



# ВОЕННАЯ И ТАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2782-3296



9 772782 329006 >



**2022**  
**№4 (7)**

ISSN 2782 - 3296 (PRINT)

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.39.45.001

<https://mtmem.ru/>



Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Республики Южная Осетия  
и  
Министерство обороны  
Республики Южная Осетия





Министерство здравоохранения и социального развития  
Республики Южная Осетия  
Министерство обороны Республики Южная Осетия

Научно-практический журнал

**«Военная и тактическая медицина,  
медицина неотложных состояний»**

Scienetifi practical journal

**«Military and tactical medicine,  
emergency medicine»**

№4(7), 2022  
Основан в 2021

# **«Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний»**

ISSN -2782-3296 (PRINT)

Ответственный секретарь  
Чочиева М. В. - (Цхинвал, РЮО)  
Колесникова Н. А. - (Донецк, РФ)  
Редактирование и корректура -  
Колесникова Н.А. (Донецк, РФ)

Основатель - Министерство  
здравоохранения и социальной  
политики РЮО и Министерство  
обороны РЮО.

Свидетельство о регистрации СМИ РЮО  
№38 (20 августа 2021 г.)

Основание издательства: 06 августа 2021  
Периодичность издания; 4 раза в год

Ответственность за содержание  
и орфографию статей несут авторы.  
редакция не несёт ответственности  
за достоверность фактов, имен и  
другой информации, использованных в  
публикациях. Перепечатка или иное  
воспроизведение в любой форме  
полностью или частично статей,  
иллюстраций, или других материалов  
разрешено только с предварительного  
письменного согласия редакции с  
обязательной ссылкой на источник.  
Материалы публикуются на языке  
оригинала.

Подписано в печать 23.12.2022

Формат 60x84/8

Гарнитура Roboto

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Заказ № 1 Издательский номер 3

Полиграфическое производственное  
объединение Республики Южная Осетия,  
РЮО, г.Цхинвал, ул.Путина 5.

телефон:(+995344)454225

Свидетельство о регистрации серия 98  
№000123 Издательский номер 4(7).

Издатель: Колесников Андрей  
Николаевич

Адрес издателя:

Республика Южная Осетия, г. Цхинвал,  
ул.Сталина, 27

## **Главный редактор:**

Колесников Андрей Николаевич

## **Редакционная коллегия:**

Лобанов Г.В. (Донецк, РФ) (зам.глав.  
ред.)

Наниев С.О. (Цхинвал, РЮО) (зам.  
глав.ред.)

Гассеев И.А. (Цхинвал, РЮО) (зам.  
глав.ред.)

Чочиева А.Р. (Цхинвал, РЮО)

Алборов А.Н. (Цхинвал, РЮО)

Плиев А.М. (Цхинвал, РЮО)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ, РФ)

Тотиков В.З. (Владикавказ, РФ)

## **Редакционный совет:**

Абазова И.С. (Нальчик, РФ)

Беслекоев У.С. (Владикавказ, РФ)

Брижань Л.К. (Москва, РФ)

Городник Г.А. (Донецк, РФ)

Ивченко А.В. (Луганск, РФ)

Кирпичев И.В. (Иваново, РФ)

Коктышев И.В. (Донецк, РФ)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово, РФ)

Лебедева Е.А. (Ростов- на-дону, РФ)

Лубнин А.Ю. (Москва, РФ)

Луцкий И.С. (Донецк, РФ)

Обедин А.Н. (Ставрополь, РФ)

Осканова М.Ю. (Магас, РФ)

Тарасов А.Н. (Астрахань, РФ)

Тотчиев Г.Ф. (Москва, РФ)

Ярыгин Н.В. (Москва, РФ)

## ПОЗДРАВЛЯЕМ!

29 октября 2022 года исполняется 50 лет со дня рождения заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО, доктору медицинских наук, профессору Колесникову Андрею Николаевичу.

Мало кто из врачей может похвастаться подобной карьерой, кто-то решает провести рабочий день в покое, кто-то боится трудностей, а кто-то сдается. И ещё меньше тех, кто не просто спасает сам, а хочет научить спасать других, как бы непросто это не было. Мы рады, что в лице Андрея Николаевича, некоторые из нас встретили личного наставника, а к ещё большему количеству их будут обращены его слова из учебников, монографий, руководств и пособий. Теория и опыт, сотни страниц и часов, проведенных с пациентами, превращаются в неоценимый дар знания, который нужно только принять и применять на благо людей.

Большой опыт и работоспособность, умение учиться и желание учить, стремление помочь не протокольно, а искренне, грамотность и оптимизм юбиляра должны стать искренним примером для подражания каждого молодого врача.

Колесников Андрей Николаевич в 1995 году окончил с отличием педиатрический факультет Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького

Свой трудовой путь в ВУЗе начал с 1997 года. С 2003 года – ассистент, а с 2008 года – доцент кафедры интенсивной терапии и медицины неотложных состояний. С 2017 года – заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии педиатрического факультета ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО. Защитил диссертационные работы: в 2002 году – кандидат медицинских наук, а в 2017 году – доктор медицинских наук. 18 октября 2021 года Колесникову Андрею Николаевичу присвоено ученое звание профессора по специальности «Анестезиология и реаниматология». Общий стаж работы в ВУЗе – 18 лет.

За время работы зарекомендовал себя как ответственный руководитель, опытный преподаватель, квалифицированный врач. Имеет высшую категорию по анестезиологии и реаниматологии, получил специализацию по трем специальностям: «Детская анестезиология», «Неонатология», «Организация управления здравоохранением» Имеет дополнительное высшее образование, - окончил ГОУ ВПО «ДОНАУИГС» при главе ДНР и освоил программу профессиональной переподготовки «Менеджмент в здравоохранении».

За долгий и плодотворный труд профессор Колесников Андрей Николаевич награжден медалью ДНР «За трудовую доблесть», медалью ФАР «За самоотверженную борьбу с коронавирусом», за высокий профессионализм и многолетний вклад в научную и образовательную деятельность, а также в воспитании талантливой молодежи, отмечен благодарственным письмом Государственной Думы Федерального собрания Российской Федерации. Неоднократно отмечался поощрительными приказами и Почетными грамотами ВУЗа.

Профессор Колесников А.Н. является экспертом комиссионной судебно-медицинской экспертизы с 2017 года. С 2020 года является участником координационной консультативной группы по лечению COVID-19 в СОГМА, принимал непосредственное участие в консультации и лечении пациентов с COVID-19. Является куратором отделений: интенсивной терапии для взрослых, интенсивной терапии для взрослых с инфекционной патологией, интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ №1 г. Донецка.

Имеет более 370 опубликованных работ (автор/соавтор в 20 монографиях, 10 учебных пособиях, автор/соавтор 16 методических рекомендаций, имеет 16 патентов Украины и Российской Федерации на изобретение и полезную модель).

Под руководством защищены 1 докторская и 5 кандидатские диссертации

Яркий талант руководителя педагога и врача, активная гражданская позиция обеспечила ему заслуженный авторитет, уважение среди студентов, ординаторов, интернов, курсантов, сотрудников и пациентов.

## СОДЕРЖАНИЕ

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ****ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ШКАЛЫ ESS**

Герастовский А.В., Коваленко В.Л.,  
Коваленко А.В.....7

**ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА,  
АССОЦИИРОВАННАЯ С  
E. ENTEROCOLITICA**

Домашенко О.Н., Гридасов В.А.....13

**ВОЕННЫЕ НАУКИ****СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ  
У УЧАСТНИКОВ ВОЕННО-БОЕВЫХ  
ДЕЙСТВИЙ**

Баксанова Д. Р., Обедин А.Н.,  
Карпов С.М. ....18

**ЛЕКЦИИ****АНАЛЬГОСЕДАЦИЯ У БОЛЬНЫХ В  
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – БАЛАНС  
МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И  
БЕЗОПАСНОСТЬЮ**

Колесников А.Н., Гридасова Е.И.,  
Сорочинская Е.В.....21

**ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ  
СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО  
ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

Колесников А.Н., Коктышев И.В.,  
Поляхова Ю.Н.....35

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ****ПРО- И АНТИОНКОГЕННАЯ  
АКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ И ВИДОВ  
АНЕСТЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Лазуренко Е.Ю.....45

**ТРОЙНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ  
ТЕРАПИЯ (ВАЗОПРЕССИН, АДРЕНАЛИН,  
СТЕРОИДЫ) И НОВЫЕ ТЕХНИКИ  
СЕРДЧЕНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Сорочинская Е.В.....58

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****СТРЕСС И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ  
ПОДГОТОВКА ДЕТЕЙ**

Колесникова Н.А., Дубовая А.В.....72

**ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ COVID-19  
ВСЛЕДСТВИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ**

Скоробогатый Р.В.....82

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОДОВОЙ  
ТРАВМЫ ТАЗА**

Тадеев А.Г., Лобанов Г.В. ....89

УДК 616-089.168.1-089.5-036.18

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.95.23.002

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ ESS

*Герастовский А.В., Коваленко В.Л., Коваленко А.В.*

*Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк; Университетская клиника Донецкого Национального медицинского университета (УНЛК ДонНМУ) им. М.Горького*

**Резюме.** Новая концепция в хирургии, - это «хирургия одного дня» - fast track surgery (FTS). Она предусматривает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на организм больного на всех этапах периоперационного периода. «Хирургия одного дня» является актуальной, востребованной на сегодняшний день, вследствие малой инвазивности, использования анестетиков короткого действия и ранней реабилитации.

**Ключевые слова:** шкала ESS, шкала ВАШ, послеоперационная боль

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF POSTOPERATIVE ANESTHESIA USING THE ESS SCALE

*Gerastovsky A.V., Kovalenko V.L., Kovalenko A.V.*

*State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky» DNR, Donetsk; University Clinic of Donetsk National Medical University (UNLK DonNMU) named after M.Gorky*

**Summary.** A new concept in surgery is «one-day surgery» - fast track surgery (FTS). It provides for minimizing the stressful effect of surgical treatment on the patient's body at all stages of the perioperative period. «One-day surgery» is relevant and in demand today, due to its low invasiveness, the use of short-acting anesthetics and early rehabilitation.

**Keywords:** ESS scale, VAS scale, postoperative pain

### ВВЕДЕНИЕ

К началу XXI века в Европе и США были сформулированы основные положения мультидисциплинарного метода ускоренного восстановления хирургических больных после плановых операций. Новая концепция называется «быстрый путь в хирургии» - fast track surgery (FTS). Он предусматривает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на организм больного на всех этапах периоперационного периода. Это реализуется за счет рациональной предоперационной подготовки, использования малоинвазивных и высокотехнологичных хирургических методов, анестетиков короткого действия и мультимодальной анальгезии, ранней реабилитации в послеоперационном периоде.

В конечном итоге улучшаются результаты хирургического лечения, уменьшается количества осложнений, длительность госпитализации и, что немаловажно, повышается «качество» пребывания больного в стационаре и его «удовлетворенность» от встречи с врачами. Все это было подтверждено в ходе обсервационных наблюдений в специализированных центрах [1], а также рандомизированных исследований [3]. В середине 90-х годов XX века датский анестезиолог-реаниматолог профессор Henrik Kehlet провел системный анализ патофизиологических механизмов возникновения осложнений после плановых хирургических вмешательств. В результате была выработана многокомпонентная система мер, направленных на снижение стрессовой ре-

В помощь практическому врачу

была выработана многокомпонентная система мер, направленных на снижение стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию. Именно нивелирование последствий стресса стало краеугольным камнем этой концепции [3]. В пилотном исследовании Г. Кехлет (1997) доказал, что комбинация оптимального обезбоживания на основе перидуральной анестезии, ранней активизации больных и раннего энтерального питания уменьшает длительность восстановления и пребывания в стационаре после операций на ободочной кишке [1]. Рекомендации FTS распространяются на все этапы хирургического лечения.

Эффективность послеоперационного обезбоживания имеет важное значения для комфорта пациента и времени его пребывания в стационаре. По данным Национального центра статистики здравоохранения США, от острой послеоперационной боли ежегодно страдают более 4300000 американцев, 50% из них считают послеоперационное обезбоживание неадекватным. В 2010 г. в Германии проведено исследование качества послеоперационного обезбоживания при участии 25 клиник (n = 2252), результаты которого были опубликованы в журнале *Deutsches Arzteblatt International*. Исследователи пришли к выводу, что боль средней и высокой интенсивности в покое чувствовали 29,5% пациентов, а при активации - более 50%. При этом 55% от общего количества участников были недовольны качеством обезбоживания.

В ДНР и Российской Федерации такое исследование не проводилось. По сути современное послеоперационное обезбоживание - это индивидуальный подбор дозы для конкретного больного учитывая характер и тяжесть оперативного вмешательства, возраст больного его вес и т.д. Сейчас в ДНР оценка боли в послеоперационном периоде проводится в основном при помощи ВАШ. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) позволяет пациенту самому оценить выраженность болевого синдрома в баллах от 1 до 10, т е является довольно субъективной. В нашем исследовании мы решили использовать шкалу ESS, которая на наш взгляд имеет ряд преимуществ. Efficacy and Side effects Score (ESS) представляет собой

сумму баллов при оценке уровня сознания пациента, наличия послеоперационной тошноты и рвоты, данных ВАШ в покое и при движении тела, а также общего состояния пациента, т е включает в себя как на субъективные, так и объективные данные.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Внедрить в практику оценки эффективности послеоперационного обезбоживания шкалу ESS, а также сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода в зависимости от вида анестезии.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у 119 больных (средний возраст - 53,9 лет), среди них 90 женщин и 29 мужчин, которым в плановом порядке выполнялись следующие операции: трансабдоминальная гистерэктомия, влагалищная гистерэктомия, лапароскопическая гистерэктомия, герниопластика, аденомэктомия, лапароскопическое исследование проходимости маточных труб, лапароскопическое удаление кисты почки, лапароскопическое удаление кисты яичника, лапароскопическая холецистэктомия, тиреоидэктомия, нефрэктомия, радикальная нефрэктомия, лапароскопическая сальпингэктомия, адреналэктомия, удаление тампонады мочевого пузыря, ТУР простаты и мочевого пузыря, цистолитотомия. Средняя продолжительность операции 85 мин.

Пациенты в зависимости от вида анестезии были разделены на 2 группы:

- неингаляционная анестезия+ИВЛ (85 больных);
- СМА (34 больных).

В 1-й группе после стандартной премедикации Промедол 0,2-0,4 мг/кг + Диазепам 0,1 мг/кг индукция проводилась в/в болюсным введением Пропофола 2 мг/кг и рокурония 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось в/в инфузией Пропофола 6-8 мг/кг/час, в/в введением Фентанила 5 мкг/кг 1-я инъекция, затем 1,5 мкг/кг каждые 15 мин и введением Рокурония по необходимости.

Во 2-й группе премедикация включала Атропин 0,01-0,02 мг/кг, учитывая влияние местных анестетиков на ЧСС. Проводилась пункция субдурального пространства иглой 25 G ну уровне L1 - LII или LII - LIII и вводился Бупивакаин 20 мг.

Седация осуществлялась в/в введением Диазепама 0,1 -0,05 мг/кг/час и Кетамина 0,025 -0,5 мг/кг/час.

Оценка состояния пациентов проводилась по шкале ESS в конце 1-х суток после операции.

