24 часа после вмешательства фиксировали уровень тропонина I. **Результаты.** Динамика гемодинамических параметров во всех группах не имела существенных различий. Частота развития ППСН и характер послеоперационного периода в каждой группе были одинаковыми. Уровни лактата и пирувата, независимо от вида анестезии, повышались за время ИК, но не имели статистически значимых различий между группами, как и уровень послеоперационного тропонина I в первые 12 и 24 часа после операции. Динамика спектра аминокислот в целом не имела межгрупповых различий, за исключением значимого снижения уровня аланина во время пережатия аорты в группе № 3. **Заключение.** Продление подачи в оксигенатор аппарата ИК десфлурана и севофлурана не усиливает защиту сердца при операциях реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, ишемическая болезнь сердца, севофлуран, десфлуран, пропофол, кардиопротекция, лактат, пируват

Для цитирования: Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа АА. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? Альманах клинической медицины. 2019;47(3):221–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.

Поступила 15.10.2018; принята к публикации 28.01.2019; опубликована 22.07.2019

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

Проблема защиты миокарда у больных ишемической болезнью сердца приобретает особую значимость в период искусственного кровообращения (ИК). Пережатие аорты и следующая за этим ишемия сердца ведут к запуску механизмов повреждения кардиомиоцитов, а восстановление кровотока подчас лишь увеличивает степень его выраженности из-за негативных последствий реперфузии. Рутинно применяемые методики кардиопротекции (кардиоплегия и гипотермия) не всегда способны полностью исключить влияние на миокард столь мощных патологических факторов. Поиск средств, которые могли бы усилить его периоперационную защиту, ведется не одно десятилетие, и наибольшими перспективами в этом отношении, по многочисленным данным литературы, обладают ингаляционные анестетики последнего поколения [1–5].

Вместе с тем все перечисленные выше работы по проблеме анестетической кардиопротекции фокусируются на методике анестезии, при которой ингаляционный агент подается классическим эндотрахеальным путем. Введение же ингаляционных анестетиков подобным способом на этапе экстракорпорального кровообращения не имеет смысла в связи с редукцией легочного кровотока. Требуется некоторая модификация контура аппарата ИК для продления подачи газа уже в оксигенатор. Вероятно, именно этим обстоятельством можно объяснить то, что кардиопротективный эффект продления подачи ингаляционных анестетиков во время ИК на настоящий момент изучен недостаточно, хотя попытки реализации подобного подхода в эксперименте и клинической практике хорошо известны [6].

Цель исследования – оценить возможность усиления защиты сердца с помощью десфлурана и севофлурана продлением их подачи в оксигенатор аппарата ИК при операциях реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В рандомизированное проспективное исследование включены 75 пациентов с ишемической болезнью сердца, обследованные в период с 2014 по 2017 г. По поводу основного заболевания пациентам проводили операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования с применением экстракорпорального кровообращения. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (протокол № 2 от 17.10.2015).

Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, относительно сохранная дооперационная функция левого желудочка (фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) > 50%), наличие поражения более трех коронарных артерий с необходимостью их реваскуляризации в плановом порядке.

Критерии невключения: отсутствие согласия на участие в исследовании, наличие острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда в предшествующие операции 6 недель в анамнезе, наличие сочетанного поражения клапанного аппарата сердца, требующего хирургической коррекции, наличие сниженной ФИЛЖ (< 50%), проведение реваскуляризации off-pump, наличие сахарного диабета и/или хронической болезни почек > 3б стадии в анамнезе.

Критерии исключения: гемодинамическая нестабильность, возникшая интраоперационно и потребовавшая проведения инотропной (в дозах более 0,5 мкг/кг/мин эпинефрина) или механической поддержки кровообращения до или после ИК, время пережатия аорты более 100 минут, время ИК более 140 минут.

Пациенты, отвечавшие критериям включения, были разделены на 3 группы с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в Statistica 10.0. В качестве общего анестетика использовали десфлуран (группа № 1), севофлуран (№ 2) и пропофол (№ 3, контрольная группа), в том числе во время экстракорпорального кровообращения. По основным характеристикам, определяемым в рамках дооперационного обследования (антропометрическим данным, сопутствующей патологии, предоперационной терапии), группы были сопоставимы между собой.

Методика анестезии. В группах № 1 и № 2 применяли схожую методику анестезии, различавшуюся лишь основным анестетическим агентом. При проведении индукции анестезии пациенту внутривенно вводили растворы тиопентала натрия (5–7 мг/кг), ардуана (0,08 мг/кг) и фентанила (0,004 мг/кг), контролируя показатели BIS-монитора и адекватность миорелаксации. После интубации трахеи начинали искусственную вентиляцию легких (режим IPPV: дыхательный объем 6–8 мл/кг, частота дыхательных движений 9–12 в минуту). Поток газовой смеси устанавливали на уровне 1 л/мин с FiO₂ 50%, и в 1-й группе начинали ингаляционное введение десфлурана (6–8 объемных %), а во 2-й – севофлурана (3–4 объемных %) до достижения 1 максимальной альвеолярной концентрации (МАК) анестетика.



Использование десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения. Начинали ИК, продолжая контролировать BIS, а также EtCO_2 и $\text{Et}_{\text{sev}}/\text{D}_{\text{es}}$ в линии отвода отработанного газа из оксигенатора. В момент выхода на расчетную производительность основного насоса аппарата ИК проводили переключение эндотрахеального введения анестетика на подачу непосредственно в оксигенатор через аналогичные испарители, встроенные в линию подачи газовой смеси. Дозировки корректировали следующим образом: подачу десфлурана снижали до 3–4 объемных % (0,5–0,75 МАК), а севофлурана – до 1,5–3 объемных % (0,5–0,75 МАК). После выполнения основного этапа операции обратное переключение на эндотрахеальный путь введения проводили при снижении расчетной производительности основного насоса менее 50% от расчетной величины. При этом возвращались к доперфузионным дозировкам препаратов.

Группа № 3 была выбрана в качестве контрольной. Методика индукции анестезии на доперфузионном этапе у этих пациентов не имела отличий от групп № 1 и № 2 за исключением применения в качестве анестетического препарата пропофола (2,5 мг/кг внутривенно). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с использованием тех же принципов, что и при применении ингаляционной анестезии, однако поток газовой смеси устанавливали 2 л/мин с FiO_2 50%. Основным анестетиком для поддержания анестезии в течение всего периода оперативного вмешательства, в том числе в период экстракорпорального кровообращения, был пропофол (постоянная внутривенная инфузия шприцевым дозатором со скоростью 50–80 мкг/кг/мин). До начала ИК препарат подавали в *v. jugularis int. dex.*, с момента выхода на расчетную производительность основного насоса аппарата ИК – в его венозный контур, а после снижения расчетной скорости перфузии ниже 50% – вновь в яремную вену.

Все группы пациентов по временным характеристикам проведенного оперативного вмешательства, экстракорпорального кровообращения и длительности пережатия аорты, а также по количеству наложенных шунтов были сопоставимы.

Для фиксации исследуемых параметров были выбраны следующие точки: T_1 – через 15 минут после начала анестезии; T_2 – после начала ИК и катетеризации кардиохирургом коронарного синуса; T_3 – перед тепловой перфузией миокарда и снятием зажима с аорты; T_4 – по истечении 20 минут после возобновления кровотока по

аорте; T_5 – через 20 минут постперфузионного периода; T_6 – по прошествии 20 минут после завершения анестезии; T_7 – через 12 часов после операции и T_8 – через одни сутки послеоперационного периода. В точках T_1 и T_5 – T_8 отмечали основные параметры гемодинамического профиля. В точках T_2 – T_4 осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца для дальнейшей оценки исследуемых биохимических параметров. В точках T_7 – T_8 осуществляли забор венозной крови для определения уровня тропонина I. Кроме того, тяжесть течения послеоперационного периода оценивали, регистрируя длительность пребывания пациента в реанимационном отделении и в хирургической клинике до выписки, продолжительность проведения послеоперационной ИВЛ.

Статистический анализ. Программное обеспечение, использование в ходе анализа, было представлено пакетом статистических модулей Statistica 10.0 (Dell, Inc., США) и электронными таблицами Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., США) с применением статистической надстройки AtteStat. С помощью теста Колмогорова – Смирнова оценивали характер распределения. Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (результаты представляли в виде $M \pm \sigma$); с ненормальным – с использованием U-критерия Манна – Уитни (результаты представляли в виде медианы с указанием межквартильного размаха). Значение вероятности ошибки было принято при $p < 0,05$. Методом четырехпольных таблиц с получением критерия χ^2 оценивали частоту развития исследуемых состояний (постперфузионная сердечная недостаточность).

Результаты и обсуждение

Основные гемодинамические параметры пациентов, полученные в ходе исследования, были разделены по основным детерминантам, отражавшим работу сердечно-сосудистой системы: преднагрузке, работе миокарда и постнагрузке. Подробный математический анализ гемодинамических, в том числе расчетных, параметров у рассматриваемой группы больных нами был проведен ранее [7]. Итог этого анализа – отсутствие значимого преимущества в поддержании стабильности гемодинамики в постперфузионном периоде, а также в частоте развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН) в группах № 1 и № 2 (с добавлением ингаляционного анестетика на этапе ИК) по сравнению с контролем (использование пропофола). Значимые различия не были зафиксированы

между исследуемыми группами и при оценке времени пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также длительности проведения инвазивной респираторной поддержки. Продолжительность пребывания в стационаре до выписки была в группах одинаковой, так же как и послеоперационная летальность.

Помимо оценки различий в частоте клинических проявлений ППСН и, соответственно, необходимости использования специфических методов интенсивной терапии для составления заключения об эффективности и целесообразности продления ингаляционного компонента анестезии на все этапы операции было обращено внимание на следующие аспекты: а) разница в частоте и выраженности ишемии (лактат, пируват и их соотношения в оттекающей от сердца крови) и ишемического повреждения миокарда (тропонин I) после завершения ИК; б) различия в изменении метаболизма некоторых аминокислот, имеющих большое значение для снабжения энергией ишемизированных кардиомиоцитов (аланин, глутамат/глутамин, аспартат/аспарагин, лейцин, изолейцин, валин, таурин).

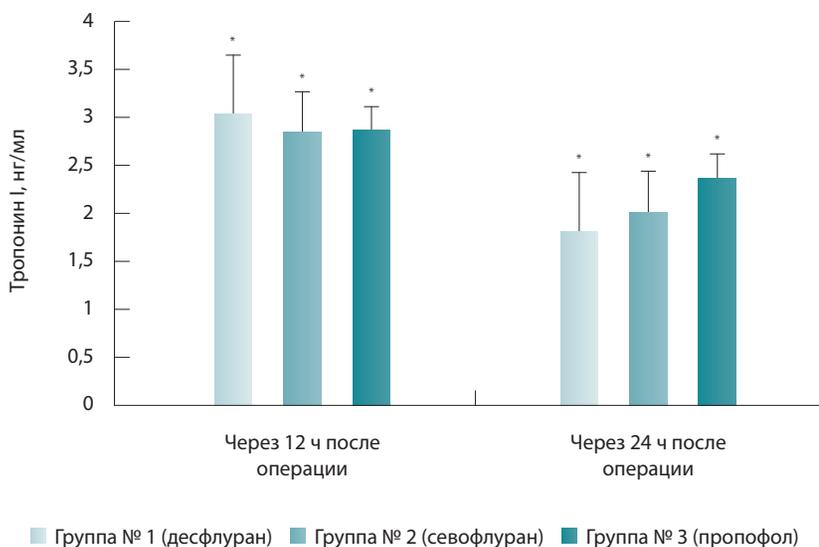
На старте экстракорпорального кровообращения уровни лактата и пирувата в коронарном синусе не превышали референсных значений и не имели различий между группами. На этапе пережатия аорты происходило значимое увеличение уровня этих показателей в группах № 1 ($p=0,047$) и № 2 ($p=0,04$). В группе пропофола также

отмечалась подобная тенденция, однако прирост лактата и пирувата не приобрел значимой величины. При этом межгрупповые различия были недостоверными. После снятия зажима с аорты и реперфузии в течение 20 минут было отмечено продолжение нарастания уровня исследуемых метаболитов во всех трех группах, без возникновения значимой разницы между ними. Динамика уровня лактат-пируватного соотношения с начала ИК также имела тенденцию к нарастанию, однако стартовые уровни показателя уже превышали референсные значения во всех группах, при этом различий в зависимости от применяемого анестетика также не обнаружилось.

Выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, которую оценивали с помощью определения уровня тропонина I через 12 и 24 часа после операции (рисунок), была во всех группах одинаковой.

Таким образом, несмотря на проводимые мероприятия комплексной защиты миокарда, нам не удалось предотвратить развитие ишемии ни в одной из групп. Продление ингаляционной анестезии на период ИК не привело к изменению этой тенденции.

Понятно, что на итоговый результат лечения пациентов такой сложной категории влияет чрезвычайно большое число факторов, и обеспечить полную рандомизацию групп очень сложно. Один из таких факторов может быть связан с различиями в исходном состоянии кровоснабжения миокарда и в исходном уровне метаболизма в нем. В работе Р. Кароог и соавт. [6], например, было показано, что частота ППСН зависит прежде всего от исходного уровня в крови лактата. Авторы отмечали, что чем он выше в дооперационном периоде, тем чаще развивается послеоперационная дисфункция миокарда и возникает потребность в инотропной поддержке и длительной послеоперационной ИВЛ. Мы проанализировали значимость этого фактора и подтвердили его роль в развитии осложнений уже после реваскуляризации. На уровень лактат-пируватного соотношения в предреперфузионном периоде следует, поэтому, обращать внимание при выработке тактики по снижению вероятности развития ППСН. Высокий уровень лактат-пируватного соотношения должен диктовать необходимость усиления интраоперационной защиты миокарда всеми возможными методами [8, 9]. Однако применительно к рассматриваемым группам исходно каких-либо достоверных различий по данному параметру мы не обнаружили.



Динамика концентрации тропонина I в послеоперационном периоде; * различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков статистически не значимы ($p > 0,05$)



Безусловно, оценка метаболизма миокарда в период ишемии-реперфузии только лишь с помощью стандартных маркеров не может быть полной. Поскольку глюкоза и жирные кислоты – не единственные источники энергии в кардиомиоците, мы проанализировали содержание некоторых других метаболитов в оттекающей от сердца крови: аланина, аспартата, глутамата, таурина, лейцина, изолейцина и валина (таблица).

После начала ИК в группах, в которых применялись ингаляционные анестетики, содержание в крови коронарного синуса этих аминокислот (за исключением аспартата) было значимо более высоким, чем при использовании пропофола ($p=0,041$). Концентрация глутамата и аспартата, независимо от примененного анестетика, значимо не изменялась за время ИК, хотя глутамин и аспарагин – их основные метаболиты – имели тенденцию к снижению во время пережатия аорты во всех группах, что могло быть отражением их поглощения миокардом. Подобная динамика со снижением концентрации в ишемический период и восстановлением ее в период реперфузии была характерна также и для лейцина, изолейцина и валина. Такую же тенденцию имел и уровень аланина в группе № 3. При этом отмечено значимое различие в величине этой аминокислоты с группами № 1 и № 2, где снижения аланина за период пережатия аорты не было. Это может свидетельствовать об усиленном поглощении данной аминокислоты при использовании пропофола, хотя окончательный биохимический смысл данного феномена не вполне ясен. По данным литературы, таурин может отражать степень выраженности ишемии [10], будучи альтернативным лактату и пирувату маркером гипоксии кардиомиоцита. Уровень этого метаболита в наших наблюдениях, в отличие от прочих исследованных аминокислот, был снижен по сравнению с референсными значениями с самого начала ИК и значимо не менялся ни в одной из исследуемых групп.

Таким образом, углубленная оценка метаболизма в миокарде у пациентов, у которых на этапе ИК применяли ингаляционные анестетики и пропофол, не показала явных, бросающихся в глаза, различий.

По совокупности полученных данных можно констатировать, что нам не удалось выявить усиления кардиопротекторного эффекта от добавления ингаляционного анестетика в период экстракорпорального кровообращения ни по одному из изученных параметров. Возможно, ишемия, реперфузия, фактор хирургической агрессии и собственно экстракорпоральной циркуляции

Сравнительная характеристика аминокислотного спектра пациентов в группах исследования

Точки исследования	Группа № 1 (десфлуран, n=30)	Группа № 2 (севофлуран, n=28)	Группа № 3 (пропофол, n=17)
Аланин, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	275 (228–323)	356 (296–446)	275 (240–307)**
Аноксия (Т ₃)	280 (237–405) [†]	285 (208–390) [†]	151 (116–212)** [†]
Реперфузия (Т ₄)	336 (295–393) [†]	362 (378–520) [†]	313 (226–361) [†]
Глутамат, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	63 (43–92)	68 (45–81)	65 (60–100) [†]
Аноксия (Т ₃)	74 (49–93) [†]	67 (48–79) [†]	69 (63–78) [†]
Реперфузия (Т ₄)	60 (40–82) [†]	68 (51–78) [†]	63 (61–99) [†]
Аспартат, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	3,5 (2,0–5,3)	3,0 (2,0–5,0)	4,0 (3,0–9,0) [†]
Аноксия (Т ₃)	5,5 (3,2–7,7) [†]	4,7 (2,1–4,4) [†]	5,7 (3,1–7,5) [†]
Реперфузия (Т ₄)	3,7 (2,1–4,5) [†]	3,5 (2,4–5,4) [†]	5,3 (5,3–12,6) [†]
Лейцин, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	103 (93–118)	145 (130–161)	115 (81–133)**
Аноксия (Т ₃)	105 (89–122) [†]	101 (72–125) [†]	90 (63–101) [†]
Реперфузия (Т ₄)	80 (70–96) [†]	126 (97–142) [†]	96 (80–134) [†]
Изолейцин, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	68 (53–74)	53 (47–62)	53 (31–53)**
Аноксия (Т ₃)	57 (32–65) [†]	54 (43–63) [†]	41 (20–35) [†]
Реперфузия (Т ₄)	51 (42–64) [†]	43 (33–47) [†]	40 (30–41) [†]
Валин, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	191 (149–234)	226 (192–273)	194 (171–207)**
Аноксия (Т ₃)	176 (155–212) [†]	174 (131–224) [†]	87 (86–144) [†]
Реперфузия (Т ₄)	158 (123–172) [†]	250 (209–284) [†]	167 (133–215) [†]
Таурин, мкмоль/л			
До пережатия аорты (Т ₂)	19 (15–24)	32 (28–37)	25 (21–29)**
Аноксия (Т ₃)	17 (14–21) [†]	20 (16–26) [†]	15 (13–18) [†]
Реперфузия (Т ₄)	15 (12–21) [†]	31 (24–37) [†]	20 (18–23) [†]

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха

Различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков: * статистически не значимы ($p > 0,05$), ** статистически значимы ($p < 0,05$)

[†] Внутригрупповые различия статистически не значимы ($p > 0,05$)

крови оказывают несравнимо более мощное патогенное влияние на сердце по сравнению с защитным эффектом анестетиков. Следовательно, модификация методики анестезии с подачей ингаляционного анестетика в оксигенатор аппарата ИК не имеет большого клинического смысла. Для усиления защиты миокарда при проведении операций по улучшению его васкуляризации следует искать другие подходы.

Вывод

Продление подачи в оксигенатор аппарата ИК ингаляционных анестетиков (десфлуран, севофлуран) не усиливает защиту сердца при выполнении аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Оптимизация методов анестезиологической защиты на основе оценки органопротективного действия галогенсодержащих анестетиков и их роли в предупреждении развития эндотелиальной и митохондриальной дисфункции», № государственной регистрации 115091630049.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Н.С. Молчан – концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; Ю.С. Полушин – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.А. Жлоба – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования; А.Е. Кобак – набор клинического материала, редактирование рукописи; А.А. Хряпа – набор клинического материала, редактирование рукописи, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
2. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum*. 2009;12(1):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.
3. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cossetta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):319–25. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.005.
4. McMullan V, Alston RP, Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2015;30(1):6–16. doi: 10.1177/0267659114531314.
5. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1221–7. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
6. Kapoor P, Mandal B, Chowdhury U, Singh S, Kiran U. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):225–32. doi: 10.4103/0970-9185.81819.
7. Молчан НС, Полушин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпа АА. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(4):23–31. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
8. Молчан НС, Жлоба АА, Полушин ЮС, Шиганов МЮ, Кобак АЕ, Хряпа АА, Третьякова ИВ. Влияние концентрации пирувата в крови на развитие постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(6):23–30. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
9. Полушин ЮС, Молчан НС, Жлоба АА, Шиганов МЮ, Кобак АЕ, Хряпа АА. Доперфузионный уровень лактата и лактат-пируватного соотношения как критерий прогноза развития постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревааскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(4):19–28. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-1.
10. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci*. 2010;17 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.

References

1. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953–60. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x.
2. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum*. 2009;12(1):E1–9. doi: 10.1532/HSF98.20081137.
3. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cossetta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):319–25. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.005.
4. McMullan V, Alston RP, Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2015;30(1):6–16. doi: 10.1177/0267659114531314.
5. Likhvantsev VV, Landoni G, Levikov DI, Grebenchikov OA, Skripkin YV, Cherpakov RA. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1221–7. doi: 10.1053/j.jvca.2016.02.030.
6. Kapoor P, Mandal B, Chowdhury U, Singh S, Kiran U. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):225–32. doi: 10.4103/0970-9185.81819.
7. Molchan NS, Polushin YS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa AA. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(4):23–31. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
8. Molchan NS, Zhloba AA, Polushin YS, Shiganov MY, Kobak AE, Khryapa AA, Tretyakova IV. Impact of pyruvate concentration in blood on the development of post-perfusion cardiac failure in myocardial revascularization surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(6):23–30. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
9. Polushin YS, Molchan NS, Zhloba AA, Shiganov MY, Kobak AE, Khryapa AA. Pre-perfusion lactate level and lactate-pyruvate ratio as a prognostic criterion of development of post-perfusion cardiac failure during the myocardial revascularization surgery with the use of cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(4):19–28. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-1.
10. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *J Biomed Sci*. 2010;17 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.



Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics?

N.S. Molchan¹ • Yu.S. Polushin¹ • A.A. Zhloba¹ • A.E. Kobak¹ • A.A. Khryapa¹

Aim: To evaluate the possibility to augment myocardial protection with desflurane and sevoflurane by prolongation of their delivery into the oxygenator of the cardiopulmonary bypass (CPB) pump during surgical myocardial revascularization. **Materials and methods:** This randomized prospective study included 75 patients with ischemic heart disease who underwent aortocoronary and mammary coronary bypass grafting with extracorporeal circulation from 2014 to 2017. The patients were allocated into the three study group by means of a random number table generated by Statistica 10.0 software, depending on the anesthetic agent used: group 1, desflurane (n=30), group 2, sevoflurane (n=28), and group 3 (control), propofol (n=17). Desflurane and sevoflurane were delivered into the oxygenator during the artificial circulation. Hemodynamic parameters were assessed, such as cardiac index, total peripheral vascular resistance index, pulmonary artery wedge pressure. Changes in lactate, pyruvate, alanine, glutamate, glutamine, aspartate, asparagine, taurine, leucine, isoleucine and valine levels over time were assessed in blood taken from the heart coronary sinus before aortal clamping, before release of the clamp and after 30 minutes of reperfusion. During the first 24 hours post perfusion, we assessed the incidence of postperfusion heart failure (PPHF), duration of mechanical ventilation and duration of stay in the intensive care unit. Troponin I levels were measured at 12 and 24 hours after the

intervention. **Results:** There were no significant differences in the changes of the hemodynamic parameters over time in all the groups. The PPHF incidence and the course of the postoperative period were similar in all the groups. Irrespective on the type of the anesthesia, lactate and pyruvate levels increased during the CPB, with no significant differences between the groups, as well as the postoperative troponin I levels at 12 and 24 hours after surgery. No differences between the groups were found for the changes of amino acid levels over time, except a significant reduction of alanine levels during the aortal clamp in the group 3. **Conclusion:** Prolongation of desflurane and sevoflurane delivery into the CPB pump oxygenator does not augment myocardial protection during myocardial revascularization surgery.

Key words: cardiopulmonary bypass, ischemic heart disease, sevoflurane, desflurane, propofol, cardioprotection, lactate, pyruvate

For citation: Molchan NS, Polushin YuS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa AA. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(3):221–7. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.

Received 15 October 2018; accepted 28 January 2019; published 22 July 2019

Funding

The study was performed within the state project “Optimization of the methods for anesthesiological protection based on the assessment of organ protective effects of halogen-containing anesthetics and their role in prevention of endothelial and mitochondrial dysfunction”, State Registration Number 115091630049.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

N.S. Molchan, the study concept and design, collection of the patient groups and clinical material, data analysis, text writing; Yu.S. Polushin, the study concept and design, editing of the manuscript and approval of its final version; A.A. Zhloba, analysis of clinical and experimental study results; A.E. Kobak, collection of clinical data, editing of the manuscript; A.A. Khryapa, collection of clinical data, editing of the manuscript, text writing. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Nikolay S. Molchan – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹
✉ 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 338 60 77.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Yury S. Polushin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Research Centre for Anesthesiology and Emergency Medicine, Head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>.
E-mail: polushin1@gmail.com

Alexander A. Zhloba – MD, PhD, Professor, Head of the Biochemistry Department, Scientific and Research Centre¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0605-7617>. E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

Andrey E. Kobak – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation¹.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Aleksandr A. Khryapa – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Anesthesiology and Resuscitation, Head of the Department of Anesthesiology, Research Centre for Anesthesiology and Emergency Medicine¹. E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Оригинальная статья

Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов

Гребенчиков О.А.^{1,2} • Шабанов А.К.^{2,3} • Косов А.А.¹ • Скрипкин Ю.В.¹ • Яворовский А.Г.⁴ • Лихванцев В.В.¹

Гребенчиков Олег Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения реаниматологии¹; заведующий лабораторией органопротекции при критических состояниях, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 82.
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Шабанов Аслан Курбанович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского²; ст. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии для экстренных больных³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>. E-mail: aslan_s@mail.ru

Косов Артем Александрович – мл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантологии и диализа¹.
E-mail: artem-kosov@bk.ru

Скрипкин Юрий Вольдемарович – канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>. E-mail: 4skripkin@mail.ru

Яворовский Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии-реанимации⁴. E-mail: yavorov@bk.ru

Лихванцев Валерий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>.
E-mail: lik0704@gmail.com

Актуальность. Активация нейтрофилов – обязательный этап и чувствительный маркер системного воспалительного ответа. С развитием этого состояния сопряжено возникновение полиорганной недостаточности – основного показателя для пребывания пациентов в отделении реанимации. Поиск препаратов, способных предотвратить развитие системного воспалительного ответа и снизить летальность, остается актуальной задачей анестезиологии-реаниматологии. **Цель** – изучить противовоспалительное действие синтетического аналога лей-энкефалина (препарат даларгин) на нейтрофилах человека *in vitro*. **Материал и методы.** Исследование проводилось на выделенных из крови 5 здоровых доноров нейтрофилах, часть из которых активировали с помощью 10 мкМ формил-Мет-Лей-Про (fMLP) и 100 нг/мл липополисахарида (ЛПС) и затем оценивали их активность с помощью флуоресцентных антител к маркерам дегрануляции CD11b и CD66b. Интактные и активированные нейтрофилы обрабатывали раствором даларгина в концентрациях 50 и 100 мкг/мл. **Результаты.** Даларгин в концентрации 100 мкг/мл в 5,5 раза ($p=0,008$) снижает уровень экспрессии молекул CD11b на поверхности интактных нейтрофилов, а ЛПС в дозе 100 нг/мл, напротив, увеличивает экспрессию тех же молекул на 46% ($p=0,08$). Добавление даларгина в концентрации

50 мкг/мл к нейтрофилам, активированным ЛПС, уменьшает экспрессию молекул CD11b ($p=0,016$). Добавление даларгина в концентрациях 50 мкг/мл к активированным fMLP нейтрофилам значимо ($p=0,008$) уменьшает экспрессию молекул CD11b и возвращает ее практически к уровню контроля. Даларгина, добавленный в концентрации 100 мкг/мл к нейтрофилам, активированным fMLP в дозе 10 мкМ, уменьшает экспрессию CD11b на их поверхности до уровня ниже контроля на 23% ($p=0,08$). **Заключение.** Даларгин в исследованных концентрациях оказывает противовоспалительное действие как на интактные, так и на преактивированные бактериальными компонентами нейтрофилы, ингибируя процесс активации и дегрануляции дозозависимым образом.

Ключевые слова: воспаление, лейкоциты, маркеры дегрануляции, даларгин

Для цитирования: Гребенчиков ОА, Шабанов АК, Косов АА, Скрипкин ЮВ, Яворовский АГ, Лихванцев ВВ. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):228–35. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-026.

Поступила 20.12.2018; принята к публикации 05.06.2019; опубликована 09.07.2019

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25/2, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., 3/21, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



Синдром системного воспалительного ответа – состояние, возникающее в ответ на различные повреждающие воздействия как инфекционного (бактериальные возбудители) так и неинфекционного (травмы, ожоги, оперативные вмешательства большого объема) генеза [1] и проявляющееся в гиперпродукции провоспалительных цитокинов, их проникновении через гистогематические барьеры с последующей инфильтрацией лейкоцитами и цитокинами тканей органов-мишеней [2, 3]. Последнее приводит к развитию полиорганной недостаточности, которая становится основной причиной гибели пациентов в палате интенсивной терапии.

Важнейшую роль в развитии, регуляции и разрешении воспаления играют нейтрофилы, клетки врожденного иммунитета. Иммунный ответ на повреждение тканей или инфекцию начинается с секреции нейтрофилами провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что направлено на удаление повреждающего агента и восстановление гомеостаза [4].

Чувствительными маркерами системного воспалительного ответа признаны молекулы CD11b и CD66b, находящиеся во внутриклеточных гранулах нейтрофилов. При действии воспалительных стимулов гранулы сливаются с цитоплазматической мембраной, а молекулы CD11b и CD66b экспонируются на поверхности клеток (рис. 1) – этот процесс называется дегрануляцией. CD11b взаимодействует с рецепторами ICAM-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule) на эндотелиальных клетках, тем самым обеспечивая адгезию нейтрофилов и последующую их миграцию через эндотелиальный барьер к очагу воспаления [5],

тогда как CD66b связан с агрегацией нейтрофилов [6].

Молекулы CD11b и CD66b широко используются в клинической диагностике, поскольку их уровень значительно повышен у пациентов с различными видами бактериальных инфекций [7], при ревматоидном артрите [8], диабетической ангиопатии [9] и других заболеваниях. Увеличение CD11b применяют в диагностике неонатальных инфекций [10] и сепсиса, так как имеются многочисленные данные о том, что экспрессия CD11b и CD66b значительно увеличивается при сепсисе и синдроме системного воспалительного ответа [11].

Однако при определенных условиях возникает избыточный иммунный ответ. Он сопровождается гиперактивацией нейтрофилов и других клеток иммунной системы, нарушением их миграции, избыточным количеством провоспалительных цитокинов в крови – так называемой цитокиновой бурей, последующим «иммунным параличом», что и приводит к увеличению числа осложнений у пациентов и повышению летальности [12]. В этом отношении кардиохирургия не исключение: в раннем послеоперационном периоде системный воспалительный ответ (в том числе сепсис) регистрируется у 2,5–20% больных [13]. Несмотря на впечатляющие достижения нашей специальности, следует признать: достаточно эффективных методов лечения этого состояния не существует. Именно поэтому одной из важнейших задач современной реаниматологии остается поиск препаратов для профилактики и лечения синдрома системного воспалительного ответа или предотвращения последующих осложнений.

В наших предыдущих работах был описан органопротекторный эффект отечественного синтетического аналога лей-энкефалина – препарата даларгин, обладающего дельта-опиоидной активностью [14, 15]. Тогда мы не смогли объяснить механизм реализации данного феномена. Сегодня по аналогии с механизмом, описанным для морфина [16], вполне оправданным представляется предположение, что даларгин способен модулировать воспалительный ответ организма как на инфекционные, так и неинфекционные повреждающие агенты. Целью настоящего исследования была проверка данной гипотезы.

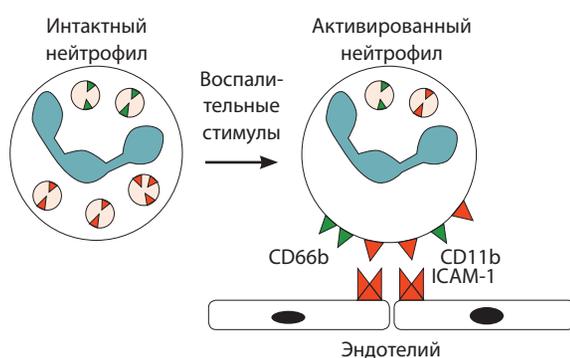


Рис. 1. Активация нейтрофилов и экспрессия ими молекул адгезии CD11b (красный треугольник) и CD66b (зеленый треугольник) под действием воспалительного стимула; ICAM-1 (англ. Inter-Cellular Adhesion Molecule) – молекула клеточной адгезии, которая экспрессируется эндотелием

Материал и методы

В ходе исследования планировалось изучить противовоспалительное действие синтетического аналога лей-энкефалина (препарат

Даларгин-Эллара, ООО «Эллара», г. Покров, Россия) на активированные компонентами бактерий нейтрофилы человека. Материал для исследования получен на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории молекулярной биологии НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова в июне–августе 2015 г.

Выделение нейтрофилов. Гепаринизированную венозную кровь 5 здоровых доноров смешивали с раствором декстрана Т-500 (“Pharmacosmos”, Дания) до конечной концентрации декстрана 1% и оставляли при комнатной температуре на 30 минут для осаждения эритроцитов. Верхний слой плазмы (обогащенный лейкоцитами и лишенный эритроцитов) наслаивали на Фиколл (НПП «ПанЭко», Россия) с плотностью 1,077 г/мл и центрифугировали 30 минут при комнатной температуре при 300 g в центрифуге с отключенным тормозом. Затем удаляли супернатант и все дальнейшие процедуры проводили на льду и с использованием охлажденных растворов. Удаление примесных эритроцитов проводили с помощью ресуспендирования осадка в 2 мл деионизованной стерильной воды в течение 45 с, а затем добавляли 2 мл двукратного PBS для восстановления тоничности. Центрифугировали 10 минут при 200 g, +4 °С. Осажденные нейтрофилы промывали PBS и ресуспендировали в культуральной среде

(RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) + 10% FBS с низким содержанием эндотоксинов).

Активация нейтрофилов. Активацию (дегрануляцию) нейтрофилов измеряли с помощью антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями (CD11b-FITC и CD66b-AlexaFluor647 (“BD Biosciences”, США)) согласно протоколу производителя. Для определения активации нейтрофилов использованы антитела к молекулам CD11b (β_2 -интегрин) и CD66b. В качестве индукторов воспаления применены липополисахарид (ЛПС), основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а также пептид формил-Мет-Лей-Про (fMLP), который бактерии используют при биосинтезе белка.

К нейтрофилам в концентрации 4 млн/мл добавляли 10 мкМ fMLP и даларгин в концентрациях 50 и 100 мкг/мл и инкубировали 30 минут при 37 °С. Затем добавляли антитела и инкубировали 30 минут во льду, после чего измеряли уровень флуоресценции (условные единицы флуоресценции, у.е.ф.) на проточном цитофлуориметре Beckman-Coulter FC 500.

К нейтрофилам в концентрации 4 млн/мл добавляли 100 нг/мл ЛПС и даларгин в концентрациях 50 и 100 мкг/мл и инкубировали 30 минут при 37 °С. Затем добавляли антитела и инкубировали 30 минут во льду, после чего измеряли уровень флуоресценции (у.е.ф.) на проточном цитофлуориметре Beckman-Coulter FC 500.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 4 от 14.04.2015). Протоколом предусмотрено получение информированного согласия добровольцев на исследование крови.

Статистический анализ. Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Средние значения представлены медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивались при помощи U-критерия Манна – Уитни и принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из табл. 1, уровень экспрессии CD11b на поверхности интактных нейтрофилов составляет 1672,8 [1641,4–1688,0] у.е.ф. Даларгин в концентрации 100 мкг/мл в 5,5 раза ($p = 0,008$) снижает уровень экспрессии молекул CD11b на поверхности интактных нейтрофилов, а ЛПС в дозе 100 нг/мл, напротив, увеличивает

Таблица 1. Уровень экспрессии CD11b (условные единицы флуоресценции) на поверхности нейтрофилов при различных воздействиях

Группа (n = 5)	Уровень экспрессии CD11b, у.е.ф. (медиана [Q1–Q3])	Значимость различия, p
Контроль	1672,8 [1641,4–1688]	
Даларгин 50 мкг/мл	470,4 [460,1–525,8]	0,841*
Даларгин 100 мкг/мл	304,8 [293,9–324,1]	0,008*
ЛПС	2397,0 [2387,9–2502,8]	0,008*
ЛПС + даларгин 50 мкг/мл	1666,7 [1622,6–1674,2]	0,016†
ЛПС + даларгин 100 мкг/мл	1012,4 [960,2–1104,1]	0,008†
fMLP	2501,0 [2151,0–2979,3]	0,008*
fMLP + даларгин 50 мкг/мл	1765,0 [1686,2–1902,7]	0,008†
fMLP + даларгин 100 мкг/мл	1293,7 [1272,1–1304,8]	0,008†

ЛПС – липополисахарид, у.е.ф. – условные единицы флуоресценции, fMLP – пептид хемотактический fMet-Leu-Phe

* по отношению к контролю; † по отношению к ЛПС; ‡ по отношению к fMLP

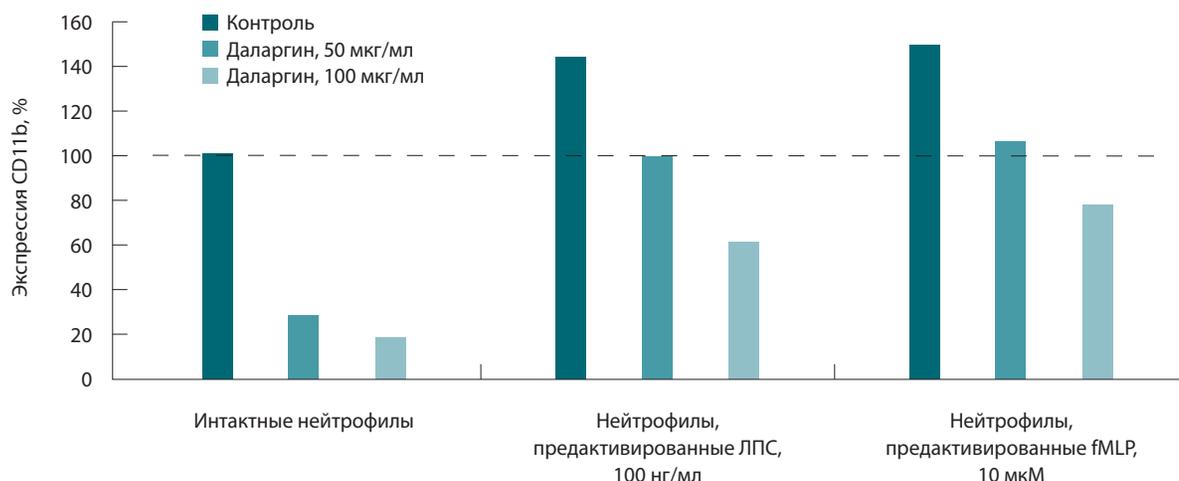


Рис. 2. Даларгин понижает экспрессию маркера дегрануляции CD11b в интактных и преактивированных липополисахаридом (ЛПС) и пептидом хемотактическим fMet-Leu-Phe (fMLP) нейтрофилах человека. Данные представлены уровнем флуоресценции относительно контроля

экспрессию тех же молекул на 46% ($p=0,08$). Добавление даларгина в концентрации 50 мкг/мл к нейтрофилам, активированным ЛПС, уменьшает экспрессию молекул CD11b ($p=0,016$), практически возвращая уровень их экспрессии к контрольному.