Таблица 1

## Шкала ESS

№ п/п	Уровень сознания пациента	Баллы
1	В полном сознании, адекватный контакт возможен	0
2	В сознании, но заторможен. Адекватный контакт с задержками	5
3	Неадекватен, эйфория, галлюцинации, моторное возбуждение	10
4	Полностью неконтактен	15
Постоперационная тошнота и рвота		
5	Отсутствие тошноты и/или рвоты	0
6	Тошнота	5
7	Тошнота и рвота	10
Послеоперационные боли в покое		
8	Отсутствие боли	0
9	Незначительные боли (ВАШ 1-3)	1-3
10	Боли средней интенсивности (ВАШ 4-6)	4-6
11	Боли высокой интенсивности (ВАШ 7-10)	7-10
Послеоперационные боли при движении тела		
12	Отсутствие боли	0
13	Незначительные боли (ВАШ 1-3)	1-3
14	Боли средней интенсивности (ВАШ 4-6)	4-6
15	Боли высокой интенсивности (ВАШ 7-10)	7-10
Общее состояние		
16	Удовлетворительное	0
17	Слабо выраженные клинические признаки в виде, например, общей слабости, небольшого кожного зуда, чувства беспокойства, нарушения четкости зрительного восприятия, небольших затруднений при мочеиспускании и так далее	5
18	Ярко выраженная клиническая симптоматика в виде выраженного головокружения, распространенного кожного зуда, крапивницы, задержки мочеиспускания, повышенного потоотделения и так далее	10
19	Острые циркуляторные нарушения (систолическое АД $\leq 80$ мм рт.ст., среднее АД $\leq 50$ мм рт.ст., ЧСС $\leq 40$ /мин или $> 129$ /мин)	15
20	Острые дыхательные нарушения (затрудненное дыхание/одышка, частота дыхания $\leq 8$ /мин или $> 29$ /мин, продолжительные паузы между вдохами, поверхностное дыхание)	15

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исходя из данных Таблицы 2, можно говорить, что предлагаемая нами для использования в практике шкала ESS имеет более выраженную, чем ВАШ чувствительность.

Об этом наиболее наглядно свидетельствуют данные вышеупомянутой таблицы: в группе пациентов, которым выполнена гистерэктомия под неингаляционной анестезией с ИВЛ разница между шкалой ESS

и ВАШ составляет 8,3 балла; влагилицная гистерэктомия – 8 баллов; лапароскопическая гистерэктомия – 8 баллов; лапароскопическое удаление кисты почки – 8 баллов; тиреоидэктомия – 8,5 баллов; нефрэктомия – 15 баллов. А у пациентов после лапароскопической проверки проходимости маточных труб и адреналэктомии, где по данным шкалы ВАШ 0 баллов, по данным шкалы ESS 5,0 и 2,0 балла соответственно, что диктует необходимость коррекции послеоперационного обезболивания.

Результаты исследования представлены

I группа (85 пациентов) Средний возраст 51, 6 лет Средняя длительность операции 87 мин			II группа (34 пациента) Средний возраст 59, 7 лет Средняя длительность операции 81 мин		
Гистерэктомия (39)	ВАШ Ср 2,8	ESS Ср 11,1	Гистерэктомия (11)	ВАШ Ср 1,0	ESS Ср 4,45
Герниопластика (4)	Ср 1,25	Ср 4,25	Герниопластика (2)	Ср 0	Ср 2,5
Аденомэктомия (2)	Ср 3,0	Ср 7,5	Аденомэктомия (1)	1,0	4,0
Влагалищная Гистерэктомия (1)	1,0	9,0	Влагалищная Гистерэктомия (5)	Ср 0	Ср 1,2
Лапароскопическая гистерэктомия (11)	Ср 1,5	Ср 9,5	Удаление тампонады м/п (1)	1,0	3,0
Лапароскопическая проходимость маточных труб (1)	0	5,0	ТУР простаты и мочевого пузыря (13)	Ср 0,2	Ср 1,4
Лапароскопическое удаление кисты почки (1)	1,0	9,0	Цистолитотомия (1)	0	1,0
Лапароскопическое удаление кисты яичника (11)	Ср 1,5	Ср 6,6			
Лапароскопическая холецистэктомия (3)	Ср 0,6	Ср 2,3			
Тиреоидэктомия (2)	Ср 1,5	Ср 10,0			
Радикальная нефрэктомия (2)	Ср 3,0	Ср 7,0			
Лапароскопическая сальпингэктомия (5)	Ср 0	Ср 1,0			
Адреналэктомия (1)	0	2,0			
Нефрэктомия (2)	3,0	18,0			

Кроме того, в группе I пациентов (неингаляционная анестезия с ИВЛ), которым выполнена гистерэктомия, разница количества баллов по ВАШ и ESS 8,3 балла; тогда как в группе II (СМА) – 3,45. В I группе пациентов после герниопластики – 3,0 балла, а в группе II – 2,5. После аденомэктомии – 4,0 и 3,0. А после влагалищной гистерэктомии – 8,0 и 1,2 балла соответственно. Это свидетельствует о преимуществе СМА перед неингаляционной анестезией с ИВЛ.

#### ВЫВОДЫ

1. Поскольку комфорт пациента после операции является одной из базовых задач FTS, использование шкалы ESS предпочтительнее.
2. Нужно отметить, что использование шкалы ESS по сравнению с ВАШ более трудоемко для среднего медперсонала, что диктует необходимость разработки соответствующего приложения для Android.
3. В наших исследованиях также

выявлено, что СМА в плане течения раннего послеоперационного периода предпочтительнее, чем неингаляционная анестезия с ИВЛ.

4. При этом большое значение имеет качество медикаментозного сна во время операции. Нами рекомендована следующая его методика: в/в введение Диазепама 0,05 – 0,1 мг/кг/час и Кетамина 0,25 – 0,5 мг/кг/час.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заболотских И. Б., Дурлештер В. М., Мусаева Т. С. Сравнительный анализ ВАШ и новой шкалы эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания для прогнозирования возникновения боли в течение раннего послеоперационного периода. Регионарная анестезия и лечение острой боли. Том 10, №1, 2016, С. 40-46.
2. Елтаева А. А., Конкаев А. К. Анализ результатов внедрения «Шкалы эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания». Medicine (Almaty), 2017, № 4, С. 51-54.
3. Конкаев А. К., Елтаева А. А. Оценка эффективности и безопасности послеоперационного обезболивания при использовании внутримышечного введения анальгетиков: пилотное клиническое проспективное исследование. Анестезиология и реаниматология. Том 61, №6, 2016, С. 407-411.
4. Карпов И. А., Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2004, №4, С. 47-60.
5. Овечкин А. М., Романова Т. А. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. Русский медицинский журнал. 2006, № 12, С. 865-871.

#### REFERENCES

1. Zabolotskih I. B., Durlshter V. M., Musaeva T. S. Sravnitel'nyj analiz VASH i novoj shkaly effektivnosti i bezopasnosti posleoperacionnogo obezbolivaniya dlya prognozirovaniya vzniknoveniya boli v techenie rannego posleoperacionnogo perioda. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. Tom 10, №1, 2016, S. 40-46. (in Russian)
2. Eltaeva A. A., Konkaev A. K. Analiz rezul'tatov vnedreniya «SHkaly effektivnosti i bezopasnosti posleoperacionnogo obezbolivaniya». Medicine (Almaty), 2017, № 4, S. 51-54. (in Russian)
3. Konkaev A. K., Eltaeva A. A. Ocenka effektivnosti i bezopasnosti posleoperacionnogo obezbolivaniya pri ispol'zovanii vnutrimyshechnogo vvedeniya anal'getikov: pilotnoe klinicheskoe prospektivnoe issledovanie. Anesteziologiya i reanimatologiya. Tom 61, №6, 2016, S. 407-411. (in Russian)
4. Karpov I. A., Ovechkin A. M. Posleoperacionnoe obezbolivanie v abdominal'noj hirurgii: bol' v abdominal'noj hirurgii, epidemiologiya i klinicheskoe znachenie. Novosti anesteziologii i reanimatologii. 2004, №4, S. 47-60. (in Russian)
5. Ovechkin A. M., Romanova T. A. Posleoperacionnoe obezbolivanie: optimizaciya podhodov s točki zreniya dokazatel'noj mediciny. Russkij medicinskij zhurnal. 2006, № 12, S. 865-871. (in Russian)

## Сведения об авторах:

Герастовский Александр Владимирович  
- ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО,  
ассистент кафедры анестезиологии,  
реаниматологии и неонатологии, врач-  
анестезиолог Университетской клиники  
Донецкого Национального медицинского  
университета

- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.  
- E-mail - gerastovskiy.alex@bk.ru  
- Телефон (для связи): +7-949-301-29-22

Коваленко Валерий Леонидович  
- ДонНМУ, УНЛК «Университетская  
клиника», отделение хирургии, врач-  
анестезиолог

- Адрес: г. Донецк, Независимости, 29/6  
- E-mail: kovalenkojim@gmail.com  
- Телефон: +7-949-326-43-09

Коваленко Андрей Валерьевич  
- ДонНМУ, УНЛК «Университетская  
клиника», отделение хирургии, врач-  
анестезиолог

- Адрес: г. Донецк, б. Франко, 46/54  
- E-mail: kovalenkojim@gmail.com  
- Телефон: +7-949-463-38-52

УДК 616.514-036.12+616-022.7:579.872

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.96.37.003

**ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА, АССОЦИИРОВАННАЯ С E. ENTEROCOLITICA***Домашенко О.Н., Гридасов В.А.**ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» г. Донецк*

**Резюме.** Под наблюдением находились 6 больных хронической крапивницей неуточненной этиологии в возрасте 17–38 лет. Крапивница у обследованных наблюдалась от 0,5 до 4-х лет с разной частотой рецидивов. У всех больных до появления заболевания в различные сроки (2–10 недель) отмечалась диарея, у 4-х с субфебрильной непродолжительной лихорадкой. Все пациенты жаловались на умеренные артралгии. Лабораторно исключены аутоиммунные, бактериальные и вирусные заболевания. Диагноз иерсиниоза был подтвержден у 5 больных выявлением специфических антител класса IgM сероваров O:3, O:4, O:6; дополнительно у 3-х – антителами класса IgG сероваров O:3, O:4, O:9 и у 4-х – антителами класса IgG в реакции Westernblot. Лечение включало антибактериальные препараты и глюкокортикостероиды.

**Ключевые слова:** хроническая крапивница, иерсиниоз.

**CHRONIC URTICARIA ASSOCIATED WITH E. ENTEROCOLITICA***Domashenko O.N., Gridasov V.A.**State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after M.Gorky», Donetsk*

**Summary.** 6 persons at the age of 17-38 years with unspecified chronic urticaria were observed. Urticaria with various recurrence rate was manifested at the persons had been observed from 0,5 to 4 years. Before illness occurred, all patients noted diarrhea (2-10 weeks) within different periods whereas 4 patients had subfebrile short-term fever. All patients suffered from moderate arthralgia. Based on laboratory testing results the auto-immune, bacterial and viral diseases were excluded. Diagnosed yersiniosis was confirmed at 5 patients by way of testing the specific IgM antibodies of serovars O:3, O:4, O:6, and, additionally, 3 patients had IgG antibodies of serovars O:3, O:4, O:9 whereas 4 patients had IgG antibodies in Westernblot reaction. Treatment included antibacterial medications and glucocorticosteroids.

**Keywords:** chronic urticaria, yersiniosis.

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Крапивница – аллергический дерматит, характеризующийся появлением зудящей уртикарной сыпи, нередко приобретающей обширные, сливающиеся формы. Различают острое течение заболевания, длящееся до 6 недель, и хроническую форму [1,2]. У 50 % больных хронической крапивницей (ХК) возникает отек Квинке [3,4]. ХК в 2 раза чаще наблюдается у женщин среднего возраста, что обусловлено наличием дисгормональных нарушений [5,6]. Среди многочисленных этиологических факторов хронической крапивницы (аллергические,

аутоиммунные, физические, гормональные, аутовоспалительные, онкологические, инфекционные, пищевая и лекарственная непереносимость) достаточно часто наблюдается неуточненная ХК, так называемая идиопатическая крапивница, на долю которой приходится от 40 до 90 % случаев [1]. В соответствии с полиэтиологичностью ХК наблюдаются различные патогенетические механизмы развития заболевания. При реакции немедленного типа и иммунокомплексном механизме развития крапивницы происходит активация тучных клеток, факторов коагуляции, стимулирующих

проницаемость эндотелия. Тучные клетки высвобождают биологически активные белки и ферменты. При аутоиммунной крапивнице имеет значение связывание аутоантител (анти-IgE и анти-FcεR1α) с IgE или с рецепторами IgE на тучных клетках, что приводит к их разрушению и выделению гистамин-ассоциированных факторов, играющих роль в увеличении проницаемости сосудистой стенки. Одной из причин повышенной активации тучных клеток у больных ХК является инфекционная и воспалительная патология органов пищеварительного тракта (*Helicobacter pylori*, паразитарная инвазия, гастрит, колит, холецистит, дисбактериоз кишечника, ферментопатии). Описаны бактериальные очаги хронической инфекции, являющиеся триггером возникновения ХК: тонзиллит, отит, синусит, инфекция зубов, мочеполового тракта [1,7-8]. Иерсиниоз – кишечная инфекция, обусловленная *Yersinia Enterocolitica*, с исходом в затяжное и хроническое течение у 10–55 % больных, вследствие чего у 9–25 % из них формируются системные и аутоиммунные заболевания (артрит, синовит, синдром Рейтера, пиелонефрит, тиреоидит, гепатит и др.) [9]. Наличие специфических гранул обуславливает формирование вторичных очагов воспаления и иммунопатологические реакции (стимуляция ГЧЗТ, повреждения сенсibilизированных тканей Т-лимфоцитами и аутоантителами, фиксированными иммунными комплексами), что приводит к возникновению рецидивов заболевания, вторично-очаговых форм, затяжного и хронического течения [10]. В патогенезе иерсиниоза уделяется внимание аллергии. Развитие реактивной гиперчувствительности связано с синтезом IgE, их фиксацией на поверхности базофилов, дегрануляцией гладкомышечных клеток с последующим высвобождением активных веществ [10-11]. Доказано повреждающее действие иммунных комплексов (ИК) у больных иерсиниозом [10-12]. Одним из важных клинических симптомов в остром периоде, а также нередко при затяжной и хронической формах иерсиниоза является экзантема, типичными элементами которой считаются пятнисто-папулезные, реже – мелкоочечные. Редкими вариантами сыпи бывают

розеолезная, геморрагическая, узловатая, везикулезно-папулезная, по типу эритемы (кольцевидная, пятнистая, экссудативная) [9]. Иерсиниоз отличается разнообразием клинических форм [13]. Лабораторное подтверждение диагноза нередко затруднено в связи со сложностью бактериологического анализа, а серологические методы (РНГА, ИФА) не позволяют выявить распространенные серовары возбудителя O:4, O:6 и др. В литературе отсутствует описание крапивницы при иерсиниозе.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение роли иерсиний в этиологии хронической крапивницы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 6 больных ХК неуточненной этиологии (3 женщины, 3 мужчин) в возрасте 17–38 лет. Пациенты мужского пола были лицами молодого возраста (17-20 лет), студентами. Больных комплексно обследовали: проведены клинический анализ крови и мочи, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, ФГДС с уреазным тестом на *Helicobacter pylori*, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, копрограмма, бактериологическое исследование мазков из ротоглотки, мочи, кала на условно-патогенную и патогенную флору, микроскопия кала на простейшие, IgE, внутрикожные тесты с аллергенами, антинуклеарные антитела, волчаночный коагулянт, белковые фракции, ревмофактор, АСЛО, СРБ, anti-CCP IgG, ТТГ, HBsAg, AT-NCV, CMV, EBV, HHV-6. Всем пациентам исследованы IgM и IgG к *Yersinia Enterocolitica* в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), у 3-х – IgG в Westernblot.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крапивница у обследованных наблюдалась от 0,5 до 4-х лет, проявляясь типичными симптомами с разной частотой рецидивов. Фоновыми заболеваниями у наблюдаемых были миома матки (1), хронический гастродуоденит (2), хронический бескаменный холецистит (1). У всех больных до появления крапивницы в различные сроки (2–10 недель) отмечалась диарея, у 4-х с субфебрильной непродолжительной лихорадкой, у 3-х неустойчивый стул сохранялся длительно, весь период заболева-