Добавление даларгина в концентрациях 100 мкг/мл к активированным ЛПС нейтрофилам уменьшает экспрессию CD11b на 39% ниже уровня контроля ($p=0,08$).

Пептид fMLP, добавленный в дозе 10 мкМ к интактным нейтрофилам, значимо – на 53% ($p=0,08$) – увеличивает экспрессию молекул CD11b на поверхности нейтрофилов по отношению к контролю.

Добавление даларгина в концентрациях 50 мкг/мл к активированным fMLP нейтрофилам значимо ($p=0,008$) уменьшает экспрессию молекул CD11b и возвращает их экспрессию практически к уровню контроля.

Таблица 2. Уровень экспрессии CD66b (условные единицы флуоресценции) на поверхности нейтрофилов при различных воздействиях

Группа (n=5)	Уровень экспрессии CD66b, у.е.ф. (медиана [Q1–Q3])	Значимость различия, p
Контроль	70420,3 [69973,8–72442,1]	
Даларгин 50 мкг/мл	57543,7 [57540,8–61969,9]	0,016*
Даларгин 100 мкг/мл	52542,2 [52146–53172,5]	0,008*
ЛПС	108469,8 [105091,3–119445,3]	0,008*
ЛПС + даларгин 50 мкг/мл	70673,5 [68602,7–82840,8]	0,008†
ЛПС + даларгин 100 мкг/мл	47981,8 [41774,4–50830,7]	0,008†
fMLP	145804,8 [137011,2–147231,3]	0,008*
fMLP + даларгин 50 мкг/мл	96475,8 [83999,2–99279,7]	0,008†
fMLP + даларгин 100 мкг/мл	86323,4 [85545,7–88886,5]	0,008†

ЛПС – липополисахарид, у.е.ф. – условные единицы флуоресценции, fMLP – пептид хемотактический fMet-Leu-Phe

* по отношению к контролю; † по отношению к ЛПС; ‡ по отношению к fMLP

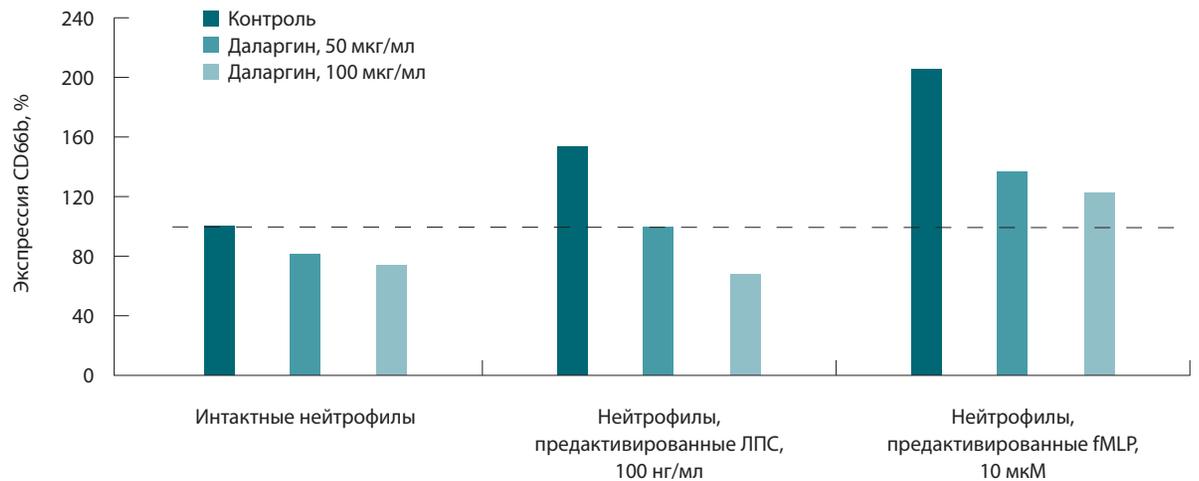


Рис. 3. Даларгин понижает экспрессию маркера дегрануляции CD66b в интактных и предактивированных липополисахаридом (ЛПС) и пептидом хемотактическим fMet-Leu-Phe (fMLP) нейтрофилах человека. Данные представлены уровнем флуоресценции относительно контроля

Даларгин в концентрации 100 мкг/мл, добавленный к нейтрофилам, активированным fMLP в дозе 10 мкМ, снижает экспрессию CD11b на их поверхности до уровня ниже контроля на 23% ($p = 0,08$) (рис. 2).

Как видно из табл. 2, даларгин в концентрации 50 мкг/мл значимо – на 15% ($p = 0,016$) – снижает уровень экспрессии молекул CD66b на поверхности интактных нейтрофилов по отношению к контролю. Даларгин в концентрации 100 мкг/мл значимо – на 25% ($p = 0,008$) – снижает уровень экспрессии молекул CD66b в интактных нейтрофилах по отношению к контролю.

ЛПС, добавленный в дозе 100 нг/мл, значимо – на 54% ($p = 0,08$) – увеличивает экспрессию молекул CD11b на поверхности нейтрофилов в сравнении с контролем.

Добавление даларгина в концентрации 50 мкг/мл к активированным ЛПС нейтрофилам значимо ($p = 0,008$) уменьшает уровень экспрессии молекул CD66b на их поверхности и возвращает его практически к уровню контроля. Добавление даларгина в концентрациях 100 мкг/мл к активированным ЛПС нейтрофилам уменьшает экспрессию CD66b на 33% ниже уровня контроля ($p = 0,08$).

Пептид fMLP, добавленный в дозе 10 мкМ к интактным нейтрофилам, значимо – на 103% ($p = 0,08$) – увеличивает экспрессию молекул CD66b на поверхности нейтрофилов по отношению к контролю.

Добавление даларгина в концентрациях 50 мкг/мл к активированным fMLP нейтрофилам

уменьшает на 70% ($p = 0,008$) экспрессию молекул CD66b по отношению к уровню активации. Добавление даларгина в концентрациях 100 мкг/мл к активированным fMLP нейтрофилам уменьшает на 80% ($p = 0,008$) экспрессию молекул CD66b при сравнении с уровнем активации (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время ЛПС и fMLP широко используются для провокации системного воспалительного ответа в эксперименте [17]. Полученные нами результаты подтверждают эффективность данных методик.

В описанных экспериментах даларгин снижает уровень активации нейтрофилов, оказывая противовоспалительный эффект как на интактные клетки, так и на предварительно активированные компонентами бактерий (ЛПС, fMLP) нейтрофилы. Ранее нами было показано, что синтетический аналог лей-энкефалина может предотвращать развитие эндотелиальной дисфункции в модели сепсиса *in vitro* [18]. Возможно, второе (предотвращение эндотелиальной дисфункции) является следствием первого (ингибирование даларгином процесса активации нейтрофилов). Однако это только первый шаг в процессе познания механизмов противовоспалительного действия даларгина.

Детальный механизм действия препарата все еще представляется малоизученным и требует дальнейших исследований. Известно, что даларгин является агонистом опиоидных рецепторов,



а нейтрофилы в норме практически не экспрессируют данные рецепторы. Но как показали I.D. Welters и соавт. [19], под действием провоспалительных агентов (например, фактора некроза опухоли α) экспрессия всех типов опиоидных рецепторов увеличивается практически в 10 раз. Следовательно, действие даларгина на активированные нейтрофилы вполне может быть опосредовано опиоидными рецепторами нейтрофилов. Но не только ими. Легко проникать внутрь клетки и даже накапливаться в митохондриях могут и другие похожие по структуре пептиды с флуоресцентной меткой [20, 21]. Кроме того, мы предполагаем, что даларгин может влиять на фосфорилирование GSK- α/β , которая, в свою очередь, играет огромную роль в жизнедеятельности лейкоцитов: регулирует их миграцию, дегрануляцию и продолжительность жизни.

Таким образом, даларгин представляется нам перспективным препаратом для лечения синдрома системного воспалительного ответа, но механизмы его действия на эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы остаются малоизученными.

Ограничение исследования

Изучение биологических процессов, связанных с действием отдельных веществ на нейтрофилы,

предполагает использование подходов *in vitro*, однако полученные результаты нуждаются в проверке на животных моделях и (в случае успеха) у пациентов.

Использованная нами концентрация даларгина недостижима при переносе исследования в область *in vivo*. Полученные результаты обнадеживают, вместе с тем следует продолжить эксперименты и изучить эффективность тех доз даларгина, которые могут быть получены *in vivo*.

Остаются неизученными и молекулярные механизмы противовоспалительного действия даларгина на нейтрофилы. Для решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Даларгин оказывает противовоспалительное действие как на интактные, так и на преактивированные бактериальными компонентами нейтрофилы, уменьшая их активацию и дегрануляцию дозозависимым образом. Подтверждение вышеизложенного в моделях *in vivo* и раскрытие молекулярных механизмов действия даларгина на клетки врожденного иммунитета, возможно, позволят инициировать клиническое испытание даларгина для изучения его предполагаемых органопротекторных свойств. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц на основе договора о безвозмездном научном сотрудничестве между ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.А. Гребенчиков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. А.К. Шабанов, А.А. Косов и А.Г. Яворовский – анализ экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи. Ю.В. Скрипкин – анализ экспериментальных результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование рукописи. В.В. Лихванцев – анализ экспериментальных результатов исследования, концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014;5(1):20–6. doi: 10.4161/viru.27135.
- Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007;55(5):453–62. doi: 10.1002/glia.20467.
- Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int*. 2008;52(3):447–56. doi: 10.1016/j.neuint.2007.08.006.
- Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2010;2(3):161–75.
- Parkos CA, Colgan SP, Madara JL. Interactions of neutrophils with epithelial cells: lessons from the intestine. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5(2):138–52.
- Schmidt T, Zündorf J, Gröger T, Brandenburg K, Reiners AL, Zinserling J, Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J Leukoc Biol*. 2012;91(5):791–802. doi: 10.1189/jlb.0911483.
- Lilius EM, Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *Scienti-*



- ficWorldJournal. 2012;2012:527347. doi: 10.1100/2012/527347.
8. Lioté F, Boval-Boizard B, Weill D, Kuntz D, Wautier JL. Blood monocyte activation in rheumatoid arthritis: increased monocyte adhesiveness, integrin expression, and cytokine release. *Clin Exp Immunol.* 1996;106(1):13–9. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-820.x.
9. Mastej K, Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol.* 2008;45(3):183–90. doi: 10.1007/s00592-008-0040-0.
10. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, Benitz W, Modler S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt 1):445–51. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70018-6.
11. Muller Kobold AC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CG, Tervaert JW. Leukocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):883–92.
12. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence.* 2014;5(1):45–56. doi: 10.4161/viru.26516.
13. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):386–92. doi: 10.1097/MCC.0000000000000319.
14. Лихванцев ВВ, Гребенчиков ОА, Борисов КЮ, Шайбакова ВЛ, Шапошников АА, Черпаков РА, Шмелева ЕВ. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтазы-киназы – 3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2012;8(6):37. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
15. Лихванцев ВВ, Гребенчиков ОА, Шапошников АА, Борисов КЮ, Черпаков РА, Шульгина НМ. Фармакологическое preconditionирование: роль опиоидных пептидов. *Общая реаниматология.* 2012;8(3):51. doi: 10.15360/1813-9779-2012-3-51.
16. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(8):2187–95. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.
17. Vorobjeva N, Prikhodko A, Galkin I, Pletjushkina O, Zinovkin R, Sud'ina G, Chernyak B, Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degradation of human neutrophils in vitro. *Eur J Cell Biol.* 2017;96(3):254–65. doi: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003.
18. Гребенчиков ОА, Овезов АМ, Скрипкин ЮВ, Забелина ТС, Улиткина ОН, Луговой АВ, Приходько АС, Рыжков АЮ, Зиновкин РА. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro. *Общая реаниматология.* 2018;14(2):60–8. doi: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68.
19. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, Langefeld TW, Harbach H, Mühlhling J, Cadet P, Stefano GB. Morphine inhibits AP-1 activity and CD14 expression in leukocytes by a nitric oxide and opioid receptor-dependent mechanism. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(11):958–65. doi: 10.1017/S026502150700083X.
20. Szeto HH, Schiller PW, Zhao K, Luo G. Fluorescent dyes alter intracellular targeting and function of cell-penetrating tetrapeptides. *FASEB J.* 2005;19(1):118–20. doi: 10.1096/fj.04-1982fje.
21. Zhao K, Luo G, Zhao GM, Schiller PW, Szeto HH. Transcellular transport of a highly polar 3+ net charge opioid tetrapeptide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(1):425–32. doi: 10.1124/jpet.102.040147.
1. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 2014;5(1):20–6. doi: 10.4161/viru.27135.
2. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55(5):453–62. doi: 10.1002/glia.20467.
3. Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int.* 2008;52(3):447–56. doi: 10.1016/j.neuint.2007.08.006.
4. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(3):161–75.
5. Parkos CA, Colgan SP, Madara JL. Interactions of neutrophils with epithelial cells: lessons from the intestine. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(2):138–52.
6. Schmidt T, Zündorf J, Grüger T, Brandenburg K, Reiners AL, Zinserling J, Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J Leukoc Biol.* 2012;91(5):791–802. doi: 10.1189/jlb.0911483.
7. Lilius EM, Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:527347. doi: 10.1100/2012/527347.
8. Lioté F, Boval-Boizard B, Weill D, Kuntz D, Wautier JL. Blood monocyte activation in rheumatoid arthritis: increased monocyte adhesiveness, integrin expression, and cytokine release. *Clin Exp Immunol.* 1996;106(1):13–9. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-820.x.
9. Mastej K, Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol.* 2008;45(3):183–90. doi: 10.1007/s00592-008-0040-0.
10. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y, Benitz W, Modler S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt 1):445–51. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70018-6.
11. Muller Kobold AC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CG, Tervaert JW. Leukocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000;26(7):883–92.
12. Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? *Virulence.* 2014;5(1):45–56. doi: 10.4161/viru.26516.
13. Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):386–92. doi: 10.1097/MCC.0000000000000319.
14. Likhvantsev VV, Grebenchikov OA, Borisov KY, Shaibakova VL, Shaposhnikov AA, Cherpakov RA, Shmeleva EV. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3β inhibitors: experimental study. *General Reanimatology.* 2012;8(6):37. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
15. Likhvantsev VV, Grebenchikov OA, Shaposhnikov AA, Borisov KY, Cherpakov RA, Shulgina NM. Pharmacological preconditioning: role of opioid peptides. *General Reanimatology.* 2012;8(3):51. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2012-3-51.
16. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(8):2187–95. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.
17. Vorobjeva N, Prikhodko A, Galkin I, Pletjushkina O, Zinovkin R, Sud'ina G, Chernyak B, Pinegin B. Mitochondrial reactive oxygen species are involved in chemoattractant-induced oxidative burst and degradation of human neutrophils in vitro. *Eur J Cell Biol.* 2017;96(3):254–65. doi: 10.1016/j.ejcb.2017.03.003.
18. Grebenchikov OA, Ovezov AM, Skripkin YV, Zabelina TS, Ulitkina ON, Lugovoy AV, Prikhodko AS,



Ryzhkov AY, Zinovkin RA. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction *in vitro*. *General Reanimatology*. 2018;14(2): 60–8. Russian. doi: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68.

19. Welters ID, Menzobach A, Goumon Y, Langefeld TW, Harbach H, Mühling J, Cadet P, Ste-

fano GB. Morphine inhibits AP-1 activity and CD14 expression in leukocytes by a nitric oxide and opioid receptor-dependent mechanism. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(11):958–65. doi: 10.1017/S026502150700083X.

20. Szeto HH, Schiller PW, Zhao K, Luo G. Fluorescent dyes alter intracellular targeting and func-

tion of cell-penetrating tetrapeptides. *FASEB J*. 2005;19(1):118–20. doi: 10.1096/fj.04-1982fje.

21. Zhao K, Luo G, Zhao GM, Schiller PW, Szeto HH. Transcellular transport of a highly polar 3+ net charge opioid tetrapeptide. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(1):425–32. doi: 10.1124/jpet.102.040147.

Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component

O.A. Grebenchikov^{1,2} • A.K. Shabanov^{2,3} • A.A. Kosov¹ • Yu.V. Skripkin¹ • A.G. Yavorovsky⁴ • V.V. Likhvantsev¹

Background: Neutrophil activation is a mandatory stage and a sensitive marker of systemic inflammatory response. The development of this condition is associated with subsequent multiple organ failure which is the main indication for the patients stay in the intensive care unit. The search for drugs that could prevent the development of systemic inflammatory response and reduce mortality remains an urgent task of anesthesiology/re-suscitation. **Aim:** To study the anti-inflammatory effect of dalargin, a synthetic analogue of lei-enkephalin, on human neutrophils *in vitro*. **Materials and methods:** The study was performed on blood neutrophils isolated from 5 healthy donors. A proportion of neutrophils were activated by 10 mM formil-Met-Leu-Pro (fMLP) and 100 ng/mL lipopolysaccharide (LPS) with subsequent assessment of their activity by fluorescent antibodies to the degranulation markers CD11b and CD66b. Thereafter intact and activated neutrophils were treated with dalargin solution at concentrations of 50 and 100 mcg/mL. **Results:** Dalargin at 100 mcg/mL reduced the expression of CD11b molecules on the surface of intact neutrophils by 5.5-fold ($p=0.008$). On the contrary, LPS at a dose of 100 ng/mL increased the expression of the same molecules by 46% ($p=0.08$). The addition of dalargin at

50 mcg/mL to LPS-activated neutrophils reduced the expression of CD11b molecules ($p=0.016$). The addition of dalargin at 50 mcg/mL to fMLP-activated neutrophils significantly ($p=0.008$) reduced the expression of CD11b molecules and reversed their expression virtually to the level of the control. The addition of dalargin at 100 mcg/mL to neutrophils activated by fMLP at 10 mM reduced the expression of CD11b on their surface to a level below the control by 23% ($p=0.08$). **Conclusion:** Dalargin at the studied concentrations has an anti-inflammatory effect on both intact and pre-activated bacterial components of neutrophils, thus inhibiting the process of activation and degranulation in a dose-dependent manner.

Key words: inflammation, leukocyte, degranulation test, dalargin

For citation: Grebenchikov OA, Shabanov AK, Kosov AA, Skripkin YuV, Yavorovsky AG, Likhvantsev VV. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):228–35. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-026.

Received 20 December 2018; accepted 5 June 2019; published 9 July 2019

Funding

The study was performed without additional financial support from any third parties under the Agreement on gratuitous research collaboration between Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) and A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

O.A. Grebenchikov, the concept and design of the study, data collection, management and analysis, text writing. A.K. Shabanov, A.A. Kosov and A.G. Yavorovsky, analysis of experimental study results, text writing, editing of the manuscript. Yu.V. Skripkin, analysis of experimental study results, statistical analysis, text writing, editing of the manuscript. V.V. Likhvantsev, analysis of experimental study results, the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Oleg A. Grebenchikov – MD, PhD, Leading Research Fellow, Intensive Care Department¹; Head of the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 82. E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Aslan K. Shabanov – MD, PhD, Chief Research Fellow, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology²; Senior Research Fellow, Reanimation and Intensive Care Emergency Department³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>. E-mail: aslan_s@mail.ru

Artem A. Kosov – Junior Research Fellow, Department of Organ Transplantation Surgery and Dialysis¹. E-mail: artem-kosov@bk.ru

Yuri V. Skripkin – MD, PhD, Head of Department of Reanimation and Intensive Care¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>. E-mail: 4skripkin@mail.ru

Andrey G. Yavorovsky – MD, PhD, Professor, Head of the Anesthesiology and Reanimation Department⁴. E-mail: yavor@bk.ru

Valery V. Likhvantsev – MD, PhD, Professor, Chief of Department of Reanimation and Intensive Care¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>. E-mail: lik0704@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; 25/2 Petrovka ul., Moscow, 107031, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; 3 Bolshaya Sukharevskaya ploshchad', Moscow, 129090, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Клинические наблюдения

Три клинических случая синдрома такоцубо после индукции общей анестезии

Климов А.А.¹ • Булдаков М.Ю.¹ • Грицкевич М.В.¹ • Забалуев Д.А.¹ • Камнев С.А.¹ • Малахова А.А.¹ • Новикова Е.В.¹ • Осокин Я.А.¹ • Субботин В.В.¹

Климов Андрей Андреевич – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации № 1¹

✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 304 31 54. E-mail: a.klimov@mknc.ru

Булдаков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3, врач анестезиолог-реаниматолог¹

Грицкевич Михаил Владимирович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1, врач анестезиолог-реаниматолог¹

Забалуев Денис Алексеевич – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации № 1¹

Камнев Сергей Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации № 1¹

Малахова Анна Анатольевна – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации № 1¹

Новикова Елена Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации № 1¹

Осокин Яков Александрович – ординатор¹

Субботин Валерий Вячеславович – д-р мед. наук, заведующий Центром анестезиологии-реаниматологии¹

Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия, или синдром апикального баллонирования) – редкое критическое состояние с частотой приблизительно 0,00006% и относительно благоприятным прогнозом. Характеризуется признаками ишемии миокарда на электрокардиограмме, а также тяжелой дисфункцией левого желудочка на фоне интактных коронарных сосудов. В литературе недостаточно информации о развитии этой патологии в периоперационном периоде. В данном сообщении представлены 3 документированных случая синдрома такоцубо с благоприятным исходом, которые развились сразу после индукции общей анестезии.

Ключевые слова: синдром такоцубо, общая анестезия, стресс-индуцированная кардиомиопатия, индукция анестезии

Для цитирования: Климов АА, Булдаков МЮ, Грицкевич МВ, Забалуев ДА, Камнев СА, Малахова АА, Новикова ЕВ, Осокин ЯА, Субботин ВВ. Три клинических случая синдрома такоцубо после индукции общей анестезии. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):236–43. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-032.

Поступила 18.11.2018; принята к публикации 07.03.2019; опубликована 22.07.2019

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия, или синдром апикального баллонирования) – достаточно редкое состояние с частотой приблизительно 0,00006%. Впервые описано японскими

коллегами в 1990 г. [1]. В переводе с японского «такоцубо» – ловушка для осьминогов, имеющая форму горшка. Такую форму приобретает левый желудочек, когда базальные сегменты сокращаются на фоне относительного гипокинеза



апикальных, что хорошо видно при вентрикулографии. Симптомы синдрома такоцубо схожи с таковыми при остром инфаркте миокарда, несмотря на интактные или малоизмененные коронарные артерии [2].

В данном сообщении представлены 3 документированных случая синдрома такоцубо с благоприятным исходом, которые развились сразу после индукции общей анестезии.

Описание клинических наблюдений

Все пациенты были женского пола. Две пациентки находились в менопаузе. В табл. 1 обобщены данные анамнеза и перечислены заболевания, в связи с которыми пациенткам предполагали выполнить плановые оперативные вмешательства.

При обследовании у пациенток не выявлено аллергии и не получено данных за наличие сердечной патологии. Наследственный анамнез во всех случаях не был отягощен ишемической болезнью сердца. Ни одна из пациенток не употребляла алкоголь, табак, наркотики или какие-либо медикаменты до момента операции. Толерантность к физической нагрузке у всех пациенток не ограничивалась болью в груди или одышкой и составляла более 8 метаболических

эквивалентов. У двух пациенток (наблюдения 1 и 3) была выполнена предоперационная эхокардиография (ЭхоКГ). Сократительная функция миокарда была удовлетворительной. Во 2-м наблюдении предоперационную ЭхоКГ не выполняли. Анестезиологи, консультировавшие пациенток, во всех протоколах осмотра перед операцией указали на низкий риск развития кардиальных осложнений в соответствии с моделью LEE (0,4%), а также отметили, что все пациентки находились в оптимальном состоянии перед оперативным вмешательством (II класс по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), 3-й класс риска по классификации Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов).

В день операции пациентки не получали никакой премедикации перед подачей в операционную в соответствии с утвержденным протоколом премедикации в нашем центре. При поступлении в операционную во всех случаях были зарегистрированы нормальные витальные показатели (синусовый ритм и нормальные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), а также данные пульсоксиметрии (SpO₂)).

Таблица 1. Диагноз, предполагаемые операции, анамнез

Параметр	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3
Возраст	34 года	58 лет	60 лет
Диагноз	Пролабирование бандажного кольца в стенку желудка	Злокачественное новообразование яичника	Рак верхнегрудного отдела пищевода cT2N0M0
Запланированная операция	Удаление бандажной системы желудка	Лапароскопическая аднексэктомия с двух сторон	Субтотальная резекция пищевода с лимфаденэктомией 2F и пластикой пищевода
Анамнез основного заболевания	Шесть лет назад была выполнена установка желудочного бандажа по поводу ожирения 3-й степени (исходная масса тела 100 кг). При ЭГДС было выявлено пролабирование бандажного кольца в стенку желудка	Пациентка год назад перенесла комплексное лечение (хирургическое и химиотерапевтическое) по поводу рака ободочной кишки. Течение интра- и послеоперационного периода без особенностей	Пациентка ранее перенесла несколько операций под общей анестезией: гистерэктомию с придатками, резекцию участка сигмовидной кишки, грыжесечение ПОВГ с одномоментной пластикой сетчатым эндопротезом без особенностей
Хронические заболевания	Хроническая анемия легкой степени (исходный гемоглобин 112 г/л)	Нет	Нет
Антропометрические данные	Масса тела 62 кг, рост 163 см	Масса тела 66 кг, рост 167 см	Масса тела 80 кг, рост 164 см
Данные предоперационной ЭКГ	Правильный синусовый ритм с ЧСС 66 в минуту, нормальная ЭОС, сглаживание Т в III, инверсия TV1, QT 398 мс	Правильный синусовый ритм с ЧСС 85 в минуту, нормальная ЭОС, QT 380 мс	Правильный синусовый ритм с ЧСС 87 в минуту, горизонтальная ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, QT 385 мс

ПОВГ – послеоперационная вентральная грыжа, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭОС – электрическая ось сердца

Клиническое наблюдение 1

После преоксигенации проведена индукция анестезии пропофолом 140 мг (2,3 мг/кг), фентанилом 0,3 мг (4,8 мкг/кг) и цисатракуриумом 10 мг (0,16 мг/кг). Через 1,5 минуты после индукции и интубации трахеи зарегистрировано снижение ЧСС с 75 до 53 ударов в минуту, АД с 128/78 до 78/40 мм рт. ст., SpO₂ со 100 до 88%. С целью коррекции артериальной гипотензии провели струйную инфузию NaCl 0,9% в объеме 200 мл и болюсно ввели норэпинефрин 10 мкг. Через 1 минуту после введения норэпинефрина у пациентки возникла желудочковая тахикардия с ЧСС 184 в минуту, сразу перешедшая в фибрилляцию желудочков. Начаты реанимационные мероприятия. Через 1 минуту выполнена дефибрилляция (200 Дж, бифазный импульс). После дефибрилляции на экране кардиомонитора зафиксирована асистолия. Продолжены реанимационные мероприятия. Через 2 минуты после внутривенного введения эпинефрина в дозе 1 мг на фоне компрессий грудной клетки восстановился синусовый ритм с ЧСС 86 в минуту, АД 90/60 мм рт. ст. и SpO₂ 92%. В это время на кардиомониторе в отведениях I и II отмечена депрессия сегмента ST до 3 мм, в V1 – до 2,5 мм, которая через 1 минуту нивелировалась. От проведения планового оперативного вмешательства было решено воздержаться. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Клиническое наблюдение 2

После преоксигенации провели индукцию общей анестезии пропофолом 150 мг (2,3 мг/кг), фентанилом 0,2 мг (3,0 мкг/кг), цисатракуриумом 2 мг с целью прекураризации и суксаметионием 150 мг (2,3 мг/кг). Сразу после индукции анестезии у пациентки зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту. АД 100/60 мм рт. ст. Через 5 минут выявлено снижение АД до 80/60 мм рт. ст. С целью коррекции артериальной гипотензии болюсно ввели норэпинефрин 10 мкг с последующей постоянной инфузией в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Струйно перелили NaCl 0,9% в объеме 500 мл. Значимого эффекта от проведенных лечебных мероприятий не наблюдали. Через 5 минут была увеличена скорость постоянной инфузии норэпинефрина до 0,3 мкг/кг/мин и продолжена инфузия NaCl 0,9% в дополнительном объеме 500 мл. В течение 10 минут на фоне проводимых лечебных мероприятий уровень АД поднялся до 98/63 мм рт. ст., доза постоянной инфузии норэпинефрина была уменьшена до 0,1 мкг/кг/мин. Однако на этом фоне развилась фибрилляция предсердий с ЧСС 122 в минуту. С целью медикаментозной кардиоверсии внутривенно в течение 10 минут провели инфузию раствора амиодарона в дозе 150 мг, к концу введения которого восстановился правильный синусовый ритм с ЧСС 73 в минуту, АД

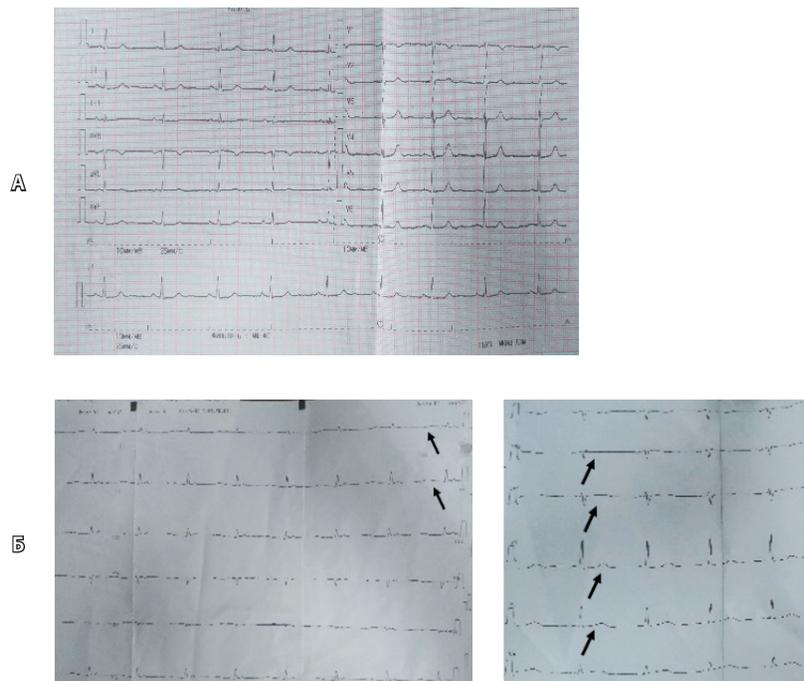


Рис. 1. Клиническое наблюдение 1. По сравнению с нормальной исходной электрокардиограммой (А) на электрокардиограмме после развития кардиомиопатии (Б) отмечалось сглаживание зубца Т в I, II, V2–V6 (стрелки)

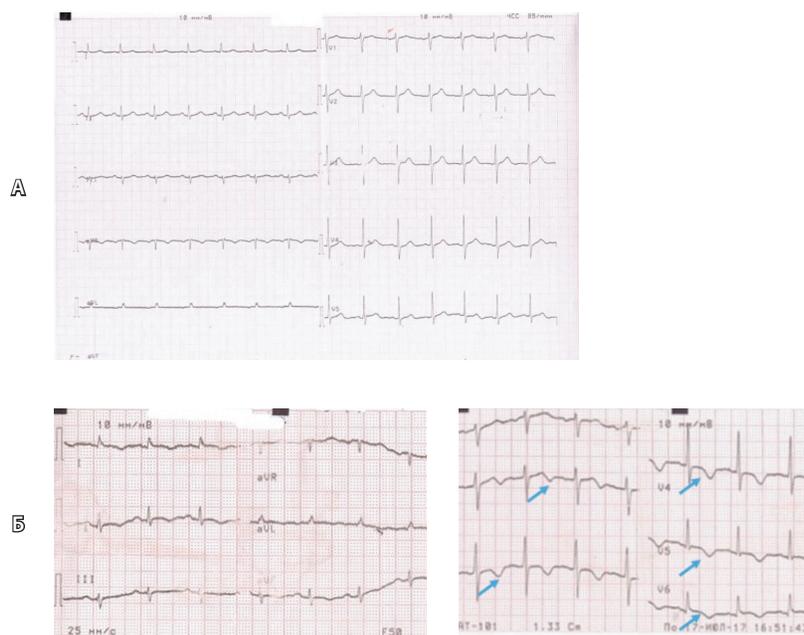


Рис. 2. Клиническое наблюдение 2. По сравнению с нормальной исходной электрокардиограммой (А) на электрокардиограмме после развития кардиомиопатии (Б) отмечались инверсия или сглаживание зубца Т в I, II, V1–V6 (стрелки)

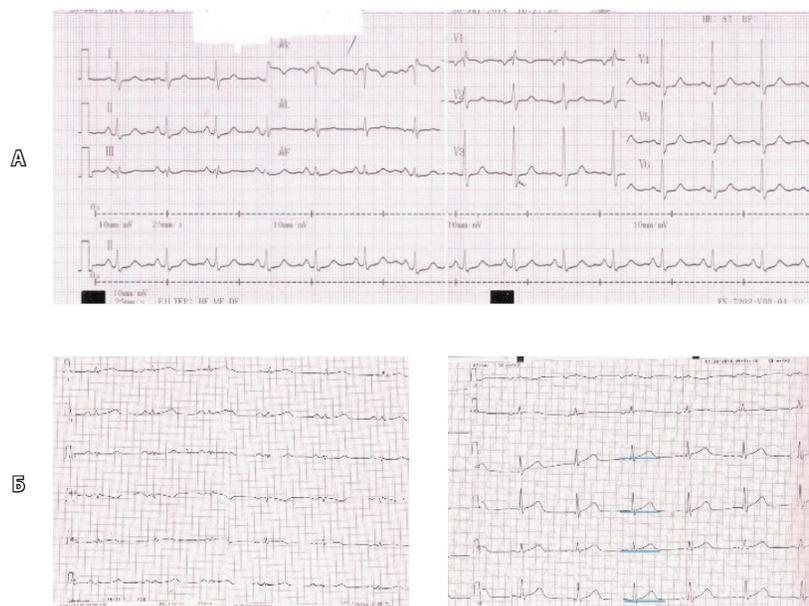


Рис. 3. Клиническое наблюдение 3. По сравнению с нормальной исходной электрокардиограммой (А) на электрокардиограмме после развития кардиомиопатии (Б) отмечались уменьшение амплитуды комплекса QRS в I и II отведениях, а также подъем сегмента ST выше изолинии на 1,5–2 мм в V3–V6 (синие линии)

94/64 мм рт. ст., SpO₂ 98%. Консилиумом в составе анестезиолога, кардиолога и хирурга было принято решение о возможности выполнения открытой операции вместо лапароскопической. В течение операции пациентке продолжалась вазопрессорная поддержка норэпинефрином в дозе 0,04–0,1 мкг/кг/мин. Синусовый ритм с ЧСС от 63 до 78 сохранялся до конца операции. После окончания операции пациентка в состоянии медикаментозной седации переведена в ОРИТ.

Клиническое наблюдение 3

После преоксигенации провели индукцию общей анестезии: пропофол 140 мг (1,75 мкг/кг), фентанил 0,3 мг (3,75 мкг/кг), цисатракуриум 10 мг (0,13 мкг/кг). Сразу



Рис. 5. Клиническое наблюдение 1. На коронарограмме видны интактные коронарные артерии

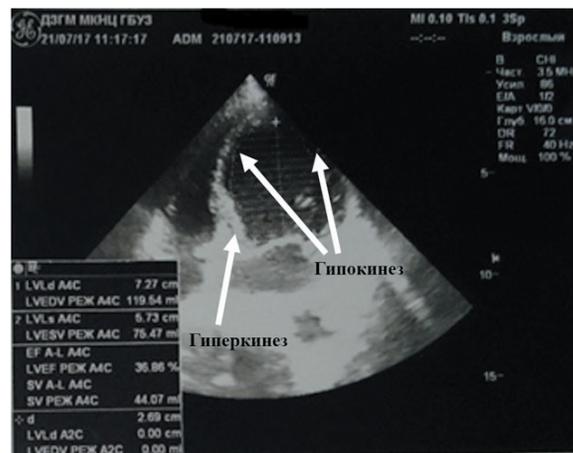


Рис. 4. Клиническое наблюдение 1. Эхокардиограмма в четырехкамерной проекции в момент систолы желудочков. При оценке отмечался диффузный гипокинез передней стенки и межжелудочковой перегородки на уровне средних и верхушечных сегментов и гиперкинез базальных отделов левого желудочка (стрелки)

после индукции анестезии у пациентки зарегистрирован правильный синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту, АД 110/60 мм рт. ст. Через 8 минут после индукции анестезии в момент установки артериального катетера для инвазивного мониторинга АД на кардиомониторе отмечены нарушения ритма в виде пробежки суправентрикулярной тахикардии с широкими комплексами в течение 30–40 секунд и пробежки желудочковой тахикардии в количестве 5 комплексов. При этом отмечено снижение АД до 75/40 мм рт. ст. и элевация сегмента ST на 3 мм в отведении II, V1. Принято решение о снятии электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и вызове кардиолога в операционную для совместного решения вопроса о возможности оперативного вмешательства. Для коррекции уровня АД налажена инфузия норэпинефрина в дозе 0,25 мкг/кг/мин. Налажена также инфузия нитроглицерина в дозе 0,3 мкг/кг/мин. Введено 5000 Ед гепарина внутривенно. На этом фоне АД стабилизировалось на уровне 90/60 мм рт. ст. На ЭКГ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения подъема сегмента ST. От проведения планового оперативного вмешательства было решено воздержаться. Пациентка переведена в ОРИТ.

После перевода в ОРИТ всем пациенткам проводили медикаментозную терапию и выполняли лабораторные и инструментальные методы исследований, данные о которых сведены в табл. 2, а часть представлена на рис. 1–5.

На следующий день после операции пациенткам была выполнена коронаро- и вентрикулография. Во всех случаях выявлена интактная коронарная анатомия. Вентрикулография показала



результаты, соответствующие предшествующим ЭхоКГ. Исследование уровня катехоламинов в плазме по техническим причинам не проводили. После исключения диагнозов острого инфаркта миокарда, феохромоцитомы и миокардита всем пациенткам был поставлен клинический диагноз стресс-индуцированной кардиомиопатии такоцубо.

Обсуждение

Синдром такоцубо – редкое критическое состояние с относительно благоприятным прогнозом, ежегодная частота встречаемости которого чрезвычайно низкая (приблизительно 0,00006% в популяции), а частота развития этой патологии в периоперационном периоде вовсе не определена [3, 4]. В литературе сообщения о развитии этого состояния как перед, так и после операции представлены только описанием клинических наблюдений, при этом, насколько нам известно, только в одном из них речь идет о случае развития синдрома такоцубо сразу после индукции анестезии

[5–12]. Настоящая публикация является первой в Восточной Европе, которая демонстрирует серию случаев синдрома такоцубо, развившихся сразу после индукции общей анестезии, а также рассказывает об успешных вариантах лечебной тактики ведения таких пациентов.

Синдром такоцубо практически всегда имитирует острый инфаркт миокарда, что приводит к трудностям выявления этого состояния. В мире для постановки диагноза стресс-индуцированной кардиомиопатии обычно используют модифицированные критерии Мейо [13]. Пациент должен соответствовать всем 4 критериям: 1) преходящий гипокинез, акинез или дискинезис средних сегментов левого желудочка с апикальной вовлеченностью или без нее; региональные аномалии движения стенки, распространяющиеся за пределы области кровоснабжения одной коронарной артерии; стрессовый триггер часто, но не всегда присутствует; 2) отсутствие обструктивной ишемической болезни или ангиографических данных о разрыве острой

Таблица 2. Медикаментозная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии, данные инструментальной и лабораторной диагностики после операции

Характеристика	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3
Терапия в ОРИТ	Ацетилсалициловая кислота 100 мг, метопролол 50 мг, надропарин кальция 9,5 тыс. МЕ анти-Ха, налажена постоянная инфузия нитроглицерина со скоростью 0,3 мкг/кг/мин	Ацетилсалициловая кислота 100 мг, метопролол 50 мг, надропарин кальция 9,5 тыс. МЕ анти-Ха, продолжена инфузия норадреналина	Ацетилсалициловая кислота 100 мг, метопролол 50 мг, надропарин кальция 9,5 тыс. МЕ анти-Ха, продолжена инфузия норадреналина и нитроглицерина
Начальный уровень тропонина, нг/л	35	224	55
Уровень тропонина через 6 часов, нг/л	883	578	1080
ЭКГ	Правильный синусовый ритм с ЧСС 66 в минуту, нормальная ЭОС, QT 403 мс. Отмечено сглаживание зубца Т в I, II, V2–V6	Правильный синусовый ритм с ЧСС 94 в минуту, нормальная ЭОС, QT 408 мс. Отмечена инверсия зубца Т в V2–V6, I и AVL	Правильный синусовый ритм с ЧСС 87 в минуту, горизонтальная ось сердца, QT 394 мс. Отмечено уменьшение амплитуды комплекса QRS в I и II, а также подъем сегмента ST выше изолинии на 1,5–2 мм в V3–V6
ЭхоКГ	Значительное снижение систолической функции миокарда (ФВ 41%) на фоне диффузного гипокинеза передней стенки и межжелудочковой перегородки на уровне средних и верхушечных сегментов	Значительное снижение систолической функции миокарда (ФВ 30%) на фоне гипокинеза передней, передне-перегородочной и передне-боковой стенок на уровне средних и верхушечных сегментов	Глобальная систолическая функция левого желудочка снижена, ФВ по Симпсону 43%, на фоне гипокинеза средних и верхушечных сегментов перегородки, передне-перегородочной и передней боковой стенок, гипокинез верхушечного сегмента нижней стенки
Восстановление функции миокарда	ЭхоКГ через 1 месяц выявила нормальный размер, функцию, ФВ левого желудочка, а также отсутствие нарушений локальной сократимости	ЭхоКГ через 2 недели выявила нормальный размер, функцию, ФВ, а также незначительное нарушение локальной сократимости передне-перегородочной области	ЭхоКГ через 2 недели выявила нормальный размер, функцию, ФВ, а также отсутствие нарушений локальной сократимости

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭОС – электрическая ось сердца, ЭхоКГ – эхокардиография



бляшки; 3) новые электрокардиографические аномалии (либо повышение сегмента ST, либо инверсия T-волны) или умеренное повышение сердечного тропонина; 4) отсутствие феохромоцитомы и миокардита. Во всех описанных нами наблюдениях пациенты соответствовали вышеперечисленным критериям.

Сегодня уже не вызывает сомнений, что кардиомиопатия такоцубо чаще развивается у женщин в менопаузе на фоне острого физического или эмоционального стресса [14]. Все 3 зарегистрированных случая синдрома такоцубо в нашем центре также развились у женщин, две из которых были в менопаузе.

Данные литературы об управлении анестезией у пациентов с развившимся синдромом такоцубо ограничены. Для адекватного лечения таких пациентов клиницистам очень важно понимать патофизиологию этого состояния. Установлено, что данная патология развивается на фоне чрезмерного высвобождения катехоламинов, чему могут способствовать как физические, так и эмоциональные стрессовые факторы, к которым, безусловно, можно отнести оперативное вмешательство [15, 16].

Исходя из известных данных о патогенезе, возникает несколько вопросов относительно анестезиологической тактики. Первый вопрос: проводить ли премедикацию перед оперативным вмешательством? На сегодня аргументов «против» скорее больше, чем «за». В пользу применения премедикации говорит тот факт, что анестезиолог, когда ее назначает, обеспечивает спокойствие пациента в момент поступления в операционную. Но тут же стоит добавить одно «но»: пациент все равно нервничает до момента премедикации. Против использования премедикации выступает сразу несколько обстоятельств. Во-первых, доказано, что полноценная беседа с врачом-анестезиологом перед операцией позволяет обеспечить спокойствие пациента до подачи его в операционную [17]. Во-вторых, сегодня премедикация не используется для ускорения процесса засыпания (для чего изначально, собственно, она и была придумана), поскольку индукция общей анестезии в современной практике намного короче, чем у эфирной анестезии. В-третьих, возникает проблема безопасности пациентов. После того как пациенты получили премедикацию, у них необходимо контролировать жизненно важные функции и отслеживать развитие потенциальных побочных эффектов лекарств, начиная от момента введения препарата в палату до момента поступления в операционную [17].

В условиях «высокопоточковых» стационаров это требует больших материально-финансовых затрат от учреждения, что может быть невыполнимо. В нашем центре большинство пациентов не получают медикаментозную премедикацию в день операции.

Второй вопрос: стоит ли углублять анестезию больше чем необходимо, чтобы защитить от операционного стресса, который может вызвать данный тип кардиомиопатии? Следует учесть, что основной задачей анестезиолога при развитии стресс-индуцированной кардиомиопатии должна быть защита незатронутого данной патологией миокарда с целью поддержания адекватного сердечного выброса для обеспечения перфузии органов и тканей. Стратегия углубления анестезии может быть потенциально опасной из-за эффектов угнетения сократительной функции миокарда и чрезмерной вазодилатации, которые присущи большинству анестетиков. В этой связи использовать данную стратегию с целью защиты миокарда не стоит. В двух из описанных нами наблюдений анестезию не углубляли, и пациентки сразу были пробуждены на операционном столе. В одном клиническом случае анестезия была продолжена. Однако никаких изменений в тактике ведения анестезии по сравнению со стандартной методикой не проводили.

Третий вопрос: использовать ли катехоламины для стабилизации показателей гемодинамики у пациентов с синдромом такоцубо, и так уже имеющих высокий уровень катехоламинов? Точного ответа на этот вопрос, к сожалению, тоже нет. С одной стороны, использование катехоламинов, предположительно, может усилить повреждение миокарда у этой группы пациентов. С другой стороны, их «неиспользование» может привести к гипотензии, которая способна вызвать гипоксию миокарда и усилить повреждение кардиомиоцитов, а также привести к ишемическому повреждению других органов со всеми вытекающими последствиями.

Анализ литературы показал, что значительная часть ущерба, вызванного токсичным действием катехоламинов на миокард, происходит до начала клинических проявлений [18–20]. Именно поэтому введение катехоламинов вряд ли может значительно повлиять на увеличение объема повреждений уже поврежденного миокарда, при этом их применение, по данным литературы, способствует выздоровлению пациентов с острой дисфункцией левого желудочка при данной патологии [18–20].

Во всех описанных нами клинических наблюдениях анестезиологи использовали катехоламины

(эпинефрин или норэпинефрин). В первом клиническом примере через 1 минуту после введения 10 мкг норэпинефрина внезапно развилась желудочковая тахикардия, которая перешла в фибрилляцию желудочков. Делать заключение о связи введения норэпинефрина и нарушений ритма сердца достаточно сложно, так как этому состоянию сопутствовала артериальная гипотензия, которая тоже могла быть причиной нарушения ритма. В двух остальных случаях использование катехоламинов позволило стабилизировать гемодинамические параметры пациенток. Суммируя все вышеизложенное, мы видим больше аргументов «за» катехоламины, чем «против» них.

Четвертый вопрос: следует ли использовать адреноблокаторы с целью кардиопротекции? Что касается раннего рутинного введения бета-адренергических блокаторов, оно потенциально опасно и может привести к кардиогенному шоку [18–20]. Следовательно, бета-блокаторы следует использовать только после стабилизации состояния пациентов.

Во всех представленных клинических наблюдениях мы применяли метопролол только после стабилизации показателей гемодинамики в ОРИТ.

Заключение

Несмотря на данные литературы, которые указывают на то, что синдром такоцубо – крайне

редкое состояние (встречается приблизительно у 0,00006% в популяции), на основании зарегистрированных нами случаев (3 эпизода в год, что составляет 0,04% от всех проведенных анестезий) можно предположить, что в периоперационном периоде это состояние не такое уж и редкое. Соответственно, анестезиологи обязательно должны знать о возможности возникновения этого осложнения и быть готовы к его диагностике и лечению.

Варианты анестезиологической тактики при развитии синдрома такоцубо зависят от тяжести клинических проявлений и времени возникновения в периоперационном периоде и могут варьировать от вазопрессорной и инотропной поддержки до проведения комплексных реанимационных мероприятий. При развитии симптоматики сразу после индукции общей анестезии и до начала операции предпочтительной стратегией считаем стабилизацию пациентов и перевод в отделение интенсивной терапии. Если синдром развивается в середине или конце операции, главной задачей анестезиолога должно быть поддержание параметров гемодинамики до окончания операции. Рекомендовано раннее выполнение ЭхоКГ (трансторакальная, чреспищеводная), желательнее уже на операционном столе, с целью раннего установления диагноза и выбора оптимальной лечебной тактики. ©

Дополнительная информация

Согласие пациентов

Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Литература / References

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol*. 1991;21(2):203–14.
2. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;94(3):343–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.04.030.
3. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehl032.
4. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev*. 2005;10(4):311–6. doi: 10.1007/s10741-005-8555-8.
5. Takigawa T, Tokioka H, Chikai T, Fukushima T, Ishizu T, Kosogabe Y. A case of undiagnosed "takotsubo" cardiomyopathy during anesthesia. *Masui*. 2003;52(10):1104–6.
6. Takayama N, Iwase Y, Ohtsu S, Sakio H. "Takotsubo" cardiomyopathy developed in the postoperative period in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Masui*. 2004;53(4):403–6.
7. Mizutani K, Okada M. A case of intraoperative repeated coronary artery spasm with ST-segment depression. *Masui*. 2002;51(10):1114–6.
8. Jensen JB, Malouf JF. Takotsubo cardiomyopathy following cholecystectomy: a poorly recognized cause of acute reversible left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2006;106(3):390–1. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.11.040.
9. Gavish D, Rozenman Y, Hafner R, Bartov E, Ezri T. Takotsubo cardiomyopathy after general anesthesia for eye surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(3):621–3. doi: 10.1097/0000542-200609000-00029.
10. Lentschener C, Vignaux O, Spaulding C, Bonnichon P, Legmann P, Ozier Y. Early postoperative tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Anesth Analg*. 2006;103(3):580–2. doi: 10.1213/01.ane.0000226091.19987.c6.



11. Daly MJ, Dixon LJ. Takotsubo cardiomyopathy in two preoperative patients with pain. *Anesth Analg.* 2010;110(3):708–11. doi: 10.1213/ane.0b013e3181a96fb9.
12. Jabaudon M, Bonnin M, Bolandard F, Chanseume S, Dauphin C, Bazin JE. Takotsubo syndrome during induction of general anaesthesia. *Anaesthesia.* 2007;62(5):519–23. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05061.x.
13. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408–17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008.
14. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005;111(4):472–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB.
15. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539–48. doi: 10.1056/NEJMoa043046.
16. Hessel EA 2nd. Takotsubo cardiomyopathy and its relevance to anesthesiology: a narrative review. *Can J Anaesth.* 2016;63(9):1059–74. doi: 10.1007/s12630-016-0680-4.
17. Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2014;52(3):134–42. doi: 10.1016/j.aat.2014.08.001.
18. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD Jr, Wijdicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg.* 2006;105(2):264–70. doi: 10.3171/jns.2006.105.2.264.
19. Reeder GS, Prasad A. Stress induced (Takotsubo) cardiomyopathy. Version 17.3, September 2009. UpToDate [Internet]. Available from: www.uptodate.com. Accessed January 13, 2010.
20. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1622–32. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1.

Takotsubo syndrome after induction of general anesthesia: three clinical cases

A.A. Klimov¹ • M.Yu. Buldakov¹ • M.V. Gritskевич¹ •
D.A. Zabaluev¹ • S.A. Kamnev¹ • A.A. Malakhova¹ •
E.V. Novikova¹ • Ya.A. Osokin¹ • V.V. Subbotin¹

Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy, or apical ballooning syndrome) is a rare critical condition with approximate incidence of 0.00006% and relatively favorable prognosis. It is characterized by electrocardiographic signs of myocardial ischemia, as well as by severe left ventricular failure with intact coronary vessels. The literature on postoperative development of this disease is scarce. This paper presents three documented cases of takotsubo syndrome with favorable outcomes that developed just after the induction of general anesthesia.

Key words: takotsubo syndrome, general anesthesia, stress-induced cardiomyopathy, induction of anesthesia

For citation: Klimov AA, Buldakov MYu, Gritskевич MV, Zabaluev DA, Kamnev SA, Malakhova AA, Novikova EV, Osokin YaA, Subbotin VV. Takotsubo syndrome after induction of general anesthesia: three clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(3):236–43. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-032.

Received 18 November 2018; accepted 7 March 2019; published 22 July 2019

Informed consent statement

All the patients have voluntarily signed their informed consent for the publication of personal medical information.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Andrey A. Klimov – MD, Anaesthesiologist, Anaesthesiology Department No. 1¹

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 31 54. E-mail: a.klimov@mknc.ru

Mikhail Yu. Buldakov – MD, PhD, Head of the Anaesthesiology Department No. 3, Anaesthesiologist¹

Mikhail V. Gritskевич – MD, Head of the Anaesthesiology Department No. 1, Anaesthesiologist¹

Denis A. Zabaluev – MD, Anaesthesiologist, Anaesthesiology Department No. 1¹

Sergey A. Kamnev – MD, Anaesthesiologist, Anaesthesiology Department No. 1¹

Anna A. Malakhova – MD, Anaesthesiologist, Anaesthesiology Department No. 1¹

Elena V. Novikova – MD, Anaesthesiologist, Anaesthesiology Department No. 1¹

Yakov A. Osokin – Resident¹

Valeriy V. Subbotin – MD, PhD, Head of the Center of Anaesthesiology and Intensive Care¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Анестезиологическое пособие при эндокардиальной радиочастотной абляции гипертрофии перегородки (описание случая)

Вьези Ж.Э.З.¹ • Нигру Нету К.¹ • Валдижен Б.П.¹ • Дорнелис И.М.¹ • Пасус С.К.² • Штальшмидт А.² • Ле Биан Д.К.С.¹ • Коррейя Э.Б.¹

Жуан Энрике Зуко Вьези – д-р мед., анестезиолог, отдел анестезиологии¹

Каэтано Нигру Нету – врач, д-р мед. наук, анестезиолог, руководитель отдела анестезиологии¹

✉ 500 Dante Pazzanese Avenue, São Paulo, SP, 04012-909, Brazil.
Тел.: +5511983156024.
E-mail: caenigro@uol.com.br

Бруно Перейра Валдижен – врач, д-р мед. наук, кардиолог, отделение инвазивной электрофизиологии¹

Индара Матей Дорнелис – врач, анестезиолог, отделение анестезиологии¹

Савиу Кавалканте Пасус – врач, анестезиолог, отделение анестезиологии²

Адриене Штальшмидт – врач, анестезиолог, отделение анестезиологии²

Давид Коста ди Соза Ле Биан – врач, д-р мед. наук, кардиолог, отделение эхокардиографии¹

Эдилейде Барус Коррейя – врач, кардиолог, отделение кардиологии¹

Актуальность. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наследственное заболевание, которое встречается с частотой 1:500. У 20–30% больных ГКМП имеется гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), обусловленная обструкцией выносящего тракта левого желудочка. Это заболевание служит одной из важных причин внезапной сердечной смерти. Эндокардиальная радиочастотная абляция гипертрофии перегородки (ЭРЧА ГП) может стать перспективным методом лечения ГОКМП, особенно у пациентов, не ответивших на транскоронарную септальную алкогольную абляцию (ТСАА). **Цель** – описать технические аспекты вмешательства и анестезиологического пособия в случае, потребовавшем ЭРЧА ГП. **Описание клинического наблюдения.** 64-летней женщине, страдавшей ГОКМП, проводилась плановая ЭРЧА ГП. Пациентка жаловалась на одышку при нагрузке и общую слабость на протяжении предшествующих недель после септальной миоэктомии, перенесенной около 6 месяцев тому назад. Анатомические особенности не позволяли выполнить ТСАА; от другой операции пациентка отказывалась. До операции при проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) была выявлена асимметричная гипертрофия среднего отдела межжелудочковой перегородки, переднее систолическое движение митрального клапана с касанием межжелудочковой перегородки, максимальный градиент давления в выносящем тракте левого желудочка 68 мм рт. ст. в покое и 105 мм рт. ст. в пробе Вальсальвы. Вмешательство проводили под общей анестезией. Для мониторинга инфузионной терапии использовали вариабельность пульсового давления, эхокардиографические параметры и тест с пассивным подниманием ног. В конце процедуры обеспечивали обезболивание

и профилактику тошноты и рвоты. Экстубация прошла без особенностей, пациентку перевели в отделение интенсивной терапии в состоянии эупноэ, со стабильной гемодинамикой. На 4-й день после операции трансторакальная ЭхоКГ выявила снижение сократимости перегородки и максимальное снижение градиента давления на 33% в покое (с 68 до 45 мм рт. ст.) и на 31% в пробе Вальсальвы (со 105 до 73 мм рт. ст.). Пациентка была выписана из больницы на 6-й день после операции. Месяц спустя она отметила прогрессирующее уменьшение симптомов и была довольна результатами вмешательства. **Заключение.** Лучшее понимание патогенеза и течения ГКМП позволило раньше диагностировать это состояние и выработать более адекватные терапевтические подходы. Анестезиологи должны знать патогенез ГОКМП и быть готовыми к возможным изменениям гемодинамики и сердечно-сосудистой нестабильности в периоперационном периоде у таких больных. ЭРЧА ГП – перспективный метод лечения, который все чаще применяется при ГОКМП, и анестезиологи должны познакомиться с ним ближе.

Ключевые слова: анестезия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, радиочастотная катетерная абляция

Для цитирования: Вьези ЖЭЗ, Нигру Нету К, Валдижен БП, Дорнелис ИМ, Пасус СК, Штальшмидт А, Ле Биан ДКС, Коррейя ЭБ. Анестезиологическое пособие при эндокардиальной радиочастотной абляции гипертрофии перегородки (описание случая). Альманах клинической медицины. 2019;47(3):244–50. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-011.

Поступила 22.08.2018; принята к публикации 13.09.2018; опубликована 07.03.2019

¹ Институт кардиологии Данте Паццанезе; 04012-909, Сан-Паулу, Авеню Данте Паццанезе, 500, Бразилия

² Клинический госпиталь Порту-Алегри; 90035-903, Порту-Алегри, ул. Рамиро Барселуса, 2350, Бразилия



Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наследственное заболевание, которое характеризуется возникающей без видимых причин гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Его распространенность достигает 1 случая на 500 человек, причем у 20–30% из них имеется гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), обусловленная обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ВТ ЛЖ) [1, 2]. Это заболевание считается одной из важных причин внезапной сердечной смерти молодых людей, тем не менее в последние десятилетия обусловленная им смертность снижается [3]. Такого прогресса удалось добиться благодаря лучшему пониманию патофизиологии заболевания, более ранней диагностике и усовершенствованию тактики лечения.

Известно, что единственным эффективным способом снижения градиента давления в ВТ ЛЖ являются хирургические или чрескожные (интервенционные) методы септальной редукции (МСР). Среди всех МСР перспективным подходом к лечению манифестной ГОКМП, особенно у тех пациентов, которые не отвечают на транскоронарную септальную алкогольную абляцию (ТСАА), представляется эндокардиальная радиочастотная абляция гипертрофии перегородки (ЭРЧА ГП) [4].

В этой статье мы описываем технические особенности процедуры и анестезиологического пособия при ЭРЧА ГП.

Описание клинического наблюдения

Пациентке 64 лет, страдавшей ГОКМП, было запланировано проведение ЭРЧА ГП. Больная жаловалась на усиление одышки при нагрузке и общую слабость на протяжении предшествующих недель после миоэктомии, перенесенной около 6 месяцев тому назад. Анатомические особенности пациентки не позволяли выполнить ТСАА, от другой операции она отказалась. Из сопутствующих заболеваний следует отметить артериальную гипертензию, пароксизмальную форму фибрилляции предсердий и тревожное расстройство. Пациентка принимала фуросемид, спиронолактон, атенолол, варфарин, золпидем и омепразол. При проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) перед операцией была выявлена асимметричная гипертрофия среднего отдела межжелудочковой перегородки, переднее систолическое движение (ПСД) митрального клапана с касанием межжелудочковой перегородки и максимальный градиент давления в ВТ ЛЖ 68 мм рт. ст. в покое и 105 мм рт. ст. в пробе Вальсальвы. В ранее проведенных нагрузочных пробах переносимость физической нагрузки равнялась 5 МЕТ.

После детального обсуждения с кардиологом-интервенционистом было решено оперировать под общей анестезией. Стандартный мониторинг включал электрокардиографию в пяти отведениях, пульс-оксиметрию, прерывистое неинвазивное измерение артериального давления, капнографию и газоанализ. Температуру тела измеряли методом пищеводной термометрии. Для купирования тревоги была введена умеренная (адекватная) доза мидазолама.

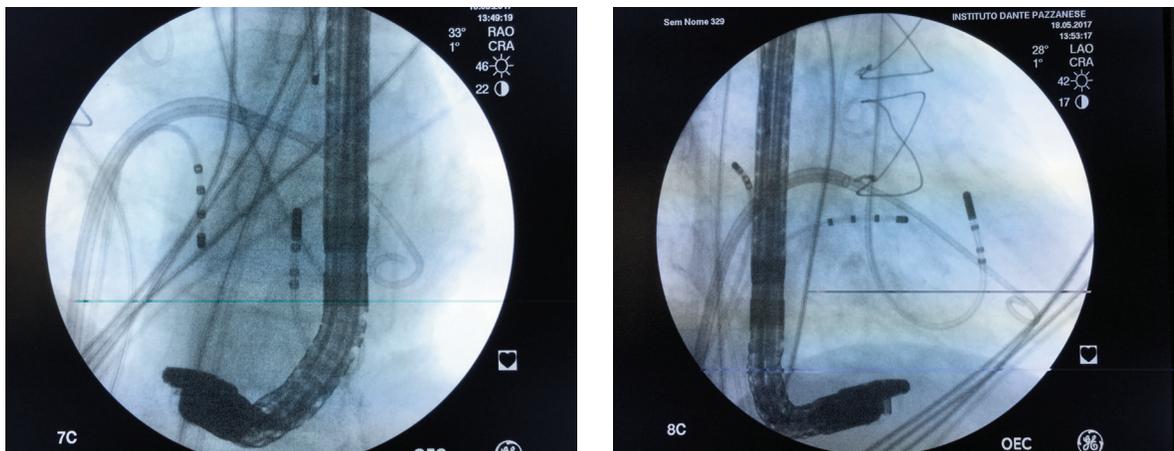


Рис. 1. Снимок, сделанный в ходе левосторонней абляции межжелудочковой перегородки. Значения градиента измеряли с помощью катетера типа «пигтэйл», введенного через прокол в межжелудочковой перегородке, и интродьюсера SL01 Abbott Long Sheath. Для записи использовали четырехполюсный диагностический катетер. Левостороннюю абляцию межжелудочковой перегородки выполняли ретроградным аортальным доступом. В помощь электрофизиологу на протяжении всей процедуры использовали чреспищеводный и, при необходимости, трансторакальный ультразвуковой контроль

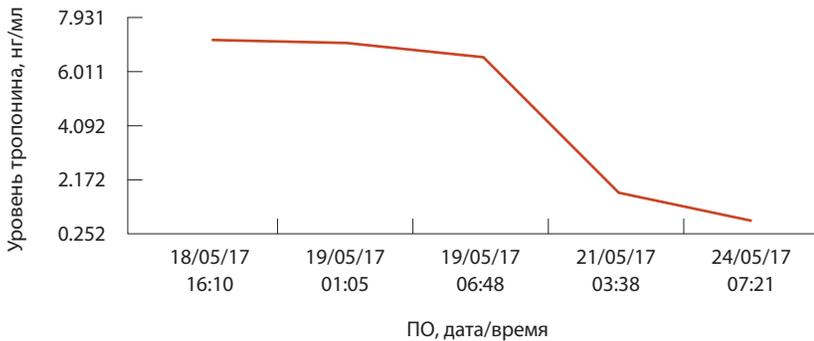


Рис. 2. Периоперационная динамика уровней тропонина; ПО – послеоперационный период. Верхняя граница нормы – ниже 0,034 нг/мл; точка отсечения 0,12 нг/мл

Перед вводной анестезией и оротрахеальной интубацией катетеризировали лучевую артерию. Для индукции использовали этоmidат (0,2 мг/кг), лидокаин (1 мг/кг), фентанил (3 мкг/кг) и цисатракурый (0,15 мг/кг). Поддерживающую анестезию проводили ремифентанилом (0,15 мкг/кг/мин) и севофлураном (1% в выдыхаемой фракции). Инфузионную терапию осуществляли под контролем вариабельности пульсового давления, эхокардиографических параметров и теста с пассивным подниманием ног. При необходимости для повышения постнагрузки и предотвращения гипотонии вводили норадреналин (болюсами по 50 мкг).

Кардиологом-интервенционистом выполнена пункция бедренных артерий: одна – для ретроградного трансортального доступа в ЛЖ, вторая – для измерения давления в ЛЖ. Произведены три пункции бедренных вен: для установки катетера, катетера в правый желудочек и транссептальной пункции с помощью интродьюсера SL01 Abbott Long Sheath. Доступ к левой поверхности перегородки осуществлен посредством пункции межжелудочковой перегородки отклоняемым интродьюсером Agilis™ XT. После этого ретроградный доступ и оптимальное положение катетера контролировали с помощью чреспищеводной и иногда трансторакальной ЭхоКГ (рис. 1). Радиочастотную абляцию осуществляли по протоколу нашей клиники до снижения градиента давления в ВТ ЛЖ на 40% от исходных величин (его измеряли интраоперационно с помощью чреспищеводной ЭхоКГ и катетера типа «пигтэйл», подведенного к верхушке ЛЖ и ВТ ЛЖ), как описано ранее [5].

В конце вмешательства обеспечивали обезболивание, а также профилактику тошноты и рвоты. Экстубация прошла нормально, пациентку перевели в отделение интенсивной терапии в состоянии эуноз и стабильной гемодинамики.

В первый послеоперационный день для поддержания адекватной постнагрузки потребовались малые дозы норадреналина, хотя пациентка

восстанавливалась хорошо. Уровни тропонина сыворотки были повышены на протяжении первых 48 часов, потом быстро снизились (рис. 2). Больная оставалась в отделении интенсивной терапии 3 дня, затем была переведена в обычную палату. На четвертый день после операции трансторакальная ЭхоКГ показала уменьшение сократимости перегородки и максимальное снижение градиента давления на 33% в покое (с 68 до 45 мм рт. ст.) и на 31% в пробе Вальсальвы (со 105 до 73 мм рт. ст.). Пациентку выписали из больницы на шестой день после операции. Через месяц она сообщила о нарастающем уменьшении симптоматики и выразила удовлетворение результатами операции.

Обсуждение

Как известно, лучшее понимание патофизиологии и течения ГКМП позволило раньше ставить этот диагноз и адекватнее вести этих пациентов. Исследования показали, что главными причинами смерти больных ГКМП становятся внезапная сердечная смерть вследствие желудочковых аритмий, сердечная недостаточность и инсульт [6].

Для улучшения функционального состояния, уменьшения выраженности симптомов и профилактики прогрессирования заболевания следует назначать лекарственную терапию, включающую бета-блокаторы и/или верапамил, дигопирамид, антиаритмические препараты и диуретики [5]. Однако больные ГОКМП, у которых, несмотря на максимальную возможную медикаментозную терапию, сохраняются выраженные симптомы, становятся кандидатами на инвазивные вмешательства, в том числе на установку постоянного электрокардиостимулятора, чрескожную септальную редукцию или септальную миоэктомию [1].

Что касается инвазивных вмешательств, в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической коллегии / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) и Европейского кардиологического общества (ESC) клинические критерии отбора на септальную миоэктомию и ТСАА будут одинаковыми. Критерии отбора можно обобщить следующим образом:

а) клинические: выраженная одышка или боль в грудной клетке (обычно III или IV функциональный класс по NYHA), периодически другие симптомы при физической нагрузке (такие как синкопальные или близкие к ним состояния), затрудняющие повседневную активность или ухудшающие качество жизни и сохраняющиеся, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию;



б) *гемодинамические*: динамический градиент ВТ ЛЖ в покое или при физиологической провокации ≥ 50 мм рт. ст. в сочетании с гипертрофией межжелудочковой перегородки и ПСД митрального клапана;

в) *анатомические*: локальная толщина переднего отдела межжелудочковой перегородки, достаточная для безопасного и эффективного выполнения вмешательства, на усмотрение конкретного кардиохирурга [7, 8].

Однако ни в одних из этих рекомендаций в качестве альтернативного инвазивного метода не упоминается ЭРЧА ГП. Впервые описанная Т. Lawrenz в 2004 г., ЭРЧА ГП как вариант лечения сейчас используется все чаще [9]. Самые главные показания к проведению ЭРЧА ГП – это больные, которым не может быть выполнена септальная миоэктомия (или они отказываются от нее), как в описанном нами клиническом наблюдении, а также пациенты, не ответившие на ТСАА по причине объективных недостатков методики (доступ для аблации сильно зависит от коронарной анатомии, и до 15% пациентов не имеют сосудов в межжелудочковой перегородке, подходящих для выполнения ТСАА) [10, 11].

Чтобы лучше понять, каков механизм положительного эффекта ЭРЧА ГП, мы должны разобраться в патофизиологии ГОКМП. Ключевыми компонентами обструкции ВТ ЛЖ при ГОКМП являются гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки и ПСД митрального клапана. В большинстве случаев асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки ведет к обструкции ВТ ЛЖ, вызывающей резкое ускорение кровотока апикально от митрального клапана (эффект Вентури). Считается, что сужение ВТ ЛЖ способствует смещению клапанного аппарата по направлению к межжелудочковой перегородке. Однако это не единственный патофизиологический фактор обструкции ВТ ЛЖ. У некоторых пациентов обструкция может развиваться и при низкой скорости кровотока в ВТ ЛЖ. Гипертрофия межжелудочковой перегородки может вызывать аномалию кровотока – его направление кзади; при этом кровь циркулирует вокруг митрального клапана и в обратном направлении к ВТ ЛЖ. При наличии структурной аномалии передней створки митрального клапана (типа регургитации) эта створка может вовлекаться в аномальный ток крови и смещаться в сторону гипертрофированной перегородки. Если передняя створка митрального клапана касается межжелудочковой перегородки, устье ВТ ЛЖ еще больше сужается, препятствие кровотоку усиливается,

градиент давления возрастает. Такая ситуация может вызвать амплификацию обратной связи во время систолы желудочка. Основными неблагоприятными последствиями обструкции ВТ ЛЖ являются уменьшение сердечного выброса, митральная регургитация в связи с ПСД, диастолическая дисфункция и нарушение коронарного кровотока, которые и сопровождаются вышеописанными симптомами [12, 13].

ЭРЧА ГП снижает градиент давления в ВТ ЛЖ за счет нарушения локальной сократимости межжелудочковой перегородки, индуцированного радиочастотной аблацией эндокарда. Это ведет к тому, что передняя створка митрального клапана больше не касается основания межжелудочковой перегородки. Как и в случае аблации межжелудочковой перегородки другими методами, наиболее важный этап ЭРЧА ГП – определение точной локализации данного контакта. Для этого используется чреспищеводная, трансторакальная или интракардиальная ЭхоКГ, а также рентгенологический контроль. Кроме того, описано использование систем электроанатомического картирования, таких как КАРТО® (Байосенс Вебстер, США) и Локалайза (Медтроник ЭФ Системз, США) [4, 14]. Катетер может вводиться разными доступами – через правый или левый желудочек и ретроградно через аорту.

В исследовании у 19 больных Т. Lawrenz и соавт. показали, что ЭРЧА ГП эффективно снижала градиент давления в ВТ ЛЖ и существенно улучшала переносимость физической нагрузки и функциональный класс по NYHA через 6 месяцев после вмешательства [14]. В другом исследовании N. Sreeram и соавт. у 32 детей в ходе динамического наблюдения после ЭРЧА ГП отмечали быстрое снижение градиента при потягивании катетера на себя и снижение эхокардиографического градиента в дальнейшем [15]. Не так давно R.M. Cooreg и соавт. описали 5 пациентов, перенесших ЭРЧА ГП, у которых регистрировали уменьшение градиентов давления в ВТ ЛЖ в покое и в пробе Вальсальвы, а также улучшение функционального класса по NYHA [16].

В ходе предоперационной консультации анестезиолога, помимо оценки клинического статуса больного, важно удостовериться в правильной медикаментозной терапии. В идеале в периоперационном периоде прием назначенных пациенту препаратов нужно продолжать, включая бета-блокаторы для поддержания частоты сердечных сокращений в целевом диапазоне 60–65 ударов в минуту. Более того, необходимо избегать длительного голодания, так как гиповолемия

усиливает обструкцию ВТ ЛЖ. Целями анестезиологического пособия являются поддержание пред- и постнагрузки, частоты сердечных сокращений, синусового ритма, небольшое угнетение сократимости миокарда и перфузионного давления миокарда [13, 17, 18].

Поскольку описанный случай был первой ЭРЧА ГП, выполненной в нашем учреждении, в дополнение к стандартному мониторингу, который рекомендуется для вмешательств под общей анестезией, мы осуществляли непрерывный инвазивный мониторинг артериального давления, начиная с вводного наркоза. Это помогло нам избежать гипотензии, которую эти пациенты переносят плохо, и оценивать возможный ответ на инфузию по варибельности пульсового давления. Когда изменение пульсового давления превышало 10%, болюсно вводили 100 мл кристаллоидного раствора [18–20].

Методом выбора для проведения общей анестезии была оротрахеальная интубация, так как она позволяла адекватно выполнить чреспищеводную ЭхоКГ, обеспечить лучший контроль гемодинамики и неподвижность пациента на всем протяжении вмешательства. На этапе вводного наркоза, помимо инфузии жидкости и титрования гипнотика и опиоида, вводили норадреналин для профилактики гипотензии, поскольку применение α 1-адреномиметика повышает системное сосудистое сопротивление и уменьшает обструкцию ВТ ЛЖ, в то время как β -миметики ее усиливают из-за положительного инотропного и хронотропного эффектов [21, 22]. Для миорелаксации был выбран цисатракурий, так как он не влияет на гемодинамику и не способствует выбросу гистамина. Мы считаем, что на фоне применения трансторакальной ЭхоКГ и накопления опыта в интервенционной кардиологии можно будет использовать и менее инвазивное анестезиологическое пособие. Не следует забывать и об адекватном обезболивании при аблации межжелудочковой перегородки.

Важно не отключать имплантированный двухкамерный (DDD) кардиостимулятор во время анестезии, если он был установлен для навязывания предсердного ритма и редукции градиента. Тахикардию, сопутствующую прямой ларингоскопии и интубации, можно предотвратить профилактическим внутривенным введением метопролола или эсмолола. Такая тактика особенно рекомендуется у больных с анамнезом сердечной недостаточности, стенокардии, синкопальных состояний, обусловленных ГКМП, или с высокими градиентами давления в покое.

Параметры искусственной вентиляции легких корректировали до достижения уровня углекислого газа в конце выдоха (EtCO_2) 35–40 мм рт. ст. Кроме того, для снижения внутригрудного давления и облегчения венозного возврата придерживались малого дыхательного объема, снижали положительное давление в конце выдоха и соотношение вдоха к выдоху по времени.

Особое внимание следует уделить возможным рискам данной методики. Полная поперечная блокада сердца, потребовавшая установки постоянного водителя ритма, описана в 21% случаев [14]. У этих больных могут развиваться и другие нарушения ритма – брадиаритмия, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия или фибрилляция, поэтому наготове нужно иметь соответствующие препараты и/или дефибриллятор [17]. Другие осложнения включают тампонаду сердца, поверхностные ожоги от электрокаутера, риски, сопутствующие любому чрескожному вмешательству (например, забрюшинное кровотечение, ишемия конечности, паховая гематома), и даже смерть. Есть описание острой левожелудочковой недостаточности, приведшей к летальному исходу из-за парадоксального возрастания степени обструкции ВТ ЛЖ в связи с отеком тканей в местах аблации [12, 14, 15]. Анестезиологи должны знать патофизиологию ГКМП, так как при ведении этих больных инотропные средства, например, адреналин, могут усилить обструкцию ВТ ЛЖ и должны использоваться крайне осторожно [18].