заболевания. У юноши 17 лет дискомфорт в животе периодически сочетался с выраженными абдоминальными болями в околопупочной области, имитирующими «острый живот», однако УЗИ и СКТ брюшной полости не выявили мезаденит и другие очаги воспаления. Все пациенты жаловались на умеренные артралгии, боль локализовалась преимущественно в крупных суставах, однако у 2-х женщин в процесс вовлекались суставы кистей. В некоторых случаях больные пытались объяснить рецидивы уртикарной сыпи провоцирующими факторами – нарушением диеты, инсоляцией, переутомлением, стрессом. У 1-го пациента одновременно с появлением экзантемы возникал отек Квинке. Все больные получали без должного эффекта терапию у аллерголога, дерматолога, гастроэнтеролога. Помимо десенсибилизирующих препаратов 4 пациентам непродолжительными курсами назначались глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон). Поводом для консультации инфекциониста были субфебрилитет и рецидивирующие абдоминальные симптомы. При осмотре у всех больных выявлены обложенный налетом язык, увеличение печени, урчащая, чувствительная при пальпации слепая кишка, у 3-х гиперемия слизистой ротоглотки, у 2-х – инъецированность склер и конъюнктив. У 2-х пациентов наблюдалась периферическая лимфаденопатия с вовлечением углочелюстных, шейных и подмышечных лимфоузлов, увеличенных до 1,0–1,5 см. В анализе крови у 3 пациентов обнаружен лимфоцитоз, у 2-х – незначительная билирубинемия (общий билирубин – 22,1–24,6 мкмоль/л за счет непрямой фракции), у 1-го периодически отмечалась гиперферментемия. Лабораторно исключены аутоиммунные, бактериальные и вирусные факторы как причина ХК. Диагноз иерсиниоза был подтвержден у 5 больных выявлением специфических антител класса IgM сероваров O:3, O:4, O:6; дополнительно у 3-х – антителами класса IgG сероваров O:3, O:4, O:9 и у 4-х – антителами класса IgG в реакции Westernblot. Присутствие специфических IgM при хроническом течении иерсиниоза на фоне обострения заболевания нередко является подтверждающим

тестом. Все наблюдаемые пациенты получали комплексное лечение: антибиотики, антигистаминные препараты, пробиотики, сульфасалазин. Данная стартовая терапия не была радикальной у 4 (80 %) больных, хотя выраженность и частота рецидивов ХК значительно регрессировали, включая отек Квинке, проявляясь лишь единичными уртикарными элементами. В связи с этим пациентам был назначен медрол в дозе 12–16 мг/сутки. Индивидуальный подход к длительности гормонотерапии и другим препаратам патогенетической и этиотропной терапии на фоне гипоаллергической диеты позволил купировать проявления ХК в течение 2–4 месяцев. Наблюдение за больными в течение 6–12 месяцев не выявило рецидивы заболевания.

#### ВЫВОДЫ

Иерсиниоз можно отнести к бактериозу, при котором патогенетические звенья объясняют не только частоту типичной сыпи, наблюдаемой при различных клинических формах заболевания, но и крапивницу, приобретающую так же, как и сама болезнь, хроническое течение. При выявлении инфекционистом анамнестических и клинических симптомов иерсиниоза у пациентов с ХК необходимо рекомендовать современное лабораторное обследование (Westernblot, РНИФ, ПЦР), подтверждающее диагноз, а в комплексное лечение сочетать антибактериальные препараты с глюкокортикостероидами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колхир П. В. Крапивница и ангиоотек. Практическая медицина. М, 2012. 364 с.
2. Powell R. J., Du Toit G. L., Siddique N., Leech S. C., Dixon T. A., et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin. Exp. Allergy. 2007; 37: 631–645. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x.
3. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A., Grattan C. E. H., Lawloret F., et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2 LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy. 2009; 64: 1715–

1721. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02177.x.
4. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Хроническая крапивница: препарат выбора. ПМЖ. 2016; 10: С. 618–622.
  5. Kozel M., Sabroe R. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options. *Drug.* 2004; 64: 2516–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003.
  6. Greaves M.W. Chronic urticarial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 664–672. DOI:https://doi.org/10.1067/mai.2000.105706
  7. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter G. Canonica, Church M. K., et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticarial. *Allergy.* 2006; 61: 321–331 doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x..
  8. Wedi B., Kapp A. Urticaria and angioedema. *Allergy: Practical Diagnosis and Management* / ed. by M. Mahmoudi. New York: McGraw Hill; 2008: 84–94.
  9. Calado G., Loureiro G., Machado D., Tavares B., Ribeiro C., et al. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria tonsillitis and urticarial. *Allergol. Immunopathol.* 2012; 40(6): 341-345. doi: 10.1016/j.aller.2011.06.008.
  10. Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема. *Терапевтический архив.* 2010; 82(3): С. 71–77.
  11. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., Андреев И. В., Шепелева Г. К., Попова Т. И. О формировании иммунопатологии у больных иерсиниозом. *Терапевтический архив.* 2005; 11: С. 7 – 10.
  12. Домашенко О. М. Генералізовані форми єрсиніозу і псевдотуберкульозу: клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості, оптимізація лікування: автореф. дис. ... доктора. мед. наук. Київ; 2009. 36 с.
  13. Сидельникова С. М., Ющенко Г. В., Асеева Э. М. Иерсиниозы как терапевтическая проблема. *Терапевтический архив.* 2000; 11: С. 27-30.
  14. Иерсинии и иерсиниозы / под редакцией проф. Г.Я. Ценовой. СПб.; 2006. 168 с.
  - [Urticaria and angioedema]. *Prakticheskaya medicina.* M, 2012. 364 (in Russian).
  2. Powell R. J., Du Toit G. L., Siddique N., Leech S. C., Dixon T. A., et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37: 631–645. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02678.x.
  3. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A., Grattan C. E. H., Lawloret F., et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias—EAACI/GA2 LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy.* 2009; 64: 1715–1721. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02177.x.
  4. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Хроническая крапивница: препарат выбора. ПМЖ. 2016; 10: 618–622.
  5. Kozel M., Sabroe R. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options. *Drug.* 2004; 64: 2516–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003.
  6. Greaves M.W. Chronic urticarial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 664–672. DOI:https://doi.org/10.1067/mai.2000.105706
  7. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter G. Canonica, Church M. K., et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticarial. *Allergy.* 2006; 61: 321–331 doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x..
  8. Wedi B., Kapp A. Urticaria and angioedema. *Allergy: Practical Diagnosis and Management* / ed. by M. Mahmoudi. New York: McGraw Hill; 2008: 84–94.
  9. Calado G., Loureiro G., Machado D., Tavares B., Ribeiro C., et al. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria tonsillitis and urticarial. *Allergol. Immunopathol.* 2012; 40(6): 341-345. doi: 10.1016/j.aller.2011.06.008.
  10. Calado G., Loureiro G., Machado D., Tavares B., Ribeiro C., et al. Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria tonsillitis and urticarial. *Allergol. Immunopathol.* 2012; 40(6): 341-345.
  11. Shestakova I. V., uN. D., Andreev I. V., Shepeleva G. K., Popova T. I. O formirovanii immunopatologii u bol'nyh iersiniozom [On the formation of immunopathology in patients with yersiniosis]. *Terapevticheskij arhiv.* 2005; 11: 7–10 (in Russian).
  12. Domashenko O. M. Generalizovani formi ersiniozu i psevdotuberkul'ozu:

## REFERENCES

1. Kolhir P. V. Krapivnica i angiootek

kliniko-patogenetichni ta epidemiologichni osoblivosti, optimizaciya likuvannya: avtoref. dis. ... doktora. med. nauk [Generalized forms of yersiniosis and pseudotuberculosis: clinical, pathogenetic and epidemiological features, treatment optimization: cand. med. sci. diss. abs.]. Kiiv; 2009. 36 (in Ukraine).

13. Sidel'nikova S. M., Yushchenko G. V., Aseeva E. M. Iersiniozy kak terapevticheskaya problema [Iersinioses as a therapeutic problem]. Terapevticheskij arhiv. 2000; 11: 27-30 (in Russian).

14. Iersinii i iersiniozy [Iyersiniya and yersiniosis] / pod redakciej prof. G. Ya. Cenevoj. SPb.; 2006. 168 (in Russian).

Сведения об авторах:

Домашенко Ольга Николаевна  
- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,  
заведующая кафедрой инфекционных болезней,  
- доктор медицинских наук, профессор  
- E-mail: o-domashenko@mail.ru  
- Телефон:+7-949-346-38-83

Гридасов Виталий Андреевич  
- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,  
ассистент кафедры инфекционных болезней,  
- E-mail: gridasov\_doc@mail.ru

УДК 616.89

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.93.64.004

## СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ УЧАСТНИКОВ ВОЕННО-БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

Баксанова Д.Р., Обедин А.Н., Карпов С.М.

СтГМУ, Ставрополь, РФ.

**Резюме.** В статье проводится оценка состояния психического здоровья 15 военнослужащих Министерства обороны РФ в возрасте от 20 до 52 лет, принимавших участие в военно-боевых действиях

**Ключевые слова:** психическое здоровье, психическая травма, продолжительность пребывания в боевой обстановке, интенсивность боевого опыта, боевой стресс, посттравматические стрессовые расстройства.

## THE STATE OF MENTAL HEALTH OF PARTICIPANTS IN MILITARY OPERATIONS

D.R.Baksanova, A.N. Obedin, S.M. Karpov

StSMU, Stavropol, RF.

**Summary.** The article assesses the state of mental health of 15 servicemen of the Ministry of Defense of the Russian Federation aged 20 to 52 years who took part in military combat operations.

**Keywords:** *psychic health, psychic injury, longevity of stay in combatant situation, intensity of combatant experience, combatant stress, posttraumatic stress dysfunctions*

Значимость изучения проблем влияния на человека экстремальных факторов боевой психической травмы, а также сложностей адаптации человека, возникающих после его пребывания в условиях психотравмирующей ситуации очень высока. Вместе с тем до сих пор остаются недостаточно изученными особенности состояния психического здоровья участников военных действий.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния боевого стресса на состояние психического здоровья участников военных действий.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовались следующие методики: Миссисипский опросник для выявления боевых посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР), шкала оценки интенсивности боевого опыта, методика Спилбергера.

Нами было обследовано 15 респондентов, военнослужащих Министерства обороны РФ в возрасте от 20 до 52 лет, принимавших участие в военно-боевых действиях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Военно-боевые действия имеют множе-

ство стрессогенных факторов. Постоянная угроза жизни вследствие отсутствия районов спокойного тыла, необходимость выжить в жестокой обстановке, неоднородное освещение происходящих событий, непопулярность силового решения вопроса среди большей части населения страны, истощение компенсаторных ресурсов в результате боевой деятельности в экстремальных климатических условиях, постоянное недоедание, нарушения сна оказывали неблагоприятное воздействие на психику военнослужащих.

По продолжительности нахождения в районе боевых действий исследуемый контингент распределился следующим образом: 5 дней – 1 человек (6,6%), 1 месяц – 2 человека (13,4%), 1,5 месяца – 7 человек (46,6%), 2 месяца – 3 человека (20%), 6 месяцев – 2 человека (13,4%).

В результате анкетирования (Миссисипский опросник для выявления ПТСР) высокие баллы, свидетельствующие о наличии ПТСР, показали 7 человек (46,6%). У 5 (33,4%) человек полученные баллы, свидетель-

ствуют о нарушении адаптации. У 3 (20%) человек – хороший уровень адаптации.

По роду выполняемых задач: участвовали в интенсивных боевых действиях – 8 (53,3%) человек, несли службу на блок-постах – 7 (46,7%) человек.

Исследование по методике Спилбергера показало, что высокий уровень тревоги характерен для 11 (73,3%) человек.

В процессе беседы с военнослужащими, ранее участвовавшими в специальной военной операции, был проведен анализ, который показал, что одно из самых частых постстрессовых проявлений – высокий уровень мышечного напряжения и связанные с ним болезненные проявления: колики, спазмы, головные боли.

Многие из них во время разговора упоминали о том, что у них часто повторяются тревожные сновидения, они стали более раздражительными, агрессивными.

Специфическими клиническими проявлениями психогенных расстройств у бывших участников военных действий являются состояние хронической тревоги, нарушения сна, высокий уровень мышечного напряжения, непрошенные воспоминания, повышенная раздражительность или вспышки агрессии, склонность к алкоголизации.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лица, участвовавшие в военных действиях, нуждаются в активной психотерапевтической помощи, даже если они не предъявляют жалоб на свое состояние так как ситуация боевого стресса отрицательно влияет на состояние психического здоровья (состояния) у участников военно-боевых действий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Терехова Т.А., Фонталова Н.С. Влияние боевого стресса на состояние психического здоровья участников военных действий. Психология в экономике и управлении. 2014 - №1 – С. 71-75.
2. Белинский А.В., Лямин М.В. Медико-психологическая реабилитация участников боевых действий в многопрофильном госпитале // Военно-медицинский журнал. 2000.- № 1. - С. 62-65.
3. Доровских И.В. Посттравматические

стрессовые расстройства у военнослужащих, получивших тяжёлые ранения в военном конфликте // Медицина катастроф. 1997.- № 1. - С. 48-52.

#### REFERENCES

1. Terekhova T.A., Fontalova N.S. Vliyanie boevogo stressa na sostoyanie psikhicheskogo zdorov'ya uchastnikov voennykh deistvii // Psikhologiya v ekonomike i upravlenii. [The impact of combat stress on the mental health of participants in military operations // Psychology in Economics and Management] 2014 - №1 – S. 71-75. (in Russian)
2. Belinskii A.B., Lyamin M.V. Mediko-psikhologicheskaya reabilitatsiya uchastnikov boevykh deistvii v mnogoprofil'nom gospitale // Voenno-meditsinskii zhurnal. [Medical and psychological rehabilitation of combatants in a multidisciplinary hospital // Military Medical Journal] 2000.- № 1. - S. 62-65. (in Russian)
3. Dorovskikh I.V. Posttravmaticheskie stressovye rasstroistva u voennosluzhashchikh, poluchivshikh tyazhelye raneniya v voennom konflikte // Med. katastrof. [Post-traumatic stress disorders in servicemen who were seriously injured in a military conflict // Medicine of catastrophes.] 1997.- № 1. - S. 48-52. (in Russian)

## Сведения об авторах:

Баксанова Диана Разиуановна  
- Ставропольский государственный  
медицинский университет, студент  
лечебного факультета;  
- E-mail – diana5925@mail.ru,  
- Телефон (для связи): +79889218730

Обедин Александр Николаевич  
- Ставропольский государственный  
медицинский университет;  
– д.м.н., профессор  
- E-mail - volander@mail.ru,  
- Телефон: +79034169771

Карпов Сергей Михайлович  
- Ставропольский государственный  
медицинский университет, студент  
лечебного факультета;  
- д.м.н., профессор;  
- E-mail: karpov25@rambler.ru,  
- Телефон: +79054101523

УДК 616-08-039.76-089.5-037

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.10.97.005

## АНАЛЬГОСЕДАЦИЯ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ – БАЛАНС МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ

Колесников А.Н., Гридасова Е.И., Сорочинская Е.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования  
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

**Резюме.** В статье освещены проблемы обезбоживания и седации больных в критических состояниях, представлены организационные вопросы оптимизации анальгоседации больных в отделении интенсивной терапии, описаны различные фармакологические эффекты современных седативных и анальгетических препаратов. Рассмотрены токсические эффекты и осложнения, которые могут развиваться у больных при их использовании и методы их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** критические состояния, анальгоседация, побочные эффекты

## ANALGOSEDATION IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS – A BALANCE BETWEEN EFFICACY AND SAFETY

Kolesnikov A.N., Gridasova E.I., Sorochinskaya E.V.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical  
University named after M. Gorky» DNR, Donetsk

**Resume.** The article highlights the issues of anesthesia and sedation of patients in critical conditions, presents organizational issues of optimizing analgesic sedation of patients in the intensive care unit, describes various pharmacological effects of modern sedative and analgesic drugs. The toxic effects and complications that can develop in patients with their use and methods of their prevention and treatment are considered.