Насколько нам известно, это первая публикация, в которой описано анестезиологическое пособие при эндокардиальной радиочастотной аблации гипертрофированной межжелудочковой перегородки у больных ГКМП. Несмотря на то что ЭРЧА ГП представляется технически вполне выполнимой, ее ближайшие и отдаленные результаты и осложнения четко не установлены, поскольку большинство опубликованных исследований включали небольшое число пациентов и не были многоцентровыми. Более того, в настоящее время мы не можем провести сравнительный статистический анализ результатов ТСАА и ЭРЧА ГП из-за малого размера выборки с ЭРЧА ГП. Для прояснения этих аспектов нужны дальнейшие крупномасштабные исследования [4, 12, 15]. Тем не менее, поскольку эта перспективная методика все чаще применяется при ГКМП с обструкцией ВТ ЛЖ, мы полагаем, что анестезиологи должны познакомиться с ней ближе. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в работу над статьей, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Hagège AA, Desnos M. New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(5):441–7. doi: 10.1016/j.acvd.2009.03.008.
- Cirino AL, Ho C. Hypertrophic cardiomyopathy overview. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H, Al E, editors. *GeneReviews* [Internet]. 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>.
- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation.* 2000;102(8):858–64. doi: 10.1161/01.CIR.102.8.858.
- Aksu T, Guler T, Yalin K, Golcuk SE, Ozcan K. Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Transcoronary and Endocardial Approach. *Am J Med Sci.* 2016;352(5):466–71. doi: 10.1016/j.amjms.2016.08.025.
- Valdigem BP, Correa EB, Moreira DAR, Andalaft RB, Masciarelli Pinto IB, Abizaid AAC, Cano MN, Armaganijan LV, Paladino Filho TA, Verissimo O, Lebihan D, Feres F, Viesi JHZ, Niagro Neto C, Barreto RBM. Echo guided septal radiofrequency ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy - Case series. *Eur Heart J.* 2018;39(Suppl 1):ehy563.P4588. doi: 10.1093/eurheartj/ehy563.P4588.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA.* 2002;287(10):1308–20. doi: 10.1001/jama.287.10.1308.
- Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoypopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(24):e783–831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd.
- Lawrenz T, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy. A new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol.* 2004;93(6):493–9. doi: 10.1007/s00392-004-0097-x.
- Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(12):864–73. doi: 10.1007/s00392-007-0578-9.
- Chan W, Williams L, Kotowycz MA, Woo A, Rakowski H, Schwartz L, Overgaard CB. Angiographic and echocardiographic correlates of suitable septal perforators for alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2014;30(8):912–9. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.008.
- Aksu T, Güler TE, Yalin K, Gölçük ŞE, Özcan KS. Role of endocardial septal ablation in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(9):707–12. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7100.
- Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee MS, Brady M. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Anesth Analg.* 2015;120(3):554–69. doi: 10.1213/ANE.0000000000000538.
- Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, Meyer Zu Vilsendorf D, Schloesser M, Beer G, Lieber F, Stellbrink C, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):572–6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.055.
- Sreeram N, Emmel M, de Giovanni JV. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):2501–10. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.020.
- Cooper RM, Shahzad A, Hasleton J, Digiovanni J, Hall MC, Todd DM, Modi S, Stables RH. Radiofrequency ablation of the interventricular septum to treat outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novel use of CARTOSound® technology to guide ablation. *Europace.* 2016;18(1):113–20. doi: 10.1093/europace/euv302.
- Varma PK, Raman SP, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy part II – anesthetic and surgical considerations. *Ann Card Anaesth.* 2014;17(3):211–21. doi: 10.4103/0971-9784.135852.
- Vives M, Roscoe A. Hypertrophic cardiomyopathy: implications for anesthesia. *Minerva Anestesiol.* 2014;80(12):1310–9.
- Malbouisson LMS, Silva JM Jr, Carmo-na MJC, Lopes MR, Assunção MS, Valiatti JLD, Simões CM, Auler JOC Jr. A pragmatic multi-center trial of goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):70. doi: 10.1186/s12871-017-0356-9.
- Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon JS, Lamarche Y, Lambert J, Fortier A, Denault AY. Assessment of fluid responsiveness with end-tidal carbon dioxide using a simplified passive leg raising maneuver: a prospective observational study. *Can J Anaesth.* 2016;63(9):1033–41. doi: 10.1007/s12630-016-0677-z.
- Gajewski M, Hillel Z. Anesthesia management of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;54(6):503–11. doi: 10.1016/j.pcad.2012.04.002.
- Poliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 2006;104(1):183–92.



Anesthetic management during endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy – a case report

J.H.Z. Viesi¹ • C. Nigro Neto¹ • B.P. Valdigem¹ • I.M. Dornelles¹ • S.C. Passos² • A. Stahlschmidt² • D.C.S. Le Bihan¹ • E.B. Correia¹

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder present in up to 1/500 individuals, about 20–30% of them presenting with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOOCM) due to left ventricle outflow tract obstruction. This is an important cause of sudden cardiac death. Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy (ERASH) might be an attractive treatment for HOOCM, particularly in patients who do not respond to transcatheter alcohol septal ablation (TASA). **Aim:** To describe technical aspects related to the procedure and anesthetic management of an ERASH case. **Case report:** A 64-year-old woman with HOOCM was scheduled for ERASH. She had worsening of dyspnea on exertion and generalized fatigue for the previous weeks after previous surgical myomectomy about 6 months ago. The anatomy was unfavorable for TASA and the patient was not willing to undergo another surgery. Preoperative transthoracic echocardiography (TTE) showed asymmetric mid-septal hypertrophy, systolic anterior motion with septal contact and left ventricular outflow tract maximum gradient of 68 mmHg at rest and 105 mmHg after the Valsalva maneuver. General anesthesia was performed. Pulse pressure variation, echocardiography parameters and passive leg raising test were used to guide fluid therapy. At the end of the procedure, analgesia was provided together with prophylaxis of nausea and vomiting. Extubation was uneventful and the patient was transported to the intensive care unit eupneic and hemodynamically stable. On the fourth

postoperative day, TTE showed septal hypocontractility and maximum gradient reduction of 33% at rest (68 mmHg to 45 mmHg) and 31% after the Valsalva maneuver (105 mmHg to 73 mmHg). The patient was discharged from hospital at the sixth postoperative day. One month later, she reported progressive improvement of symptoms and expressed satisfaction with the results. **Conclusion:** Better understanding of the pathophysiology and natural history of HCM has enabled earlier diagnosis, as well as a more adequate therapeutic approach. Anesthesiologists should be aware of the pathophysiology of HOOCM and must be prepared to anticipate the hemodynamic changes and cardiovascular instability that such patients may show perioperatively. ERASH is a promising therapeutic modality increasingly used for HOOCM and anesthesiologists should become more familiar with it.

Key words: anesthesia, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, radiofrequency catheter ablation

For citation: Viesi JHZ, Nigro Neto C, Valdigem BP, Dornelles IM, Passos SC, Stahlschmidt A, Le Bihan DCS, Correia EB. Anesthetic management during endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy – a case report. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):244–50. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-011.

Received 22 August 2018; accepted 13 September 2018; published 7 March 2019

João Henrique Zucco Viesi – MD, Anesthesiologist, Anesthesia Section¹

Caetano Nigro Neto – MD, PhD, Anesthesiologist, Responsible of Anesthesia Section¹

✉ 500 Dante Pazzanese Avenue, São Paulo, SP, 04012-909, Brazil. Tel.: +5511983156024. E-mail: caenigro@uol.com.br

Bruno Pereira Valdigem – MD, PhD, Cardiologist, Department of Invasive Electrophysiology¹

Indara Mattei Dornelles – MD, Anesthesiologist, Anesthesia Section¹

Sávio Cavalcante Passos – MD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology²

Adriene Stahlschmidt – MD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology²

David Costa de Souza Le Bihan – MD, PhD, Cardiologist, Department of Echocardiography¹

Edileide Barros Correia – MD, Cardiologist, Department of Cardiology¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contributions

All authors have contributed equally to the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

¹ Dante Pazzanese Institute of Cardiology; 500 Dante Pazzanese Avenue, São Paulo, SP, 04012-909, Brazil

² Clinics Hospital of Porto Alegre; 2350 Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil



Обзор

Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов

Петрова Е.Н.¹ • Полушин Ю.С.¹ • Шлык И.В.¹ • Цед А.Н.¹

Петрова Елена Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 7 научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии¹
 ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (981) 792 58 98.
 E-mail: petrova.air@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии¹

Шлык Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного врача университетской клиники по анестезиологии и реаниматологии¹

Цед Александр Николаевич – канд. мед. наук, доцент, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины¹

В мире распространенность хронической болезни почек (ХБП) 1–5-й стадии составляет от 11,7 до 15,1%. Частота возникновения переломов у пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с общей популяцией увеличивается в 5 раз, что обусловлено нарушениями минерального обмена, вторичным гиперпаратиреозом, остеопорозом. Поражая многие органы и системы, ХБП запускает целый патологический каскад. Отмечается нарушение кровяной системы, ростков кроветворения, прямое токсическое действие на форменные элементы крови, при этом одновременно имеется повышенный риск кровотечения с высоким и крайне высоким риском тромбообразования с тромбоэмболическими осложнениями. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена приводит к кальцификации и минерализации сосудов, миокарда и клапанов; прогрессирующая почечная дисфункция влияет на течение заболеваний сердца и сосудов, усиливая тяжесть их клинических проявлений. Сердечно-сосудистая патология становится главной причиной смерти таких больных, а развитие легочной гипертензии ассоциируется с повышенным уровнем заболеваемости и смертности. Наряду с этим наблюдаются развитие белково-энергетической недостаточности, нарушение кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, уремические токсины оказывают патологическое воздействие на желудочно-кишечный

тракт. Разнообразная экстраренальная патология, особенности фармакокинетики препаратов, режим и кратность заместительной почечной терапии для достижения адекватного волеического статуса определяют необходимость тщательной предоперационной подготовки и особого периоперационного ведения пациентов при эндопротезировании. В настоящее время нет рекомендаций по периоперационному ведению данной категории пациентов. В обзоре рассмотрены особенности предоперационного, интраоперационного и послеоперационного ведения пациентов с терминальной стадией ХБП при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гемодиализ, эндопротезирование сустава, анестезия

Для цитирования: Петрова ЕН, Полушин ЮС, Шлык ИВ, Цед АН. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):251–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-033.

Поступила 16.10.2018; принята к публикации 19.05.2019; опубликована 11.07.2019

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) 1–5-й стадии среди населения мира достигает 11,7–15,1% [1]. В России централизованные эпидемиологические исследования среди пациентов с ХБП не проводились, но по данным регистра Российского диализного общества [2], в 2015 г. различные виды заместительной почечной терапии получали более 44 тыс. человек. При этом сохраняется динамика увеличения числа больных, нуждающихся в гемодиализе. Так, годовой прирост больных с терминальной стадией ХБП в 2015 г. составил 11,6 против 10,8% в 2014 г., а их средний возраст был 47 лет [3].

ХБП приводит к развитию целого каскада осложнений, связанных с нарушением минерального обмена и водно-электролитного баланса. При ХБП клетки почек перестают в достаточном количестве синтезировать активный метаболит витамина D, который обеспечивает полноценную регуляцию обмена кальция и фосфора. Как следствие, развиваются гиперфосфатемия, гипокальциемия, нарушения минерализации костной ткани, происходит отложение солей кальция вне костного скелета, преимущественно в мелких сосудах [4]. Снижение в крови уровня кальция на фоне роста фосфатов и нарастающего дефицита витамина D вызывает вторичный гиперпаратиреоз, выявляемый у 19–31% пациентов с ХБП 5-й стадии [5]. Остеопороз регистрируют у 46% пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии посредством гемодиализа. Частота переломов по сравнению с общей популяцией увеличивается в 5 раз. Летальность при переломах шейки бедренной кости вдвое выше, чем у аналогичных пациентов без ХБП [6]. Необходимость эндопротезирования тазобедренного сустава среди пациентов гемодиализного профиля выше в 6,6 раза по сравнению с больными обычной популяции [7, 8]. Основными осложнениями ортопедических операций у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, становятся инфекции, кровотечения и перипротезные переломы. По данным исследований К.Е. Ponnusamy и соавт. [9] и Р.К. Savanaugh и соавт. [10], внутрибольничная летальность после эндопротезирования крупных суставов достигает 8,96% среди пациентов, получающих гемодиализ. Исследование F. Tentori и соавт. [11], основанное на данных международной когорты 34579 пациентов, находящихся в центре гемодиализа, позволило установить, что в течение первого года наблюдения переломы области тазобедренного сустава встречаются у 3% больных. В большинстве стран

смертность после таких переломов превышает 500 на 1000 пациенто-лет, а показатели смертности/повторной госпитализации – 1500 на 1000 пациенто-лет, будучи самыми высокими в первый месяц после перелома и снижаясь в дальнейшем [11]. В связи с этим необходимость выполнения ортопедических операций у больных с терминальной стадией ХБП нередко определяется жизненными показаниями.

В настоящее время как в мировой, так и в отечественной клинической практике отсутствуют рекомендации по периоперационному ведению пациентов с терминальной стадией ХБП, подвергающихся эндопротезированию суставов. В этой связи целью настоящего обзора стало определение ключевых особенностей периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией ХБП, имеющих значение в развитии осложнений и летальности после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Мы провели анализ зарубежной и отечественной литературы на глубину до 40 лет с использованием электронных баз данных PubMed, MedLine, Web of Science и eLIBRARY.ru, а также актуальных российских клинических рекомендаций. Одной из приоритетных задач было изучение патофизиологических механизмов формирования экстраренальной патологии у больных с терминальной стадией ХБП, влияющих на тактику оперативного вмешательства и обуславливающих особенности оказания анестезиологического обеспечения.

Система кроветворения и профилактика кровотечений

Воздействие ХБП на систему кроветворения весьма существенно. Практически у всех пациентов развивается хроническая анемия. В первую очередь это связано с недостаточностью эритропоэтина. В норме 90% эндогенного эритропоэтина вырабатывается клетками юкстагломерулярного аппарата и эпителиальными клетками почечных клубочков, 10% – гепатоцитами и печеночными фибробластоподобными клетками. У пациентов с ХБП снижена продукция проэритропоэтина почками, а уремические токсины сокращают время жизни эритроцитов. Таким образом, изначально анемия имеет гипорегенераторный характер, она нормохромная и нормоцитарная, со сниженным числом ретикулоцитов [12]. С течением времени анемия приобретает гипохромный характер. Этому способствуют хронические кровопотери: менструальные, через желудочно-кишечный тракт, задержки крови в диализаторе и магистралах (объем достигает 3–4 л в год),



частый забор крови для междиализного контроля уровня азотемии и электролитемии. Следует добавить кровопотерю при хирургических процедурах, медикаментозное влияние на абсорбцию железа [13]. Компенсаторные механизмы включают повышение продукции 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и улучшает доставку кислорода к тканям.

Целевой уровень гемоглобина для пациентов с терминальной стадией ХБП рекомендуется поддерживать в диапазоне 100–120 г/л [12]. К верхней границе следует стремиться при лечении пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, у которых риск гемической гипоксии может привести к повреждению миокарда [13]. Однако при достижении уровня гемоглобина более 130 г/л увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждено двумя многоцентровыми исследованиями [14, 15].

Коррекцию анемии следует начинать с препаратов железа [12]. При терминальной стадии ХБП рекомендован переход на внутривенный способ введения препаратов ввиду нарушенной абсорбции железа слизистой желудочно-кишечного тракта (ИС). При достижении уровня гемоглобина на 90–100 г/л показана терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (ПВ).

При решении вопроса о гемотрансфузиях рекомендовано [12] придерживаться рестриктивной тактики (ИВ). Показанием для переливания эритроцитсодержащих препаратов служит уменьшение уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л вследствие кровопотери, в отсутствие эффекта медикаментозной терапии или при наличии нестабильной стенокардии (ИС). Ограничительная тактика гемотрансфузионной терапии обусловлена не только традиционными причинами (инфекционные осложнения, аллергические реакции и пр.), но и повышенным риском отторжения трансплантированной почки из-за аллосенсибилизации.

Тромбоциты также подвергаются токсическому действию уремических оснований. Процедура гемодиализа, проводимая для удаления токсинов, частично нивелирует их повреждающее действие, но ухудшает функциональную активность тромбоцитов. Помимо повышенного риска тромбоцитопении нарушается АДФ-индуцированная тромбоцитарная агрегация [16]. Этому также способствует накопление метаболитов перекисного окисления липидов в изопропанольной и гептановой фракциях плазмы и оксида азота (II) и его метаболитов (в основном нитритов), которые не элиминируются в ходе гемодиализа

[17]. Все это может приводить к увеличению кровоточивости и интраоперационной кровопотери, причем стандартный скрининг коагуляционного гемостаза редко позволяет выявить отклонения.

В связи с нарушенной агрегационной функцией тромбоцитов перед операцией необходима заблаговременная отмена дезагрегантов. Согласно рекомендациям Американского общества регионарной анестезии (American Society of Regional Anesthesia) [18], целесообразно отменять клопидогрел за 7 дней до операции с последующей заменой его на антикоагулянтные препараты. Если планируется выполнение нейроаксиальной блокады, терапия прекращается на 5–7 дней с последующим контролем лабораторных данных, свидетельствующих о нормализации тромбоцитарной функции. Использование ингибиторов циклооксигеназы-1, опосредующих выработку тромбоксана А₂, также увеличивает риск образования спинномозговой гематомы [18]. В случае нарушенной тромбоцитарной функции может быть применена терапия десмопрессинном или трансфузия тромбоцитов [19]. Во многих исследованиях приводятся данные относительно прямого влияния десмопрессина на объем периперационной кровопотери среди пациентов с терминальной стадией ХБП [20, 21], как и уменьшение частоты гемотрансфузий на 30% [22], что значительно улучшает прогноз первичного эндопротезирования и снижает частоту осложнений.

Тромбоэмболические осложнения и их профилактика

Несмотря на повышенный риск кровотечения, пациенты с ХБП имеют высокий и крайне высокий риск тромбообразования с тромбоэмболическими осложнениями [16]. Выбор тактики тромбопрофилактики основывается на оценке риска тромбообразования с использованием различных оценочных шкал. При эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов для оценки риска и подбора антикоагулянтной терапии в нашей стране принято использовать Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2015) [23], а также Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (2012) [24].

Сравнение информационной значимости различных оценочных шкал показало отчетливые преимущества подхода, предложенного американским профессором Джозефом Каприни (J. Caprini) [25]. Его шкала (табл. 1) продемонстрировала

наибольшую точность в стратификации риска венозных тромбоемболических осложнений по сравнению с оценочной шкалой, приведенной в Российских клинических рекомендациях. При 11 баллах и более по шкале Каприни риск интерпретируется как «крайне высокий», стандартная профилактика при этом недостаточно эффективна, требуется индивидуальный подход.

Тромбопрофилактика должна проводиться с учетом клиренса антикоагулянтов (табл. 2) [27]. Исходя из этого, низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают большей эффективностью и удобством в применении, чем нефракционированный гепарин (НФГ). Тем не менее у пациентов с низкими функциональными резервами, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений, следует предпочесть НФГ по причине короткого периода полувыведения и наличия антагониста (протамина сульфат) [19, 28].

К главным осложнениям антикоагулянтной терапии относят кровотечение (0–7%, в том числе фатальное 0–3%) и вызванную гепарином тромбоцитопению (1–5%). Пациенты, получающие НМГ более 1 месяца, находятся в зоне повышенного риска остеопороза и развития переломов позвоночника (приблизительно 2%) [29].

В 2015 г. в университете Хопкинса (США) проведено исследование, в котором сравнили эффективность и безопасность использования НМГ и НФГ у пациентов старше 18 лет с ХБП 5-й стадии, находящихся на интермиттирующем гемодиализе (3–5 раз в неделю). Девятнадцать исследований были включены для систематизированного обзора и четыре – для метаанализа. В результате при использовании НМГ и НФГ не выявлено значимых различий в частоте тромбоза экстракорпорального контура и кровотечений [30].

Согласно отечественным рекомендациям [24], у пациентов с ХБП с целью профилактики

Таблица 1. Шкала риска развития венозных тромбоемболических осложнений по Каприни*

1 балл	2 балла
Возраст 41–60 лет	Возраст 61–74 года
Отек нижних конечностей	Артроскопическая хирургия
Варикозная болезнь	Злокачественное новообразование
Индекс массы тела более 25 кг/м ²	Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 минут)
Малое хирургическое вмешательство	Постельный режим более 73 часов
Сепсис (давностью до 1 месяца)	Иммобилизация конечности (давностью до 1 месяца)
Тяжелое заболевание легких (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких, а также пневмония давностью до 1 месяца)	Катетеризация центральных вен
Прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия	Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 минут)
Беременность и послеродовой период (давностью до 1 месяца)	3 балла
В анамнезе: мертворождения, выкидыши (> 3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития плода	Возраст старше 75 лет
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 месяца)	Личный анамнез венозных тромбоемболических осложнений
Постельный режим у нехирургического пациента	Мутация типа Лейден
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	Мутация протромбина 20210A
Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 месяца	Гипергомоцистеинемия
	Гепарининдуцированная тромбоцитопения
	Повышенный уровень антител к кардиолипину
	Волчаночный антикоагулянт
	5 баллов
	Инсульт (давностью до 1 месяца)
	Множественная травма (давностью до 1 месяца)
	Перелом костей бедра и голени конечности (давностью до 1 месяца)
	Эндопротезирование крупных суставов
	Травма спинного мозга / паралич конечности (давностью до 1 месяца)
Стратификация риска	
Низкий риск: 0–1 балл	
Умеренный риск: 2 балла	
Высокий риск: 3–4 балла	
Очень высокий риск: 5 баллов и более	

*Русский перевод шкалы приведен по К.В. Лобастову и соавт. [26]



венозных тромбоемболических осложнений без перерасчета дозы можно использовать далтепарин натрия, для которого характерен наименьший кумулятивный эффект. Парнапарин натрия метаболизируется преимущественно в печени и частично в почках, метаболиты выводятся почками. Однако достоверных данных о его биоаккумуляции при почечной и/или печеночной недостаточности пока нет. Обычно клиренс анти-Ха факторного действия НМГ четко коррелирует с клиренсом креатинина. Отправной точкой (англ. „cut-off point“) выступает порог скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 30 мл/мин, ниже которого повышается риск кумуляции и кровотечений. Так же как и для далтепарина натрия, не сообщается о повышенном риске кровотечений при использовании в профилактической дозе. Применение лечебной дозировки требует перерасчета по массе тела [31].

Цертопарин натрия, надропарин натрия, ревивипарин натрия, данапарин натрия и фондапаринукс натрия не рекомендованы к использованию у пациентов с СКФ < 30 мл/мин [31].

Бемипарин натрия не был апробирован у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Согласно некоторым фармакологическим исследованиям, использование его в профилактических дозировках не сопряжено

с повышенными рисками [32]. Наиболее безопасными для профилактики венозных тромбоемболических осложнений у пациентов с ХБП 5-й стадии считают далтепарин натрия, парнапарин натрия и бемипарин натрия.

Учитывая возможность развития диаметральных (как геморрагических, так и тромбоемболических) осложнений из-за сложного гематологического портрета у пациентов с ХБП, специфичность фармакокинетики препаратов, а также вид и особенности оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов) и характерных для них осложнений, остаются дискуссионными вопросы о выборе «идеального» препарата для антикоагулянтной профилактики и терапии у таких пациентов с точки зрения вероятности периперационных кровотечений.

Поражение пищеварительной системы

Уремические токсины оказывают патологическое воздействие на желудочно-кишечный тракт. Экскреция азотистых метаболитов происходит через слизистую желудка. Этот экстракренальный механизм компенсации включается до развития гиперазотемии. В процессе метаболизма мочевины на расщепляется до аммиака, повышая рН желудочного содержимого, и вызывает усиление образования соляной кислоты, а также продукции

Таблица 2. Особенности применения антикоагулянтов прямого действия при почечной недостаточности

Антикоагулянт	Режим применения согласно скорости клубочковой фильтрации	
	клиренс креатинина 30–50 мл/мин	клиренс креатинина < 30 мл/мин
Нефракционированный гепарин	Снижение профилактической дозы до 5000 ЕД 2 раза в сутки. Лечебная доза подбирается под контролем активированного частичного тромбопластинового времени	
Далтепарин натрия	Согласно инструкции по применению	Применение в течение 10 суток в профилактических дозах без опасности кумуляции
Надропарин кальция	Уменьшение профилактической и лечебной доз на 25–33%	Уменьшение профилактической дозы на 25–33%, лечебная доза противопоказана
Эноксапарин натрия	Согласно инструкции по применению	Уменьшение профилактической дозы до 20 мг 1 раз в сутки, лечебной – до 1 мг/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия	Согласно инструкции по применению	Профилактическая доза: при клиренсе креатинина 20–30 мл/мин необходимо использовать специальную дозировку 1,5 мг 1 раз в сутки или вводить 2,5 мг через день. При клиренсе креатинина < 20 мл/мин противопоказан. Лечение: при клиренсе креатинина < 30 мл/мин противопоказан
Ривароксабан	Применение с осторожностью у пациентов, получающих препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в крови (эритромицин, кларитромицин и др.)	Применять с осторожностью при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин. Применение при клиренсе креатинина < 15 мл/мин не рекомендуется
Дабигатрана этексилат	При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин и всем пациентам старше 75 лет необходимо использовать специальную дозировку 150 мг 1 раз в сутки	Противопоказан

**Таблица 3.** Зависимость эффективности действия препаратов от почечной дисфункции [49, 50]

Класс препарата	Препараты, зависящие от почечной функции	Препараты, независимые от почечной функции
Анальгетики	Петидин (противопоказан или применять с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин; причина: судороги) Морфин	Фентанил
Антиаритмики	Соталол, атенолол Дигоксин	Бисопролол, карведилол, метопролол, пропранолол Амиодарон Дигитоксин
Гипогликемические	Глибенкламид и глимепирид (противопоказаны или применять с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин; причина: гипогликемия) Метформин (противопоказан или применять с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин; причина: лактатацидоз) Натеглинид, ситаглиптин	Гликвидон, гликлазид, пиоглитазон
Антиконвульсанты	Габапентин, прегабалин, ламотриджин, леветирацетам	Карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия
Гиполипидемические	Безафибрат, фенофибрат	Симвастатин, ниацин
Психоактивные	Препараты лития, мirtазапин	Амитриптилин, циталопрам, галоперидол, рисперидон
Антиподагрические и другие препараты, используемые в ревматологии	Метотрексат	Колхицин, гидроксихлорохин, лефлуноמיד
Цитостатики	Метотрексат (противопоказан или применять с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин; причина: миелотоксичность), актиномицин D, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, гемцитабин (dFdU), ифосфамид, иринотекан, мелфалан, оксалиплатин, топотекан	Анастрозол, доцетаксел, липосомальный доксорубицин, эрлотиниб, фторурацил, gefитиниб, лейпрорелин, мегестрол, паклитаксел, тамоксифен, тиамазол, винкристин, трастузумаб
Противовирусные	Ацикловир	Бривудин
Рентгеноконтрастные препараты	Гадолиний (противопоказан или применять с осторожностью при СКФ < 30 мл/мин; причина: нефрогенный фиброз)	
Диуретики	Спиронолактон и эплеренон (противопоказаны или применять с осторожностью при СКФ < 30 мл/мин; причина: гиперкалиемия)	

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

гастрина. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью в 10–12 раз выше риск возникновения язвенной болезни по сравнению с остальной популяцией. У пациентов, находящихся на гемодиализе, язвы желудка встречаются вдвое чаще, чем язвы двенадцатиперстной кишки [33]. Возникновение уремической гастропатии, прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов повышают риск развития желудочно-кишечного кровотечения [34]. Для его профилактики рекомендовано использование мизопростола (агонист рецепторов простагландина E1) или ингибиторов протонной помпы

[19]. Контроль состояния пищеварительной системы, диета и ее особенности у пациентов с ХБП, гастропротекция должны начинаться задолго до обращения в стационар, чему способствует грамотная работа врача-нефролога.

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и их терапия

Прогрессирующая почечная дисфункция у пациентов с ХБП влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и усиливает тяжесть их клинических проявлений. Ретроспективное исследование, проведенное в госпитале



в Саудовской Аравии, показало, что сердечно-сосудистая патология выступает главной (51,7%) причиной смерти таких больных. В числе других причин фигурируют гиперволемиа, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, септицемия, заболевания печени и тромбоз эмболия легочной артерии [35].

Вследствие задержки натрия и воды увеличивается объем циркулирующей плазмы, что вкупе с ускоренным развитием атеросклероза способствует ремоделированию миокарда с формированием диастолической дисфункции. Увеличение сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления по отдельности и совместно могут привести к длительному повышению артериального давления у пациентов на гемодиализе. Перегрузка натрием и объемом – главные патогенетические механизмы гипертензии. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы, атеросклеротическое повреждение стенок артериальных сосудов, эндотелиальная дисфункция (дисбаланс между вазоактивными веществами) и использование таких лекарств, как рекомбинантный эритропоэтин, также играют важную роль в сложном патогенезе артериальной гипертензии [36].

Согласно клиническим рекомендациям Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов России «Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек» (2014) [37], пациенты на заместительной почечной терапии посредством гемодиализа должны начинать получать медикаментозную антигипертензивную терапию при стойком повышении систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. или диастолического выше 90 мм рт. ст. Целевые уровни должны достигаться с учетом самочувствия пациента. Уровень систолического артериального давления варьирует в диапазоне от 120 до 140 мм рт. ст., диастолического – от 70 до 90 мм рт. ст. (IID). При плохой субъективной переносимости, склонности к интрадиализной и ортостатической гипотензии верхняя граница целевого уровня систолического артериального давления может быть увеличена до 150 мм рт. ст. [37].

В качестве стандартной схемы проведения антигипертензивной терапии принята комбинация следующих препаратов: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) совместно с диуретиком или блокатором медленных кальциевых каналов (БМКК). При недостаточном

контроле артериального давления могут назначаться агонисты имидазолиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы [37]. Использование диуретиков в больших дозировках для контроля артериального давления у пациентов с ХБП 5-й стадии с анурией неэффективно.

Важно обращать внимание на то, какой конкретный препарат группы бета-блокаторов принимает пациент. Есть существенные различия в перерасчете доз препаратов с учетом почечного клиренса и элиминации во время процедуры гемодиализа. Желательно использование неудаляемых во время гемодиализа бета-блокаторов, так как недавнее ретроспективное исследование показало, что на выживаемость влияет отсутствие антиаритмической защиты во время гемодиализа ввиду быстрой элиминации препарата во время процедуры [38].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – наиболее широко используемые гипотензивные препараты во всем мире. иАПФ и АРА не могут быть взаимозаменяемыми для пациентов на гемодиализе, поскольку есть существенные различия в их почечном клиренсе и удаляемости во время гемодиализа. Большинство иАПФ не диализируются во время обычной процедуры, что важно учесть для поддержания постоянного уровня артериального давления. Блокаторы РАС считаются препаратами первой линии в терапии артериальной гипертензии у пациентов с ХБП. Однако согласно результатам рандомизированных исследований [38, 39], их антигипертензивный эффект у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, такой же, как и в общей популяции.

Все БМКК относятся к препаратам, неудаляемым во время гемодиализа [39, 40], поэтому их можно применять данной группе пациентов однократно.

Что касается общих принципов периоперационной антигипертензивной терапии, она должна быть продолжена и в день операции, но иАПФ, АРА следует отменить за 10 часов до операции для предупреждения интраоперационной гипотензии [19].

Главные нефармакологические меры контроля артериального давления, направленные на уменьшение натриевой и объемной перегрузки у пациентов на гемодиализе, основаны на персонализации подхода по достижению так называемого сухого веса, минимизации меж- и интрадиализного увеличения уровня натрия, ограничении потребления натрия менее 65 ммоль (1,5 г натрия или 4 г хлорида натрия) в день, использовании

диализирующих растворов с пониженным уровнем натрия по сравнению с плазменным уровнем натрия каждого отдельного пациента, ограничении приема препаратов, которые содержат натрий или воздействуют на выход натрия в плазму. Особое внимание следует обратить на то, что к моменту инициации гемодиализа значительная часть пациентов уже получает фармакотерапию, обладающую гипотензивным эффектом, по поводу сопутствующей патологии (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность и т.д.). Это обстоятельство следует учитывать во время достижения «сухого веса» [36].

Контроль волемического статуса представляет собой одну из самых сложных задач. В его основе лежит концепция «сухого веса», которая подразумевает под собой снижение артериального давления путем ультрафильтрации. Оптимальным считается достижение определенного постдиализного веса, при котором не требуется медикаментозная коррекция гипертензии как до, так и после процедуры гемодиализа [41].

Патология сосудистой системы и клапанного аппарата сердца

Высокий уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, характерный для поздних стадий ХБП, предрасполагает к образованию атеросклеротических бляшек, в том числе в коронарных сосудах. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена приводит к кальцификации и минерализации сосудов, миокарда и сердечных клапанов. Кальцификация сосудов коррелирует с увеличением частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одно из наблюдательных исследований показало, что кальцификация коронарных артерий выявляется у 92% молодых пациентов на гемодиализе [42]. Исследование сердца и клапанного аппарата подтвердило метастатическое кальциевое поражение: кальцификация различных структур сердца у обследованных больных с ХБП 4–5-й стадии выявлялась в 94% случаев, изолированный кальциноз митрального клапана – у 10%, аортального – у 4% больных. Сочетанный митрально-аортальный кальциноз имел место в 84% случаев, в том числе практически у каждого второго (46%) они были гемодинамически значимыми клапанными приобретенными пороками [43].

Легочная гипертензия у пациентов с ХБП 5-й стадии связана с повышенными уровнями заболеваемости и смертности. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию,

она встречается довольно часто. По разным данным, частота варьирует от 17 до 49,53% [44] в зависимости от способа диализа и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Риск развития легочной гипертензии возрастает пропорционально продолжительности гемодиализа. Этиопатогенетические механизмы главным образом включают в себя наличие дополнительного сброса крови через артериовенозную фистулу (АВФ) в систему малого круга кровообращения. В легочных сосудах появляются признаки эндотелиальной дисфункции и дисрегуляция сосудистого тонуса из-за дисбаланса в вазоактивных веществах как местного, так и системного воспаления. Считается также, что микроскопические пузырьки, просачивающиеся из контура аппарата для гемодиализа, могут вызвать вазоконстрикцию и артериосклероз. Кроме того, у пациентов с легочной гипертензией могут развиваться правожелудочковая сердечная недостаточность с признаками системного венозного застоя, плевральный выпот и асцит. Это может привести к снижению системного артериального давления и интрадиализной и интраоперационной гипотензии [45].

У пациентов с легочной гипертензией, находящихся на гемодиализе, функциональные легочные тесты (спирометрия, плетизмография, анализ кислотно-основного состояния и газов крови), уровень баллов по шкале субъективной оценки физической нагрузки Борга, пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой ниже, чем у пациентов без легочной гипертензии. Отклонения в этих тестах у пациентов на гемодиализе позволяют заподозрить легочную гипертензию [46].

Повышенный уровень циркулирующей серосодержащей аминокислоты гомоцистеина признан фактором риска возникновения сосудистых заболеваний в общей популяции. У пациентов с ХБП гипергомоцистеинемия возникает приблизительно в 85% случаев, но почему это происходит, до конца не понятно [47]. Предполагается, что к гипергомоцистеинемии приводит не только нарушение выделительной функции почек, но и торможение преобразования гомоцистеина в метионин под влиянием гиперазотемии. Имеет значение абсолютный или относительный дефицит фолиевой кислоты, витамина В₆ или В₁₂, которые также играют важную роль в метаболизме гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП 5-й стадии, а также ускоряет прогрессирование хронической болезни почек до терминального



поражения. Как и гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия сопряжена с повышенным риском возникновения асептического воспаления и эндотелиального повреждения, увеличивая риск тромбоемболических осложнений.

Необходимости в снижении уровня гомоцистеина в периоперационном периоде нет, но эти патофизиологические особенности еще раз заставляют обратить внимание на важность профилактики тромбоемболий. В целом плазменная концентрация гомоцистеина у пациентов с ХБП может быть уменьшена назначением фолиевой кислоты в дозах от 1 до 15 мг в день [48], витамина В₁₂ или В₆. Однако эффект от такого лечения убедительно не доказан.

Особенности фармакокинетики

Почками экскретируется примерно половина всех препаратов или их метаболитов, и 30% всех побочных эффектов имеют ренальную причину или прямое воздействие на почки [49]. Часть препаратов эффективна вне зависимости от степени почечной дисфункции и может быть использована в качестве альтернативы. Пролонгированное действие вследствие биоаккумуляции не единственно возможный побочный эффект (табл. 3) [49, 50]. При назначении любых медикаментозных средств пациентам с ХБП необходимо помнить об особенностях метаболизма препарата, активности его метаболитов и путях выведения [51].

Особенности анестезиологического обеспечения

Единых стандартов проведения анестезии у пациентов с ХБП 5-й стадии нет. Вместе с тем многие ретроспективные и проспективные исследования подчеркивают преимущества регионарных методик при выполнении артропластики тазобедренного сустава [52–54]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что регионарная анестезия позволяет снизить смертность, частоту тромбоемболических осложнений, объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях и что она может стать главным фактором в сокращении неблагоприятных результатов – медицинских и экономических – у пациентов с ХБП 5-й стадии.

При выборе объема интраоперационного мониторинга (помимо минимального стандартного) целесообразно ориентироваться на протоколы, используемые при трансплантации почек [55, 56]. Центральный венозный катетер должен быть установлен после индукции для динамической

оценки центрального венозного давления при проведении инфузионной терапии, а также ввиду потенциальной вероятности использования адреномиметиков. Ультразвуковая оценка центральной сосудистой сети перед попыткой катетеризации необходима из-за высокой вероятности наличия стеноза или окклюзии от длительного использования как временных, так и перманентных катетеров для гемодиализа.

Рутинное использование инвазивного мониторинга сердечного выброса не показано. Однако он необходим пациентам с тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые пороки сердца) или если ожидается массивная инфузионная терапия. Для этого возможно использование транспищеводной эхокардиографии, транспульмональной термодилуции либо неинвазивных технологий (биоимпедансометрия грудной клетки, анализ содержания СО₂ в конце выдоха, анализ времени транзита пульсовой волны). Катетеризация бедренных сосудов не рекомендуется с учетом хирургического доступа и высокого риска инфицирования.

Непрерывный инвазивный мониторинг артериального давления также должен проводиться по показаниям. Что касается выбора места артериальной пункции, необходимо соблюдать следующие правила: выбор места катетеризации должен учитывать вероятность формирования АВФ в будущем, пункция не должна выполняться со стороны поставленной АВФ. Нельзя забывать и о протекции имеющейся АВФ. Проверка ее работоспособности должна проводиться периоперационно: в норме аускультативно выслушивается шум, пальпаторно определяется вибрация. Рекомендовано использовать защитные мягкие повязки, препятствующие компрессии и пережатию сосудов, а также контроль положения конечностей. Ненадлежащий контроль состояния АВФ, интраоперационная гипотензия могут привести к потере доступа для гемодиализа, а на формирование и «созревание» новой потребуются не менее месяца.

Как уже отмечалось, снижение уровня артериального давления отстает от изменения массы тела, имея латентную фазу в несколько дней, несмотря на наличие выраженной гиповолемии. Игнорирование этого фактора может спровоцировать развитие трудно корригируемой гипотензии в ходе анестезии. Интра- и послеоперационная гипотензия (в течение 48 часов после анестезии) обычно развивается, если гемодиализ

был выполнен менее чем за 7 часов до операции. Если хирургическая ситуация позволяет, рекомендовано выждать не менее 7 часов после процедуры заместительной почечной терапии, дабы уменьшить риск нестабильности гемодинамики [57]. Для оценки волеического статуса может быть применен и биоимпедансный метод. Его преимуществами признаны низкая стоимость, неинвазивность и портативность. Использование данного метода повышает выживаемость в отделении реанимации и интенсивной терапии [58]. Однако в связи с невысокой чувствительностью и специфичностью результаты метода желательнее сопоставлять с данными эхокардиографии [59].

Гиперволемиа (нечувствительная к диуретикам), гиперазотемия (мочевина более 35,7 ммоль/л), гиперкалиемия (более 6,5 ммоль/л или более 6 ммоль/л с наличием изменений на электрокардиограмме) и ацидоз (рН < 7,1; лактацидоз на фоне приема метформина) служат абсолютными противопоказаниями для плановой операции. Их устраняют посредством предоперационного диализа [19, 60] накануне или в день операции без использования гепаринизации.

Клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с терминальной стадией болезни почек отсутствуют. Американская академия хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopedic Surgeons) предлагает следующий «чек-лист» ведения данной группы пациентов, которым предстоит ортопедическое операционное вмешательство [19]:

- информированное согласие пациента, в котором он подтверждает ознакомление с подробным перечнем возможных осложнений;
- консультация анестезиолога и нефролога;
- консультация кардиолога, если имеются изменения на электрокардиограмме, наличие кардиальных симптомов при оценке функциональных резервов организма, когда пациент набирает менее 4 МЕТ (метаболический эквивалент нагрузки, равный 3,5 мл кислорода на килограмм массы тела в минуту) при пробах с физической нагрузкой;
- проведение заместительной почечной терапии посредством гемодиализа за день до операции (безгепариновый, если гемодиализ необходим менее чем за 6 часов до анестезии);
- антигипертензивная терапия должна проводиться и в день операции, но иАПФ, АРА следует отменить за 10 часов до операции, чтобы предупредить интраоперационную гипотензию;

- коррекция анемии, чтобы поддержать гематокрит на уровне 30%;
- проводниковая или нейроаксиальная анестезия являются методами выбора у пациентов с нормальными показателями тромбоцитов. Антиагреганты должны быть своевременно отменены. При этом следует избегать продленной инфузии ропивакаина для предупреждения нейротоксичности ввиду измененного почечного клиренса его активных метаболитов;
- должен быть предусмотрен возврат к плановому интермиттирующему диализу, если нет показаний для «экстренного»;
- фентанил (50% от нормальной дозы) – альтернатива выбора среди наркотических средств, парацетамол безопасен при использовании без перерасчета дозы. Нестероидные противовоспалительные средства следует использовать с осторожностью, коротким курсом, под прикрытием мизопроста или ингибиторов протонной помпы;
- НФГ, варфарин и ондансетрон не нуждаются в редуцировании дозы (перерасчете). НМГ, фондапаринукс натрия и дабигатрана этексилат следует использовать с осторожностью (перерасчет дозы). Доза метоклопрамида должна быть редуцирована на 50–75%.

Заключение

Прогрессирующая почечная недостаточность влияет практически на все органы и системы, что обуславливает многогранность экстра-ренальной патологии и, как следствие, необходимость мультидисциплинарного подхода. Выполнение эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, страдающих терминальной стадией ХБП, – сложная задача. Ее решение сопряжено со всесторонним предоперационным обследованием (клинический, развернутый биохимический анализы крови, определение кислотно-основного состояния и газов крови, коагулологический скрининг, электрокардиография, эхокардиография, фиброгастроуденоскопия, консультация терапевта, а также кардиолога по необходимости), предоперационной подготовкой (консультация нефролога для оптимизации кратности и длительности процедуры гемодиализа; коррекция консервативной терапии с учетом клиренса препаратов, водно-электролитного и кислотно-основного состояний, уровня анемии, профилактика тромбоэмболических осложнений, выбор метода оказания



анестезиологического обеспечения с возможным расширенным мониторингом гемодинамики, антибактериальной профилактики), тщательным интраоперационным контролем (волемический статус, электролитный состав и уровень анемии, стабильность гемодинамических параметров, функционирование АВФ) и продолжающейся послеоперационной терапией (оценка необходимости «внеочередного»

гемодиализа, контроль гемостаза: коррекция уровня анемии, тромбопрофилактика). Только учитывая все вышеперечисленные параметры и выбирая индивидуализированную тактику ведения, можно добиться снижения осложнений и летальности. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку комплексных периоперационных алгоритмов ведения данной когорты пациентов. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена при поддержке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.Н. Петрова – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста, оформление таблиц; Ю.С. Полушин – редактирование и финальное утверждение рукописи; И.В. Шлык – концепция и дизайн статьи, редактирование рукописи; А.Н. Цед – анализ литературы, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Нефрология и диализ. 2017;19(4 Приложение):1–95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
- Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей. М.; 2012. 83 с. [Интернет]. Доступно на: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-для-врачей-ХБП-март-20121.pdf>.
- Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):214–21. doi: 10.1007/s11914-017-0368-x.
- Рожинская ЛЯ, Егштян ЛВ. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (обзор литературы). *Остеопороз и остеопатии*. 2010;13(2):18–22. doi: 10.14341/osteo2010218-22.
- Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves CL, Jorge V, Draibe SA, Canziani ME, Carvalho AB. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*. 2006;69(10):1852–7. doi: 10.1038/sj.ki.5000311.
- Цед АН, Дулаев АК. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(2):146–53. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-146-153.
- Abbott KC, Bucci JR, Agodoa LY. Total hip arthroplasty in chronic dialysis patients in the United States. *J Nephrol*. 2003;16(1):34–9.
- Ponnusamy KE, Jain A, Thakkar SC, Sterling RS, Skolasky RL, Khanuja HS. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(16):1326–32. doi: 10.2106/JBJS.N.01301.
- Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: A comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplasty*. 2016;31(2):465–72. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.003.
- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, Pisoni RL. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85(1):166–73. doi: 10.1038/ki.2013.279.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*. 2012;2:279–335 [Internet]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>.
- Рабочая группа по анемии, Российское диализное общество, Общество нефрологов России. Обновленные Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. М.; 2014. 34 с. [Интернет]. Доступно на: <http://www.nephro.ru/content/files/anemiaRussian2014.pdf>.
- Locatelli F. Iron treatment and the TREAT trial. *NDT Plus*. 2011;4(Suppl 1):i3–5. doi: 10.1093/ndtplus/sfr041.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085–98. doi: 10.1056/NEJMoa065485.
- Aggarwal A, Kabbani SS, Rimmer JM, Genari FJ, Taatjes DJ, Sobel BE, Schneider DJ. Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):315–22. doi: 10.1053/ajkd.2002.34510.
- Осиков МВ, Григорьев ТА. Патохимические паттерны дисфункции тромбоцитов у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2011;(26):79–84.
- Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth*. 2015;8:21–32. doi: 10.2147/LRA.S55306.
- Carlo JO, Phisitkul P, Phisitkul K, Reddy S, Amendola A. Perioperative implications of



- end-stage renal disease in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(2):107–18. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00221.
20. Ruzicka H, Björkman S, Lethagen S, Sterner G. Pharmacokinetics and antidiuretic effect of high-dose desmopressin in patients with chronic renal failure. *Pharmacol Toxicol.* 2003;92(3):137–42. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x.
21. Kaw D, Malhotra D. Hematology: issues in the dialysis patient: Dysfunction and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis.* 2006;19(4):317–22. doi: 10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x.
22. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E, Fochi O, Maj G, Calabrò MG, Ranucci M, Zangrillo A. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2008;109(6):1063–76. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818db18b.
23. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4–2):1–52.
24. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России.* 2012;(1 Приложение):3–24.
25. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl 3:304–12.
26. Лобастов KB, Баринев BE, Счастливец IB, Лаберко ЛА. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозомболий в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014;(12):16–23.
27. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:135–43. doi: 10.2147/IJNRD.S105771.
28. Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB, Stone GW, Kirtane AJ, Karpaliotis D, Bokhari S, Hardy MA, Dube G, Mohan S, Ratner LE, Cohen DJ, Ali ZA. Diagnosis and management of cardiovascular disease in advanced and end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8). pii: e003648. doi: 10.1161/JAHA.116.003648.
29. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1(2):83–97. doi: 10.1007/s40138-013-0014-6.
30. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M, Khanna RC, Pancholy SB. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2015;3:e835. doi: 10.7717/peerj.835.
31. Camporese G, Bernardi E, Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:819–31. doi: 10.2147/VHRM.S3430.
32. Fontcuberta Boj J. New frontiers with bempiparin: use in special populations. *Drugs.* 2010;70 Suppl 2:43–7. doi: 10.2165/1158586-50-000000000-00000.
33. Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY, Liu JH, Yen TH, Huang CC, Chung CJ. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One.* 2014;9(2):e87952. doi: 10.1371/journal.pone.0087952.
34. Hirako M, Kamiya T, Misu N, Kobayashi Y, Adachi H, Shikano M, Matsuhisa E, Kimura G. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol.* 2005;40(12):1116–22. doi: 10.1007/s00535-005-1709-6.
35. Al Wakeel JS, Mitwalli AH, Al Mohaya S, Abu-Aisha H, Tarif N, Malik GH, Hammad D. Morbidity and mortality in ESRD patients on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2002;13(4):473–7.
36. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, Halimi JM, Heine G, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, Van der Niepen P, Vanholder R, Verharr MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens.* 2017;35(4):657–76. doi: 10.1097/HJH.0000000000001283.
37. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 74 с.
38. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4): 987–96. doi: 10.1681/ASN.2014040324.
39. Redon J, Martinez F, Cheung AK. Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. *Blood Purif.* 2010;29(2):93–8. doi: 10.1159/000245631.
40. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2010;77(4):273–84. doi: 10.1038/ki.2009.469.
41. Charra B. 'Dry weight' in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7): 1882–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027898.
42. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662–87. doi: 10.1210/er.2004-0002.
43. Короткий ДВ, Герасимчук РП, Макеева ТИ, Заварицкая ОП, Земченков АЮ. Вторичный гиперпаратиреоз и митрально-аортальный кальциноз на преддиализных стадиях ХБП и при заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ.* 2011;13(2):89–95.
44. Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O, Da Costa Correia E, Boletis I. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(4):514–20. doi: 10.3109/0886022X.2013.766559.
45. Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, Hachim K, Benghanem MG, Ramdani B. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int.* 2006;10(4):356–9. doi: 10.1111/j.1542-4758.2006.00129.x.
46. Alhamad EH, Al-Ghonaim M, Alfaleh HF, Cal JP, Said N. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients. *J Thorac Dis.* 2014;6(6):606–16. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.29.
47. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: Which comes first? *Cardiorenal Med.* 2017;7(4):255–66. doi: 10.1159/000471813.
48. van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):313–24. doi: 10.1055/s-2000-8407.
49. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carboni P, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):790–5. doi: 10.1001/archinte.165.7.790.
50. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(37):647–55. doi: 10.3238/arztebl.2010.0647.
51. Keller F. Nephrotoxische Störungen und nierenabhängige Arzneimittel. In: Rislis T, Kühn K, editors. *Facharzt Nephrologie.* Munich: Elsevier; 2008. P. 891–960. doi: 10.1016/B978-3-437-23900-7.50022-5.
52. Liang C, Wei J, Cai X, Lin W, Fan Y, Yang F. Efficacy and Safety of 3 Different Anesthesia Techniques Used in Total Hip Arthroplasty. *Med Sci Monit.* 2017;23:3752–9. doi: 10.12659/MSM.902768.



53. Opperer M, Danninger T, Stundner O, Memtsoudis SG. Perioperative outcomes and type of anesthesia in hip surgical patients: An evidence based review. *World J Orthop.* 2014;5(3): 336–43. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.336.
54. Chang CC, Lin HC, Lin HW, Lin HC. Anesthetic management and surgical site infections in total hip or knee replacement: a population-based study. *Anesthesiology.* 2010;113(2):279–84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e2c1c3.
55. Mayhew D, Ridgway D, Hunter JM. Update on the intraoperative management of adult cadaveric renal transplantation. *BJA Education.* 2016;16(2):53–7. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv013.
56. Baxi V, Jain A, Dasgupta D. Anaesthesia for renal transplantation: an update. *Indian J Anaesth.* 2009;53(2):139–47.
57. Deng J, Lenart J, Applegate RL. General anesthesia soon after dialysis may increase postoperative hypotension – A pilot study. *Heart Lung Vessel.* 2014;6(1):52–9.
58. Raimann JG, Zhu F, Wang J, Thijssen S, Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW, Kaysen GA. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. *Kidney Int.* 2014;85(4):898–908. doi: 10.1038/ki.2013.358.
59. Formenti P, Bolgiagli L, Chiumello D. Bioelectrical impedance analysis in critical care. In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2018. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer, Cham; 2018. P. 275–90. doi: 10.1007/978-3-319-73670-9_22.
60. Соколов ДВ, Полушин ЮС. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018;15(1):46–54. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54.
16. Aggarwal A, Kabbani SS, Rimmer JM, Genari FJ, Taatjes DJ, Sobel BE, Schneider DJ. Biphasic effects of hemodialysis on platelet reactivity in patients with end-stage renal disease: a potential contributor to cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):315–22. doi: 10.1053/ajkd.2002.34510.
17. Osikov MV, Grigoryev TA. Biochemical patterns of platelet dysfunction in dialysed chronic renal failure patients. *Bulletin of the South Ural State University. Series: "Education, Health Care, Physical Culture Sciences".* 2011;(26): 79–84. Russian.
18. Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth.* 2015;8:21–32. doi: 10.2147/LRA.S55306.
19. Carlo JO, Phisitkul P, Phisitkul K, Reddy S, Amendola A. Perioperative implications of end-stage renal disease in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(2):107–18. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00221.
20. Ruzicka H, Björkman S, Lethagen S, Sterner G. Pharmacokinetics and antidiuretic effect of high-dose desmopressin in patients with chronic renal failure. *Pharmacol Toxicol.* 2003;92(3):137–42. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920306.x.
21. Kaw D, Malhotra D. Hematology: issues in the dialysis patient: Dysfunction and end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis.* 2006;19(4): 317–22. doi: 10.1111/j.1525-139x.2006.00179.x.
22. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Nuzzi M, Bignami E, Fochi O, Maj G, Calabrò MG, Ranucci M, Zangrillo A. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesiology.* 2008;109(6):1063–76. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181818db18b.
23. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. *Flebologiya. Journal of Venous Disorders.* 2015;9(4–2):1–52. Russian.
1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
2. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregodova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. *Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. Nephrology and dialysis.* 2017;19(4 Suppl):1–95. Russian. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
3. Shvetsov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy: manual for doctors. Moscow; 2012. 83 p. [Internet]. Available from: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-для-врачей-ХБП-март-20121.pdf>. Russian.
4. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporosis Rep.* 2017;15(3):214–21. doi: 10.1007/s11914-017-0368-x.
5. Rozhinskaya L, Egshatyan L. Bone disease in secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage chronic kidney disease on replacement renal therapy (hemodialysis) (literature review). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2010;13(2):18–22. Russian. doi: 10.14341/osteo2010218-22.
6. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, Canziani ME, Carvalho AB. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int.* 2006;69(10): 1852–7. doi: 10.1038/sj.ki.5000311.
7. Tsed AN, Dulaev AK. Primary hip arthroplasty in patients with end-stage of chronic kidney disease (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(2):146–53. Russian. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-146-153.
8. Abbott KC, Bucci JR, Agodoa LY. Total hip arthroplasty in chronic dialysis patients in the United States. *J Nephrol.* 2003;16(1):34–9.
9. Ponnusamy KE, Jain A, Thakkar SC, Sterling RS, Skolasky RL, Khanuja HS. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(16):1326–32. doi: 10.2106/JBJS.N.01301.
10. Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: A comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplasty.* 2016;31(2):465–72. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.003.
11. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, Pisoni RL. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166–73. doi: 10.1038/ki.2013.279.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 2012;2:279–335 [Internet]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>.
13. 2014 Russian Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease. Moscow; 2014. 34 p. [Internet]. Available from: <http://www.nephro.ru/content/files/anemiaRussian2014.pdf>. Russian.
14. Locatelli F. Iron treatment and the TREAT trial. *NDT Plus.* 2011;4(Suppl 1):i3–5. doi: 10.1093/ndtplus/sfr041.
15. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085–98. doi: 10.1056/NEJMoa065485.



24. Prevention of venous thromboembolism. Russian clinical guidelines. *Travmatologia i ortopedia Rossii*. 2012;(1 Suppl):3–24. Russian.
25. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 3:304–12.
26. Lobastov KV, Barinov VE, Schastlivtsev IV, Laberko LA. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(12):16–23. Russian.
27. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:135–43. doi: 10.2147/IJNRD.S105771.
28. Bhatti NK, Karimi Galougahi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB, Stone GW, Kirtane AJ, Karpaliotis D, Bokhari S, Hardy MA, Dube G, Mohan S, Ratner LE, Cohen DJ, Ali ZA. Diagnosis and management of cardiovascular disease in advanced and end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8). pii: e003648. doi: 10.1161/JAHA.116.003648.
29. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83–97. doi: 10.1007/s40138-013-0014-6.
30. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M, Khanna RC, Pancholy SB. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2015;3:e835. doi: 10.7717/peerj.835.
31. Camporese G, Bernardi E, Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:819–31. doi: 10.2147/VHRM.S3430.
32. Fontcuberta Boj J. New frontiers with bempiparin: use in special populations. *Drugs*. 2010;70 Suppl 2:43–7. doi: 10.2165/1158586-50-000000000-00000.
33. Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY, Liu JH, Yen TH, Huang CC, Chung CJ. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. *PLoS One*. 2014;9(2):e87952. doi: 10.1371/journal.pone.0087952.
34. Hirako M, Kamiya T, Misu N, Kobayashi Y, Adachi H, Shikano M, Matsuhisa E, Kimura G. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J Gastroenterol*. 2005;40(12):1116–22. doi: 10.1007/s00535-005-1709-6.
35. Al Wakeel JS, Mitwalli AH, Al Mohaya S, Abu-Aisha H, Tarif N, Malik GH, Hammad D. Morbidity and mortality in ESRD patients on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2002;13(4):473–7.
36. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, Halimi JM, Heine G, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, Van der Niepen P, Vanholder R, Verharr MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2017;35(4):657–76. doi: 10.1097/HJH.0000000000001283.
37. Diagnosis and treatment of arterial hypertension in chronic kidney disease. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 74 p. Russian.
38. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, Suri RS, Quinn RR, Ozair S, Beyea MM, Kitchlu A, Garg AX. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):987–96. doi: 10.1681/ASN.2014040324.
39. Redon J, Martinez F, Cheung AK. Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. *Blood Purif*. 2010;29(2):93–8. doi: 10.1159/000245631.
40. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, Redon J, Wheeler DC, Zoccali C, London GM. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2010;77(4):273–84. doi: 10.1038/ki.2009.469.
41. Charra B. 'Dry weight' in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1882–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027898.
42. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662–87. doi: 10.1210/er.2004-0002.
43. Korotkiy DV, Gerasimchuk RP, Makeeva TI, Zavaritskaya OP, Zemchenkov AY. Secondary hyperparathyroidism and cardiac valve calcification in patients with predialysis CKD stages and on the renal replacement therapy. *Nephrology and Dialysis*. 2011;13(2):89–95. Russian.
44. Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O, Da Costa Correia E, Boletis I. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(4):514–20. doi: 10.3109/0886022X.2013.766559.
45. Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, Hachim K, Benganem MG, Ramdani B. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int*. 2006;10(4):356–9. doi: 10.1111/j.1542-4758.2006.00129.x.
46. Alhamad EH, Al-Ghonaim M, Alfaleh HF, Cal JP, Said N. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients. *J Thorac Dis*. 2014;6(6):606–16. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.29.
47. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: Which comes first? *Cardiorenal Med*. 2017;7(4):255–66. doi: 10.1159/000471813.
48. van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(3):313–24. doi: 10.1055/s-2000-8407.
49. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbone P, Antonelli Incalzi R; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):790–5. doi: 10.1001/archinte.165.7.790.
50. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(37):647–55. doi: 10.3238/arztebl.2010.0647.
51. Keller F. Nephrotoxische Störungen und nier-enabhängige Arzneimittel. In: Rislis T, Kühn K, editors. *Facharzt Nephrologie*. Munich: Elsevier; 2008. P. 891–960. doi: 10.1016/B978-3-437-23900-7.50022-5.
52. Liang C, Wei J, Cai X, Lin W, Fan Y, Yang F. Efficacy and Safety of 3 Different Anesthesia Techniques Used in Total Hip Arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2017;23:3752–9. doi: 10.12659/MSM.902768.
53. Opperer M, Danninge T, Stundner O, Memtsoudis SG. Perioperative outcomes and type of anesthesia in hip surgical patients: An evidence based review. *World J Orthop*. 2014;5(3):336–43. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.336.
54. Chang CC, Lin HC, Lin HW, Lin HC. Anesthetic management and surgical site infections in total hip or knee replacement: a population-based study. *Anesthesiology*. 2010;113(2):279–84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e2c1c3.
55. Mayhew D, Ridgway D, Hunter JM. Update on the intraoperative management of adult cadaveric renal transplantation. *BJA Education*. 2016;16(2):53–7. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkv013.
56. Baxi V, Jain A, Dasgupta D. Anaesthesia for renal transplantation: an update. *Indian J Anaesth*. 2009;53(2):139–47.
57. Deng J, Lenart J, Applegate RL. General anesthesia soon after dialysis may increase post-



operative hypotension – A pilot study. *Heart Lung Vessel*. 2014;6(1):52–9.

58. Raimann JG, Zhu F, Wang J, Thijssen S, Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW, Kaysen GA. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods.

Kidney Int. 2014;85(4):898–908. doi: 10.1038/ki.2013.358.

59. Formenti P, Bolgiaghi L, Chiumello D. Bioelectrical impedance analysis in critical care. In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2018. Annual Update in Intensive Care and Emergency

Medicine. Springer, Cham; 2018. P. 275–90. doi: 10.1007/978-3-319-73670-9_22.

60. Sokolov DV, Polushin YS. Acute renal injury in the peri-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(1): 46–54. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54.

Particulars of the perioperative management of patients with end stage renal disease during hip and knee replacement arthroplasty

E.N. Petrova¹ • Yu.S. Polushin¹ • I.V. Shlyk¹ • A.N. Tsed¹

The world prevalence of chronic kidney disease (CKD) stages 1 to 5 ranges from 11.7 to 15.1%. Incidence of fractures in patients with CKD stage 5 is 5-fold higher than that in the general population, which is related to mineral metabolism disorders, secondary hyperparathyroidism, and osteoporosis. By damaging multiple organs and systems, CKD triggers a whole pathological cascade. There are hematopoietic abnormalities, cell lineages, direct toxic effect on blood cell elements, with simultaneously increased risk of bleeding and a high and extremely high risk of thrombiformation and thromboembolic complications. Calcium and phosphorus metabolism disorders lead to calcification and mineralization of vasculature, myocardium and heart valves; progressive renal dysfunction affects the course of heart and vessel diseases, aggravating their clinical manifestations. Cardiovascular disorders become the main cause of death of such patients, and the development of pulmonary hypertension is associated with increased morbidity and mortality. At the same time, protein and energy deficiencies do occur, with disturbance of the acid-base balance, water and electrolyte balance; uremic toxins exert unhealthy effects on the gastrointestinal

tract. Various extra-renal pathologies, specific pharmacokinetics, regimen and frequency of renal replacement therapy needed to maintain an adequate volume status make it necessary to thoroughly prepare the patients for surgery and define special requirements to perioperative management in arthroplasty. Currently, there are no guidelines on the perioperative management of this patient category. In this review article we consider specifics and particulars of preoperative, intraoperative and postoperative management of the end stage CKD patients during knee and hip replacement arthroplasties.

Keywords: end stage renal disease, chronic kidney failure, hemodialysis, replacement arthroplasty, anesthesia

For citation: Petrova EN, Polushin YuS, Shlyk IV, Tsed AN. Particulars of the perioperative management of patients with end stage renal disease during hip and knee replacement arthroplasty. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(3):251–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-033.

Received 16 October 2018; accepted 19 May 2019; published 11 July 2019

Elena N. Petrova – MD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 7, Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care¹

✉ 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (981) 792 58 98. E-mail: petrova.air@gmail.com

Yuriy S. Polushin – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Head of the Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care¹

Irina V. Shlyk – MD, PhD, Professor, Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Head of the Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care, Deputy Chief Physician of the University Clinic¹

Aleksandr N. Tsed – MD, PhD, Associate Professor, Head of the 2nd Orthopedics and Traumatology Department, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine¹

Funding

The work has been done under the support from Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

E.N. Petrova, literature search and analysis, information management, writing of the text and tables; Yu.S. Polushin, editing and final approval of the manuscript; I.V. Shlyk, the concept and design of the paper, text editing; A.N. Tsed, literature analysis and text writing. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Обзор

Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна

Калачин К.А.¹ • Пырегов А.В.¹ • Шмаков Р.Г.¹

Калачин Константин Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3240-3715>

Пырегов Алексей Викторович – д-р мед. наук, доцент, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

✉ 140090, Московская область, г. Дзержинский, ул. Лесная, 5–220, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 140 65 49.
E-mail: pyregov@mail.ru

Шмаков Роман Георгиевич – д-р мед. наук, профессор РАН, директор института акушерства¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

Даже в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи преэклампсия (ПЭ) по-прежнему уносит много жизней, оставаясь одной из главных причин материнской смертности. Современная терапия ПЭ может быть лишь этиологической и симптоматической. В этой связи ведется активное изучение этиологии и патогенеза данного осложнения беременности. Выявление новых звеньев развития ПЭ жизненно важно, поскольку позволило бы проводить патогенетическую терапию и, как следствие, снизить летальность. Особенно это актуально сейчас, когда ведущие мировые перинатальные институты взяли курс на пролонгирование беременности при ранней преэклампсии (РПЭ) с целью улучшения неонатальных исходов. В качестве патогенетических звеньев ПЭ рассматриваются синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей. В обзоре показана связь между беременностью и ухудшением дыхания во сне, а также между СОАС и гипертензивными расстройствами во время беременности. Предложены единые механизмы развития артериальной гипертензии при

ПЭ и СОАС и с учетом этих механизмов – возможные дополнительные методы лечения, направленные прежде всего на пролонгирование беременности при РПЭ. Озвучены нерешенные вопросы в области изучения СОАС у беременных в целом и у пациенток с ПЭ в частности.

Ключевые слова: преэклампсия, пролонгирование беременности с ранней преэклампсией, гипертензивные расстройства во время беременности, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, CPAP-терапия, респираторная терапия, газы крови

Для цитирования: Калачин КА, Пырегов АВ, Шмаков РГ. Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):266–75. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-031.

Поступила 31.08.2018; принята к публикации 30.10.2018; опубликована 15.07.2019

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация

Течение каждой десятой беременности в мире осложняется развитием гипертензивных расстройств (ГР), при этом именно преэклампсия (ПЭ) встречается у 8 из 10 беременных с гипертензией [1].

Несмотря на значительное снижение материнской смертности за последние 20 лет (чуть менее 300 тыс. случаев в 2013 г. против 376 тыс. в 1990 г.) [2], смертность от ГР остается довольно

высокой. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в период с 2003 по 2009 г. в 115 странах мира от ГР во время беременности умерли около 8500 женщин, и в структуре всех дифференцируемых причин материнской смертности эта нозология заняла второе место после кровотечений с долей 14% [3].

Статистические данные отечественного здравоохранения по структуре материнской



смертности в целом соответствуют общемировым. Так, в 2016 г. в Российской Федерации материнская смертность от ГР составила 12% [4]. Таким образом, не вызывает сомнений ни социальная значимость проблемы, ни необходимость безукоризненного ведения беременных всеми специалистами, ни адекватное междисциплинарное взаимодействие.

Артериальная гипертензия (АГ) негативно влияет не только на матерей, но и на перинатальные исходы. При анализе состояния более 300 тыс. новорожденных было достоверно установлено, что у детей, рожденных от матерей с АГ, смертность выше. Доля детей с весом при рождении менее 1500 г от женщин с ПЭ составила 8,2%, тогда как доля детей с аналогичным весом, рожденных от матерей без ПЭ, была 1,2%. Аналогично и с оценками по шкале Апгар на 5-й минуте: менее 6 баллов получили 2,6% детей, матери которых не имели ПЭ, и 7,9% детей, матери которых имели ПЭ. В том же исследовании было установлено, что неонатальные осложнения у детей, рожденных от беременных с ПЭ, встречаются в 4 раза чаще (20,6 против 5,3%) [5]. Не последнее место среди причин плохих перинатальных исходов занимает раннее родоразрешение. Оно признано необходимым, так как это единственный на сегодня метод этиологического лечения ПЭ. В случае именно ранней преэклампсии (РПЭ), то есть развившейся до 34 недель беременности, этот вопрос с перинатальной точки зрения становится наиболее острым. Так, достоверно известна зависимость выживаемости детей от срока гестации. Анализ неонатальных исходов 9575 новорожденных в сроке гестации от 22 до 28 недель и весом при рождении от 401 до 1500 г показал, что выживаемость детей с гестационным возрастом 22 недели составляет 6% и растет прямо пропорционально сроку гестации, достигая к 28 неделям 92% [6]. Таким образом, одной из формирующихся в последнее время перед медицинским сообществом задач становится пролонгирование беременности у женщин с РПЭ.

Главной проблемой в решении данной задачи видится необходимость балансировки между благополучием ребенка и матери. J.P.S. Guida и соавт. [7] совершенно справедливо замечают: «В литературе остаются без ответа вопросы о сроках родоразрешения после диагностирования преждевременной (ранней) ПЭ, учитывая риск развития осложнений у матери по сравнению с риском неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с недоношенностью»; и, основываясь на данных проведенного систематического анализа,

приходят к выводу, что в отсутствие признаков тяжелой ПЭ или нарушения самочувствия плода, особенно до 34 недель, беременная должна быть тщательно обследована, а роды отсрочены с целью улучшения перинатальных исходов. G.A. Dekker [8] считает: поскольку наши знания об этиологии ПЭ недостаточны, единственным эффективным методом лечения остается родоразрешение с целью извлечения плаценты, тогда как вспомогательная терапия является преимущественно симптоматической и не направлена на основные причины ПЭ. Вместе с тем, по его мнению, существуют разногласия по поводу лечения пациенток с тяжелой ПЭ до 34 недель беременности [8]. Тем не менее Международное общество по изучению гипертензии беременных (ISSHP) в рекомендациях 2018 г. [9] говорит о необходимости пролонгирования беременности с ПЭ до 37 недель гестации или до тех пор, пока позволяет состояние матери. К критериям родоразрешения общество относит: артериальное давление (АД), рефрактерное к терапии тремя и более антигипертензивными препаратами; $SpO_2 < 90\%$; прогрессирующее ухудшение функции печени, увеличение креатинина, гемолиз или тромбоцитопению; появление неврологической симптоматики (некупирующаяся головная боль, эклампсия, скотома); отслойку плаценты; ухудшение состояния плода [9].

В настоящий момент принято считать, что причиной развития ПЭ служит нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, кровоснабжающих плаценту. Все это способствует ухудшению плацентарной перфузии и возникновению факторов, вызывающих формирование широко распространенной эндотелиальной дисфункции с полиорганными системными проявлениями. Следовательно, развитие АГ связано с недостаточной перфузией плаценты, и снижение АД не приводит к обратному развитию патологического процесса [10, 11], а возможно, наоборот, провоцирует плаценту на увеличение выброса в кровь биологически активных веществ, ответственных за развитие АГ; более того, снижение перфузии плаценты ведет к усилению страдания плода. Таким образом, антигипертензивная терапия действительно не может влиять на патогенез ПЭ, а представляет собой лишь симптоматическое лечение, направленное на профилактику осложнений у матери.

Современная терапия ПЭ включает в себя этиологическое лечение (родоразрешение) и симптоматическую терапию (противосудорожная терапия, антигипертензивная терапия, другая

симптоматическая терапия) [10], а также немедикаментозную терапию (прекращение курения, сбалансированная диета без ограничения потребления поваренной соли и жидкости, умеренная аэробная физическая нагрузка, достаточный – 8–10-часовой – ночной сон, желательны 1–2-часовой дневной сон, контроль массы тела) [11]. Что касается патогенетической терапии, ее в лечении ПЭ по большому счету нет. А ведь именно возможность влияния на патогенез ПЭ могла бы стать ключом к безопасному для матерей пролонгированию беременности. В этой связи все чаще в медицинском сообществе появляются запросы на поиск новых механизмов развития ПЭ и возможности воздействия на выявленный патогенез. Тем временем такие проблемы, как нарушение дыхания во сне (англ. *sleep-disordered breathing*), в том числе синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и/или раннего экспираторного закрытия дыхательных путей (РЭЗДП), на наш взгляд, могут вносить значительный вклад в развитие ПЭ.

Понятие нарушения дыхания во сне объединяет ряд расстройств – ночной храп без эпизодов апноэ, центральное сонное апноэ, гиповентиляция, связанная со сном, и пр., однако ведущее место в структуре данных нарушений занимает именно СОАС. Около 30% всего взрослого населения постоянно храпят во сне. Храп становится предвестником и одним из основных симптомов СОАС, проявляющегося остановками дыхания во сне с последующими громкими всхрапываниями [12]. СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, полным прекращением воздушного потока в течение не менее 10 секунд и наличием усилия дыхательных мышц. Последний критерий позволяет дифференцировать СОАС от центрального апноэ, при котором усилий дыхательных мышц и, соответственно, попыток дышать нет (однако существует мнение, что у некоторых пациентов в момент обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) могут не происходить попытки дыхания). Выделяют также понятие «гипопноэ», когда просвет ВДП спадается не полностью. Гипопноэ называют снижением воздушного потока на 50% и более от исходных значений, сопровождающееся десатурацией, прогностически оно признано таким же серьезным фактором, как апноэ [13]. Для определения тяжести СОАС у взрослых используют индекс апноэ – гипопноэ (ИАГ), отражающий среднее количество данных событий за час в течение всего сна. ИАГ менее 5/ч считается нормой, от 5 до 15/ч означает легкую степень СОАС, от 5 до 30/ч – среднюю степень, более 30/ч – тяжелую форму обструктивного апноэ

[14]. По подсчетам ученых из Висконсинского университета в США [15], распространенность СОАС легкой степени в возрасте от 30 до 70 лет у мужчин составляет 14%, у женщин – около 5%; средней и тяжелой степенью СОАС страдают 13 и 6% мужчин и женщин соответственно.

Важно отметить, что при сопоставлении данных за 1988–1994 и 2007–2010 гг. выявлено двукратное увеличение распространенности данной патологии, связанное прежде всего с продолжающейся эпидемией ожирения [15]. Достоверно установлена связь между индексом массы тела и вероятностью иметь СОАС, а также между индексом массы тела и ИАГ [16]. Например, количество бариатрических пациентов, страдающих СОАС, доходит до 70%, а в 40% случаев у них имеется тяжелая форма. Вместе с тем исследователи отмечают, что наиболее удачным прогностическим фактором является окружность шеи, и далее уточняют: показатели окружности шеи, индекс массы тела и шкалы сонливости оказались статистически недостаточными предикторами наличия СОАС у этих пациентов, и золотым стандартом диагностики даже у данной группы все-таки остается полисомнография [17]. Такого же мнения придерживаются и эксперты Российского общества сомнологов (РОС) [18], добавляя, что между величиной ИАГ и выраженностью субъективной симптоматики существует достаточно слабая корреляционная связь. В рекомендациях РОС сообщается о 4 типах диагностического оборудования для выявления дыхательных нарушений во время сна: от стационарной полисомнографии под контролем персонала (используется для диагностики СОАС любого типа у любых больных, определяется ИАГ или индекс дыхательных расстройств) до респираторной полиграфии без оценки дыхательных усилий и компьютерной пульсоксиметрии, но только для скрининга СОАС за пределами сомнологического центра [18].

Помимо ожирения выделяют и другие факторы риска развития СОАС: проблемы с носовым дыханием, различные анатомические нарушения, приводящие к сужению просвета ВДП (микрогнатия, увеличение языка и небных миндалин и др.), мужской пол и возраст, а также курение, действие алкоголя и различных снотворных/успокоительных средств [19].

К сожалению, наличие СОАС не просто неудобство, мешающее крепко спать себе и окружающим, а мощнейший фактор риска развития или усугубления течения различных патологий. В первую очередь это касается АГ. Опубликовано



огромное число статей, подтверждающих данный тезис. Среди недавних исследований с хорошим дизайном назовем работу 2013 г., в которой I. Gurubhagavatula и соавт. [20] провели скрининг СОАС среди пациентов с АГ. Оказалось, что 80% (159 из 198) исследуемых имели ту или иную степень обструктивного апноэ, из них у 34% (n=67) была легкая, у 22% (n=43) – средняя и у 25% (n=49) – тяжелая степень [20], что почти вдвое превосходит данные более ранних исследований [21]. В этой связи отметим: еще в 2003 г. Комитет по артериальной гипертензии США выделил СОАС как важнейший фактор риска развития вторичных гипертензий (более 50% пациентов с СОАС имеют АГ) [22]. Комитет также обратил внимание на то, что, несмотря на очевидную связь ожирения с АГ и ожирения с СОАС, последний может влиять непосредственно на патогенез АГ через ряд механизмов, вызывая сердечно-сосудистые повреждения, в том числе увеличение секреции катехоламинов (эпизоды апноэ с повторной десатурацией кислорода стимулируют выброс в кровь симпатикомиметиков, которые непосредственно повышают АД), активацию воспалительных механизмов, увеличение резистентности тканей к инсулину, а также провоцируя эндотелиальную дисфункцию; нарушения или лишение сна могут самостоятельно повышать АД и провоцировать нарушение толерантности к глюкозе [22]. Таким образом, СОАС является независимым фактором риска развития АГ.

Нельзя не упомянуть и такой важный аспект характеристики АГ у пациентов с СОАС, как особенная суточная вариабельность АД. В норме в ночные часы происходит снижение систолического и диастолического АД на 10–20%, однако это далеко не всегда так, поэтому при проведении суточного мониторирования АД рассчитывается суточный индекс, отражающий степень ночного снижения АД [23]. Пациенты с СОАС и АГ в большинстве случаев относятся к так называемым нондипперам (англ. non-dipper) или найтпикерам (англ. night peaker), то есть в ночное время у них либо отсутствует снижение АД, либо имеет место подъем АД; у некоторых из них АД достигает максимума к утру и нормализуется в течение 30 минут после пробуждения (так называемая утренняя гипертензия) [24]. Это представляется абсолютно логичным, учитывая активацию вышеописанных механизмов и усиление их влияния в течение ночи у пациентов с апноэ. Наличие СОАС считается фактором риска развития или утяжеления течения нарушений ритма сердца, ишемической болезни сердца, метаболических,

гормональных, эндокринных и неврологических патологий.

В многочисленных работах говорится о снижении качества сна беременных и усугублении этого процесса при ПЭ. Американская академия медицины сна (AASM) уже 17 лет выделяет расстройства сна у беременных в отдельную патологию, определяемую как бессонница и/или чрезмерная сонливость в дневное время, возникшие во время беременности [25]. А в 2016 г. американские анестезиологи и вовсе предложили ввести новый термин – «гестационное сонное апноэ» – по аналогии с уже существующими гестационной гипертензией и гестационным сахарным диабетом [26]. Дело в том, что при формировании так называемой нормы беременности функциональная остаточная емкость (ФОЕ) снижается на 20%; матка во время беременности смещает диафрагму вверх в среднем на 4 см; при этом объем закрытия (ОЗ) остается неизменным; результирующее снижение отношения ФОЕ/ОЗ обуславливает обструкцию в основном мелких бронхов при снижении легочного объема, поэтому у беременных десатурация происходит значительно быстрее, чем у небеременных [27]. Параллельно изменения идут и в ВДП. Под действием эстрогена капилляры гортани, носа и слизистой ротоглотки становятся более полнокровными, что у беременных нередко приводит к симптомам ринита и носовым кровотечениям, носовое дыхание становится трудным, а заложенность носа может восприниматься как одышка [28]. Происходящее под влиянием этого же гормона нагрубание молочных желез не улучшает механику дыхания. Подтверждением серьезных изменений в ВДП беременных служит более высокая частота трудных и/или неудавшихся интубаций трахеи у данной группы пациентов в сравнении с общей популяцией [29]. Таким образом, сама физиология беременности выступает причиной нарушения дыхания, в том числе во сне.