**Keywords:** critical conditions, analgesic therapy, side effects

Три наиболее важные составляющие комплексного лечения пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) в национальных и международных руководствах часто называют программой PAD (pain - боль, agitation/sedation - возбуждение/седация и delirium - делирий). Эти пункты лечения имеют первостепенное значение для пациентов по нескольким причинам. Большинство больных, находящихся в ОИТ, испытывают боль, которая является колоссальным стрессовым фактором, что не только усугубляет полиорганные нарушения, но и провоцирует развитие возбуждения. Таким образом, обезбоживание является первоочередной задачей для минимизации седации. Седация используется для снижения скорости церебрального метаболизма и

внутричерепного давления, купирования возбуждения и судорожного синдрома, адаптации к респираторам и т.д. [1,2,3].

У значительной части больных, находящихся в ОИТ, развивается делирий – дисфункция головного мозга, связанная с когнитивными нарушениями. Патопатология делирия объясняется нейровоспалением, аберрантной реакцией на стресс, дисбалансом нейротрансмиттеров и изменениями нейронной сети. Развитию делирия у пациентов в ОИТ могут способствовать значительная тяжесть заболевания или травмы, сопутствующая патология (деменция, артериальная гипертензия, алкоголизм), колебания уровня седации и неадекватное обезбоживание. Делирию уделяют мало внимания в ОИТ, так как он редко являет-

основной причиной госпитализации, часто считается ятрогенным из-за приема лекарств, нередко объясняется как «психоз в отделении интенсивной терапии» и не связывается с неблагоприятным исходом пациентов. Несмотря на рекомендации, предполагающие ежедневное наблюдение пациентов ОИТ на предмет делирия, только небольшая часть intensivистов сообщает об объективном наблюдении за этим состоянием. В результате, делирий, особенно гипоактивный подтип, остается нераспознанным более чем у двух третей пациентов. По литературным данным, у 70% хирургических и травматологических больных присутствует делирий различной степени выраженности. Значительно чаще, до 70% пациентов, развивается гипоактивный делирий, намного реже, до 18% больных, гиперактивный. Делирий, особенно его гипоактивный тип, по литературным данным, связан с почти трехкратным повышением риска смерти на ранних этапах критического состояния, более длительным пребыванием в ОИТ, долгосрочными когнитивными нарушениями и повышением стоимости лечения пациентов [1,4,5,6,7,8,9].

За последние десятилетия тактика седации в ОИТ динамично менялась. В 80-е годы широко использовалась глубокая седация, задачей которой являлась адаптация пациентов к аппаратам и их полная неподвижность. В 90-е годы парадигма изменилась: сознание должно отсутствовать, а аппарат должен адаптироваться к пациентам, что привело к использованию глубокой седации и отказу от нейромышечных блокаторов. Начиная с начала двадцатого века использовался протокол с ежедневным прерыванием седации, что, по мнению ряда авторов (Kress et al.), сокращало время пребывания в коме, продолжительность ИВЛ, время нахождения в ОИТ и также повышало годовую выживаемость. Хотя другие испытания не подтвердили эти результаты. Основные аргументы против прерывания ежедневной седации - это возбуждение, боль и самоудаление эндотрахеальной трубки или катетеров, повышение нагрузки на медперсонал [10,11,12].

Дальнейший переход к режиму легкой или неседативной терапии включал адек-

ватную анальгезию, чтобы гарантировать комфорт пациента, активное взаимодействие с окружающей средой и семьей, а также раннюю мобилизацию и контроль делирия. Глубокая седация должна быть ограничена строгими показаниями - механическая вентиляция легких у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, эпилептический статус, внутричерепная гипертензия, целевое поддержание температуры. Учитывая, что, по результатам множества исследований, глубокая седация, если она не показана, связана с увеличением продолжительности ИВЛ и пребывания в ОИТ, а также с повышенной смертностью, рекомендуется избегать ненужной чрезмерной седации и как можно скорее переходить к легкой седации. [10,33].

В современной литературе часто используется термин «процедурная седация и анальгезия, ПСА», так как термины «умеренная седация / анальгезия», «седация с сохраненным сознанием», «сознательная седация», ряд авторов, считает не совсем корректными [13].

Процедурная седация – метод введения седативных, диссоциативных и, в ряде случаев, анальгетических средств короткого действия, для устранения тревоги, обеспечения комфорта, минимального снижения сознания и сохранения витальных функций пациента при проведении диагностических и лечебных процедур под пристальным мониторингом контролем для предотвращения возможных нежелательных событий [14,15,16].

Этот метод отличается от общей анестезии, подразумевающей полное отсутствие сознания и от моноанальгезии, которая купирует болевой синдром без значимого угнетения сознания. Уровни процедурной седации представлены в табл.1.

Таким образом, значительного улучшения результатов лечения пациентов можно достичь путем внедрения эффективных стратегий по оптимизации обезболивания, снижению воздействия седативных средств, а также профилактики и лечения делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии. Примером организационного подхода по улучшению клинических исходов у больных ОИТ является концеп-

Таблица 1

Уровни процедурной седации  
(Yosuke Homma et al, 2020)

Функция	Уровень седации			
	Минимальный	Умеренный	Глубокий	Общая анестезия
Ответная реакция	Нормальный ответ на словесную стимуляцию	Целенаправленный ответ на словесную или тактильную стимуляцию	Целенаправленная реакция на повторную или болезненную стимуляцию	Невозможно пробудить даже при болевом раздражении
Дыхание	Не изменено	Никакой протекции не требуется	Может потребоваться поддержание	Часто требуется поддержание
Самопроизвольная вентиляция	Не изменена	Адекватна	Может быть неадекватной	Часто неадекватна
Сердечно-сосудистая система	Не изменена	Обычно поддерживается	Обычно поддерживается	Может быть нарушена
Примеры показаний для процедурной седации	Люмбальная пункция, уход за ранами, ФГДС	Колоноскопия, бронхоскопия, лечение ран у детей, вправление переломов или вывихов	Кардиоверсия	Открытая операция

концепция помощи ABCDEF - R, включающая:

A - (Assess, prevent and manage pain) – оценка, предотвращение и устранение боли;

B - (Both spontaneous awakening and breathing trials)- спонтанное пробуждение и дыхательные пробы;

C - (Choice of Analgesia and Sedation) - выбор обезболивающего и седативного средства;

D - (Delirium assess, prevent, and manage) - оценка, предотвращение и устранение делирия;

E - (Early Mobility and Exercise) - ранняя мобильность и физические упражнения;

F - (Family engagement/empowerment) which aims to improve the management of pain, sedation, and delirium) - участие/расширение влияния семьи, которое направлено на улучшение управления болью, седацией и делирием.

R- (respiratory-drive-control) - контроль за дыханием. Этот пункт был предложен недавно. [10,32,33].

Дозирование седативных препаратов у

пациентов в тяжелом состоянии является очень сложным и недостаточно изученным вопросом. Часто врачи не учитывают развитие толерантности (которое может происходить как с бензодиазепинами, так и опиоидами) или изменение кинетических профилей у отдельного пациента с течением времени (т. е. из-за изменений объема распределения, связывания с белками или клиренса). В настоящее время, огромное внимание уделяется экспериментальному и клиническому моделированию эффективной концентрации препаратов в плазме, что дает более глубокое представление о клиническом эффекте этих препаратов.

В настоящее время лучше изучены фармакологические эффекты мидазолама и пропофола. Концентрации, объемы распределения и период полувыведения большинства седативных и наркотических препаратов (лоразепам, фентанил, морфин) могут оказаться значительно больше и дольше при длительном непрерывном применении тяжелобольным пациентам и могут резко отличаться от их первоначальных характеристик. Следует подчеркнуть, что

мидазолам, и морфин содержат активные метаболиты, которые могут накапливаться у пациентов в критическом состоянии, получающих длительные инфузии. Эти метаболиты значительно усиливают седативный эффект основного соединения. Другие препараты с седативным эффектом, принимаемые одновременно с любым из этих агентов (например, психотропные, анальгетики, антигистаминные и т. д.), также могут способствовать пролонгации седативного эффекта этих препаратов [17,18].

Руководства «по лечению боли, возбуждения, бреда, и нарушения сна» рекомендуют использовать пропофол или дексмететомидин вместо бензодиазепинов для седации у взрослых в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ. Пропофол является агонистом рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), связываясь с  $\beta$ -субъединицей постсинаптического рецептора ГАМК-А, он вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и ингибирует деполяризацию нейронов. Дексмететомидин является высокоселективным антагонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, вызывающим дозозависимый седативный эффект без угнетения дыхания и умеренными гемодинамическими эффектами, может способствовать засыпанию более физиологическими путями по сравнению с ГАМК-ергическими седативными средствами (например, бензодиазепинами, пропофолом) в стадии медленного сна [10].

Несмотря на то, что бензодиазепины ассоциируются как «препарат выбора» для лечения делирия у больных в критических состояниях, доказано, что они (мидазолам, лоразепам) независимо связаны с развитием делирия у больных с травмой. Исследования, проведенные на данных CINAH, MEDLINE, Кокрановских базах данных и данных литературы Американского колледжа реаниматологии по руководству по лечению боли, возбуждения, делирия с 1996 по 2013 год, показывают, что использование режима седации на основе дексмететомидина или пропофола вместо режима седации на основе бензодиазепина у взрослых в критическом состоянии может сократить продолжительность пребывания в ОИТ и продолжительность искусственной венти-

ляции легких [8,18, 19].

Тиопентал часто используют в качестве седативных средств при ПСА в азиатских странах (например, Японии), реже в Северной Америке и Европе. Препарат обладает некоторыми преимуществами в отношении ПСА, такими как быстрое начало и прекращение действия при применении в виде разовой дозы. Однако, Тиопентал иногда вызывает угнетение дыхания и кровообращения, а повторное введение часто вызывает задержку восстановления после седации [16].

Широко используемым препаратом для интра- и послеоперационной седации больных является пропофол, обладающий множеством преимуществ – короткая, до 15 минут, продолжительность действия, седативный, анксиолитический, антиоксидантный, противосудорожный, противовоспалительный, нейропротекторный (снижение ВЧД) эффекты. Однако, у ряда больных развивается крайне опасное осложнение, описанное как «Синдром инфузии пропофола» (Propofol Infusion Syndrome, PRIS). Патогенез PRIS включает усиленный липолиз, нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот, блокирование бета-адренорецепторов и кальциевых каналов сердца. PRIS чаще развивается в результате продолжительной инфузии пропофола в высокой дозе и проявляется развитием сердечной недостаточности, рабдомиолиза, гиперкалиемии, острого повреждения почек, повышения активности печеночных ферментов и метаболического ацидоза с анионной дырой. Лечение включает немедленное прекращение инфузии пропофола, кардиореспираторную поддержку, гемофильтрацию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию в резистентных случаях. Учитывая высокую летальность (18-100%), рекомендуемая длительность введения пропофола не более 48 часов, а доза не выше 4 мг/кг/час или 67 мкг/кг/мин. Принимая во внимание, что применение липидной эмульсии пропофола должно осуществляться с большой осторожностью при всех нарушениях липидного обмена, особое внимание этому нужно уделять при высоком риске развития синдрома жировой эмболии у больных со скелетной трав-

мой в раннем посттравматическом периоде [20,21].

Противоречивыми являются сведения о связи опиатов (фентанил, морфин, меперидин) и пропофола с развитием делирия у хирургических больных в ОИТ. Механизм развития медикаментозно вызываемого бреда не известен, предполагается что бензодиазепины и пропофол имеют высокое сродство к гамма-аминомасляной кислоте (GABA-рецепторы) в ЦНС, что приводит к изменениям уровня нейротрансмиттеров и развитию делирия. С целью профилактики и лечения делирия рекомендуется применение дексмететомидина, и, что, важно - нормализация «циркадных циклов».

Несмотря на большое количество исследований, касающихся анальгоседации в ОИТ, на сегодняшний день нет абсолютных доказательств безопасности одних препаратов над другими. Каждое седативное и обезболивающее средство имеет свои специфические эффекты и риски, а вид и дозу препарата следует оптимизировать в соответствии с характеристиками пациента и запланированным уровнем седации. Высокая вариабельность нозологии и тяжести пациентов в критическом состоянии требует того, что дозирование лекарств должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям пациентов. Неприемлем принцип «один размер подходит всем», т.е. одна доза не подходит всем пациентам. Учитывая достаточную изученность эффективных концентраций в плазме при длительном приеме этих препаратов, наилучшим способом достижения и поддержания оптимальных уровней седации и анальгезии при минимизации риска чрезмерной седации и побочных эффектов является титрование доз препаратов - постепенное введение седации до тех пор, пока достигается желаемый уровень седативного эффекта, затем периодически (т.е. один раз в день) уменьшение скорости инфузии седативно-снотворных средств и опиоидов до тех пор, пока у пациента не начнется прекращение седативного действия этих препаратов; и, наконец, постепенное увеличение скорости инфузии до достижения желаемого уровня седативного действия. Большое значение придается использованию шкал

седативного эффекта для стандартизации поддерживаемого уровня седации [18].

Характеристика основных седативных и анальгетических средств, используемых в ОИТ представлена в табл.2.

Адекватный контроль боли является важным компонентом интенсивной терапии у тяжелобольных пациентов. Боль является следствием хирургического вмешательства, основного заболевания, длительной иммобилизации, проводимых процедур (эндотрахеальная аспирация, перевязки...), изменения положения тела или гиперноцицепции. Неконтролируемая боль может усиливать возбуждение, оказывать отрицательное влияние на ВЧД и приводить к делирию и посттравматическому стрессовому расстройству. У критических больных боль вызывает нарушения микро- и макроциркуляции, снижение оксигенации и перфузии тканей, усугубляя уже имеющиеся органические нарушения. В связи с этим, оценка боли является пятым показателем жизненно важных функций и неотъемлемым компонентом первоначальной и дальнейшей оценки пациентов в критическом состоянии. Однако оценка потребности и адекватности обезболивания представляет особые проблемы для реанимационных больных. Для оценки боли у пациентов, находящихся в сознании и доступных продуктивному контакту, часто применяется числовая рейтинговая шкала, используемая устно или визуально, которая долгое время считалась «золотым стандартом». Однако, достаточно часто, она является неприемлемой из-за нарушения коммуникативной способности пациента (афазия, дисфазия), изменения психического статуса или нарушения сознания, использования седативных средств и/или ИВЛ. Наряду со шкалами боли для оценки боли в ОИТ (Шкала поведенческой боли у интубированных (BPS) и неинтубированных (BPS-NI) пациентов и др.) настоятельно рекомендуется использовать жизненно важные параметры (частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхания). Обеспечение адекватной анальгезии у критических больных требует тонкого баланса между купированием боли и предотвращением чрезмерного седативного эффекта путем тщательного титрова-

Таблица 2

Характеристика основных седативных и анальгетических средств  
(Yosuke Homma et al, 2020)

Препарат	Путь введения	Дозирование начальная доза (дополнительная доза)	Начало, мин.	Пик, Мин	Продолжительность, мин	Противопоказания
Пропофол	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1,5 мг / кг (0,2–0,5 мг / кг за 0,5–1 мин) Пожилые люди: 0,5 мг / кг или меньше. ≤3 лет: 2,0 мг / кг Педиатрия: 1,5 мг / кг.	0,5–1	1–1,5	5–10	
Мидазолам	Внутривенный  Пероральный, интраназальный, ректальный	Взрослые: 0,02–0,04 мг / кг (та же доза через 2–3 мин). Дети: 0,05–0,1 мг / кг (та же доза через 2–3 мин).  0,25–0,75 мг / кг, не более 10 мг	0,5–1  10–30	2–3  30	30  60-90	
Тиопентал	Внутривенный	Взрослые: 3-5 мг / кг (50-100 мг) Дети: 5-8 мг / кг.	0,2–0,5	1	5–10	Астматический статус порфирии
Дексмедетомидин	Внутривенный	0,2–0,7 мкг / кг / ч	5–10	15–30	4–250*	
Фентанил	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1 мкг / кг (0,025–0,5 мкг / кг) Дети: 1-2 мкг / кг (1 мкг / кг).	0,5	2–4	20	
Кетамин	Внутривенный	1–1,5 мг / кг (0,5–1 мг / кг за 2 мин)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения
Кетофол (комбинация кетамина и пропофола)	Внутривенный	0,5 мг / кг для каждого кетамина и пропофола (0,1–0,25 мг / кг соответственно)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения

\*зависит от продолжительности инфузии (от 4 минут после 10-минутной инфузии до 250 минут после 8-часовой инфузии).