В свете современных представлений о роли окислительного стресса в развитии ПЭ резонно было бы выяснить влияние СОАС на течение ПЭ и наоборот, ведь при апноэ возникает гипоксия, неизбежно ведущая к окислительному стрессу. Это особенно важно, принимая во внимание, что, по мнению некоторых ученых, окислительный стресс приводит к избыточной генерации активных форм кислорода, которые способствуют росту медиаторов вазоконстрикции: ангиотензина II, эндотелина-I и уротензина-II, имеющих решающее значение в патогенезе АГ [30]. В дополнение к этому достоверно известно, что пациентки с ПЭ

так же, как и пациенты, страдающие СОАС, – нондипперы и найтпикеры [31]. Более того, у пациенток с умеренной ПЭ и отсутствием снижения АД в ночное время риск развития тяжелой ПЭ во много раз выше, чем у беременных с умеренной ПЭ, но являющихся дипперами [32]. Авторы связали суточную вариабельность АД с секрецией мелатонина [32], но мы полагаем, что это также может быть результатом нарушения сна. Характер суточных колебаний АД является важным прогностическим критерием для уже развившейся РПЭ [33]. Тип «нондиппер» более характерен именно для пациенток с ранней, нежели с поздней ПЭ, и у большей части пациенток с РПЭ это нарушение остается в послеродовом периоде в течение длительного времени или навсегда (в отличие от беременных с поздней ПЭ) [34]. Именно поэтому игнорирование данного аспекта в терапии ПЭ, особенно ранней, считаем неприемлемым.

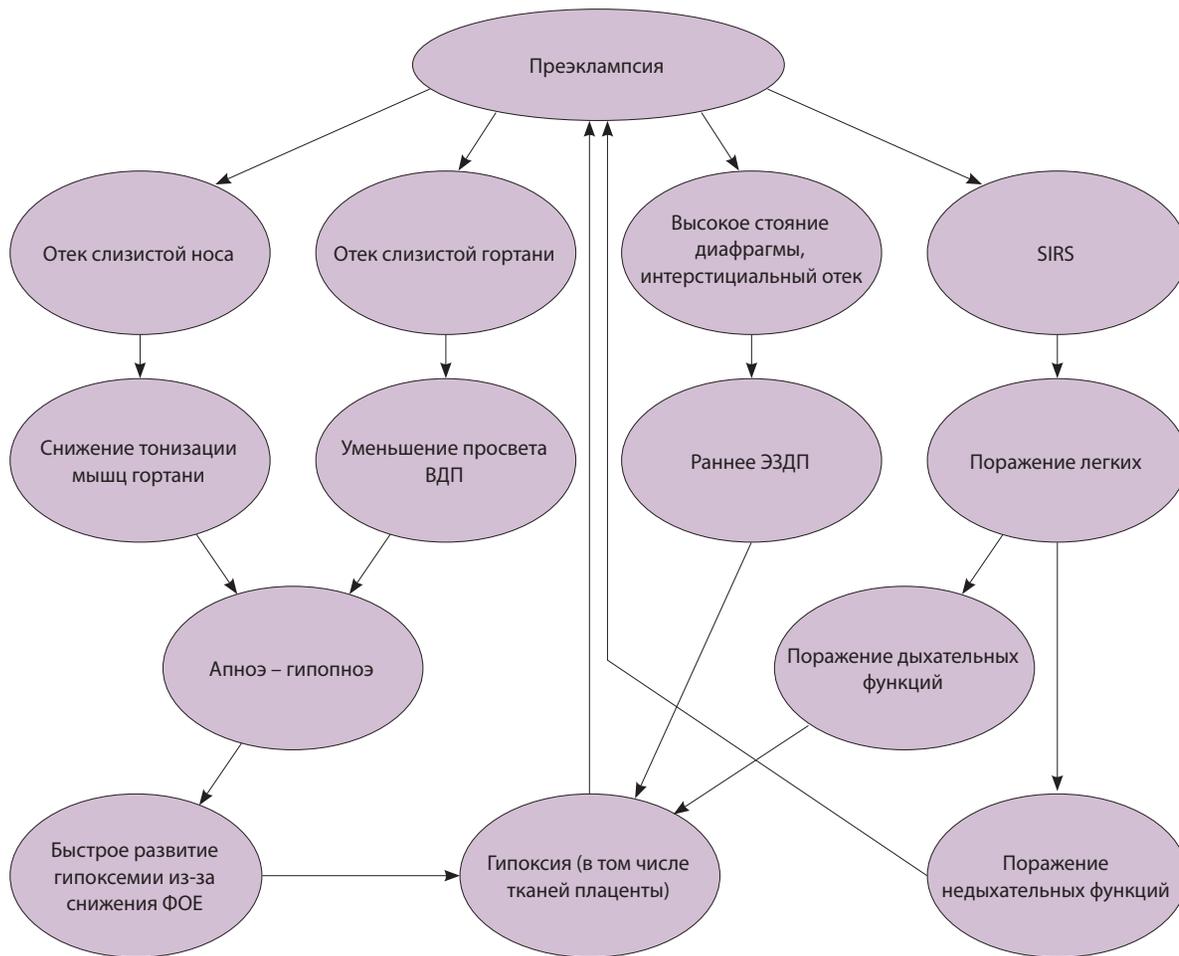
Вышеописанное наводит на мысль о единых механизмах развития АГ у пациентов с СОАС и с РПЭ, а соответственно, и способах ее лечения. В своем исследовании 2003 г. В. Izci и соавт. [35] обнаружили, что частота жалоб на храп женщин с ПЭ составляет 75%, тогда как в группе беременных без ПЭ – 28%, и только 14% женщин из контрольной группы того же возраста жалуются на храп. Анализ данных ультразвукового исследования показал, что в положении как сидя, так и лежа площадь ротоглотки у небеременных в среднем больше, чем у беременных; в свою очередь, у беременных без ПЭ она больше, чем у беременных с ПЭ, что может способствовать более частым неблагоприятным событиям во сне у пациенток с ПЭ [35].

Если смотреть на СОАС через призму беременности и ПЭ, необходимо помнить о механизмах регуляции дыхания, в частности, о центральной инспираторной активности. Считается, что тонизация мышц глотки, языка и мягкого нёба происходит только после сигнала из центральной нервной системы, которая модулируется рецепторами в носовых ходах, реагирующих на поток воздуха [36]. Иными словами, если не будет раздражения рецепторов носа, не произойдет и адекватной тонизации мышц глотки. Это было подтверждено исследованием, в котором добровольцам проводили орошение слизистой носа местным анестетиком, после чего поток воздуха из носа сместился на ротовой путь, снизилась чувствительность дыхательного центра к CO_2 и O_2 , уменьшился поток вдоха и снизилась тонизация мышц глотки и языка перед вдохом [37]. Вполне возможно, что отек слизистых, в том числе носа, при беременности

и тем более при ПЭ мешает адекватному раздражению носовых рецепторов и, как следствие, тонизации мышц гортани, тем самым увеличивая риск развития СОАС.

Следующим моментом в понимании возможной патогенетической связи СОАС и ПЭ является феномен РЭЗДП. Во время выдоха бронхиолы испытывают на себе давление со стороны легочной ткани. В норме они выдерживают такое напряжение, не спадаясь, таким образом, воздух из легких выходит до уравнивания атмосферного и внутриальвеолярного давлений. Однако при таких патологиях, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма, прежде всего из-за отека бронхиол их спадение происходит гораздо раньше, закрытые альвеолы продолжают перфузироваться, но не вентилируются, возникает шунтирование крови и гипоксемия [38]. На наш взгляд, интерстициальный отек, неизбежно присутствующий при ПЭ, также может оказывать негативное влияние на просвет бронхиол, увеличивая объем закрытия легких и усиливая гипоксию.

Нельзя не отметить, что ПЭ – критическое состояние, проявляющееся как синдром системной воспалительной реакции. Пионер отечественной респираторной медицины профессор А.П. Зильбер писал: «Очевидно, с чего бы ни начиналось критическое состояние, легкие всегда окажутся заинтересованным органом» [36]. И в результате любого критического состояния, в том числе ПЭ, неизбежны нарушения гемодинамики и агрегатного состояния крови (реологические расстройства), интенсивная терапия гиповолемии с реперфузионными парадоксами, нарушение усилия дыхательных мышц и центральной инспираторной активности и поражение недыхательных функций легких. Недыхательные функции легких – важнейший компонент гомеостаза организма, о котором мы нередко забываем. Это такие важные функции, как очистка воздуха, очистка крови, участие в гемостазе и фибринолизе (источник тромбопластина, гепарина; в легких содержатся активаторы, превращающие плазминоген в плазмин, в легких происходит синтез простаглицлина, тромбоксана A_2 , извлечение из кровотока фибрина и продуктов его деградации), метаболизм, терморегуляция, поддержка водного баланса. В легких осуществляется контроль биологически активных веществ – синтез и инактивация серотонина, метаболизм гистамина, 80% брадикинина детоксифицируется в легких, ангиотензин II конвертируется в легких, разрушение норадреналина, синтез



Возможная патогенетическая связь преэклампсии и синдрома обструктивного апноэ сна; ВДП – верхние дыхательные пути, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, ЭЗДП – экспираторное закрытие дыхательных путей, SIRS – systemic inflammatory response syndrome (синдром системной воспалительной реакции)

и деструкция простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, вазоактивный кишечный пептид, субстанция P, галанин, нейропептид Y находятся в легких, цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкины) взаимодействуют с легочным эндотелием и пр. Большая часть супероксиддисмутазы – фермента, способного инактивировать радикалы кислорода – основного патогенетического фактора развития окислительного стресса, находится в легких [36]. В эксперименте на мышах, у которых «изымали» митохондриальную супероксиддисмутазу, установили, что после этого животные проживают только несколько дней, погибая из-за развития окислительного стресса [39]. А значит, и ПЭ, будучи критическим состоянием, и СОАС могут оказывать влияние на недыхательные функции легких, вызывая дисбаланс огромного количества биологически активных

веществ. Наше видение возможной патогенетической связи ПЭ и СОАС мы отобразили на рисунке.

Учитывая вышеописанный механизм возможной патогенетической связи СОАС и ПЭ, а также влияние медикаментозной антигипертензивной терапии на перфузию плаценты, неинвазивная респираторная поддержка (CPAP, BiPAP) может влиять на патогенетические звенья развития ПЭ, то есть быть вариантом именно патогенетической терапии ПЭ.

Целью лечения СОАС считается нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна [11]. Одним из методов лечения СОАС является CPAP-терапия. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) – режим спонтанной вентиляции, при котором аппарат

искусственной вентиляции легких поддерживает постоянное давление в дыхательных путях [40]. Теоретически проведение в ночное время СРАР-терапии беременным с ПЭ должно не только предотвратить спадание мягких тканей гортани, но и профилактировать РЭЗДП, что должно уменьшить клеточную гипоксию и окислительный стресс, нормализовать недыхательные функции легких и, как следствие, снизить проявления АГ, а значит, и отсрочить декомпенсацию состояния матерей с РПЭ. Так, в 2015 г. австралийские ученые опубликовали клиническое наблюдение 35-летней женщины с РПЭ, у которой выявлены серьезные нарушения дыхания во сне, в связи с чем ей была начата СРАР-терапия; после этого показатели клинических и биохимических маркеров, циркулирующих ангиогенных факторов ПЭ улучшились. В результате беременность благополучно пролонгировалась в течение 30 дней, увеличился гестационный возраст [41]. Ранее другой группой австралийских исследователей эффективность СРАР-терапии была продемонстрирована снижением уровня sFlt-1 у беременных с ГР [42].

Заключение

Несмотря на интерес научного мира к проявлениям нарушений дыхания во сне у пациентов

с ПЭ, проведенные к настоящему времени исследования не могут дать ответы на многие вопросы. До конца не ясен вклад СОАС в патогенез ПЭ и/или вклад ПЭ в течение СОАС. В опубликованных исследованиях СРАР-терапия проводилась пациентам с выявленным СОАС, однако, возможно, есть смысл ее проведения пациентам с ПЭ, но без СОАС, в частности, с целью профилактики РЭЗДП. Нет четкой ясности и в понимании механизма снижения АД и причин улучшения исходов. Нет достаточных данных об изменении газового состояния крови и уровня маркеров тканевой гипоксии в течение проведения неинвазивной респираторной поддержки у данной категории пациентов. Достоверно не установлено, можно ли считать стабилизацию АД проявлением лишь «механического» влияния положительного давления в конце вдоха, возникающего при проведении СРАР-терапии, или улучшение исходов в большей степени зависит от отсутствия эпизодов ночной гипоксии и, как следствие, снижения секреции в кровь эндогенных катехоламинов и/или улучшения недыхательных функций легких. В этой связи необходимо дальнейшее более детальное изучение нарушений дыхания при беременности и методов их лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

К.А. Калачин – поиск и анализ литературы, концепция и дизайн статьи, написание текста, оформление рисунка; А.В. Пырегов и Р.Г. Шамаков – анализ литературы, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
2. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9947):980–1004. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323–33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170 с.
5. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014;121 Suppl 1:14–24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finan NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
7. Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(11):622–31. doi: 10.1055/s-0037-1604103.
8. Dekker GA. Management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(3):246–7. doi: 10.1016/j.pregphy.2014.04.021.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management



- recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
10. Адамян ЛВ, Артымук НВ, Башмакова НВ, Белокриницкая ТЕ, Беломестнов СР, Братищев ИВ, Вученович ЮД, Краснопольский ВИ, Куликов АВ, Левит АЛ, Никитина НА, Петрухин ВА, Пырегов АВ, Серов ВН, Сидорова ИС, Филиппов ОС, Ходжаева ЗС, Холлин АМ, Шешко ЕЛ, Шифман ЕМ, Шамаков РГ. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 40 с.
 11. Российское кардиологическое общество. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013;(4s1):4–40. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4s1-4-40.
 12. Бузунов РВ, Легейда ИВ, Царева ЕВ. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М.; 2013. 124 с.
 13. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499–521. doi: 10.1093/sleep/28.4.499.
 14. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. 383 p.
 15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–14. doi: 10.1093/aje/kws342.
 16. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479–504. doi: 10.5664/jcs.m.6506.
 17. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(7):1865–71. doi: 10.1007/s00405-012-1948-0.
 18. Бузунов РВ, Пальман АД, Мельников АЮ, Авербух ВМ, Мадаева ИМ, Куликов АН. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. 2018;(35):34–45.
 19. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311–22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
 20. Gurubhagavatula I, Fields BG, Morales CR, Hurley S, Pien GW, Wick LC, Staley BA, Townsend RR, Maislin G. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(4):279–88. doi: 10.1111/jch.12073.
 21. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):111–5. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9609063.
 22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560–72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
 23. Остроумова ОД, Борисова ЕВ, Остроумова ТМ, Кочетков АИ. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология.* 2017;57(12):62–72. doi: 10.18087/cardio.2017.12.10068.
 24. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2009;32(6):428–32. doi: 10.1038/hr.2009.56.
 25. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual. 2nd edition. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. 297 p.
 26. Karan S, Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? *Int J Obstet Anesth.* 2016;26:1–3. doi: 10.1016/j.ijoa.2016.03.001.
 27. Миллер Р, ред. Анестезия Рональда Миллера. В 4-х томах. Пер. с англ. Под общ. ред. К.М. Лебединского. М.: Человек; 2015. 1666 с.
 28. Chestnut DH, editor. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 1304 p.
 29. Пырегов АВ, Шифман ЕМ, Кан НЕ, Петров СВ. Трудные дыхательные пути в акушерстве. М.: ИнтелТекМедиа; 2012. 47 с.
 30. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(4):431–40. doi: 10.1038/hr.2010.264.
 31. Рунихина НК, Голубева ОА. Артериальная гипертония у женщин. Особенности лечения: роль бета-адреноблокаторов. *Гинекология.* 2012;14(2):42–8.
 32. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulos M, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Mertens PR, Zintzaras E, Messinis IE, Stefanidis I. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm. *Ren Fail.* 2014;36(7):1001–7. doi: 10.3109/0886022X.2014.926216.
 33. Steyn DW, Odendaal HJ, Hall DR. Diurnal blood pressure variation in the evaluation of early onset severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):141–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.010.
 34. Lazdam M, de la Horra A, Diesch J, Kenworthy Y, Davis E, Lewandowski AJ, Szmigielski C, Shore A, Mackillop L, Kharbanda R, Alp N, Redman C, Kelly B, Leeson P. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension.* 2012;60(5):1338–45. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198366.
 35. Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):137–40. doi: 10.1164/rccm.200206-5900C.
 36. Зильбер АП. Этюды респираторной медицины. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 792 с.
 37. Nishino T, Sugiyama A, Tanaka A, Ishikawa T. Effects of topical nasal anaesthesia on shift of breathing route in adults. *Lancet.* 1992;339(8808):1497–500. doi: 10.1016/0140-6736(92)91261-6.
 38. Сатишур ОЕ. Механическая вентиляция легких. М.: Медицинская литература; 2006. 352 с.
 39. Sentman ML, Granström M, Jakobson H, Reaume A, Basu S, Marklund SL. Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 2006;281(11):6904–9. doi: 10.1074/jbc.M510764200.
 40. Горячев АС, Савин ИА. Основы ИВЛ. М.: Медиздат; 2009. 252 с.
 41. Whitehead C, Tong S, Wilson D, Howard M, Walker SP. Treatment of early-onset preeclampsia with continuous positive airway pressure. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1106–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000000508.
 42. Daly AL, Robertson A, Johnson P, Middleton S, Bobek G, Sullivan C, Hennessy A. PP162. sFlt-1 controlled by CPAP in a pregnant patient with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(3):327. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.273.



References

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
2. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9947):980–1004. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323–33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. Healthcare in Russia. 2017. Statistical compendium. Federal State Statistics Service. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. Russian.
5. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014;121 Suppl 1:14–24. doi: 10.1111/1471-0528.12629.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
7. Guida JPS, Surita FG, Parpinelli MA, Costa ML. Preterm preeclampsia and timing of delivery: a systematic literature review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(11):622–31. doi: 10.1055/s-0037-1604103.
8. Dekker GA. Management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(3):246–7. doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.021.
9. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
10. Adamyan LV, Artyukov NV, Bashmakova NV, Belokrinnitskaya TE, Belomestnov SR, Bratishchev IV, Vuchonovich YuD, Krasnopol'skiy VI, Kulikov AV, Levit AL, Nikitina NA, Petrukhin VA, Pyregov AV, Serov VN, Sidorova IS, Filippov OS, Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Sheshko EL, Shifman EM, Shmakov RG. Hypertensive disorders during pregnancy, delivery and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines. Moscow; 2016. 40 p. Russian.
11. Russian Society of Cardiology. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(4s1):4–40. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4s1-4-40.
12. Buzunov RV, Legeyda IV, Tsareva EV. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome in adults and children. A practical guide for doctors. Moscow; 2013. 124 p. Russian.
13. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499–521. doi: 10.1093/sleep/28.4.499.
14. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. 383 p.
15. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–14. doi: 10.1093/aje/kws342.
16. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479–504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
17. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(7):1865–71. doi: 10.1007/s00405-012-1948-0.
18. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYu, Averbukh VM, Madayeva IM, Kulikov AN. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;(35):34–45. Russian.
19. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311–22. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
20. Gurubhagavata I, Fields BG, Morales CR, Hurley S, Pien GW, Wick LC, Staley BA, Townsend RR, Maislin G. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(4):279–88. doi: 10.1111/jch.12073.
21. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):111–5. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9609063.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560–72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
23. Ostroumova OD, Borisova EV, Ostroumova TM, Kochetkov AI. 24-Hour arterial pressure variability: Prognostic significance, methods of evaluation, effect of antihypertensive therapy. *Kardiologiya.* 2017;57(12):62–72. Russian. doi: 10.18087/cardio.2017.12.10068.
24. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2009;32(6):428–32. doi: 10.1038/hr.2009.56.
25. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual. 2nd edition. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. 297 p.
26. Karan S, Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? *Int J Obstet Anesth.* 2016;26:1–3. doi: 10.1016/j.ijoa.2016.03.001.
27. Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Young W. Miller's Anesthesia. In 2 vol. 7th edition. Churchill Livingstone; 2009. 3312 p.
28. Chestnut DH, editor. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 1304 p.
29. Pyregov AV, Shifman EM, Kan NE, Petrov SV. Difficult airways in obstetrics. Moscow: IntelTekMedia; 2012. 47 p. Russian.
30. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(4):431–40. doi: 10.1038/hr.2010.264.
31. Runihina NK, Golubeva OA. Arterial hypertension in women. Particularities in treatment: role of beta-blockers. *Gynecology.* 2012;14(2):42–8. Russian.
32. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulos M, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Mertens PR, Zintzaras E, Messinis IE, Stefanidis I. Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian



- blood pressure rhythm. *Ren Fail.* 2014;36(7): 1001–7. doi: 10.3109/0886022X.2014.926216.
33. Steyn DW, Odendaal HJ, Hall DR. Diurnal blood pressure variation in the evaluation of early onset severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):141–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.010.
34. Lazdam M, de la Horra A, Diesch J, Kenworthy Y, Davis E, Lewandowski AJ, Szmigielski C, Shore A, Mackillop L, Kharbanda R, Alp N, Redman C, Kelly B, Leeson P. Unique blood pressure characteristics in mother and offspring after early onset preeclampsia. *Hypertension.* 2012;60(5):1338–45. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198366.
35. Izci B, Riha RL, Martin SE, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):137–40. doi: 10.1164/rccm.200206-5900C.
36. Zilber AP. Sketches of respiratory medicine. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 792 p. Russian.
37. Nishino T, Sugiyama A, Tanaka A, Ishikawa T. Effects of topical nasal anaesthesia on shift of breathing route in adults. *Lancet.* 1992;339(8808):1497–500. doi: 10.1016/0140-6736(92)91261-6.
38. Satishur OE. Mechanical lung ventilation. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2006. 352 p. Russian.
39. Sentman ML, Granström M, Jakobson H, Reaume A, Basu S, Marklund SL. Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 2006;281(11): 6904–9. doi: 10.1074/jbc.M510764200.
40. Goryachev AS, Savin IA. Basics of mechanical ventilation. Moscow: Medizdat; 2009. 252 p. Russian.
41. Whitehead C, Tong S, Wilson D, Howard M, Walker SP. Treatment of early-onset preeclampsia with continuous positive airway pressure. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1106–9. doi: 10.1097/AOG.0000000000000508.
42. Daly AL, Robertson A, Johnson P, Middleton S, Bobek G, Sullivan C, Hennessy A. PP162. sFlt-1 controlled by CPAP in a pregnant patient with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(3):327. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.273.

Gestational sleep apnea. The association between pregnancy and preeclampsia with obstructive sleep apnea syndrome

K.A. Kalachin¹ • A.V. Pyregov¹ • R.G. Shmakov¹

Preeclampsia (PE) continues to be one of the main reasons of maternal mortality even in countries with a high level of medical care. Current PE treatment can be etiological and symptomatic. Therefore, active investigation into etiology and pathogenesis of this pregnancy complication is on the way. Identification of new pathways in PE is of vital importance because it could provide clues to pathogenesis-related treatment and consequent reduction in mortality. It is especially in the mainstream nowadays, when leading world perinatal institutions have focused on prolongation of pregnancy in early onset PE (EPE) to improve neonatal outcomes. Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and early small airway obstruction have been proposed as pathophysiological pathways of PE. In this review article we present the association between pregnancy and sleep-related breathing dysfunction, as well as between OSA and hypertensive disorders of pregnancy. Common mechanisms for arterial hypertension in PE and OSA have been proposed,

and additional potential treatment approaches are discussed aimed at pregnancy prolongation in EPE. We have formulated unresolved issues related to studies of obstructive sleep apnea in pregnancy in general and in PE patients in particular.

Key words: preeclampsia, pregnancy prolongation with early onset preeclampsia, hypertensive disorders of pregnancy, arterial hypertension, obstructive sleep apnea, early small airway obstruction, CPAP, respiratory therapy, blood gases

For citation: Kalachin KA, Pyregov AV, Shmakov RG. Gestational sleep apnea. The association between pregnancy and preeclampsia with obstructive sleep apnea syndrome. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(3):266–75. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-031.

Received 31 August 2018; accepted 30 October 2018; published 15 July 2019

Konstantin A. Kalachin – MD, Anesthesiologist Department of Anesthesiology and Intensive Care; Assistant, Chair of Anesthesiology and Reanimatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3240-3715>

Aleksei V. Pyregov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care; Head of the Chair of Anesthesiology and Reanimatology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

✉ 5–220 Lesnaya ul., Dzerzhinskiy, Moskovskaya oblast¹, 140090, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 140 65 49. E-mail: pyregov@mail.ru

Roman G. Shmakov – MD, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci., Director of the Institute of Obstetrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

K.A. Kalachin, literature search and analysis, concept and design of the article, text writing, a figure preparation; A.V. Pyregov and R.G. Shmakov, literature analysis, editing and final approval of the manuscript. All authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Обзор

Синдром низкого сердечного выброса в кардиохирургии*

Мерекин Д.Н.¹ • Ломиворотов В.В.¹ • Ефремов С.М.¹ • Киров М.Ю.² • Ломиворотов В.Н.¹

Мерекин Дмитрий Николаевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации¹
✉ 630057, г. Новосибирск,
ул. Барьерная, 30/1, Российская Федерация. Тел.: +7 (913) 772 23 66.
E-mail: dnmerekin@gmail.com

Ломиворотов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель центра анестезиологии и реаниматологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>, Researcher ID: L-7868-2014

Ефремов Сергей Михайлович – д-р мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5581-9169>

Киров Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

Ломиворотов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор учебного центра¹

Синдром низкого сердечного выброса – одно из самых грозных и часто встречающихся осложнений в кардиохирургии. Оно значительно повышает риск развития осложнений и летальности. Выявлено множество прогностических признаков возникновения данного синдрома, включая предоперационные и интраоперационные факторы риска, а также различные лабораторные предикторы. Патологические механизмы развития синдрома низкого сердечного выброса ограничены не только систолической дисфункцией миокарда – его развитию могут также способствовать диастолическая дисфункция и клапанные нарушения. Существует широкий спектр методов гемодинамического мониторинга, каждый из которых имеет определенную инвазивность и достоверность. Целенаправленная гемодинамическая терапия должна основываться на наиболее информативных и точных техниках мониторинга, а ее задачей представляется поддержание баланса между доставкой и потреблением кислорода. Лечение синдрома низкого сердечного выброса позволяет обеспечить адекватную гемодинамическую поддержку, тем самым увеличивая доставку кислорода к тканям и предотвращая

органную дисфункцию. Терапией первой линии, сразу после коррекции волемического статуса, является использование инотропных, вазопрессорных и вазодилатирующих препаратов, что способствует повышению сократимости и оптимизации преднагрузки и постнагрузки. В наиболее тяжелых случаях может возникнуть необходимость применения средств механической поддержки, таких как внутриаортальный баллонный контрпульсатор, устройства вспомогательного кровообращения и экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Ключевые слова: синдром низкого сердечного выброса, кардиохирургия, инотропные препараты, механическая циркуляторная поддержка, целенаправленная терапия

Для цитирования: Мерекин ДН, Ломиворотов ВВ, Ефремов СМ, Киров МЮ, Ломиворотов ВН. Синдром низкого сердечного выброса в кардиохирургии. Альманах клинической медицины. 2019;47(3):276–97. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-035.

Поступила 26.12.2018; принята к публикации 15.01.2019; опубликована 29.07.2019

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; 163000, г. Архангельск, Троицкий пр-т, 51, Российская Федерация

* Настоящая публикация представляет собой адаптированный вариант статьи, опубликованной на английском языке: Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(1):291–308. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.029.



Несмотря на постоянно растущую сложность оперативных вмешательств, периоперационная летальность в сердечно-сосудистой хирургии за последнее десятилетие значительно снизилась. Но, хотя смертность достигла 1–2%, частота сердечно-сосудистых осложнений остается очень высокой [1–3]. Синдром низкого сердечного выброса (СНСВ) – наиболее частое и самое грозное осложнение, тесно ассоциированное с повышением заболеваемости и смертности, а также увеличением расходов на лечение [4, 5]. Данный синдром характеризуется снижением насосной функции сердца, что приводит к нарушению доставки кислорода и последующей тканевой гипоксии [6]. Согласно наиболее распространенной дефиниции, СНСВ включает снижение сердечного индекса (СИ) менее 2,0 л/мин/м² и систолического давления менее 90 мм рт. ст. в сочетании с признаками тканевой гипоперфузии (холодные, липкие кожные покровы, нарушения сознания, олигоурия, повышенный уровень лактата) в отсутствие гиповолемии. При этом для поддержания нормальной гемодинамики необходимы фармакологическая поддержка и устройства вспомогательного кровообращения [7, 8].

К часто встречающимся осложнениям СНСВ относят почечную, дыхательную недостаточность, неврологические нарушения, а также фибрилляцию предсердий (ФП) [4, 9–11]. Среди пациентов кардиохирургического профиля, страдающих СНСВ, летальность достигает 20% [7]. К развитию СНСВ приводит множество факторов [5, 7, 12]. Пациенты высокого риска, особенно те, кто исходно имеет систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 35%), чаще страдают от СНСВ и нуждаются

в более пристальном внимании в периоперационном периоде [13]. Своевременное выявление СНСВ необходимо для назначения целенаправленной терапии с целью увеличения доставки кислорода к тканям с последующим восстановлением метаболизма и органических функций, что обеспечивает улучшение клинического исхода [14].

Цель настоящего обзора – обобщить информацию, касающуюся патофизиологии, диагностики, профилактики и лечения СНСВ после кардиохирургических вмешательств.

Факторы риска и предикторы развития синдрома низкого сердечного выброса

На данный момент установлена группа факторов риска развития СНСВ (табл. 1). Более того, разработано множество систем, рассчитывающих вероятность развития того или иного исхода, в том числе часто используемая шкала EuroSCORE, позволяющая рассчитать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде [15]. Описаны независимые факторы риска: возраст более 65 лет, ФВ ЛЖ < 50%, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК), экстренное оперативное вмешательство, неполная реваскуляризация миокарда [16, 17]. Сахарный диабет и почечная дисфункция сами по себе не являются предикторами развития СНСВ, однако при наличии обоих факторов риск развития СНСВ повышается на 50% [18, 19]. Немаловажно то, что с течением времени прогностическая значимость тех или иных предикторов изменяется. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, женский пол, трехсосудистое поражение миокарда, атеросклероз левой коронарной артерии, за последние 20 лет практически потеряли статистическую значимость, в то время

Таблица 1. Факторы риска и предикторы развития послеоперационного синдрома низкого сердечного выброса

Факторы риска в предоперационном периоде	Возраст > 65 лет [16, 17] ФВ ЛЖ < 50% [16, 17] Коронарное шунтирование в условиях ИК [17] Сахарный диабет и хронические заболевания почек [18, 19] Нутритивная недостаточность [20]
Интраоперационные факторы риска	Продолжительность ИК [16] Экстренное хирургическое вмешательство [17] Неполная реваскуляризация [17]
Лабораторные предикторы	Уровень гемоглобина [21] Уровень лимфоцитов < 2 × 10 ⁹ /л [22] Уровень NT-proBNP [23] Уровень BNP [24] Уровень сердечного белка, связывающего жирные кислоты [25]

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИК – искусственное кровообращение, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида

как риск развития СНСВ, связанный со сниженной ФВ ЛЖ, возрос вдвое [7]. Нутритивная недостаточность признана независимым фактором риска развития осложнений и повышает вероятность необходимости инотропной поддержки в 2 раза [20].

Было проведено большое число исследований, направленных на поиск биохимических предикторов СНСВ. В одном из проспективных когортных исследований показана прямая связь между низким уровнем гемоглобина и частотой осложнений в периоперационном периоде [21]. Наряду с этим установлено, что исходное содержание лимфоцитов менее 2000 клеток в 1 мкл плазмы крови, уровень мозгового натрийуретического гормона и NT-proBNP у взрослых пациентов кардиохирургического профиля являются предикторами необходимости длительной инотропной поддержки, увеличения продолжительности госпитализации и повышения 30-дневной летальности [22–24].

В другом проспективном когортном исследовании, включавшем пациентов, которым проводилась операция коронарного шунтирования в условиях ИК, оценивалась прогностическая значимость сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как раннего маркера периоперационного повреждения миокарда, сердечной недостаточности и общей летальности. По результатам данного исследования пиковый уровень сердечного белка, связывающего жирные кислоты, оказался независимым предиктором сердечной недостаточности в послеоперационном периоде [25].

Патофизиология синдрома низкого сердечного выброса

Большинство оперативных вмешательств в условиях ИК с кардиоплегической остановкой сердечной деятельности приводят к дисфункции миокарда за счет его ишемического и реперфузионного повреждения. Продолжительность миокардиальной дисфункции может варьировать от кратковременной (до 24 часов) в случае оглушения миокарда до продолжительной, в случае глубокой ишемии и инфаркта миокарда. Факторами, способствующими развитию данного состояния, служат дисфункция миокарда в анамнезе, качество кардиопroteкции и системный воспалительный ответ [26].

Следует выделить следующие механизмы развития СНСВ: систолическая дисфункция ЛЖ, систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и диастолическая дисфункция, также известная как сердечная недостаточность с нормальной ФВ. Приведенные выше состояния могут

возникать как изолированно, так и в комбинации друг с другом. К развитию СНСВ могут приводить и такие состояния, как поражения клапанов сердца, легочная гипертензия, дисфункция клапанно-го протеза, дыхательная недостаточность.

Систолическая дисфункция левого желудочка
Фракция выброса ЛЖ определяется следующими параметрами: преднагрузка, постнагрузка и сократимость. Систолическая дисфункция ЛЖ возникает при потере функционирующих кардиомиоцитов или при снижении их функциональной активности. В большинстве случаев смерть кардиомиоцитов развивается в результате их некроза вследствие нарушений коронарного кровообращения и последующего ишемического/реперфузионного повреждения, а также менее изученного феномена апоптоза. Снижение функции жизнеспособных кардиомиоцитов зачастую обратимо в случае оглушенного миокарда или может носить устойчивый характер при ряде состояний – инфекционный процесс, патология клапанов сердца, метаболические нарушения (ацидоз, гипокальциемия, гипогликемия), действие кардиотоксических веществ, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия и наследственные заболевания (семейная дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, мышечные дистрофии) [27]. Отсутствие ответа на повышение преднагрузки ведет к значительному снижению сердечного выброса (СВ) и доставки кислорода, повышению давления в левом предсердии и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) с последующим развитием кардиогенного отека легких. Несмотря на то, что ЛЖ работает с системным давлением, величина которого относительно высока, значительное повышение постнагрузки может спровоцировать систолическую дисфункцию ЛЖ.

Диастолическая дисфункция левого желудочка
В некоторых случаях СНСВ может развиваться без снижения ФВ ЛЖ. При этом насосная функция сердца снижена, несмотря на удовлетворительные систолические показатели. Состояния такого рода возникают вследствие неспособности камер сердца принять необходимый объем крови при наличии адекватной преднагрузки [28]. С точки зрения патофизиологии диастолическая дисфункция характеризуется недостаточной релаксацией и наполнением ЛЖ во время диастолы, что может быть вызвано следующими факторами: экстремальная тахикардия (в том числе при ФП), снижение комплаенса миокарда и недостаточная релаксация желудочков.



Необходимо понимать тесную связь систолической и диастолической характеристик миокарда. Инотропные препараты, такие как катехоламины, влияют и на систолу, и на диастолу, приводя к нарастанию диастолической дисфункции, а снижение ФВ ЛЖ влечет за собой повышение конечного диастолического давления и пролонгирует диастолическую фазу сердечного цикла [29].

Дисфункция правого желудочка

Основные патофизиологические механизмы правожелудочковой недостаточности включают повышение преднагрузки, увеличение постнагрузки, снижение коронарной перфузии и сократимости миокарда [30–32]. Важное значение имеют изменения характеристик перфузии миокарда ПЖ при повышении давления в легочной артерии. В отличие от левой коронарной артерии перфузия правой коронарной артерии происходит во время как диастолы, так и систолы. При возникновении легочной гипертензии давление в ПЖ повышается, что приводит к снижению перфузии правой коронарной артерии, в связи с чем системное диастолическое давление играет ключевую роль в обеспечении адекватного коронарного кровотока [33].

В периоперационном периоде основными причинами снижения сократимости миокарда ПЖ выступают ишемия и инфаркт миокарда. Недостаточность трикуспидального клапана и клапана легочной артерии приводит к перегрузке ПЖ объемом, тогда как поражения аортального и митрального клапанов, кардиомиопатии, легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром и агрессивные параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ) становятся причинами повышения постнагрузки ПЖ. Работа в условиях относительно низкого давления малого круга кровообращения делает ПЖ крайне чувствительным даже к незначительному повышению давления в легочной артерии. В случае легочной гипертензии повышение конечного диастолического объема ПЖ приводит к смещению межжелудочковой перегородки в сторону и так недостаточно наполненного ЛЖ, снижая его преднагрузку и СВ [34].

Гемодинамический мониторинг и целенаправленная терапия

Контроль периоперационной гемодинамики должен быть основан на поддержании баланса между доставкой кислорода и его потреблением, что особенно важно у пациентов с низким СВ.

Индивидуальный подход к мониторингу следует подбирать исходя из категории хирургического вмешательства и рисков, связанных с исходным состоянием пациента. Со временем появляются новые методы мониторинга, при этом инвазивность этих методов постепенно снижается [35].

Ультразвуковой мониторинг

Одним из наиболее удобных вариантов мониторинга во время анестезии и в палате реанимации считается эхокардиография, используемая в диагностике гемодинамических нарушений и оценке различных статических и динамических показателей, на основании которых может быть выбрана терапевтическая и хирургическая тактика ведения пациента [36]. Эхокардиография может быть использована для определения типа СНСВ, а также для оценки ФВ, показателей объема камер сердца, нарушений на уровне клапанов, давления наполнения камер сердца, наличия перикардального выпота и ответа на волевую нагрузку [35].

Трансторакальная эхокардиография остается основной методикой предоперационного и послеоперационного обследования пациента, но для оценки адекватности выполнения хирургических процедур большинство кардиоанестезиологов предпочитают выполнять чреспищеводное исследование [37]. Использование эхокардиографии также незаменимо на начальных стадиях кардиогенного шока для идентификации причин СНСВ [35, 38, 39]. Вместе с тем данная методика не лишена недостатков: высокая стоимость, отсутствие возможности непрерывного мониторинга, зависимость результатов исследования от интерпретации эхокардиографических данных конкретным специалистом.

Помимо стандартной эхокардиографии разработан ряд дополнительных методик, использующих ультразвук. Например, непрерывная визуализация с помощью миниатюрного пьезоэлектрического датчика, располагаемого в просвете пищевода до 72 ч (ImaCor, США). К недостаткам метода можно отнести его высокую стоимость и возможность использовать датчик только один раз [40].

Еще одна методика – ультразвуковой мониторинг сердечного выброса (USCOM, Австралия). Посредством супрастернального и интеркостального доступов визуализируются поперечные плоскости срезов корня аорты и легочного ствола. Используется данная методика исключительно при операциях коронарного шунтирования, так как клапанные пороки не позволяют правильно

интерпретировать результаты исследования [41–43]. Однако в сравнении со стандартным методом термодилуции эта технология показала себя как менее точная [41].

Другим возможным применением ультразвука для гемодинамического мониторинга послужила методика чреспищеводной доплерографии, позволяющая непрерывно определять минутный объем кровотока в нисходящей аорте, используя линейную скорость кровотока. С помощью этой технологии можно оценить изменения преднагрузки и ответ на волевическую пробу у пациентов, находящихся на ИВЛ. Однако она не обладает достаточной точностью и более применима в условиях операционной в связи с возможной дислокацией датчика и чувством дискомфорта у пациента, находящегося в сознании [35, 44].