ния дозировки анальгетика до желаемого эффекта препарата и должно носить превентивный упреждающий характер [2,3,9].

Болевая реакция формируется на разных уровнях нервной системы, поэтому обезболивание включает воздействие на периферическую (выключение рецепции и проведения возбуждения по аксонам) и центральную нервную систему (подавление деятельности образований нервной

системы, участвующих в проведении, модуляции и интеграции боли), в связи с чем для обезболивания применяются местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды.

Наиболее эффективными препаратами для лечения сильной боли у больных являются опиоиды. Внутривенные опиоиды рекомендуется рассматривать в качестве препаратов первого ряда для лечения

нейропатической боли у пациентов в критическом состоянии. Их широко применяют, несмотря на известные неблагоприятные эффекты - угнетение сознания, дыхания, перистальтики, кашля, иммунного ответа. Предпочтительными анальгетиками являются фентанил и ремифентанил, приоритетно в виде инфузий [9,32,33].

Были проанализированы девять рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивалась анальгоседация на основе ремифентанила с другими обычно используемыми препаратами (фентанил, мидазолам, морфин и пропофол) для седации в отделении интенсивной терапии, и одно испытание, в котором сравнивали морфин с ежедневным прерыванием седации пропофолом или мидазоламом. Ремифентанил является идеальным средством для анальгоседации из-за его легкой титруемости и органонезависимого метаболизма. По сравнению с седативно-снотворными режимами, схемы на основе ремифентанила были связаны с более короткой продолжительностью ИВЛ, более быстрым отлучением от аппарата ИВЛ и более коротким сроком пребывания в ОИТ. Анальгоседация хорошо переносилась, без существенных различий гемодинамической стабильности по сравнению с седативно-гипнотическими режимами [28].

Длительное применение опиоидов может приводить к развитию Опиоидной Толерантности, как следствие - к увеличению дозы и частоты введения для достижения анальгетического эффекта, развитию хронической боли и физической зависимости. Толерантность к анальгезирующим эффектам опиоидов развивается быстрее, чем толерантность к угнетению дыхания, что объясняет повышенный риск гиповентиляции при повышении дозы при толерантности. Как продолжительность приема, так и доза препаратов, по-видимому, влияют на развитие толерантности; инфузии вызывают толерантность быстрее, чем прерывистая терапия. Сильнодействующий опиоид ремифентанил вызывает толерантность быстрее, чем менее сильнодействующий меперидин. Длительное применение опиоидов и развитие опиоидной толерантности у больных вносит свой вклад в

проблему «опиоидного кризиса» [29,30].

Еще одним осложнением длительного применения опиоидов является Опиоидно-Индукцированная Гипералгезия (opioid-induced hyperalgesia) – это состояние ноцицептивной сенситизации в результате нейропластических изменений в ЦНС и активации  $\mu$ - и NMDA- рецепторов. Клиническими симптомами являются аллодиния (боль вследствие воздействия раздражителей, обычно её не вызывающих), миоклонус, делирий, парадоксальное усиление боли (!), коррелирующее с увеличением дозы опиоида. У лиц с токсикоманией, получающих поддерживающую терапию метадоном или бупренорфином, наблюдается опиоид-индуцированная гипералгезия, которая отсутствует у лиц, не получающих опиоиды. Лечение Опиоидно-Индукцированной Гипералгезии у пациентов включает замену опиоидов на частичные опиоидные агонисты (бупренорфин), использование антагонистов NMDA- рецепторов (кетамин), ингибиторов ЦОГ-2, габапентинов (прегабалин), при возбуждении – дексмедетомедина (селективный агонист  $\alpha 2$ -адренорецепторов с седативным и обезболивающим действием, не вызывающим депрессию дыхания) [24,29].

Мультиmodalный подход к обезболиванию сочетает в себе использование более чем одного анальгетика, каждый из которых имеет разные механизмы действия. Использование нескольких групп анальгетиков ослабляет побочные эффекты каждого отдельного агента. Пациенты могут быть защищены от побочных эффектов опиоидов, таких как седация, галлюцинации и опиоидная гипералгезия/зависимость/абстиненция, при одновременном применении неопиоидных препаратов, таких как низкие дозы кетамина, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – ацетаминофен (парацетамол), кеторолак, нефопам и др., а также немедикаментозных приемов (например, музыка, криотерапия, методы отвлечения внимания, иглоукалывание ...), что будет способствовать более раннему снятию с ИВЛ и активному когнитивному восстановлению. Дополнительными адъювантами для лечения спастической боли являются миорелаксан-

ты - мидокалм, баклофен, сирдалуд [9, 24].

Практически все руководства по купированию боли рекомендуют применение НПВС. Наряду с доказанной анальгетической активностью, у НПВС существует ряд побочных эффектов: тошнота, диарея, гиперчувствительность, ангионевротический отек, бронхоспазм, поражение слизистой желудка, печени, почек и др. В последние годы появились сведения, что НПВС могут оказывать негативное воздействие на метаболизм костной ткани. Экспериментальные исследования на животных показывают, что НПВС ингибируют ЦОГ-2 и могут привести к ухудшению сращения переломов вследствие угнетения остеопарации. Эффекты ингибиторов ЦОГ-2 являются обратимыми и зависят от дозы и длительности применения, поэтому целесообразно лишь кратковременное введение ингибиторов ЦОГ-2. С учетом небольшого числа научных исследований у человека, ЦОГ-2-ингибиторы можно рассматривать как потенциальный фактор риска для заживления переломов и избегать у пациентов с замедленным сращением переломов [25, 26, 27].

Характеристика, риски и побочные эффекты НПВС представлены на рис.1

Местные анестетики часто используются для периоперационного или послеоперационного (например, проводниковая, люмбальная или эпидуральная анестезия) обезболивания пациентов. В ряде случаев, их применение может приводить к осложнениям и смерти у хирургических пациентов, в результате системной токсичности. Системная токсичность местных анестетиков обусловлена высокой концентрацией свободной фракции анестетиков в плазме, приводящей к блокаде Na-каналов миокарда и нарушению А-V-проводимости, а также ингибированию митохондрий с преимущественным поражением органов с анаэробным метаболизмом – сердца и головного мозга.

Признаками токсической передозировки являются шум в ушах, головокружение, возбуждение, судороги, тахикардия, гипер- и гипотония, аритмии, нарушение дыхания и смерть. Интенсивная терапия включает купирование судорог (мидазолам 1-5 мг, при неэффективности - сукцинилхолин), кардиореспираторную поддерж-

ку, при реанимации – адреналин в низких дозах (<1 мкг/кг) и амиодарон. Не рекомендованы вазопрессин, лидокаин, прокаинамид, пропофол! Согласно концепции «Липидное спасение», антидотом местных анестетиков являются жировые эмульсии.

Американское общество региональной анестезии и медицины боли и Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии рекомендуют:

1. болюсное введение - 1,5 мл/кг интратриглицерида 20% в течение 1 мин, а затем непрерывная инфузия - 0,25 мл/кг/мин не менее 10 мин после стабилизации гемодинамики;
2. если гемодинамическая стабильность не достигнута, следует рассмотреть не более двух повторных болюсов интратриглицерида 20% (1,5 мл/кг) с последующей инфузией большей дозы (0,5 мл/кг/мин);
3. в качестве верхнего предела для начальной терапии рекомендуется ≈10 мл/кг интратриглицерида 20%, введенного не быстрее чем за 30 минут.

Также рекомендуется следующая схема: для пациента с массой тела 70 кг - введение внутривенного болюса -100 мл Intralipid® 20% в течение 1 мин, а затем - непрерывная инфузия -1000 мл/ч Intralipid® 20% [22, 23].

Выводы:

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии достижение и поддержание адекватного уровня анальгоседации является фундаментальной частью программы лечения. Значительного улучшения клинических исходов можно добиться путем внедрения эффективных стратегий по оптимизации обезболивания, снижения воздействия седативных средств, а также профилактики и лечения делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии. Глубокий уровень седации следует поддерживать у пациентов с такими состояниями, как рефрактерный эпилептический статус, пароксизмальная симпатическая активность, целевое регулирование температуры или рефрактерная внутричерепная гипертензия. Целевую седацию следует рассматривать в контексте пакета ABCDEF. При применении легкой седации следует применять пропофол или дексметометомидин, у пациентов, находящихся на ИВЛ, приоритетно использование фента-

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
<b>Парацетамол</b> (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
<b>Ацетилсалициловая кислота</b> (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++), трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
<b>Ибупрофен</b> (Нурофен)	200 мг 3–4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (+++)/безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
<b>Кетопрофен</b> (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
<b>Метамизол</b> (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
<b>Напроксен</b>	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
<b>Мелоксикам</b> (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
<b>Диклофенак</b> (Ортофен, Вольтарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
<b>Нимесулид</b> (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
<b>Целекоксиб</b> (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
<b>Пенталгин</b>	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенobarбитала), гепатотоксичность, миелотоксичность (содержит метамизол)

Рисунок 1 Риски и побочные эффекты НПВС [31].

нила и ацетаминофена в виде инфузии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deffland M, et al. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study. *PLoS One*. 2020 Sep 2;15(9):e0234801. doi: 10.1371/journal.pone.0234801. eCollection 2020. PMID: 32877411
2. Chester K, Greene KN, Brophy GM. Sedation in the critical care unit. In: Prabhakar H, Ali Z., editors. *Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care*, 1st ed. Vol II, Singapore: Springer; 2019. pp. 299–318. DOI: 10.1007/978-981-13-3390-3\_21
3. Hemanshu Prabhakar, Swagata Tripathy, Nidhi Gupta, Vasudha Singhal, Charu Mahajan, Indu Kapoor, Jaya Wanchoo, and Mani Kalaivani. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb; 25(2): 126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753. PMID: 15082703
5. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine*. 2010;38:1513–20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
6. Slooter AJC, van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017;141:449–66. 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9
7. Christopher G Hughes, Christina J Hayhurst, Pratik P Pandharipande, Matthew S Shotwell, Xiaoke Feng, Jo Ellen Wilson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, James C Jackson, E Wesley Ely, Mayur B Patel. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021 Apr 30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544. Online ahead of print.
8. Pratik Pandharipande, MD, MSCI,\* Bryan A. Cotton, MD, FACS, II Ayumi Shintani, PhD, MPH, ‡ Jennifer Thompson, MPH, ‡ Brenda Truman Pun, MSN, ACNP, † John A. Morris, Jr., MD, FACS, II Robert Dittus, MD, MPH, \*\* and E. Wesley Ely, MD, MPH, \*\* † PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN SURGICAL AND TRAUMA ICU PATIENTS. *J Trauma*. Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 15. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
9. Juliana Barr, M.D. Gilles L. Fraser, Pharm.D. Kathleen Puntillo, RN E. Wesley Ely, M.D. Céline Gélinas, RN Joseph F. Dasta, M.Sc. Judy E. Davidson, D.N.P. John W. Devlin, Pharm.D. John P. Kress, M.D. Aaron M. Joffe, D.O. ... Show more Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 70, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53–58, <https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53>.
10. Gitti N, Renzi S, Marchesi M, Bertoni M, Lobo FA, Rasulo FA, Goffi A, Pozzi M, Piva S. Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 24;9:901343. doi: 10.3389/fmed.2022.901343. eCollection 2022. PMID: 35814788 Free PMC article. Review.
11. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med*. (1996) 153:1012–8. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630539.
12. Nassar AP, Jr, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care*. (2014). doi: 10.1186/2110-5820-4-14.
13. Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond 'conscious sedation'. *Ann Emerg Med* 2002; 39:433. doi: 10.1067/mem.2002.122770.
14. Gregory Dobson MD, Matthew A. Chong MD, Lorraine Chow MD, Alana Flexman MD, Heather Hurdle MD, Matthew Kurrek MD, Claude Laflamme MD, Michel-Antoine Perrault MD, Kathryn Sparrow MD, Sean Stacey MD, Petrus A. Swart MD Michael Wong MD. Procedural sedation: a position paper of the Canadian Anesthesiologists' Society

- Sédation procédurale : exposé de principe de la Société canadienne des anesthésiologistes. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* volume 65, pages 1372–1384 (2018). Cite this article. DOI: 10.1007/s12630-018-1248-2.
15. В.В. Лихванцев. Процедурная седация. congress-ph.ru
16. Homma Y, Norii T, Kanazawa T, Hoshino A, Arino S, Takase H, Albright D, Funakoshi H; Japan Society of Procedural Sedation and Analgesia. A mini-review of procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Acute Med Surg.* 2020 Oct 6;7(1):e574. doi: 10.1002/ams2.574. eCollection 2020 Jan-Dec.
17. Giovanni Zagli 1, Francesca Tarantini, Manuela Bonizzoli, Alessandro Di Filippo, Adriano Peris, Angelo Raffaele De Gaudio, Pierangelo Geppetti/ Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient/ *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Oct;22(5):493-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00623.x. Epub 2008 Jul 24.
18. J Barr , A Donner. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin .* 1995 Oct;11(4):827-47.
19. Gilles L Fraser , John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, Frederick A Spencer . Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
20. Aibek E. Mirrakhimov, Prakruthi Voore, Oleksandr Halytsky, Maliha Khan, and Alaa M. Ali. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update *Crit Care Res Pract.* 2015; 2015: 260385. Published online 2015 Apr 12. doi: 10.1155/2015/260385
21. Hemphill S1, McMenamin L2, Bellamy MC3, Hopkins PM4. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth.* 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6.
22. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. 2010. [https://www.aagbi.org/sites/default/files/la\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf) (accessed on 10 th August 2017).
23. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe, and Shigeru Saito Local anesthetic toxicity: acute and chronic management *Acute Med Surg.* 2017 Apr; 4(2): 152–160. Published online 2017 Mar 6. doi: 10.1002/ams2.265.
24. Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. *J Trauma Nurs.* 2016 Nov/Dec; 23(6):361-375. doi: 10.1097/JTN.0000000000000250.
25. Wheeler P1, Batt ME. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. *Br J Sports Med.* 2005 Feb;39(2):65-9. doi: 10.1136/bjism.2004.012492.
26. Lisowska B1, Kosson D2, Domaracka K3. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 21;12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
27. Ippokratis Pountos, 1 Theodora Georgouli, 1 Giorgio M. Calori, 2 and Peter V. Giannoudis 1 Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 606404. Published online 2012 Jan 4. doi: 10.1100/2012/606404.
28. Sandeep Devabhakthuni 1, Michael J Armahizer, Joseph F Dasta, Sandra L Kane-Gill. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother.* 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10.
29. Hayhurst CJ1, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology.* 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.
30. J.A. Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., and Edward A. Bittner, M.D., Ph.D. Opioid Tolerance in Critical Illness. January 24, 2019 *N Engl J Med* 2019; 380:365-378. DOI: 10.1056/NEJMra1800222.
31. Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. Лечение болевого синдрома с позиции

эффективности и безопасности. ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 1/2011. Стр.38-43.

32. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45:321–330. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
33. Gerald Chanques, Jean-Michel Constantin, John W. Devlin, E. Wesley Ely, Gilles L. Fraser, Céline Gélinas, Timothy D. Girard, Claude Guérin, Matthieu Jabaudon, Samir Jaber, Sangeeta Mehta, Thomas Langer, Michael J. Murray, Pratik Pandharipande, Bhakti Patel, Jean-François Payen, Kathleen Puntillo, Bram Rochweg, Yahya Shehabi, Thomas Strøm, Hanne Tanghus Olsen, and John P. Kress Analgesia and sedation in patients with ARDS *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2342–2356. Published online 2020 Nov10. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9

#### REFERENCES

1. Deffland M, et al. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study. *PLoS One.* 2020 Sep 2;15(9):e0234801. doi: 10.1371/journal.pone.0234801. eCollection 2020. PMID: 32877411
2. Chester K, Greene KN, Brophy GM. Sedation in the critical care unit. In: Prabhakar H, Ali Z., editors. *Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care*, 1st ed. Vol II, Singapore: Springer; 2019. pp. 299–318. DOI: 10.1007/978-981-13-3390-3\_21
3. Hemanshu Prabhakar, Swagata Tripathy, Nidhi Gupta, Vasudha Singhal, Charu Mahajan, Indu Kapoor, Jaya Wanchoo, and Mani Kalaivani. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Feb; 25(2): 126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753. PMID: 15082703
5. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Critical care medicine.* 2010;38:1513–20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
6. Slooter AJC, van de Leur RR, Zaal IJ. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol.* 2017;141:449–66. 10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9
7. Christopher G Hughes, Christina J Hayhurst, Pratik P Pandharipande, Matthew S Shotwell, Xiaoke Feng, Jo Ellen Wilson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, James C Jackson, E Wesley Ely, Mayur B Patel. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg.* 2021 Apr 30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544. Online ahead of print.
8. Pratik Pandharipande, MD, MSCI,\* Bryan A. Cotton, MD, FACS, Il Ayumi Shintani, PhD, MPH,‡ Jennifer Thompson, MPH,‡ Brenda Truman Pun, MSN, ACNP,† John A. Morris, Jr., MD, FACS,‡ Robert Dittus, MD, MPH,\*\* and E. Wesley Ely, MD, MPH\*\*+ PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN SURGICAL AND TRAUMA ICU PATIENTS. *J Trauma.* Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 15. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
9. Juliana Barr, M.D. Gilles L. Fraser, Pharm.D. Kathleen Puntillo, RN E. Wesley Ely, M.D. Céline Gélinas, RN Joseph F. Dasta, M.Sc. Judy E. Davidson, D.N.P. John W. Devlin, Pharm.D. John P. Kress, M.D. Aaron M. Joffe, D.O. ... Show more Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 70, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53–58, <https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53>.
10. Gitti N, Renzi S, Marchesi M, Bertoni M, Lobo FA, Rasulo FA, Goffi A, Pozzi M, Piva S. Seeking the Light in Intensive Care Unit Sedation: The Optimal Sedation Strategy for Critically Ill Patients. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 24;9:901343. doi: 10.3389/fmed.2022.901343. eCollection 2022. PMID: 35814788 Free PMC article. Review.
11. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A, et al.

- Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation. A comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med.* (1996) 153:1012–8. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630539.
12. Nassar AP, Jr, Park M. Daily sedative interruption versus intermittent sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a randomized trial. *Ann Intensive Care.* (2014). doi: 10.1186/2110-5820-4-14.
13. Green SM, Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond 'conscious sedation'. *Ann Emerg Med* 2002; 39:433. doi: 10.1067/mem.2002.122770.
14. Gregory Dobson MD, Matthew A. Chong MD, Lorraine Chow MD, Alana Flexman MD, Heather Hurdle MD, Matthew Kurrek MD, Claude Laflamme MD, Michel-Antoine Perrault MD, Kathryn Sparrow MD, Shean Stacey MD, Petrus A. Swart MD Michael Wong MD. Procedural sedation: a position paper of the Canadian Anesthesiologists' Society. *Sédation procédurale : exposé de principe de la Société canadienne des anesthésiologistes. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie volume 65, pages1372–1384(2018)*Cite this article. DOI: 10.1007/s12630-018-1248-2.
15. V.V. Lihvancev. *Procedurnaya sedaciya. congress-ph.ru* (in Russian)
16. Homma Y, Norii T, Kanazawa T, Hoshino A, Arino S, Takase H, Albright D, Funakoshi H; Japan Society of Procedural Sedation and Analgesia. A mini-review of procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Acute Med Surg.* 2020 Oct 6;7(1):e574. doi: 10.1002/ams2.574. eCollection 2020 Jan-Dec.
17. Giovanni Zagli 1, Francesca Tarantini, Manuela Bonizzoli, Alessandro Di Filippo, Adriano Peris, Angelo Raffaele De Gaudio, Pierangelo Geppetti/ Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient/ *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Oct;22(5):493-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00623.x. Epub 2008 Jul 24.
18. J Barr 1, A Donner. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 1995 Oct;11(4):827-47.
19. Gilles L Fraser , John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, Frederick A Spencer . Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.*Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
20. Aibek E. Mirrakhimov, Prakruthi Voore, Oleksandr Halytsky, Maliha Khan, and Alaa M. Ali. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update*Crit Care Res Pract.* 2015; 2015: 260385. Published online 2015 Apr 12. doi: 10.1155/2015/260385
21. Hemphill S1, McMenamin L2, Bellamy MC3, Hopkins PM4. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth.* 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6.
22. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. 2010. [https://www.aagbi.org/sites/default/files/la\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf) (accessed on 10 th August 2017).
23. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe, and Shigeru Saito Local anesthetic toxicity: acute and chronic management *Acute Med Surg.* 2017 Apr; 4(2): 152–160. Published online 2017 Mar 6. doi: 10.1002/ams2.265.
24. Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. *J Trauma Nurs.* 2016 Nov/Dec; 23(6):361-375. doi: 10.1097/JTN.0000000000000250.
25. Wheeler P1, Batt ME. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. *Br J Sports Med.* 2005 Feb;39(2):65-9. doi: 10.1136/bjism.2004.012492.
26. Lisowska B1, Kosson D2, Domaracka K3. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 21;12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
27. Ippokratis Pountos, 1 Theodora Georgouli, 1 Giorgio M. Calori, 2 and Peter V. Giannoudis 1 Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A

- Critical Analysis. ScientificWorldJournal. 2012; 2012: 606404. Published online 2012 Jan 4. doi: 10.1100/2012/606404.
28. Sandeep Devabhakthuni 1, Michael J Armahizer, Joseph F Dasta, Sandra L Kane-Gill. Analgo-sedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother.* 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10.
29. Hayhurst CJ1, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology.* 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.
30. J.A. Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., and Edward A. Bittner, M.D., Ph.D. Opioid Tolerance in Critical Illness. January 24, 2019  
*N Engl J Med* 2019; 380:365-378. DOI: 10.1056/NEJMra1800222.
31. Ashihmin YA.I., Drapkina O.M. Lechenie bolevoogo sindroma s pozicii effektivnosti i bezopasnosti. *EF. Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya.* 1/2011. Str.38-43. (in Russian)
32. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45:321–330. doi: 10.1097/CCM.0000000000002175.
33. Gerald Chanques, Jean-Michel Constantin, John W. Devlin, E. Wesley Ely, Gilles L. Fraser, Céline Gélinas, Timothy D. Girard, Claude Guérin, Matthieu Jabaudon, Samir Jaber, Sangeeta Mehta, Thomas Langer, Michael J. Murray, Pratik Pandharipande, Bhakti Patel, Jean-François Payen, Kathleen Puntillo, Bram Rochweg, Yahya Shehabi, Thomas Strøm, Hanne Tanghus Olsen, and John P. Kress Analgesia and sedation in patients with ARDS *Intensive Care Med.* 2020; 46(12): 2342–2356. Published online 2020 Nov10. doi: 10.1007/s00134-020-06307-9.
- Сведения об авторах:
- Колесников Андрей Николаевич  
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;  
- д.мед.наук, профессор;  
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;  
- E-mail: akolesnikov1972@gmail.com
- Гридасова Елена Ивановна  
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, с.н.с кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;  
- к.мед.наук, доцент;  
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;  
- E-mail: gridasowa@rambler.ru  
- телефон (для связи): +7-949-357-86-45
- Сорочинская Елена Викторовна  
- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;  
- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;  
- E-mail: elena.sorochinskaya@inbox.ru  
- телефон: +7-949-424-17-83

УДК 616.24+616-06+615.036

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.70.88.006

## ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

*Колесников А.Н., Коктышев И.В., Поляхова Ю.Н.*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк, ДНР*

**Аннотация.** Спектр неврологических нарушений при COVID-19 достаточно широк и имеет множество патогенетических механизмов, которые могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), «цитокиновым штормом», а также смешанным воздействием перечисленных факторов. В исследование включены 67 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. 10,4% пациентов были госпитализированы с детским мульти-системным воспалительным синдромом, остальные 89,6% получали лечение по поводу пневмонии. В ходе исследования определена частота поражения нервной системы, а также удельный вес общемозговых и очаговых симптомов. Выделены изменения клинико-лабораторных данных, которые характерны для формирования церебральных осложнений (абсцедирование головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу) и летального исхода. Определено, что включение в терапию дексаметазона и флуконазола способствует снижению длительности терапии в ОИТ.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, центральная нервная система, интракраниальные осложнения, интенсивная терапия.

## DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN DUE TO SEVERE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

*Kolesnikov A.N., Koktyshv I.V., Polyakhova Yu.N.*

*Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Donetsk, DPR*

**Summary.** The spectrum of neurological disorders in COVID-19 is quite wide and has many pathogenetic mechanisms that can be caused by hypoxemia, homeostasis disorders, neurotropicity and neurovirulence of SARS-CoV-2 (isolated cranial nerve damage, focal and diffuse central nervous system lesions), «cytokine storm», as well as mixed effects of these factors. The study included 67 patients aged 2 months to 18 years with a severe course of a new coronavirus infection. 10.4% of patients were hospitalized with pediatric multisystem inflammatory syndrome, the remaining 89.6% received treatment for pneumonia. The study determined the frequency of damage to the nervous system, as well as the proportion of cerebral and focal symptoms. The changes in clinical and laboratory data that are characteristic of the formation of cerebral complications (abscessing of the brain, acute violation of cerebral circulation by ischemic and hemorrhagic type) and fatal outcome are highlighted. It was determined that the inclusion of dexamethasone and fluconazole in therapy helps to reduce the duration of therapy in the ICU.

**Key words:** COVID-19, central nervous system, intracranial complications, intensive care.

### ВВЕДЕНИЕ

Достоверно известно, что у большинства людей новая коронавирусная инфекция (НКИ) вне зависимости от возраста, проте-

кает в виде поражения респираторного тракта. В тяжелых случаях органы поражаются через прямое воздействие вируса либо через системный иммунный ответ организма

организма [7,11,12,18]. Самые частые нереспираторные проявления нового коронавирусного заболевания связаны с поражением возбудимых тканей – мозга, органов чувств, периферической нервной системы, мышц [15,19].

Структура «нейроковида» разнообразна: энцефалит, менингит, энцефалопатия, инсульт, миелит, периферическая нейропатия, поражение черепных нервов, нейромиопатия, невровакулит, психозы. Вирус SARS-CoV-2 является нейротропным и нейровирулентным: внедряясь и размножаясь в эпителиальных клетках носовой

полости и носоглотки, по аксонам терминальных ветвей «мигрируют» в нейроны I, V, VII пары черепно-мозговых нервов [20]. Также коронавирус может ретроградно перемещаться по блуждающему нерву [17,21]. В связи с этим логично считать, что тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при инвазии SARS-CoV-2 связан не только с повреждением пневмоцитов и альвеолярных клеток легкого, но и с нейротропным влиянием вируса на дыхательный центр продолговатого мозга [1] (рис 1).

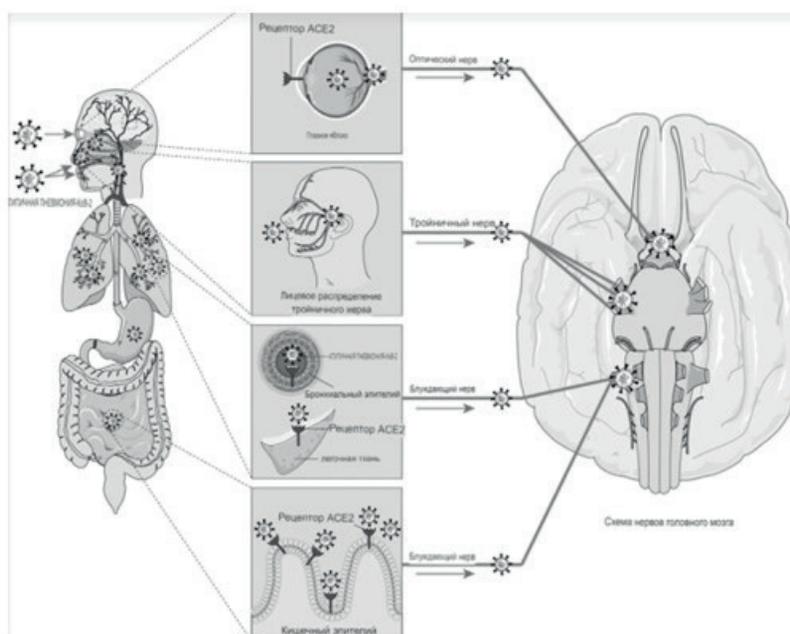


Рисунок 1. Схема проникновения вируса SARS-CoV-2 в центральную нервную систему

Также известно, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки слизистой оболочки кишечника, вызывая воспаление и дисбиоз кишечника. Это может привести к кратковременным и долгосрочным изменениям в микробиоте, которые могут способствовать невровоспалению и нейродегенерации (рис. 2). При недостаточной активации автономного клеточного и гуморального ответа, вирусы и их токсины могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) после чего, вирус может размножиться в микроглии и нейронах с последующим повреждением ГЭБ, что приводит к воспалительному каскаду [10,14].

На данный момент заражение мозга в основном подтверждается выявлением вирусной РНК в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 с острыми осложнениями в форме энцефалита или миелита [8,9].

В части подобных случаев в ликворе вирусная РНК не обнаруживается, однако в ней присутствуют антитела к вирусу и избыточное количество цитокинов (нейрокинов) [5].

В крупном многоцентровом исследовании Jarius, S. et al. 2022 года доказано, что в 50% случаев поражение ЦНС SARS-CoV-2 происходит за счет повышения проницаемости ГЭБ на фоне системной гипоксии, повышенных уровней цитокинов и других медиаторов воспаления в сыворотке. Нарушение проницаемости ГЭБ доказано увеличением значения отношения альбумина ликвора к альбумину сыворотки крови. Также существует прямая зависимость нарастания иммуноглобулина (Ig) G, M, интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-10 как в сыворотке крови, так и в ликворе в условиях отсутствия плеоцитоза и повышения лактата. Прямое повреждение центральной нервной системы (ЦНС)

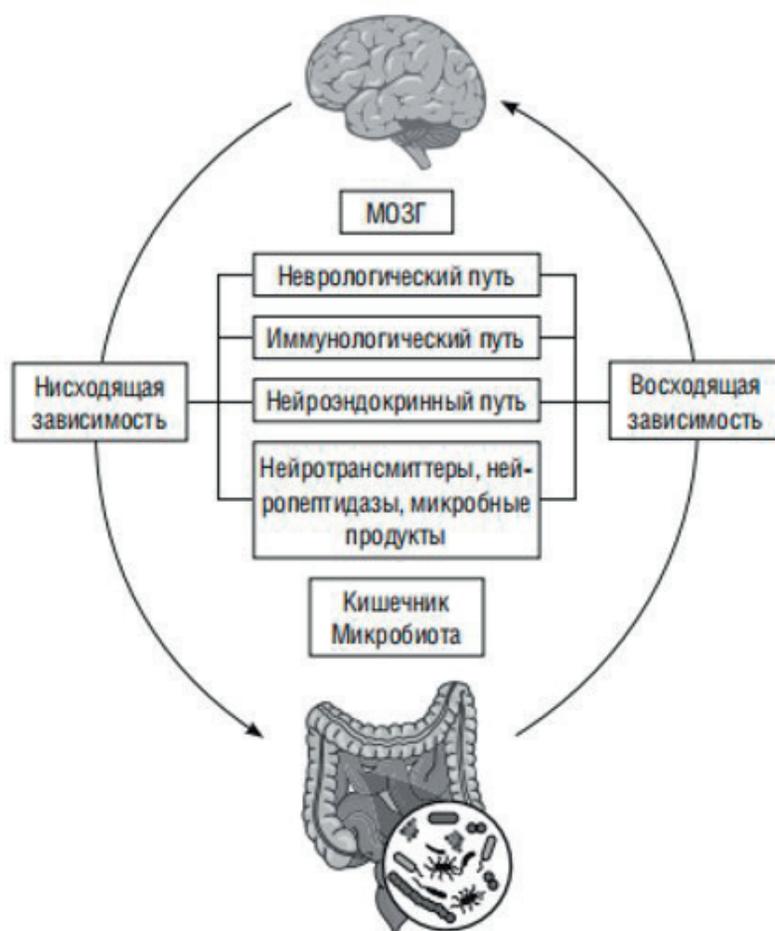


Рисунок 2. Взаимодействие кишечника и мозга (А.Н. Колесников, 2022)

вирусом SARS-CoV-2 встречается редко и доказано лишь в 2,6% случаев. При выявлении IgG к SARS-CoV-2 в ликворе, также имеет место лимфоцитарный плеоцитоз [16].