Катетеризация легочной артерии

Метод термодилуции, проводимый с помощью катетеризации легочной артерии, остается золотым стандартом измерения СВ, давления в легочной артерии и ДЗЛА [35–37, 40, 44–46]. Катетер Свана – Ганца позволяет измерять СВ, вводя физиологический раствор в полость правого предсердия через проксимальный порт катетера. Модифицированный катетер Свана – Ганца со встроенным проксимально температурным датчиком дает возможность непрерывного вычисления СВ, но только в отсутствие резких его изменений [35].

Тем не менее использование данной методики постепенно снижается в связи с риском развития механических, тромботических и инфекционных осложнений [37, 45]. По результатам недавно проведенного исследования, использование катетера легочной артерии у пациентов кардиохирургического профиля не уменьшает летальность и morbidity в послеоперационном периоде, а основными предикторами осложнений и смерти выступают продолжительность ИВЛ и длительность нахождения в реанимации [45].

Метод транспульмональной гемодилуции

Метод транспульмональной гемодилуции используется в устройствах PiCCO/PulsioFlex (Pulsion Medical Systems, Германия) и VolumeView/EV1000 (Edwards LifeSciences, США). Он заключается во введении холодного физиологического раствора в яремную или подключичную вену с дальнейшей оценкой температуры крови в бедренной артерии [35]. Математический анализ температурной кривой позволяет вычислить такие показатели, как СВ, глобальный конечный диастолический

объем (ГКДО), глобальная ФВ, функциональный индекс сердца (отношение СВ к ГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) и индекс проницаемости легочных сосудов. Эти параметры предоставляют дополнительную информацию о гемодинамическом статусе пациента и могут служить переменными, определяющими терапевтическую тактику [46, 47].

Было доказано, что метод транспульмональной гемодилуции позволяет точно измерять СВ у пациентов с кардиогенным шоком, внутриортальной баллонной контрпульсацией (ВАБК), в состоянии терапевтической гипотермии, а также в случае митральной или трикуспидальной регургитации [48–50]. Более того, показатели преднагрузки, измеряемые в условиях низкого СВ, более достоверны, чем при использовании катетера Свана – Ганца [50]. К преимуществам данной методики относится также возможность непрерывного мониторинга СВ, показателей вариабельности ударного объема и пульсового давления, однако в случае инфузии вазопрессоров обязательна периодическая калибровка датчика [51, 52]. Недостатками метода транспульмональной гемодилуции являются его относительно высокая стоимость, а также то, что в случае стенотического поражения бедренной артерии проведение данного метода противопоказано. Тем не менее использование транспульмональной гемодилуции не связано с повышенным риском развития осложнений в сравнении с катетеризацией легочной артерии [53].

Метод литиевой дилуции

Метод литиевой дилуции (LiDCOplus monitor, LiDCO Group, Великобритания) используется для периодического измерения СВ с помощью инъекции небольшого количества литийсодержащего раствора в одну из центральных вен и последующего мониторинга его концентрации в лучевой артерии. Эта техника позволяет непрерывно мониторировать СВ с помощью анализа кривой артериального давления [35, 54]. Но метод литиевой дилуции не зарекомендовал себя у пациентов кардиохирургического профиля в связи с большой вероятностью ошибки и отсутствием возможности оценки таких параметров, как ГКДО и ИВСВЛ [52, 55].

Анализ формы пульсовой волны

Непрерывное измерение СВ возможно на основании оценки формы кривой артериального давления (FloTrac/Vigileo, Edwards LifeSciences; PreAQT/PulsioFlex, Pulsion Medical systems;

**Таблица 2.** Преимущества и недостатки различных методик мониторинга в кардиохирургии (адаптировано из [35])

Тип исследования	Инвазивность	Достоверность	Простота использования	Возможность непрерывного измерения СВ	Возможность измерения отличных от СВ показателей
Эхокардиография	+	++	+	+	+++
Катетер Свана – Ганца	+++	+++	+	++*	++
Транспульмональная термодилуция	++	+++	++	+++	+++
Литиевая дилуция	++	+++	+	+++	++
Анализ формы пульсовой волны	+	+	++	+++	+
Тонометрия	0	+	+++	+++	+
Методика esCCO	0	+/-	+++	+++	+
Метод оценки биоимпеданса	0	+/-	++	+++	+

СВ – сердечный выброс

*Для катетера со встроенным проксимально температурным датчиком

LiDCOrapid, LiDCO group) и сопоставления полученных данных с различными антропометрическими и демографическими показателями. Преимущество методики заключается в возможности непрерывного мониторинга СВ и вариативности ударного объема без дополнительной калибровки [35]. Однако для использования у кардиохирургических пациентов методика не обладает достаточной точностью и в отличие от катетера Свана – Ганца или транспульмональной гемодилуции не позволяет оценивать многие показатели (ДЗЛА, ГКДО, ИВСВЛ) [38, 56–58].

Неинвазивный мониторинг сердечного выброса
Использование методик неинвазивного мониторинга (тонометрия, методика esCCO, измерение биоимпеданса грудной клетки) дает возможность избежать осложнений, связанных с установкой артериального катетера [59–72]. Вместе с тем уменьшение инвазивности метода приводит к снижению его точности, что влияет на безопасность и качество лечения. Пациенты с СНСВ рутинно нуждаются в установке артериального катетера, более того, результаты гемодинамического мониторинга у таких пациентов должны быть интерпретированы с учетом клинических, инструментальных и лабораторных данных адекватности тканевой перфузии [59]. Таким образом, использование неинвазивных методов мониторинга крайне ограничено у пациентов с СНСВ. Преимущества и недостатки неинвазивных систем мониторинга перечислены в табл. 2.

Целенаправленная терапия в кардиохирургии
Возможные пути оптимизации гемодинамики и доставки кислорода изображены на рис. 1 [46]. Во время кардиохирургических вмешательств гипоперфузия, снижение СВ и доставки кислорода могут быть обусловлены хирургическими манипуляциями на сердце, аритмией, неадекватной преднагрузкой, изменениями общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), снижением сократимости и дисфункцией клапанов сердца. Целенаправленная терапия, основанная на инвазивном мониторинге и ультразвуковом исследовании, позволяет бороться с вышеперечисленными патофизиологическими изменениями, предотвращая развитие СНСВ [46].

Несмотря на то что поддержание относительно высокого индекса ударного объема, СВ и адекватной доставки кислорода, используя катетер Свана – Ганца и литиевую гемодилуцию, не улучшило клинического исхода у пациентов низкого риска, пациентам высокого риска (кардиогенный шок, сниженная ФВ, ВАБК, повторная операция, легочная гипертензия) рекомендована установка катетера в легочную артерию [38, 60–64]. Чреспищеводная доплерография была использована для оценки эффективности концепции поддержания индекса ударного объема более 35 мл/м² после кардиохирургических операций для снижения продолжительности госпитализации [65]. Доказано, что использование данных, полученных с помощью катетера Свана – Ганца (СВ, ОПСС, сатурация смешанной

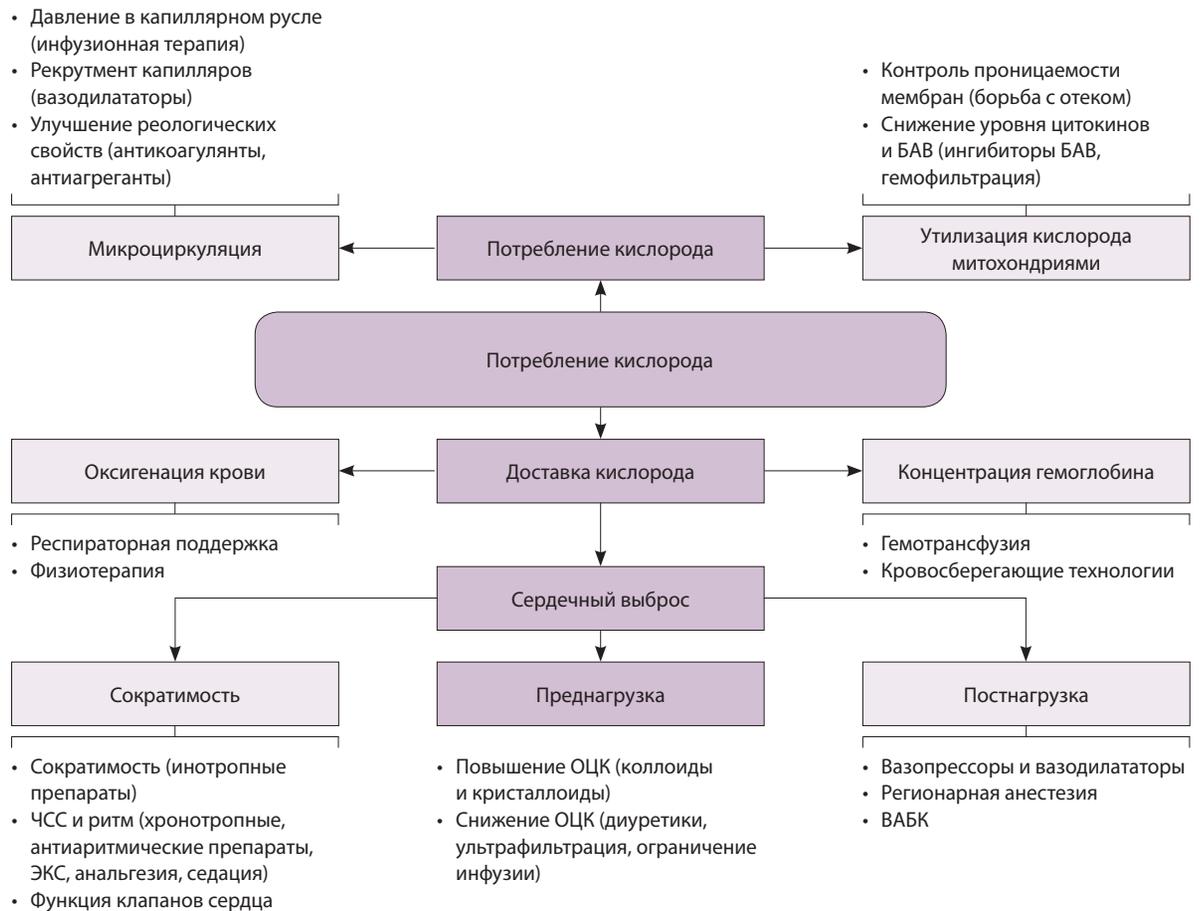


Рис. 1. Стратегия интраоперационного контроля гемодинамики; БАВ – биологически активные вещества, ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ОЦК – объем циркулирующей крови, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКС – электрическая кардиостимуляция

венозной крови и уровень лактата), при выборе тактики гемодинамической поддержки сопровождалось увеличением частоты назначения инфузии и инотропных препаратов, а также снижением частоты осложнений и продолжительности госпитализации [66].

Было показано преимущество использования целенаправленной терапии, инициированной непосредственно после индукции. Как установлено по результатам одного из исследований с участием пациентов с риском по шкале EuroSCORE > 3, которым выполнялась операция коронарного шунтирования, использование методики, основанной на оценке формы пульсовой волны (FloTrac, Edwards LifeSciences) и центральной венозной оксиметрии для поддержания целевых значений параметров гемодинамики, связано со снижением продолжительности ИВЛ, госпитализации, нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также

с уменьшением продолжительности инотропной поддержки [67].

В другом исследовании [68] был разработан алгоритм интраоперационной и послеоперационной тактики контроля гемодинамики при операциях коронарного шунтирования в условиях ИК, основанный на измерении среднего артериального давления (СрАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), СИ, ГКДО и ИВСВЛ, используя методику транспульмональной гемодилуции (PiCCO). Данная тактика снижала потребность во введении вазопрессоров, продолжительность ИВЛ и длительность нахождения в реанимации [68]. В похожем исследовании [69] проводилось сравнение стандартного (СрАД, ЧСС, центральное венозное давление) и расширенного мониторинга (поддержание целевого индекса внутригрудного объема крови) при операциях коронарного шунтирования на работающем сердце. Было показано, что применение расширенного



мониторинга уменьшает потребность в вазопрессорах, продолжительность госпитализации и нахождения в реанимации [69]. Результаты вышеприведенных исследований были использованы в двух метаанализах, которые подтвердили: целенаправленная терапия снижает количество осложнений в послеоперационном периоде [70, 71].

Особое значение целенаправленная терапия может иметь у пациентов высокого риска [72]. Было проведено рандомизированное исследование,

включившее пациентов, которым выполнялась операция коронарного шунтирования и/или протезирование аортального клапана. В группе, где применялась целенаправленная терапия (СИ > 2 л/мин/м², вариабельность ударного объема не более 10% и оптимизация ИВСВЛ), частота осложнений и продолжительность нахождения в реанимации были достоверно ниже [73]. В хирургии комбинированных клапанных поражений целенаправленная терапия, основанная на данных

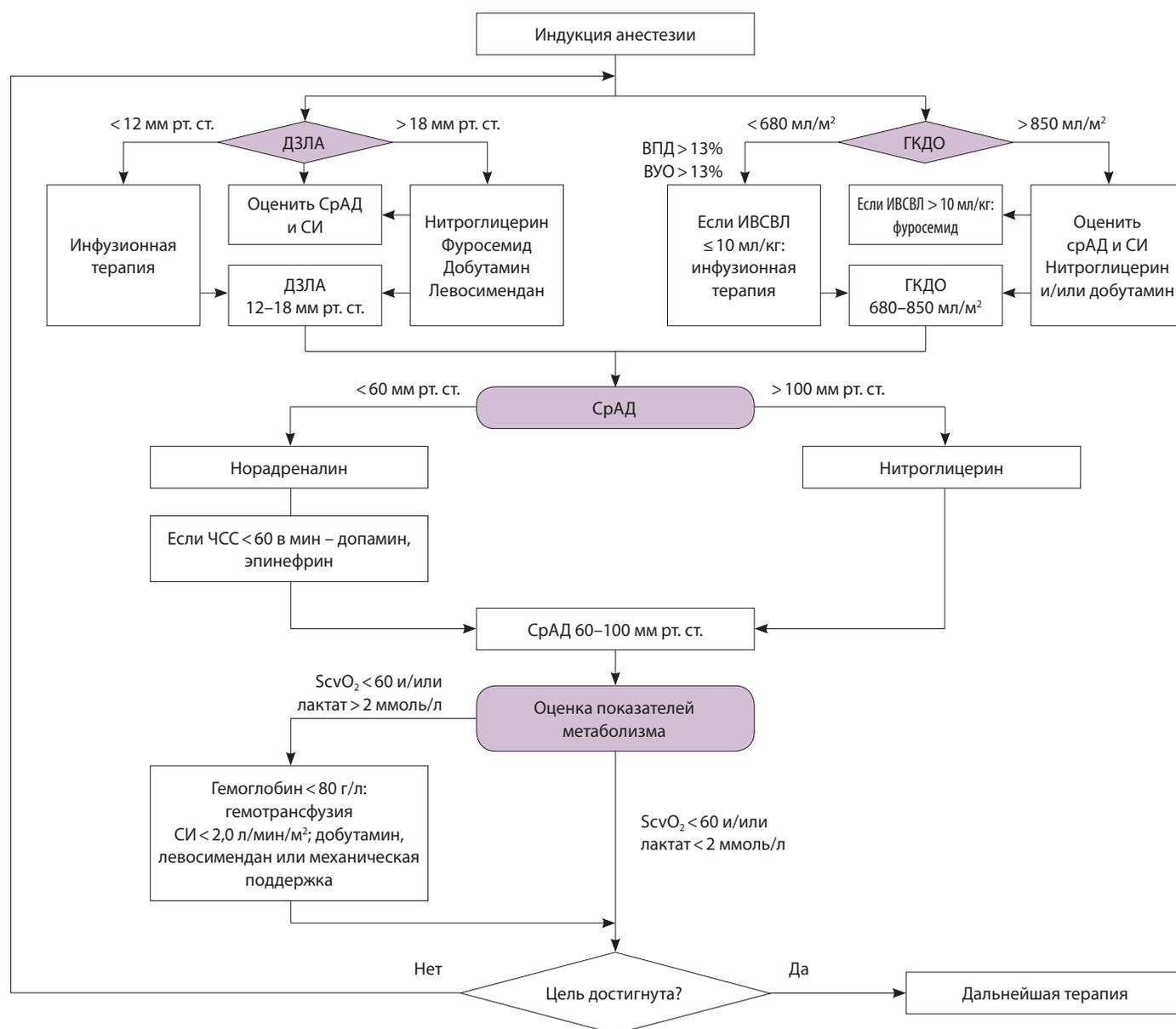


Рис. 2. Алгоритм целенаправленной оптимизации гемодинамики в кардиохирургии; ВПД – вариабельность пульсового давления, ВУО – вариабельность ударного объема, ГКДО – глобальный конечный диастолический объем, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких, СИ – сердечный индекс, СрАД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ScvO₂ – сатурация центральной венозной крови

транспульмональной гемодилюции и показателях транспорта кислорода, привела к увеличению объема инфузионной терапии, что обеспечило улучшение гемодинамики и доставки кислорода, а также снижение продолжительности ИВЛ в сравнении с пациентами, у которых применялась терапия, основанная на данных, полученных с помощью катетера Свана – Ганца [74]. Резюмируя, можно сказать, что стратегия целенаправленной терапии включает назначение инфузионной терапии, катехоламинов, левосимендана, диуретиков, вазодилататоров и может быть незаменима в профилактике и лечении СНСВ на протяжении всего периоперационного периода. Алгоритм целенаправленной терапии приведен на рис. 2.

Профилактика синдрома низкого сердечного выброса

Кардиоплегия

С момента введения в клиническую практику кардиоплегия стала золотым стандартом ведения пациентов, оперирующихся в условиях ИК [75]. Существует множество исследований, оценивающих преимущества холодовой кристаллоидной и холодовой кровяной кардиоплегии. В одном из метаанализов 12 рандомизированных исследований, объединивших 2866 пациентов, выполнялось сравнение данных методик [76]. Было показано, что кровяная кардиоплегия снижает частоту развития инфаркта миокарда, в то же время достоверных различий 30-дневной летальности, частоты развития ФП, инсульта, а также самостоятельного восстановления синусового ритма выявлено не было.

В крупном ретроспективном исследовании, проанализировавшем истории болезни 6064 пациентов, которым проводилась операция коронарного шунтирования, установлено, что риск развития ранних и поздних осложнений при использовании тепловой или тепловатой кардиоплегии ниже, чем при использовании холодовой [77]. Вместе с тем при использовании тепловой кровяной кардиоплегии повышается риск развития неврологических осложнений и периоперационного инсульта по сравнению с использованием кристаллоидной [78]. Тем не менее достоверной разницы в летальности, частоте развития Q-позитивного инфаркта миокарда или необходимости ВАБК в двух группах не выявлено.

Стандартная кровяная кардиоплегия разведенной кровью может быть модифицирована до так называемой микроплегии (кардиоплегия неразведенной кровью), которая имеет ряд преимуществ, позволяющих снизить частоту развития

послеоперационного СНСВ [79]. Преимущества микроплегии могут быть обусловлены снижением интенсивности отека миокарда при использовании меньшего объема неразведенной крови [80].

Ингаляционные анестетики

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА), ингаляционная анестезия снижает риск развития периоперационной ишемии и инфаркта миокарда (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [81]. Метаанализ 22 исследований, включивших 1922 пациента, показал, что использование ингаляционных анестетиков способствует улучшению исхода в кардиохирургии [82]. Применение ингаляционной анестезии уменьшает летальность, частоту развития инфаркта миокарда, а также значительно снижает потребность в инотропной поддержке.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация

В данный момент остается дискуссионной целесообразность профилактической установки ВАБК с целью улучшения исхода в кардиохирургии. Как показало одноцентровое рандомизированное исследование, профилактическая установка ВАБК у пациентов с низкой ФВ ЛЖ (< 35%) не приводит к снижению частоты развития осложнений и общей летальности или увеличению СИ в послеоперационном периоде [83].

Считается, что установка ВАБК способствует переходу пациента из группы высокого риска в группу низкого риска. При использовании ВАБК у пациентов высокого риска уровень тропонинов и вероятность благоприятного клинического исхода достигают таковых в группе пациентов низкого риска, не получающих ВАБК [84]. Временная задержка установки ВАБК может стать неблагоприятной для пациентов с сердечной недостаточностью, рефрактерной к фармакотерапии [85]. Один из последних метаанализов выявил снижение госпитальной летальности, продолжительности нахождения в отделении реанимации, частоты развития СНСВ при использовании ВАБК у пациентов высокого риска, оперирующихся в условиях ИК. Однако в связи с малым размером выборки делается вывод о необходимости проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований и дальнейшего изучения темы профилактической установки ВАБК [86].

Трийодтиронин

Трийодтиронин является регулятором сердечного выброса и артериального давления [87]. Кардиохирургические операции как в условиях



ИК, так и без него в послеоперационном периоде вызывают стойкое снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов [88, 89]. Низкий исходный уровень трийодтиронина считается мощным предиктором развития СНСВ после операции коронарного шунтирования [90]. Для изучения целесообразности назначения трийодтиронина в периоперационном периоде было проведено большое число исследований, результаты которых оказались довольно противоречивы. По данным рандомизированного исследования, включавшего 170 пациентов, которым проводилась операция коронарного шунтирования, профилактическое введение трийодтиронина на этапе снятия окклюзии с аорты связано с повышением СИ и снижением потребности в инотропной поддержке. Более того, 7 пациентам из группы плацебо потребовалась установка одного из устройств вспомогательного кровообращения, в группе трийодтиронина таких пациентов не оказалось [91]. В двух других исследованиях, где были представлены пациенты, которым выполнялось коронарное шунтирование на работающем сердце и оперативное вмешательство на клапанах сердца, достоверных преимуществ трийодтиронина выявлено не было [92, 93]. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование трийодтиронина в условиях сердечной-сосудистой хирургии.

Терапия синдрома низкого сердечного выброса

Терапия СНСВ направлена на повышение доставки кислорода к периферическим тканям и предотвращение органной дисфункции за счет гемодинамической поддержки [6] (рис. 3). Терапией СНСВ первой линии, которая должна быть инициирована сразу после коррекции волемического статуса, является назначение инотропных препаратов и вазодилататоров для повышения сократимости миокарда и достижения адекватной пред- и постнагрузки. Однако повышение СВ, инициируемое инотропными препаратами, достигается ценой увеличения потребности миокарда в кислороде и повышения летальности [94]. Поддержание кислотно-основного состояния и нормотермии, коррекция электролитного состава плазмы крови, адекватная респираторная поддержка – все это повышает чувствительность к катехоламинам и улучшает дальнейший прогноз.

Катехоламины

Допамин

Допамин проявляет дозозависимый фармакодинамический эффект. Неадекватная дозировка

допамина встречается довольно часто в связи с индивидуальной вариабельностью чувствительности допаминовых рецепторов, его метаболизма и распределения [95, 96].

Среди часто встречающихся побочных эффектов терапии допамином следует выделить синусовую тахикардию и другие аритмии. Положительный хронотропный эффект, который проявляет допамин, неблагоприятен для пациентов с ишемической болезнью сердца и может увеличивать зону поврежденного и гибернирующего миокарда, несмотря на изначальное повышение СВ [95, 97]. Другой нежелательный эффект допамина – ингибирование периферических хеморецепторов каротидных синусов, которые

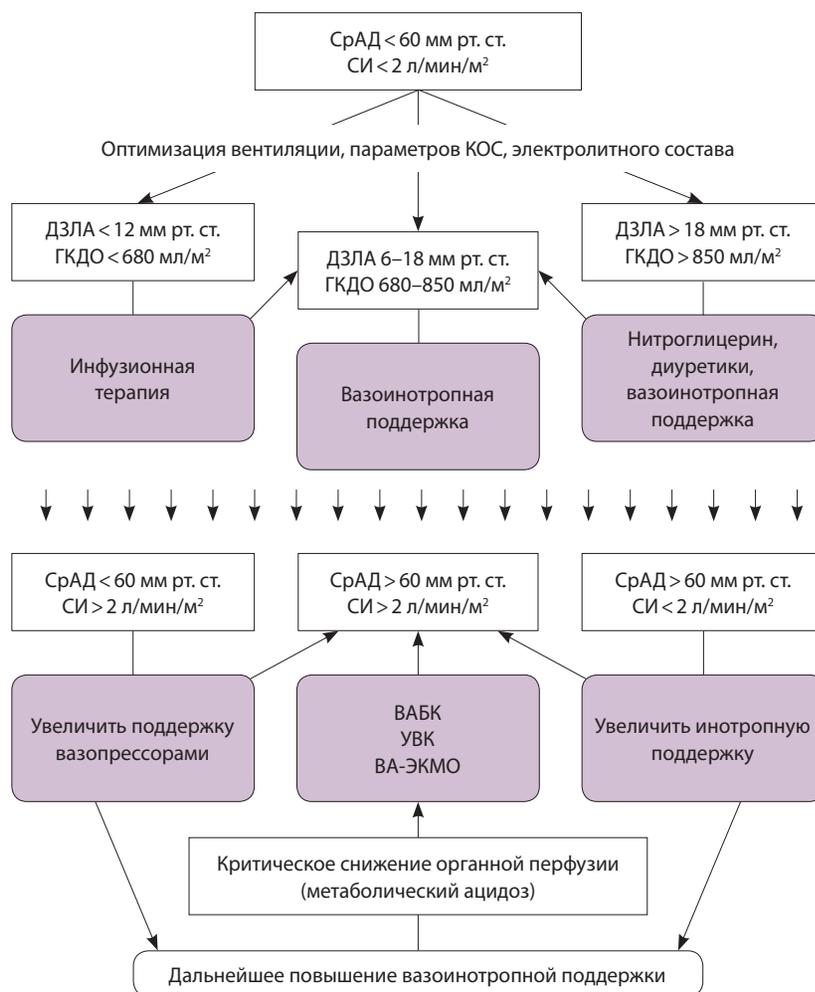


Рис. 3. Тактика терапии синдрома низкого сердечного выброса, основанная на показателях давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и глобального конечного диастолического объема (ГКДО); ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, СИ – сердечный индекс, СрАД – среднее артериальное давление, УВК – устройства вспомогательного кровообращения

осуществляют функцию респираторного и гемодинамического ответа на гипоксию, гиперкапнию и нарушения кислотно-основного состояния [98, 99]. Имеются данные о том, что допамин угнетает дыхательную функцию, снижает оксигенацию артериальной крови, увеличивает период апноэ и приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного отношения [100, 101]. Вопреки теоретической основе благоприятного воздействия низких доз допамина на почечную функцию, есть четкие данные, свидетельствующие против его рутинного назначения с этой целью [102, 103]. Более того, применение допамина повышает частоту развития почечного повреждения у кардиохирургических пациентов, несмотря на повышение почечного кровотока [104].

Добутамин

Основное действие добутамина проявляется в отношении β_1 -адренорецепторов, в меньшей степени добутамин стимулирует β_2 и α_1 -адренорецепторы. Таким образом, в первую очередь добутамин повышает сократимость миокарда, а уже потом незначительно изменяет сосудистый тонус [105, 106]. Снижая ОПСС и давление в малом круге кровообращения, добутамин не вызывает значительного повышения ЧСС и не приводит к другим неблагоприятным последствиям, если назначается пациентам в нормоволемическом статусе с адекватной начальной скоростью инфузии [107, 108]. Правильно назначенная инфузия добутамина улучшает миокардиальный метаболизм, несмотря на повышение его потребности в кислороде, что достигается за счет повышения доставки кислорода, обусловленного повышением давления в коронарных артериях, увеличения времени коронарной перфузии и непосредственной вазодилатацией коронарных артерий [109, 110]. Положительные свойства добутамина делают его незаменимым в использовании у пациентов с гибернирующим и оглушенным миокардом в послеоперационном периоде [111]. Добутамин в большей степени способствует повышению сократимости, СВ и вазодилатации, чем допамин. Однако добутамин рекомендуется использовать в комбинации с допамином или другими катехоламинами для более выраженного вазопрессорного эффекта [112].

Норэпинефрин

Норэпинефрин является преимущественно α -адреномиметиком с менее выраженным эффектом, оказываемым на β -рецепторы. Широкий диапазон концентрации норэпинефрина обусловлен

значительным снижением количества α_1 -адренорецепторов в критических состояниях. Так, для пациентов с сепсисом рекомендуется доза вплоть до 5 мкг/кг/мин [113]. Как и в ситуации с другими катехоламинами, назначение норэпинефрина рекомендуется только после коррекции волемического статуса. Терапия норэпинефрином в случае гипотензии и состояний шока эффективнее улучшает гемодинамический профиль и оксигенацию, чем терапия допамином, а также оказывает более выраженный эффект на повышение темпа диуреза и клиренса креатинина [114–116].

Эпинефрин

Эпинефрин – неселективный адреномиметик, действующий на β_1 , β_2 и α -адренорецепторы. Вследствие своих выраженных инотропных и вазопрессорных свойств он может неблагоприятно сказаться на кровоснабжении внутренних органов и способствует развитию лактатацидоза [117, 118]. В связи с этим эпинефрин не относится к препаратам первой линии для лечения СНСВ, а используется в особо тяжелых случаях, резистентных к менее агрессивной терапии. Эпинефрин – мощный вазоконстриктор (α_1 -агонизм) с выраженными инотропным и хронотропным (β_1 -агонизм) эффектами, ограничивающий высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (β_2 -агонизм), что делает его препаратом выбора при остановке сердечной деятельности и анафилактических реакциях [119, 120].

Фенилэфрин

Фенилэфрин, будучи α_1 -адреномиметиком, повышает ОПСС без увеличения СВ. В отличие от норэпинефрина длительная инфузия фенилэфрина вызывает нарушения кровообращения внутренних органов и снижение доставки кислорода к тканям [121]. Препарат используется в терапии транзиторной артериальной гипотензии, вызванной, например, общей анестезией, но не рекомендуется для лечения СНСВ.

Вазопрессин и метиленовый синий – вазопрессоры, рекомендуемые для купирования гипотензии, связанной со снижением ОПСС после ИК [122, 123].

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Милринон, амринон и эноксимон, ингибируя фосфодиэстеразу (ФДЭ) III типа, повышают внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата, осуществляя тем самым положительное инотропное действие и снижая ОПСС и сопротивление малого



круга кровообращения [124]. В отличие от катехоламинов милринон не повышает потребность миокарда в кислороде [125]. Несмотря на положительный гемодинамический эффект, ингибиторы ФДЭ III ухудшают клинический прогноз у пациентов с хронической и острой сердечной недостаточностью [95, 126–129]. Тенденция к повышению летальности при использовании милринона в сердечно-сосудистой хирургии была отмечена в двух метаанализах [130, 131]. Подобные результаты могут объясняться повышением частоты развития ФП после сердечно-сосудистых вмешательств при применении милринона [132]. Наиболее часто милринон используется в случае неэффективности добутамина, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ, вазодилатация сосудов малого круга кровообращения обуславливает снижение постнагрузки ПЖ. Назначение ингаляционной формы милринона эффективно снижает степень легочной гипертензии, при этом удается избежать нежелательных системных эффектов [133, 134]. Другими эффективными методами борьбы с легочной гипертензией являются ингаляционные формы оксида азота и простаглицлина (эпопростенол) [135, 136].

Левосимендан

Левосимендан – относительно новый препарат, изначально предназначавшийся для терапии декомпенсированной сердечной недостаточности [137]. Механизм его действия основан на повышении чувствительности миокарда к кальцию (кальциевая сенситизация), что приводит к повышению сократимости без значительного увеличения потребности в кислороде [138, 139]. Вазодилатирующие свойства левосимендана также обуславливают повышение СВ [140]. Некоторые исследователи заявляют о прекодиционирующем эффекте левосимендана, связанном с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [141, 142].

По данным самого крупного на сегодня метаанализа, объединившего 45 рандомизированных исследований с совокупным числом 5480 пациентов, левосимендан снижает летальность у взрослых пациентов кардиохирургического и кардиологического профилей [143]. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, левосимендан также снижает частоту возникновения почечного повреждения и летальность [144, 145]. По данным другого исследования, эффективность левосимендана оказалась выше (нагрузочная доза 10 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин

в течение 24 часов) таковой добутамина (начальная доза 5 мкг/кг/мин с последующим титрованием). В группе пациентов, получавших левосимендан, наблюдалась меньшая послеоперационная летальность, меньшая продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, а установка ВАБК требовалась значительно реже [146]. Учитывая вазодилатирующие свойства левосимендана, рекомендуется комбинировать его инфузию с норэпинефрином или вазопрессинном [147].

Несмотря на ранее имевшиеся данные о том, что введение левосимендана у пациентов кардиохирургического профиля в предоперационном периоде или сразу после начала ИК значительно снижает длительность ИВЛ, продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, частоту развития СНСВ и потребность в ВАБК, на данный момент левосимендан не доказал своей эффективности в этих условиях [148–150]. Согласно недавно проведенным рандомизированным исследованиям LICORN и LEVO-CTS, профилактическое введение левосимендана пациентам с дисфункцией ЛЖ перед кардиохирургическими вмешательствами не приводило к снижению летальности, развития инфаркта миокарда, потребности в кардиотонической поддержке или в заместительной почечной терапии [151, 152]. Более того, исследование СНЕЕТАН, оценивающее эффективность введения левосимендана пациентам с сердечной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств, пришлось завершить досрочно, так как по результатам промежуточного анализа не было выявлено достоверной разницы в 30-дневной летальности, длительности ИВЛ, продолжительности нахождения в отделении интенсивной терапии и госпитализации в сравнении с плацебо [153]. Однако существуют данные о том, что левосимендан может применяться как альтернатива профилактическому использованию ВАБК у пациентов высокого риска [147, 154].

Глюкозо-инсулино-калиевая смесь

Введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси может быть использовано в качестве дополнительной терапии послеоперационного СНСВ без значительных побочных эффектов [155]. По данным метаанализа 33 исследований и 2113 пациентов, использование глюкозо-инсулино-калиевой смеси значительно снижает риск развития инфаркта миокарда, потребность в инотропной поддержке, а также улучшает показатели гемодинамики [156]. Назначение глюкозо-инсулино-калиевой смеси

лишь в 4,2–7,9% случаев приводит к незначительной гиперкалиемии, которая возникает после отмены инсулина и не связана с неблагоприятным исходом [157, 158]. Увеличения частоты возникновения почечной недостаточности также отмечено не было. Таким образом, метаболическая поддержка миокарда вполне обоснована и безопасна в случае адекватного мониторинга.

Механическая циркуляторная поддержка

Внутриартериальная баллонная контрпульсация

При развитии СНСВ у пациентов после кардиохирургических вмешательств большую роль играют сроки установки ВАБК [90]. Инициирование ВАБК в интраоперационном периоде приводит к снижению смертности с 64,4 до 41,5% по сравнению с установкой в послеоперационном периоде. Помимо улучшения коронарного кровообращения ВАБК повышает центральную оксигенацию и оксигенацию внутренних органов у пациентов с СНСВ [159]. Предоперационная установка ВАБК при наличии нестабильной стенокардии с многососудистым поражением коронарных артерий также снижает летальность по сравнению с установкой в послеоперационном периоде [155,160]. Другим показанием к инициированию ВАБК может служить правожелудочковая недостаточность, однако механизмы, благодаря которым ВАБК эффективна в данной ситуации, до конца не ясны [161, 162]. Несмотря на широкое применение ВАБК, существует риск развития осложнений, связанных с данной процедурой, хотя частота их развития относительно невелика (0,9–2,7%) [163, 164].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), рутинная установка ВАБК не рекомендована пациентам с инфарктом миокарда, которым планируется ранняя реваскуляризация миокарда – чрескожное вмешательство или коронарное шунтирование (класс рекомендаций III, уровень доказательности A), однако ВАБК остается методом "bridge to surgery" при развитии осложнений [165].

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) – одна из самых первых и широко используемых методик механической циркуляторной поддержки при кардиогенном шоке [166]. Показаниями к установке ЭКМО становятся невозможность отключения от ИК, жизнеугрожающая сердечная недостаточность вследствие инфаркта миокарда или фульминантного

миокардита и необходимость в дополнительной поддержке кровообращения при сердечно-легочной реанимации [167]. В настоящее время отсутствует информация по рандомизированным исследованиям на тему применения ЭКМО при сердечной недостаточности [168]. А. J. Rastan и соавт. представили данные о 517 взрослых пациентах, которым была установлена система ЭКМО в связи с рефрактерной посткардиотомной сердечной недостаточностью [169]. Успешное отключение от ЭКМО наблюдалось у 63,3% пациентов, однако выживаемость была ограничена 25%, что сравнимо с исследованиями с меньшей выборкой, опубликованными ранее [170–172]. По результатам метаанализа 22 наблюдательных исследований, включавших 1195 пациентов, установка ЭКМО при посткардиотомной сердечной недостаточности и остановке сердечной деятельности может повышать краткосрочную выживаемость [173]. Долгосрочная выживаемость пациентов с кардиогенным шоком, которым проводилась процедура ЭКМО, остается низкой – лишь 42% выписываются из медицинского учреждения [174].

Как и любая инвазивная методика, ЭКМО влечет значительные риски неврологических, инфекционных осложнений, а также высокую вероятность развития кровотечения [169, 175–177]. Таким образом, ЭКМО является методикой, предпочтительной для пациентов, вероятность выживания которых крайне мала, а случаи успешной выписки из стационара служат основанием для ее применения [169, 178].

Устройства вспомогательного кровообращения

Разработано множество механических устройств, обеспечивающих гемодинамическую поддержку [166]. Устройства вспомогательного кровообращения способны снижать нагрузку на ЛЖ, обеспечивая адекватную тканевую перфузию.

Impella

Устройство вспомогательного кровообращения Impella 5.0 (Abiomed Europe GmbH, Германия) создает аксиальный поток крови до 5 л/мин и может использоваться у пациентов с острой изолированной левожелудочковой недостаточностью на протяжении 10 дней [179]. Эффективность устройства была испытана в проспективном исследовании без контрольной группы RECOVER I, включавшем 16 пациентов с СНСВ после сердечно-сосудистых вмешательств [180]. После установки устройства Impella 5.0 отмечалось мгновенное улучшение гемодинамических показателей



с постепенным снижением инотропной поддержки. Первичная конечная точка – восстановление нормальной функции сердца – была достигнута у 93% пациентов. Тридцатидневная, 3-месячная и годовая летальность составили 94, 81 и 75% соответственно.

В другом исследовании данное устройство было установлено 40 пациентам с рефрактерным кардиогенным шоком различной этиологии, в том числе в связи с острым инфарктом миокарда (17 пациентов, 43%), дилатационной кардиомиопатией (12 пациентов, 30%) и посткардиотомной дисфункцией сердца (7 пациентов, 18%) [181]. У 15 пациентов Impella 5.0 была установлена совместно с системой ЭКМО для разгрузки ЛЖ. После начала работы Impella 5.0 отмечалось снижение инотропной поддержки, а в течение 24 часов у большинства пациентов стало возможным ее прекращение. В итоге 28-дневная летальность составила 35%, что было гораздо ниже ожидаемой.

Как и все инвазивные методики, установка устройства Impella 5.0 влечет определенные риски, связанные с хирургическим доступом через центральные артерии. По результатам исследований, риск осложнений варьирует от 48 до 75%, а наиболее частыми осложнениями являются инфекционные осложнения, ишемия конечности, сосудистые повреждения и кровотечения, требующие гемотрансфузии [182, 183]. Несмотря на это, использование устройства Impella 5.0 относительно безопасно и оправдано у пациентов с посткардиотомной сердечной дисфункцией. Устройство может быть установлено максимально быстро и обеспечивает раннюю поддержку, значительно улучшая клинический исход.

Принцип работы и производительность устройства Impella RP (Abiomed, США), используемого у пациентов с правожелудочковой недостаточностью, не отличаются от Impella 5.0. Для оценки эффективности и безопасности было проведено проспективное многоцентровое исследование REPAIR RIGHT. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 когорты: 18 пациентов с правожелудочковой недостаточностью, возникшей после установки устройства вспомогательного кровообращения для ЛЖ, и 12 пациентов с правожелудочковой недостаточностью, возникшей после кардиотомии или инфаркта миокарда. Сразу после установки устройства отмечалось значительное повышение СИ и снижение центрального венозного давления. Тридцатидневная выживаемость составила 73,3%, а по прошествии 180 дней все выписанные

пациенты остались живы [184]. Не было отмечено тромбоэмболических осложнений, структурные изменения сердца и сосудов были минимальны. Самым частым осложнением установки устройства Impella RP в этом исследовании стало кровотечение.

CentriMag

CentriMag (Thoratec, США) – экстракорпоральное устройство вспомогательного кровообращения ЛЖ с хирургически имплантируемым компонентом. Устройство оборудовано магнитным центрифужным насосом, обеспечивающим поток до 10 л/мин и с минимальными тромбогенными и гемолизирующими свойствами [166]. Доказательная база, основанная на 53 наблюдательных исследованиях, представляет CentriMag как универсальное устройство временной механической поддержки кровообращения при различных типах сердечной недостаточности (левожелудочковая, правожелудочковая и бивентрикулярная), в том числе как часть контура системы ЭКМО [185].

Устройство CentriMag является эффективной мерой вспомогательного кровообращения при различных видах правожелудочковой недостаточности, обеспечивающей высокие показатели выживаемости и восстановления функции ПЖ. В ретроспективном исследовании, включавшем 29 пациентов, была продемонстрирована относительно низкая ранняя (менее 30 дней или до выписки из стационара) летальность (48%), поздняя смерть в течение 30 месяцев зарегистрирована у 2 (13%) из 15 пациентов [186]. На всем протяжении исследования не было отмечено каких-либо неисправностей в работе устройства. Преимуществом CentriMag признано устройство насоса, при котором роторный компонент взвешен в магнитном поле, что позволяет избежать излишнего гемолиза.

TandemHeart

TandemHeart (TandemLife, США) представляет собой низкопоточное устройство вспомогательного кровообращения, оснащенное центрифужным насосом, приводящая магистраль которого устанавливается в левое предсердие посредством транссептальной пункции через бедренную вену, а отводящая магистраль возвращает кровь в артериальное русло через бедренную артерию [187]. Эффективность TandemHeart зависит от функции ПЖ, так как в классическом варианте устройство разработано только для левожелудочковой поддержки [166]. В одном из рандомизированных исследований, включавшем 42 пациента



с кардиогенным шоком, оценивалась эффективность TandemHeart в сравнении с ВАБК [188]. Установка TandemHeart позволила обеспечить более высокие СИ и СрАД, однако показатели 30-дневной летальности и частоты развития осложнений в обеих группах были на одном уровне.

Для правожелудочковой поддержки было разработано отдельное устройство TandemHeart, обеспечивающее кровоток из правого предсердия в легочный ствол, минуя ПЖ, с помощью центрифужного насоса [189]. Предварительные результаты говорят об эффективности системы, однако она не была рекомендована Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США [190].

Современные устройства вспомогательного кровообращения значительно улучшают состояние пациентов с кардиогенным шоком после сердечно-сосудистых вмешательств. У пациентов с изолированной левожелудочковой недостаточностью вышеприведенные устройства предпочтительнее, чем методика ВАБК, которая не обеспечивает адекватную перфузию при тяжелых формах кардиогенного шока. В случае бивентрикулярной сердечной недостаточности и респираторной дисфункции после операций в условиях ИК предпочтение должно отдаваться комбинированному

использованию устройств вспомогательного кровообращения и ЭКМО.

Заключение

СНСВ – лидирующая причина развития осложнений и летальности после кардиохирургических вмешательств, особенно у пациентов высокого риска. К развитию данного состояния может привести неадекватная кардиопротекция в комбинации с тяжелым исходным состоянием пациента и различными периоперационными неблагоприятными факторами, такими как длительное время окклюзии аорты и ишемии миокарда. Терапия СНСВ основывается на повышении доставки кислорода к периферическим тканям за счет обеспечения адекватной гемодинамической поддержки. Целенаправленные алгоритмы гемодинамической поддержки, основанные на необходимом мониторинге, обеспечивают раннее выявление и адекватную терапию СНСВ, приводя к улучшению клинического исхода. Правильный выбор инотропного препарата должен основываться на механизме его действия и сопутствующих клинических особенностях. Для усовершенствования помощи при СНСВ необходимы дальнейшие исследования эффективности методов профилактики и терапии данного состояния. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Литература / References

1. Bridgewater B; Adult Cardiac Surgeons of North West England. Mortality data in adult cardiac surgery for named surgeons: retrospective examination of prospectively collected data on coronary artery surgery and aortic valve replacement. *BMJ*. 2005;330(7490):506–10. doi: 10.1136/bmj.330.7490.506.
2. Chen JC, Kaul P, Levy JH, Haverich A, Menasché P, Smith PK, Carrier M, Verrier ED, Van de Werf F, Burge R, Finnegan P, Mark DB, Shernan SK; PRIMO-CABG Investigators. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1296–301. doi: 10.1097/01.CCM.0000262403.08546.A2.
3. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Romanov AB, Ponomarev DN, Cherniavsky AM, Shilova AN, Karaskov AM, Lomivorotov VN. Randomized trial of fish oil infusion to prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: data from an implantable continuous cardiac monitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1278–84. doi: 10.1053/j.jvca.2014.02.019.
4. Maganti MD, Rao V, Borger MA, Ivanov J, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I448–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087.
5. Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, Scully H, Feindel C, David TE, Rao V. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):790–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.022.
6. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–34. doi: 10.1056/NEJMra1208943.
7. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1678–84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.017.
8. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); Heart Failure Society of America (HFSA); Society of Thoracic Surgeons (STS); American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll*



- Cardiol. 2015;65(19):e7–26. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.036.
9. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, Romano A, Marino G, Zangrillo A. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anestesiol.* 2007;73(11):559–65.
 10. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet.* 2006;368(9536):694–703. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69254-4.
 11. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94(3):390–7. doi: 10.1161/01.cir.94.3.390.
 12. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghuman W, Fadl YY, Obeidat OS, Schwab K, Meldrum DR. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1435–46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.046.
 13. Hamad MA, van Straten AH, Schönberger JP, ter Woortst JF, de Wolf AM, Martens EJ, van Zundert AA. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:29. doi: 10.1186/1749-8090-5-29.
 14. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FR, Fukushima JT, Park CH, Almeida JP, Nakamura RE, Strabelli TM, Pileggi B, Leme AC, Fominiskiy E, Sakr Y, Lima M, Franco RA, Chan RP, Piccioni MA, Mendes P, Menezes SR, Bruno T, Gaiotto FA, Lisboa LA, Dallan LA, Hueb AC, Pomerantzeff PM, Kalil Filho R, Jatene FB, Auler Junior JO, Hajjar LA. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med.* 2016;44(4):724–33. doi: 10.1097/CCM.0000000000001479.
 15. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9–13. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7.
 16. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J.* 2015;56(2):144–9. doi: 10.1536/ihj.14-231.
 17. Sá MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, Silva HT, Santos CA, Lima RO, Vasconcelos FP, Lima Rde C. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;72(2):217–23. doi: 10.5935/1678-9741.20120037.
 18. Pan W, Hindler K, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity. *Anesthesiology.* 2006;104(3):441–7. doi: 10.1097/0000542-200603000-00010.
 19. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(4):873–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.02.019.
 20. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Lomivorotov VN, Karaskov AM. Evaluation of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Nutrition.* 2013;29(2):436–42. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.006.
 21. Hernández-Leiva E, Dennis R, Isaza D, Umaña JP. Hemoglobin and B-type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: a prospective cohort analytic study. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:170. doi: 10.1186/1749-8090-8-170.
 22. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Leyderman IN, Lomivorotov VN, Cheung AT, Karaskov AM. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):975–80. doi: 10.1053/j.jvca.2010.12.006.
 23. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):647–53. doi: 10.1093/bja/aep234.
 24. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1873–9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.048.
 25. Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY, Fox AA, Collard CD, Shernan SK, Body SC. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2010;111(5):1101–9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181dd9516.
 26. Kaplan JA, Reich DL, Savino J. *Kaplan's cardiac anesthesia: The echo era.* 6th edition. St Louis, MO: Elsevier; 2011. Available from: <https://www.elsevier.com/books/kaplans-cardiac-anesthesia-the-echo-era/kaplan/978-1-4377-1617-7>.
 27. Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad F, Parrillo JE. *Acute heart failure.* London: Springer; 2008. Available from: <https://www.springer.com/us/book/9781846287817>.
 28. Alsaddique AA, Royle CF, Fouda MA, Royle AG. Diastolic heart failure after cardiac surgery. In: Gaze DC, editor. *Coronary Artery Disease – Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnostics and Treatment.* doi: 10.5772/31796.
 29. Rodeheffer R, Miller W, Burnett J. Pathophysiology of circulatory failure. In: Giuliani E, Gersh B, Megoon M, editors. *Mayo Clinic practice of clinical cardiology.* 3rd edition. St Louis, MO: Mosby; 1996. p. 556–8.
 30. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest.* 2005;127(5):1836–43. doi: 10.1378/chest.127.5.1836.
 31. Fletcher N, Geisen M, Meeran H, Spray D, Cecconi M. Initial clinical experience with a miniaturized transesophageal echocardiography probe in a cardiac intensive care unit. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):582–7. doi: 10.1053/j.jvca.2014.09.016.
 32. Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Heart Lung Vessel.* 2014;6(3):157–70.
 33. Brooks H, Kirk ES, Vokonas PS, Urschel CW, Sonnenblick EH. Performance of the right ventricle under stress: relation to right coronary flow. *J Clin Invest.* 1971;50(10):2176–83. doi: 10.1172/JCI106712.
 34. Pfisterer M. Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet.* 2003;362(9381):392–4. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14028-7.
 35. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Monitoring: from cardiac output monitoring to echocardiography. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(5):395–401. doi: 10.1097/MCC.0000000000000236.
 36. Guarracino F, Bertini P. Perioperative haemodynamic management: is echocardiography the right tool? *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(4):431–7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000111.
 37. Judge O, Ji F, Fleming N, Liu H. Current use of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery: a survey study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(1):69–75. doi: 10.1053/j.jvca.2014.07.016.
 38. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795–815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
 39. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyete G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Noura S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147–63. doi: 10.1007/s00134-015-4041-5.
 40. Peeters Y, Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring



- toring: To calibrate or not to calibrate? Part 1 – Calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(5):487–500. doi: 10.5603/AIT.a2015.0073.
41. Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, Peeters Y, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2 – Non-calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(5):501–16. doi: 10.5603/AIT.a2015.0076.
42. Tan HL, Pinder M, Parsons R, Roberts B, van Heerden PV. Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):287–91. doi: 10.1093/bja/aei054.
43. Arora D, Chand R, Mehta Y, Trehan N. Cardiac output estimation after off-pump coronary artery bypass: a comparison of two different techniques. *Ann Card Anaesth.* 2007;10(2):132–6. Available from: <http://www.annals.in/text.asp?2007/10/2/132/37939>.
44. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1220–35. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ee3130.
45. Chiang Y, Hosseinian L, Rhee A, Itagaki S, Cavallaro P, Chikwe J. Questionable benefit of the pulmonary artery catheter after cardiac surgery in high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(1):76–81. doi: 10.1053/j.jvca.2014.07.017.
46. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(4):384–92. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833ab81e.
47. Kirov MY, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water as a target for goal-directed therapy? In: Vincent JL, editor. *Annual update in intensive care emergency medicine.* Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 285–98.
48. Kirov MY, Lenkin AI, Kuzkov VV, Suborov EV, Slastilin VY, Borodin VV, Chernov II, Shonbin AN, Bjertnaes LJ. Single transpulmonary thermodilution in off-pump coronary artery bypass grafting: haemodynamic changes and effects of different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):426–33. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01247.x.
49. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care.* 2011;15(4):R204. doi: 10.1186/cc10421.
50. Schmid B, Fink K, Olschewski M, Richter S, Schwab T, Brunner M, Busch HJ. Accuracy and precision of transcardiopulmonary thermodilution in patients with cardiogenic shock. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):849–56. doi: 10.1007/s10877-015-9782-8.
51. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chelma D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med.* 2008;36(2):434–40. doi: 10.1097/01.CCM.0B013E318161FEC4.
52. Broch O, Renner J, Höcker J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Steinfath M, Bein B. Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care.* 2011;15(1):R76. doi: 10.1186/cc10065.
53. Belda FJ, Aguilar G, Teboul JL, Pestaña D, Redondo FJ, Malbrain M, Luis JC, Ramasco F, Umgelter A, Wendon J, Kirov M, Fernández-Mondéjar E; PICS Investigators Group. Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *Br J Anaesth.* 2011;106(4):482–6. doi: 10.1093/bja/aeq377.
54. Linton RA, Band DM, Haire KM. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth.* 1993;71(2):262–6. doi: 10.1093/bja/71.2.262.
55. Phan TD, Kluger R, Wan C, Wong D, Padayachee A. A comparison of three minimally invasive cardiac output devices with thermodilution in elective cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(6):1014–21. doi: 10.1177/0310057X1103900606.
56. Desebbe O, Henaine R, Keller G, Koffel C, Garcia H, Rosamel P, Obadia JF, Bastien O, Lehot JJ, Haftek M, Critchley LA. Ability of the third-generation FloTrac/Vigileo software to track changes in cardiac output in cardiac surgery patients: a polar plot approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1122–7. doi: 10.1053/j.jvca.2013.03.008.
57. Smetkin AA, Hussain A, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ, Kirov MY. Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):1024–31. doi: 10.1093/bja/aet489.
58. Broch O, Carbonell J, Ferrando C, Metzner M, Carstens A, Albrecht M, Gruenewald M, Höcker J, Soro M, Steinfath M, Renner J, Bein B. Accuracy of an autocalibrated pulse contour analysis in cardiac surgery patients: a bi-center clinical trial. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:171. doi: 10.1186/s12871-015-0153-2.
59. Stephens RS, Whitman GJ. Postoperative critical care of the adult cardiac surgical patient. Part I: Routine postoperative care. *Crit Care Med.* 2015;43(7):1477–97. doi: 10.1097/CCM.0000000000001059.
60. Greenberg SB, Murphy GS, Vender JS. Current use of the pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(3):249–53. doi: 10.1097/MCC.0b013e32832b302b.
61. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, Durham SJ, Engoren M, Habib RH. Safe, highly selective use of pulmonary artery catheters in coronary artery bypass grafting: an objective patient selection method. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1394–401. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03422-7.
62. Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(2):178–88. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02756.x.
63. Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC, Haile E, Corso PJ. Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(3):300–6. doi: 10.1053/j.jvca.2006.01.017.
64. Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M, Marsicano M, Prampolini F, Ornaghi M, Sternjakob S, Tshomba Y. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(5):445–51. doi: 10.1053/ejvs.2002.1617.
65. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ.* 2004;329(7460):258. doi: 10.1136/bmj.38156.767118.7C.
66. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1052–9. doi: 10.1097/0000539-200005000-00010.
67. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth.* 2008;11(1):27–34.
68. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):96–103. doi: 10.1007/s00134-006-0404-2.
69. Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Eremeev AV, Slastilin VY, Borodin VV, Bjertnaes LJ. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):505–14. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01855.x.
70. Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(5):878–87. doi: 10.1093/icvts/ivs323.
71. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery:



- a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):510–7. doi: 10.1093/bja/aet020.
72. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3396–404. doi: 10.1097/00003246-200010000-00003.
 73. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roeher K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichenspurner H, Goetz AE, Reuter DA. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2013;119(4):824–36. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829bd770.
 74. Lenkin AI, Kirov MY, Kuzkov VV, Paromov KV, Smetkin AA, Lie M, Bjertnaes LJ. Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:821218. doi: 10.1155/2012/821218.
 75. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet.* 1955;269(6879):21–2. doi: 10.1016/S0140-6736(55)93381-X.
 76. Zeng J, He W, Qu Z, Tang Y, Zhou Q, Zhang B. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):674–81. doi: 10.1053/j.jvca.2013.06.005.
 77. Mallidi HR, Sever J, Tamariz M, Singh S, Hanayama N, Christakis GT, Bhatnagar G, Cutrara CA, Goldman BS, Fremes SE. The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(3):711–20. doi: 10.1067/mtc.2003.105.
 78. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(2):298–302. doi: 10.1016/0003-4975(94)90987-3.
 79. Algarni KD, Weisel RD, Caldaroni CA, Maganti M, Tsang K, Yau TM. Microplegia during coronary artery bypass grafting was associated with less low cardiac output syndrome: a propensity-matched comparison. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1532–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.056.
 80. McCann UG 2nd, Lutz CJ, Picone AL, Searles B, Gatto LA, Dilip KA, Nieman GF. Whole blood cardioplegia (minicardioplegia) reduces myocardial edema after ischemic injury and cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2006;38(1):14–21.
 81. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):4–34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015.
 82. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(4):502–11. doi: 10.1053/j.jvca.2007.02.013.
 83. Ranucci M, Castelvechio S, Biondi A, de Vincentiis C, Ballotta A, Varrica A, Frigiola A, Menicanti L; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. A randomized controlled trial of preoperative intra-aortic balloon pump in coronary patients with poor left ventricular function undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med.* 2013;41(11):2476–83. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182978dfc.
 84. Santarpino G, Onorati F, Rubino AS, Abdalla K, Caroleo S, Santangelo E, Renzulli A. Preoperative intraaortic balloon pumping improves outcomes for high-risk patients in routine coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):481–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.007.
 85. Ranucci M, Ballotta A, Castelvechio S, De Vincentiis C, Biondi A, Parisi A, Menicanti L, Frigiola A; Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Perioperative heart failure in coronary surgery and timing of intra-aortic balloon pump insertion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(7):878–84. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02252.x.
 86. Pilarczyk K, Boening A, Jakob H, Langebartels G, Markewitz A, Haake N, Heringlake M, Trummer G. Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(1):5–17. doi: 10.1093/ejcts/ezv258.
 87. Morkin E, Flink IL, Goldman S. Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. *Prog Cardiovasc Dis.* 1983;25(5):435–64. doi: 10.1016/0033-0620(83)90004-X.
 88. Haas NA, Camphausen CK, Kecioglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery – is it worth a try? *Crit Care.* 2006;10(3):213. doi: 10.1186/cc4924.
 89. Holland FW 2nd, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* 1991;52(1):46–50. doi: 10.1016/0003-4975(91)91416-s.
 90. Cerillo AG, Storti S, Kallushi E, Haxhiademi D, Miceli A, Murzi M, Berti S, Glauber M, Clerico A, Iervasi G. The low triiodothyronine syndrome: a strong predictor of low cardiac output and death in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(6):2089–95. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.049.
 91. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, Rose EA, Smith CR. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1128–34. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70249-7.
 92. Choi YS, Shim JK, Song JW, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Efficacy of perioperative oral triiodothyronine replacement therapy in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1218–23. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.027.
 93. Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia.* 2009;64(8):871–7. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05984.x.
 94. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014;120(5):1098–108. doi: 10.1097/ALN.0000000000000224.
 95. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):47G–58G. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.021.
 96. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuder PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology.* 2000;92(2):338–46. doi: 10.1097/0000542-200002000-00013.
 97. Packer M, Medina N, Yushak M. Hemodynamic and clinical limitations of long-term inotropic therapy with amrinone in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1984;70(6):1038–47. doi: 10.1161/01.cir.70.6.1038.
 98. Huckauf H, Ramdohr B, Schröder R. Dopamine induced hypoxemia in patients with left heart failure. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1976;14(3):217–24.
 99. O'Regan RG, Majcherczyk S. Role of peripheral chemoreceptors and central chemosensitivity



- in the regulation of respiration and circulation. *J Exp Biol.* 1982;100:23–40.
100. Johnson RL Jr. Low-dose dopamine and oxygen transport by the lung. *Circulation.* 1998;98(2):97–9. doi: 10.1161/01.cir.98.2.97.
101. van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation.* 1998;98(2):126–31. doi: 10.1161/01.cir.98.2.126.
102. Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med.* 1999;107(4):387–90. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00246-6.
103. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet.* 2000;356(9248):2139–43. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03495-4.
104. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1526–31. doi: 10.1097/00003246-200108000-00005.
105. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res.* 1975;36(1):185–96. doi: 10.1161/01.res.36.1.185.
106. Ruffolo RR Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci.* 1987;294(4):244–8. doi: 10.1097/00000441-198710000-00005.
107. Leier CV, Weibel J, Bush CA. The cardiovascular effects of the continuous infusion of dobutamine in patients with severe cardiac failure. *Circulation.* 1977;56(3):468–72. doi: 10.1161/01.cir.56.3.468.
108. Jewitt D, Birkhead J, Mitchell A, Dollery C. Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine. A selective inotropic catecholamine. *Lancet.* 1974;2(7877):363–7. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91754-1.
109. Barbato E, Bartunek J, Wyffels E, Wijns W, Heyndrickx GR, De Bruyne B. Effects of intravenous dobutamine on coronary vasomotion in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(9):1596–601. doi: 10.1016/j.jacc.2003.03.001.
110. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):103–8. doi: 10.1016/0002-9149(76)90070-9.
111. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation.* 1996;94(12):3055–61. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3055.
112. Richard C, Ricome JL, Rimailho A, Bottineau G, Auzepy P. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation.* 1983;67(3):620–6. doi: 10.1161/01.cir.67.3.620.
113. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2758–65. doi: 10.1097/00003246-200008000-00012.
114. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993;103(6):1826–31. doi: 10.1378/chest.103.6.1826.
115. Fukuoka T, Nishimura M, Imanaka H, Taenaka N, Yoshiya I, Takezawa J. Effects of norepinephrine on renal function in septic patients with normal and elevated serum lactate levels. *Crit Care Med.* 1989;17(11):1104–7. doi: 10.1097/00003246-198911000-00003.
116. Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med.* 1990;18(3):282–5. doi: 10.1097/00003246-199003000-00007.
117. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth.* 1996;77(1):50–8. doi: 10.1093/bja/77.1.50.
118. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1693–9. doi: 10.1097/00003246-199710000-00019.
119. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy.* 2008;63(8):1061–70. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01733.x.
120. Senz A, Nunnink L. Review article: inotrope and vasopressor use in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2009;21(5):342–51. doi: 10.1111/j.1742-6723.2009.01210.x.
121. Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M. Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepatosplanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(2):325–31. doi: 10.1097/00003246-199902000-00039.
122. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome – the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(5):705–10. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.07.011.
123. Kristof AS, Magder S. Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1999;27(6):1121–7. doi: 10.1097/00003246-199906000-00033.
124. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev.* 2007;12(2):149–56. doi: 10.1007/s10741-007-9014-5.
125. Movsesian M, Stehlik J, Vandeput F, Bristow MR. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14(4):255–63. doi: 10.1007/s10741-008-9130-x.
126. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):290–301. doi: 10.1007/s00134-010-2073-4.
127. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Böhm M, Corbalan R, DeMets D, De Marco T, Elkayam U, Gerber M, Komajda M, Liu P, Maareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR; ESSENTIAL Investigators. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J.* 2009;30(24):3015–26. doi: 10.1093/eurheartj/ehp338.
128. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1468–75. doi: 10.1056/NEJM199111213252103.
129. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Bertotom W, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(1):57–64. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.051.
130. Majure DT, Greco T, Greco M, Ponschab M, Biondi-Zoccai G, Zangrillo A, Landoni G. Meta-analysis of randomized trials of effect of milrinone on mortality in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(2):220–9. doi: 10.1053/j.jvca.2012.08.005.
131. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Ponschab M, Greco M, Corno L, Covello RD, Cabrini L, Bignami E, Melisurgo G, Landoni G. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(1):70–7. doi: 10.1053/j.jvca.2011.06.022.
132. Fleming GA, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Greelish JP, Petracek MR, Hoff SJ, Ball SK, Brown NJ, Pretorius M. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation.* 2008;118(16):1619–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.790162.
133. Denault AY, Lamarche Y, Couture P, Haddad F, Lambert J, Tardif JC, Perrault LP. Inhaled milrinone: a new alternative in cardiac surgery? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;10(4):346–60. doi: 10.1177/1089253206294400.
134. Wang H, Gong M, Zhou B, Dai A. Comparison of inhaled and intravenous milrinone in patients



- with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery. *Adv Ther.* 2009;26(4):462–8. doi: 10.1007/s12325-009-0019-4.
135. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106–11. doi: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
 136. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, Avidan MS, Tymkew H, Hill LL, Zanaboni PB, Moazami N, Smith JR. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(4):1058–67. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.035.
 137. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators.* *Circulation.* 2000;102(18):2222–7. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2222.
 138. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levi-joki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(5):794–801. doi: 10.1097/00005344-199505000-00016.
 139. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1998;19(4):660–8. doi: 10.1053/euhj.1997.0806.
 140. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakhar-ia KT, Jordan MV, Gerber IL, Foster E, Chatterjee K. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation.* 2005;111(12):1504–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000159252.82444.22.
 141. du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol.* 2008;154(1):41–50. doi: 10.1038/bjpp.2008.52.
 142. Hönisch A, Theuring N, Ebner B, Wagner C, Strasser RH, Weinbrenner C. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic Res Cardiol.* 2010;105(2):155–67. doi: 10.1007/s00395-009-0064-9.
 143. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, Guarracino F, Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634–46. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232962a.
 144. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M, Di Tomasso N, Bignami E, Lomivorotov V, Likhvantsev V, Landoni G. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015;30(5):908–13. doi: 10.1016/j.jccr.2015.05.017.
 145. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, Paternoster G, Saleh O, Taddeo D, Dossi R, Greco T, Bradic N, Husedzinovic I, Nigro Neto C, Lomivorotov VV, Calabrò MG. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(1):35–46.
 146. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, Tanus E, del Mazo CD. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):471–9. doi: 10.1016/S1885-5857(08)60160-7.
 147. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algots-son L, Alvarez J, Argyriadou H, Ben-Gal T, Černý V, Cholley B, Eremenko A, Guerrero-Oriach JL, Järvelä K, Karanovic N, Kivikko M, Lahtinen P, Lomivorotov V, Mehta RH, Mušič Š, Pollesello P, Rex S, Riha H, Rudiger A, Salmenperä M, Szudi L, Tritapepe L, Wyncoll D, Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015;184:323–36. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.022.
 148. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):198–204. doi: 10.1093/bja/aen367.
 149. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol.* 2012;17(3):125–30.
 150. Lahtinen P, Pitkänen O, Pölonen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2011;39(10):2263–70. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182227b97.
 151. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, Miguët B, Guinet P, Lévy F, Squara P, Ait Hamou N, Carillion A, Boyer J, Boughenou MF, Rosier S, Robin E, Radutoiu M, Durand M, Guidon C, Desebbe O, Charles-Nelson A, Menasché P, Rozec B, Girard C, Fellahi JL, Pirracchio R, Chatellier G. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(6):548–56. doi: 10.1001/jama.2017.9973.
 152. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, Harrison RW, Hay D, Fremes S, Duncan A, Soltesz EG, Luber J, Park S, Argenziano M, Murphy E, Marcel R, Kalavrouziotis D, Nagpal D, Bozinovski J, Toller W, Heringlake M, Goodman SG, Levy JH, Harrington RA, Anstrom KJ, Alexander JH; LEVO-CTS Investigators. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2032–42. doi: 10.1056/NEJMoa1616218.
 153. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, Calabrò MG, Grigoryev EV, Likhvantsev VV, Salgado-Filho MF, Bianchi A, Pasyuga VV, Baiocchi M, Pappalardo F, Monaco F, Boboshko VA, Abubakirov MN, Amantea B, Lembo R, Brazzi L, Verniero L, Bertini P, Scandroglio AM, Bove T, Belletti A, Michienzi MG, Shukevich DL, Zabelina TS, Bellomo R, Zangrillo A; CHEETAH Study Group. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2021–31. doi: 10.1056/NEJMoa1616325.
 154. Lomivorotov VV, Boboshko VA, Efremov SM, Kornilov IA, Chernyavskiy AM, Lomivorotov VN, Knazkova LG, Karaskov AM. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(4):596–603. doi: 10.1053/j.jvca.2011.09.006.
 155. den Uil CA, Valk SD, Cheng JM, Kap-petein AP, Bogers AJ, van Domburg RT, Simoons ML. Prognosis of patients undergoing cardiac surgery and treated with intra-aortic balloon pump counterpulsation prior to surgery: A long-term follow-up study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:227–31. doi: 10.1510/icvts.2009.207027
 156. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:192–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.10.007
 157. Szabó Z, Håkanson E, Maros T, Svedjeholm R. High-dose glucose-insulin-potassium after cardiac surgery: A retrospective analysis of clinical safety issues. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:383–90. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00082.x
 158. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Zerouh M, Dehghan AM, Shahidzadeh A, Karimi-Bondarabadi AA, Sabashnikov A, Popov AF. Safety and efficacy of glucose-insulin-potassium treatment in coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary intervention. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21:667–76. doi: 10.1093/icvts/iwv222.



159. Heinze H, Heringlake M, Schmucker P, Uhlig T. Effects of intra-aortic balloon counterpulsation on parameters of tissue oxygenation. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:555–62. doi: 10.1017/S0265021505001973.
160. Parissis H, Leotsinidis M, Akbar MT, Apostolakis E, Dougenis D. The need for intra aortic balloon pump support following open heart surgery: Risk analysis and outcome. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:20. doi: 10.1186/1749-8090-5-20.
161. Arafa OE, Geiran OR, Andersen K, Fosse E, Simonsen S, Svennevig JL. Intraaortic balloon pumping for predominantly right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1587–93. doi: 10.1016/S0003-4975(00)01864-6.
162. Boeken U, Feindt P, Litmathe J, Kurt M, Gams E. Intraaortic balloon pumping in patients with right ventricular insufficiency after cardiac surgery: Parameters to predict failure of IABP support. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57:324–8. doi: 10.1055/s-0029-1185766.
163. Meharwal ZS, Trehan N. Vascular complications of intra-aortic balloon insertion in patients undergoing coronary revascularization: Analysis of 911 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:741–7. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00034-9.
164. Cohen M, Urban P, Christenson JT, Joseph DL, Freedman RJ Jr, Miller MF, Ohman EM, Reddy RC, Stone GW, Ferguson JJ 3rd; Benchmark Registry Collaborators. Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: Results of the Benchmark Registry. *Eur Heart J.* 2003;24:1763–70. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.002.
165. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyanopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:517–92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
166. Koprivanac M, Kelava M, Soltesz E, Smedira N, Kapadia S, Brzezinski A, Alansari S, Moazami N. Advances in temporary mechanical support for treatment of cardiogenic shock. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12:689–702. doi: 10.1586/17434440.2015.1086265.
167. Pulido JN, Park SJ, Rihal CS. Percutaneous left ventricular assist devices: Clinical uses, future applications, and anesthetic considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:478–86. doi: 10.1053/j.jvca.2009.10.026.
168. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010381. doi: 10.1002/14651858.CD010381.pub2.
169. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, Mohr FW. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:302–11. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.043.
170. Smith C, Bellomo R, Raman JS, Matalanis G, Rosalio A, Buckmaster J, Hart G, Silvester W, Gutteridge GA, Smith B, Doolan L, Buxton BF. An extracorporeal membrane oxygenation-based approach to cardiogenic shock in an older population. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1421–7. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02504-2.
171. Bakhtiyari F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, Ackermann H, Zwissler B, Kleine P, Moritz A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: Clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:382–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.08.007.
172. Zhang R, Kofidis T, Kamiya H, Shrestha M, Tessmann R, Haverich A, Klima U. Creatine kinase isoenzyme MB relative index as predictor of mortality on extracorporeal membrane oxygenation support for postcardiotomy cardiogenic shock in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:617–20. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.07.016.
173. Xie A, Phan K, Tsai YC, Yan TD, Forrest P. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: A meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:637–45. doi: 10.1053/j.jvca.2014.09.005.
174. Extracorporeal Life Support Organization registry report (international summary), Ann Arbor, MI, Extracorporeal Life Support Organization, July, 2018, p. 1. Available from: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
175. Montgomery VL, Strotman JM, Ross MP. Impact of multiple organ system dysfunction and nosocomial infections on survival of children treated with extracorporeal membrane oxygenation after heart surgery. *Crit Care Med.* 2000;28:526–31. doi: 10.1097/00003246-200002000-00040.
176. Schutze GE, Heulitt MJ. Infections during extracorporeal life support. *J Pediatr Surg.* 1995;30:809–12. doi: 10.1016/0022-3468(95)90753-X.
177. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic complications of extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Neurol.* 2015;11:383–9. doi: 10.3988/jcn.2015.11.4.383.
178. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt DV, Walther T, Mohr FW. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:151–7. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01329-8.
179. Basra SS, Loyalka P, Kar B. Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:548–54. doi: 10.1097/HCO.0b013e32834b803c.
180. Griffith BP, Anderson MB, Samuels LE, Pae WE Jr, Naka Y, Frazier OH. The RECOVER I: A multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:548–54. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.067.
181. Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, Albat B, Colson P. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Crit Care.* 2015;19:363. doi: 10.1186/s13054-015-1073-8.
182. Lamarche Y, Cheung A, Ignaszewski A, Higgins J, Kaan A, Griesdale DEG, Moss R. Comparative outcomes in cardiogenic shock patients managed with Impella microaxial pump or extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:60–5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.075.
183. Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, Windecker S, Bergmann MW, Klingenberg R, Lüscher TF, Haude M, Rulands D, Butter C, Ullman B, Hellgren L, Modena MG, Pedrazzini G, Henriques JP, Figulla HR, Ferrari M. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: Results of the Impella-EURO-SHOCK-registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:23–30. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224.
184. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A,



- Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS, O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1549–60. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.018.
185. Borisenko O, Wylie G, Payne J, Bjessmo S, Smith J, Yonan N, Firmin R. Thoratec CentriMag for temporary treatment of refractory cardiogenic shock or severe cardiopulmonary insufficiency: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *ASAIO J.* 2014;60:487–97. doi: 10.1097/MAT.000000000000117.
186. Bhamra JK, Kormos RL, Toyoda Y, Teuteberg JJ, McCurry KR, Siegenthaler MP. Clinical experience using the Levitronix CentriMag system for temporary right ventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:971–6. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.015.
187. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:688–96. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.613.
188. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW; TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2006;152:469.e1–8. doi: 10.1016/j.ahj.2006.05.031.
189. Giesler GM, Gomez JS, Letsou G, Vooletich M, Smalling RW. Initial report of percutaneous right ventricular assist for right ventricular shock secondary to right ventricular infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:263–6. doi: 10.1002/ccd.20846.
190. Kapur NK, Paruchuri V, Korabathina R, Al-Mohammadi R, Mudd JO, Prutkin J, Esposito M, Shah A, Kiernan MS, Sech C, Pham DT, Konstam MA, Denofrio D. Effects of a percutaneous mechanical circulatory support device for medically refractory right ventricular failure. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1360–7. doi: 10.1016/j.healun.2011.07.005.

Low cardiac output syndrome in cardiac surgery

D.N. Merekin¹ • V.V. Lomivorotov¹ • S.M. Efremov¹ • M.Yu. Kirov² • V.N. Lomivorotov¹

Low cardiac output syndrome is one of the most common and serious complications in cardiac surgery and is associated with increased morbidity and mortality. Several prognostic features have been recognized, including preoperative, intraoperative risk factors and laboratory predictors. The pathophysiologic mechanisms of low cardiac output syndrome are not limited by ventricular systolic dysfunction only, diastolic dysfunction and valvular abnormalities also contribute to low cardiac output syndrome development. There is a broad spectrum of monitoring techniques during cardiac surgery, all of them are different in their invasiveness and reliability. Goal-directed hemodynamic therapy should be based on the most informative and accurate monitoring methods and its goal is to optimize the balance between oxygen delivery and consumption. Treatment of low cardiac output syndrome is intended to increase tissue oxygen delivery and prevent organ dysfunction providing adequate hemodynamic support. The

first line of low cardiac output syndrome therapy, to be initiated as soon as the volume status is optimized, is the use of inotropes, vasopressors and vasodilators to improve contractility, preload and afterload. In the most severe cases the need of mechanical support might take place, including intra-aortic balloon pump, ventricular assist devices and extracorporeal membrane oxygenation.

Key words: low cardiac output syndrome, cardiac surgery, inotropes, mechanical circulatory support, goal-directed hemodynamic therapy

For citation: Merekin DN, Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MYu, Lomivorotov VN. Low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(3):276–97. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-035.

Received 26 December 2018; accepted 15 January 2019; published 29 July 2019

Dmitry N. Merekin – MD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care¹
✉ 30/1 Bar'naya ul., Novosibirsk, 630057, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 772 23 66.
E-mail: dnmerekin@gmail.com

Vladimir V. Lomivorotov – MD, PhD, Professor, Corr. member of Russian Academy of Sciences, Head of Centre of Anesthesiology and Intensive Care¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-6461>, Researcher ID: L-7868-2014

Sergey M. Efremov – MD, PhD, Anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5581-9169>

Mikhail Yu. Kirov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

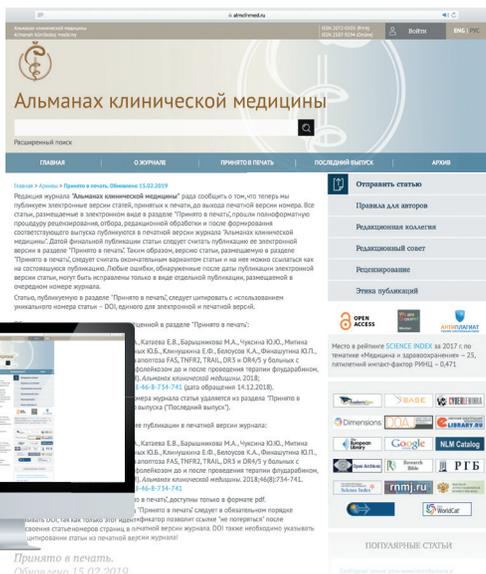
Vladimir N. Lomivorotov – MD, PhD, Professor, Educational and Training Center¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ E. Meshalkin National Medical Research Centre; 15 Rechkunovskaya ul., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Northern State Medical University; 51 Troitskiy prospekt, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation



Online first: электронная версия раньше печатной

Журнал «Альманах клинической медицины» теперь публикует препринты статей

www.almeinmed.ru

✓ быстрая публикация

Редакция журнала «Альманах клинической медицины» рада сообщить о том, что теперь мы публикуем электронные версии статей, принятых к печати, до выхода печатной версии номера.

✓ можно цитировать

Статью, публикуемую в разделе «Принято в печать», следует цитировать с использованием уникального номера статьи – DOI, единого для электронной и печатной версий.

✓ полноценная публикация

Все статьи, размещаемые в электронном виде в разделе «Принято в печать», прошли полноформатную процедуру рецензирования, отбора, редакционной обработки. Версию, размещаемую в разделе «Принято в печать», следует считать окончательным вариантом статьи, на нее можно ссылаться как на состоявшуюся публикацию.

✓ препринт → печатная версия

После формирования выпуска статьи перемещаются из раздела «Принято в печать» в раздел «Последний выпуск» и публикуются в печатной версии журнала «Альманах клинической медицины».



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