Затрудняет дифференциальную диагностику тот факт, что обнаружение IgG к SARS-CoV-2 в ликворе может иметь ложноположительный результат ввиду перекрестной реактивности с другими антигенами ЦНС [16].

В отношении развития «цитокинового шторма», в исследованиях García Salido et al. 2020 года описан детский мультисистемный воспалительный синдром (MIS - C), связанный с COVID -19, как тяжелое проявление инфекции. К патологии приводят изменения в системе цитокинов: изменение количества одного или нескольких цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета. Как избыток, так и недостаток эндогенных цитокинов – причина развития патологии и инфекционных осложнений [2].

В контексте поражений ЦНС при COVID-19 необходимо отметить церебро-

вазкулярные осложнения. Причинами развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, нарастание уровней D-димера, фибрина возникающие у больных с тяжелым ОРДС [4, 13].

Характерные для ишемического инсульта очаговые симптомы обычно развиваются в ближайшие дни от начала заболевания. Их семиотика зависит от области локализации нарушенного кровоснабжения. Наиболее часто образование инфарктов мозга связано с окклюзией внутренней сонной, средней мозговой, позвоночной, основной или задней мозговой артерии [6].

В инициации ОНМК по геморрагическому типу, первостепенное значение отводится нарушениям гемостаза и проницаемости гемовазального барьера при воспалительной васкулопатии. Особенностью клинических проявлений интрацеребрального кровоизлияния, геморрагического инфаркта при тромбозе

внутричерепных синусов является преобладание общемозговых симптомов над очаговыми [3].

#### ЦЕЛЬ

снижение риска развития церебральных осложнений на основании выявления закономерностей изменения клинико-лабораторных данных, анализа тяжести состояния на момент госпитализации и анализа проведенной интенсивной терапии у детей с тяжелым течением НКИ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 67 пациентов, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ №1 г. Донецка по поводу тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) в период с сентября 2019 по март 2022 года. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Необходимо отметить, что 7 из 67 пациентов (10,4%) были госпитализированы с MIS-C, а остальные 60 (89,6%) получали лечение по поводу пневмонии/ОРДС. Неврологические симптомы отмечены у всех пациентов третьей группы, их выраженность варьировалась от головной боли до нарушения сознания.

Диагноз у больных был подтвержден обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из ротоглотки либо наличием IgM в крови к возбудителю на 7-10 сутки от начала заболевания.

Летальность составила 8,9% (6 пациентов). Тяжелые неврологические нарушения наступили у троих детей: 1 случая абсцедирования головного мозга, 1 - ОНМК по ишемическому типу, 1 – ОНМК по геморрагическому типу (осложнения выявлены по данным СКТ головного мозга). В когорте пациентов с MIS-C все случаи с благоприятным исходом.

В ходе анализа церебральных осложнений и летальности, группу сравнения составили 58 пациентов с полным выздоровлением.

Тяжесть состояния на момент госпитализации оценен при помощи педиатрической шкалы SOFA (pSOFA), нарушение сознания при помощи шкалы ком Глазго (у пациентов

от 2 месяцев до 4 лет посредством педиатрической шкалы ком Глазго). Также был рассчитан индекс оксигенации (ИО) путем соотношения показателя насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>, %) к фракции кислорода на вдохе (FiO<sub>2</sub>, %), где нормальным принято считать значение более 400 усл.ед.. В исследовании отражена динамика клинического анализа крови и индекса Гаркави (отношение лимфоцитов (%) к сегментоядерным нейтрофилам (%).

Этиотропная терапия не проводилась. В случаях реализации вторичной бактериальной инфекции в терапию включены антибактериальные препараты цефалоспорины 3-4 поколения (50-80 мг/кг/сутки), амикацин (15 мг/кг/сутки). Все пациенты при положительном бактериологическом посеве, назначении второго курса антибактериальной терапии получали флуконазол (стартовая доза 6 мг/кг/сутки, поддерживающая - 3 мг/кг/сутки).

С целью заместительной иммунотерапии всем больным с MIS-C включен иммуноглобулин (0,4 г/кг/сутки). Дексаметазон назначен с целью купирования гипервоспалительного синдрома, как основного звена патогенеза, а также с целью купирования синдрома бронхиальной обструкции (у пациентов третьей группы). Все пациенты получали гепарин в профилактической дозе (100 Ед/кг каждые 4 часа), а дети с MIS-C в терапевтической дозе (25 тыс. Ед/кг/сутки).

Для купирования отека головного мозга как осмотический диуретик назначался альбумин 10% (10 мл/кг/сутки), фуросемид (1,5 мг/кг/сутки).

Купирование судорожного синдрома, синхронизации с аппаратом ИВЛ проведены с помощью тиопентал натрия (нагрузочная доза 6 мг/кг, поддерживающая – 2-3 мг/кг/час), натрий оксибута (болюс 50-70 мг/кг, продленная инфузия 10 мг/кг/час), вальпроевая кислота (30 мг/кг/сутки).

Коррекция гемодинамических расстройств проведена инфузией кристаллоидных растворов (растворы натрия хлорида 0,9%, Рингера, глюкозы 5% и 10%), допамин (3-20 мкг/кг/мин), адреналин (0,05-2,0 мкг/кг/мин).

По рекомендации невролога, после стабилизации состояния детям с церебраль-

ными осложнениями включены в терапию церебропротекторы: у детей от 2 месяцев до 14 лет - кортексин (1,0 мг/кг, но не более 10 мг), у детей старше 14 лет - мексидол (200 мг/сутки).

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Все данные проверены на предмет наличия нормального распределения. По результатам проверки выявлено отсутствие признаков нормального распределения, исходя из чего, далее использованы методы непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых совокупностей использовался только U-критерий Манна-Уитни ввиду отсутствия признаков нормального распределения данных. Статистическая значимость различий признавалась при значении критерия менее 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным шкалы rSOFA, среднее значение суммарного балла составило  $2,9 \pm 0,2$ , однако в случаях осложненного течения средний балл шкалы был повышен до  $4,4 \pm 1,0$ .

В таблице 2 приведено сравнение средних значений суммарного балла шкалы rSOFA пациентов с выздоровлением и пациентов с дальнейшими церебральными осложнениями или летальным исходом.

В 77,6% случаев (52 ребенка) тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 2-3 степени. 14,9% (11 детей) пациентов, из которых 1 пациент нуждался в проведении неинвазивной и 10 в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Вовлечение ЦНС имело место у всех больных третьей группы, однако выраженность неврологических нарушений варьировала. Структура поражения ЦНС на фоне тяжелого течения НКИ представлена на рисунке 3. в виде нарушения сознания встречается в 23,9% случаев (16 пациентов), судорожного синдрома в 19,4% (13), положительных менингеальных знаков в 6,0% (4), очаговой симптоматики в 3,0% (2). В 47,7% (32 ребенка) единственным симптомом поражения ЦНС была головная боль, которая характеризовалась ранним возникновением и высокой интенсивностью (рис.3).

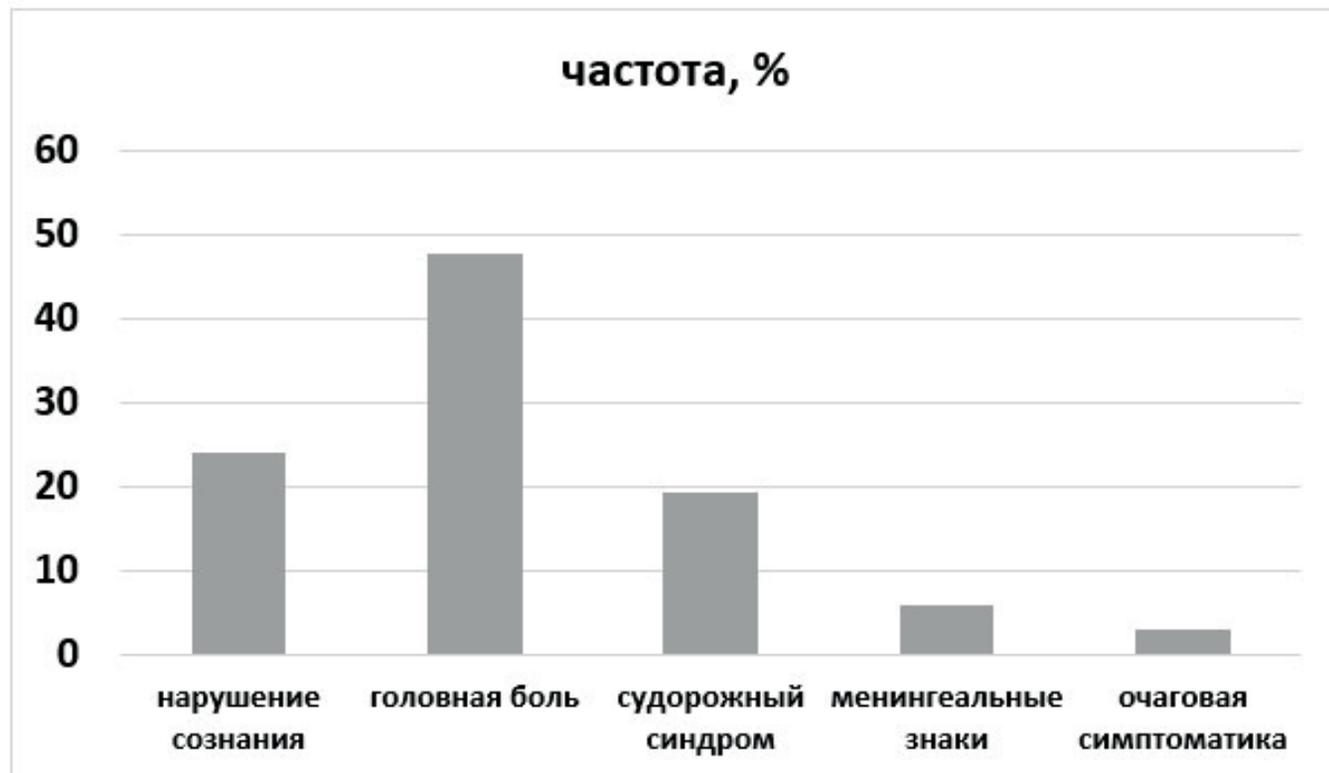


Рисунок 3. Частота встречаемости (%) неврологических симптомов при тяжелом течении НКИ у детей

Таблица 1

Распределение по возрасту пациентов с тяжелым течением НКИ

Возраст	2 мес. – 1 года 11 мес.	2 года – 4 года 11 мес.	5 лет – 18 лет
Пациенты с НКИ Абс. (%)	13 (19,4)	41 (61,2)	13 (19,4)
Длительность лечения в ОИТ	14,9±7,3 дней	16,8±8,1 дней	13,0±6,2 дней

Таблица 2

Значения баллов шкалы pSOFA на момент госпитализации у пациентов в зависимости от исхода заболевания

Пациенты с COVID-19	Все пациенты	Выздоровление	Неблагоприятный исход	U-кр. Манна-Уитни
Суммарный балл шкалы pSOFA	2,9±0,2; Me=3,0 (95% ДИ 2,4-3,3)	2,6±0,2; Me=2,5 (95% ДИ 2,2-3,0)	4,4±1,0; Me=4,0 (95% ДИ 2,2-6,7)	p=0,03

Таблица 3

Клинико-лабораторные данные характерные для неблагоприятных исходов у детей с тяжелым течением НКИ

Показатель	Выздоровление (группа сравнения)	Церебральные осложнения	U-кр. Манна — Уитни
ИО (усл.ед.) при поступлении в ОИТ	265,2±17,9; Me=218,7 (95%ДИ 229,4-300,9)	133,4±29,3; Me=140,5 (95%ДИ 58,0-208,7)	p=0,02
Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ	11,2±0,7; Me=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	17,0±3,8; Me=214,5 (95%ДИ 12,0-24,5)	p=0,009
Лимфоциты (%) на 7е сутки в ОИТ	31,6±2,2; Me=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	14,0±4,0; Me=18,0 (95%ДИ 6,0-18,0)	p=0,05
Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки в ОИТ	0,8±0,1; Me=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	0,2±0,06; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,3)	p=0,05

Гемодинамические нарушения отмечены в 9,0% случаев (6 пациентов). В пяти случаях больных с мультисистемным воспалительным ответом отмечена гипотония, трое детей нуждались в кардиотониках, в остальных случаях гипотония устранена инфузией кристаллоидов.

Высокий уровень креатинина на момент госпитализации определялся в 11,9% случаев (8 пациентов): 7 пациентов с показателем 110-170 мкмоль/л, 1 больной со значением в 337 мкмоль/л. Вне зависимости от выраженности повышения показателя, из 8 больных в 2 случаях наступил летальный исход, остальные исходы благоприятные.

Тромбоцитопения имела место в 3,0% случаев (2 пациента), гипербилирубинемия в 1,5% (1). В каждом случае изменение показателей минимальное и исход заболевания благоприятный. Таким образом, у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (церебральные осложнения, летальный исход) на момент госпитализации имела место полиорганная недостаточность с вовлечением 2 и более систем и оценкой шкалы pSOFA в 4-5 баллов.

Несмотря на доказанную нейротропность SARS-CoV-2 неврологическая симптоматика возникает как следствие гипоксии на фоне дыхательной недостаточности и/

или опосредованного воздействия системной воспалительной реакции, а прямое поражение нервной системы (парестезия, очаговая симптоматика) на фоне COVID-19 у детей встречалось нечасто.

Анализируя клинико-лабораторные показатели у пациентов с формированием церебральных осложнений, летальным исходом выявлены закономерные отличия от пациентов с дальнейшим выздоровлением (табл. 3).

Во всех случаях с дальнейшим неблагоприятным исходом на момент госпитализации имело место критически низкое значение индекса оксигенации. У больных с благоприятным исходом среднее значение показателя составило  $265,2 \pm 17,9$  усл.ед., в то время как пациенты с дальнейшей летальностью были госпитализированы в состоянии глубокой гипоксии со средним значением ИО в  $133,4 \pm 29,3$  усл.ед. ( $p=0,02$ ).

У больных с благоприятным исходом, несмотря на гиперлейкоцитоз на момент госпитализации, в динамике показатель прогрессивно приходил в норму со средним значением к концу первой недели лечения в  $11,2 \pm 0,7$  Г/л, в то время как у пациентов с осложнениями к 7м суткам лейкоцитоз в средних значениях достигал  $20,1 \pm 3,6$  Г/л ( $p=0,009$ ). У всех больных COVID-19 на момент госпитализации имела место лимфопения, однако у пациентов с выздоровлением на 7е сутки процентное содержание лимфоцитов возвращалось к норме, где среднее составило  $31,6 \pm 2,2$  %. Несмотря на проводимую терапию, у больных с церебральными осложнениями к концу первой недели в стационаре сохранялась выраженная лимфопения со средним показателем в  $14,0 \pm 4,0$  % ( $p=0,05$ ). Также для неблагоприятных исходов было характерно снижение индекса Гаркави к 7м суткам терапии, где среднее значение показателя в группе сравнения в указанный период несколько превышало норму ( $0,8 \pm 0,1$  усл.ед.), что указывает на нормальные адаптационные возможности организма в условиях стресса, а в группе церебральных осложнений индекс Гаркави к 7м суткам терапии сохранялся сниженным, где среднее составило  $0,2 \pm 0,06$  усл.ед. ( $p=0,05$ ).

По результатам анализа проведенной

интенсивной терапии у детей с НКИ достоверно отмечены положительные эффекты при назначении дексаметазона и флуконазола. Дексаметазон ( $0,2$  мг/кг/сутки) включен в терапию в 86,6% случаев (58 пациентов) с целью купирования системного воспалительного ответа как основного звена патогенеза при COVID-19 и MIS-C, а также купирования тяжелого обструктивного синдрома у пациентов с бронхопневмонией. У больных, получивших курс терапии дексаметазоном, в 89,7% случаев (52 ребенка) наступило выздоровление, в 5,2% (3) – церебральные осложнения, в 5,2% (3) – летальный исход. Необходимо отметить, что у пациентов с выздоровлением, которые не получали дексаметазон, средняя длительность пребывания в ОИТ составила  $19,0 \pm 1,8$  дней, в то время как в случаях с проводимой гормональной терапией данный показатель в среднем составил  $14,7 \pm 2,0$  дня. Таким образом выявлено, что у больных с благоприятным исходом, которые получали гормональную терапию, необходимость пребывания в ОИТ снижалась в среднем на  $4,3 \pm 0,2$  дня ( $p=0,01$ ).

Флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% случаев (23) наступило выздоровление, а у 11,6% (3) - церебральные осложнения или летальный исход.

Учитывая, что кандидоз всегда утяжеляет тяжесть течения заболевания, отмечено, что средняя длительность лечения в ОИТ пациентов с кандидозом не имела достоверных отличий от длительности лечения больных без кандидоза ( $14,8 \pm 1,6$  и  $15,3 \pm 0,8$  дней соответственно).

Таким образом выявлено, что у больных с благоприятным исходом, которые получали гормональную терапию, необходимость пребывания в ОИТ снижалась в среднем на  $4,3 \pm 0,2$  дня ( $p=0,01$ ).

Флуконазол назначен в 38,8% случаев (26 больных), из которых в 88,4% случаев (23) наступило выздоровление, а у 11,6% (3) - церебральные осложнения или летальный исход.

Учитывая, что кандидоз всегда утяжеляет тяжесть течения заболевания, отмечено, что средняя длительность лечения в ОИТ пациентов с кандидозом не имела досто-

верных отличий от длительности лечения больных без кандидоза (14,8±1,6 и 15,3±0,8 дней соответственно).

#### ВЫВОДЫ

В ходе исследования выявлено, что во всех случаях на момент госпитализации у детей с НКИ имела место неврологическая симптоматика. Наибольший удельный вес имели общемозговые симптомы (выраженная головная боль (47,7%), нарушение сознания (23,9%), судорожный синдром (19,4%), при этом очаговые симптомы встречались нечасто (3,0%). В когорте детей с дальнейшим развитием неблагоприятных исходов (церебральные осложнения, летальность) было характерно наличие следующих клиничко-лабораторных закономерностей: низкий индекс оксигенации на момент госпитализации (133,4±29,3 усл.ед), сохраняющиеся к 7м суткам терапии в ОИТ лейкоцитоз (до 17,0±3,8 Г/л) с лимфопенией (до 14,0±4,0 %) и сниженный индекс Гаркави (до 0,2±0,06 усл.ед.). Включение в терапию дексаметазона в дозе 0,2 мг/кг/сутки снижало длительность терапии в ОИТ в среднем на 4,3±0,2 дня, а назначение флуконазола способствовало тому, дети с кандидозом не нуждались в более длительной терапии в ОИТ, чем пациенты без вторичной грибковой инфекции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2): 60–80.
2. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюллетень сибирской медицины. 2019; №1 (18): 84-95.
3. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
4. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443–1455. doi:

- 10.1161/CIRCRES.AHA.120.317055
5. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* 2020;267(10):2810-1.
6. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702.
8. Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62.
9. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum* 2020;19(6):911-4.
10. Gandhi S., Srivastava A. K., Ray U., Tripathi P.P. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(10):1379-1381. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00217.
11. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. 25:2000600.
12. García-Salido A de Carlos Vicente JC Belda Hofheinz S et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020; 24: 666
13. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020:e201017.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
14. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun*. 2020;87:177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051.
15. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268-

16. Jarius, S., Pache, F., Körtvelyessy, P. et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation* 19, 19 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>
17. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663–5
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
20. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020; doi: 10.1212/WNL.00000 00000009829
21. Tassorelli C, Mojoli F, Baldanti F, et al. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14275. doi: 10.1111/ene.14275.
2. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
8. Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62.
9. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum* 2020;19(6):911-4.
10. Gandhi S., Srivastava A. K., Ray U., Tripathi P.P. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neuro- sci.* 2020;11(10):1379-1381. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00217.
11. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *25:2000600.*
12. García-Salido A de Carlos Vicente JC Belda Hofheinz S et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020; 24: 666
13. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020:e201017.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
14. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun.* 2020;87:177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051.
15. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268-70.
16. Jarius, S., Pache, F., Körtvelyessy, P. et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation* 19, 19

## REFERENS

1. Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoylova E.M., Baklaushev V.P. Nervous system damage in COVID-19. *Clinical practice.* 2020;11(2): 60-80 (in Russian).
2. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system // *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; №1 (18): 84-95 (in Russian).
3. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15(4):385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
4. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRES.AHA.120.317055
5. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* 2020;267(10):2810-1.

(2022). <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>

17. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
18. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663–5
19. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
20. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020; doi: 10.1212/WNL.00000 00000009829
21. Tassorelli C, Mojoli F, Baldanti F, et al. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14275. doi: 10.1111/ene.14275.

Сведения об авторах:

Колесников Андрей Николаевич  
– ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО,  
заведующий кафедрой анестезиологии,  
реаниматологии и неонатологии, доктор  
медицинских наук, профессор.  
- E-mail: Akolesnikov1972@gmail.com  
- Телефон: +79493134370.

Коктышев Игорь Витальевич  
– ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО,  
заведующий кафедрой общественного  
здоровья, здравоохранения, экономики  
здравоохранения, кандидат медицинских  
наук, доцент.  
- E-mail: koktishev@gmail.com  
- Телефон: +79493275916.

Поляхова Юлия Николаевна  
- ГБУЗ «Республиканский медицинский  
многопрофильный центр» г. Цхинвал,  
врач анестезиолог детского центра  
анестезиологии, реаниматологии и  
интенсивной терапии  
- E-mail: May.Jl@mail.ru  
- Телефон (для связи): +9298102598.

УДК 616-006-089.5

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.88.93.007

**ПРО- И АНТИОНКОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ И ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ У  
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***Лазуренко Е.Ю.*

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования  
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

**Резюме.** В обзоре литературы рассмотрены механизмы действия опиоидов и их влияние на онкогенез у больных различными видами рака. Отмечена разница во влиянии различных методов анестезии на рецидив и выживаемость онкологических больных.

**Ключевые слова:** опиоиды, МАПК, лидокаин, фентанил,  $\mu$ -опиоидные рецепторы, СКФ, рак яичников, антагонизм, общая анестезия, эпидуральная анестезия

**PRO- AND ANTI-ONCOGENIC ACTIVITY OF METHODS AND TYPES OF ANESTHESIA IN  
CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)***Lazurenko E.U.*

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical  
University named after M. Gorky» DPR, Donetsk

**Summary.** The review of the literature examines the mechanisms of action of opioids and their effect on oncogenesis in patients with various types of cancer. The difference in the effect of different anesthesia methods on the recurrence and survival of cancer patients was noted.

**Keywords:** opioids, MAPK, lidocaine, fentanyl,  $\mu$ -opioid receptor, EGFR, ovarian cancer, antagonism, general anaesthesia, epidural anaesthesia

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

По данным международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 12 миллионов новых случаев заболевания, большая часть из которых не обходится без хирургического вмешательства. Понимание влияния анестезиологического пособия на развитие и исход болезни требует изучения и подтверждения в проспективных рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях, а также постоянного анализа результатов этих исследований.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Проанализировать опубликованные материалы исследований в области применения опиоидов в периоперационном периоде у онкологических больных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Опубликованные результаты исследований множества центров, специализирующихся на оказании помощи онкологическим больным.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

Существуют доказательства того, что периоперационное обезболивание онкологических больных может влиять на метастазирование и отдалённые рецидивы [1], например, ранее сообщалось что севофлуран проявляет противораковую активность при раке шейки матки [2], однако наиболее часто используемым лекарством для купирования периоперационной боли и болевого синдрома у онкологических больных являются опиоиды [3]. Необходимо понимать влияние данной группы лекарств на различные процессы онкогенеза, учитывая противоречивость имеющихся выводов. В исследовании влияния эффектов опиоидов на ангиогенез, от которого в значительной степени зависит прогрессирование рака, был проведен сравнительный анализ [4], показавший, что три из четырех опиоидов оказывают стимулирующее действие на ангиогенез, и, кроме того, что опиоиды стимулируют ангиогенез с помощью различных

механизмов. В исследовании было продемонстрировано, что морфин в дозах от 0,1 мкг до 100 мкг стимулировал образование эндотелиальных клеточных трубок, пролиферацию и выживание в условиях снижения фактора роста. Среди опубликованных исследований, касающихся влияния морфина на неоваскуляризацию, стимулирующий эффект наблюдался в одной половине [5, 6], а ингибирующий эффект – в другой [7, 8]. Авторы исследования утверждают, что причина такого несоответствия может быть в результате различий в модельных системах, типе эндотелия, концентрациях лекарств и условиях эксперимента. Так же в эксперименте было показано, что оксикодон в том же диапазоне концентраций также проявлял проангиогенную активность, но был менее мощным, чем морфин. Фентанил в дозах от 0,1 мкг до 10 мкг стимулирует ангиогенез, что подтверждается недавними исследованиями [9], а в более высоких концентрациях (например, 100 мкг и 1000 мкг) фентанил постепенно терял свою стимулирующую активность. Резкое снижение ангиогенеза наблюдалось у морфина, фентанила и оксикодона при концентрации 1000 мкг, это позволило предположить, что опиоиды в этой концентрации, вероятно, токсичны для эндотелиальных клеток. Кодеин по-разному воздействует на эндотелиальные клетки, в дозе до 1000 мкг он вообще не влияет на биологическую активность эндотелиальных клеток. Напротив, морфин и фентанил демонстрируют мощную проангиогенную активность, а оксикодон демонстрирует умеренную проангиогенную активность [4].

Хотя опубликованные исследования показали, что проангиогенная и антиангиогенная активность опиоидов основана на опиоидных рецепторах [10], исследование T. Feng и др. демонстрирует, что морфин действует на эндотелиальные клетки через  $\mu$ -независимую от опиоидных рецепторов активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), что согласуется с предыдущим исследованием [1]. Напротив, фентанил и оксикодон действуют на эндотелиальные клетки через другие механизмы, не зависящие от  $\mu$ -опиоидных рецепторов. Налоксон не противодействует ангиогене-

зу, индуцированному опиоидами, и не индуцирует ангиогенез сам по себе, то же самое наблюдается в микрососудистых эндотелиальных клетках человека, подвергшихся воздействию морфина и налоксона [1, 4]. Морфин, фентанил и оксикодон, но не кодеин, увеличивают фосфорилирование p44/42 МАПК. Специфический ингибитор МАПК обращает вспять действие морфина, но не фентанила или оксикодона, что указывает на то, что только морфин действует на эндотелиальные клетки через активацию МАПК, но и так же на то, что фентанил и оксикодон действуют через другие механизмы. Морфин активирует МАПК независимым от опиоидных рецепторов образом. МАПК активируется рецепторными тирозинкиназами, рецепторами, связанными с G-белком, и ионными каналами [33], которые могут быть основной мишенью морфина. Недавняя работа показывает, что фентанил имитирует ангиогенез путем стимулирования VEGFR2/FAK/PI3K/Akt и увеличения активности малых GTPases и передачи сигналов, а опосредованный VEGFR2, может быть вовлечен в действие фентанила [4, 9]. Оксикодон стимулирует биологическую активность раковых клеток посредством регуляции пути рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Учитывая важность EGFR в эндотелиальных клетках, оксикодон, возможно, усиливает ангиогенез путем стимулирования передачи сигналов, опосредованных EGFR [4, 12]. В исследовании K. Xiao и др. показано, что фентанил усиливает биологические функции раковых клеток яичников и обращает вспять вызванный химиотерапией апоптоз за счет активации EGFR. Молекулярный механизм действия фентанила на раковые клетки яичников заключается в активации EGFR. Фентанил усиливает фосфорилирование EGFR и активирует его последующую передачу сигналов, MEK/ERK и PI3K/Akt [12, 13, 20]. Аберрантная активация PI3K/Akt играет важную роль в онкогенезе и прогрессировании рака яичников посредством регулирующих молекул, участвующих в пролиферации, выживании, транскрипции и ангиогенезе [21]. Способность фентанила активировать PI3K/Akt хорошо коррелирует с его пролиферативным

и способствующим выживанию действием на раковые клетки яичников. Истощение EGFR устраняет эффекты фентанила при раке яичников, подтверждающие, что EGFR является мишенью фентанила. Известно, что EGFR сверхэкспрессируется в раковых клетках, но не в нормальных клетках [22]. Фентанил индуцирует EGFR, воздействуя на эндогенный  $\mu$ -опиоидный рецептор [13]. Рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), и рецепторные тирозинкиназы (RTK) образуют гетерокомплексы и запускают внутриклеточную передачу сигналов и клеточные реакции. Трансактивация RTK с помощью GPCR была продемонстрирована для EGFR, PDGFR и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR) [23]. Хотя было показано, что фентанил увеличивает фосфорилирование передачи сигналов PDGFR- $\beta$  на модели диабета [24], фентанил не влияет на фосфорилирование PDGFR в клетках рака яичников.

Три линии клеток рака яичников человека: SK-OV-3, TOV-21G и SW626, были выбраны для демонстрации биологических эффектов фентанила в модели рака яичников с различным гистологическим и генетическим профилем. В исследовании использовался фентанил при 100-400 мкг, что эквивалентно 0,033–0,13 мкг/мл. Используя множественные клеточные анализы, было показано, что фентанил в клинических концентрациях способствует росту и миграции рака яичников, не влияя на выживаемость [13]. Фентанил проявляет противораковую активность при лейкемии и раке поджелудочной железы [14, 15, 16], но прораковую активность при раке молочной железы и легких [17, 18].

Комбинация фентанила с цисплатином и паклитакселом является антагонистической. Это предполагает, что фентанил может снизить эффективность химиотерапии у больных раком яичников, если оба препарата назначаются одновременно [13]. Однако исследование Dai S и др. показало, что фентанил повышает эффективность ингибитора тирозинкиназы при лейкемии [16] и в исследовании Nomura Y и др. обнаружено, что фентанил не влияет на эффективность 5-фторурацила в отношении клеток рака толстой кишки [19].

На данный момент существует не так уж много исследований, в которых описано влияние фентанила на клинический исход у больных раком яичников. Lin и др. провели ретроспективное исследование потенциального влияния эпидуральной и общей анестезии (ОА) с применением опиоидов на прогноз рака яичников. Результаты исследования показали, что у больных раком яичников, получавших ОА и внутривенную анальгезию смертность была выше, чем у тех, кто получал эпидуральную анестезию [25].

Ряд ретроспективных исследований показал, что хирургическое вмешательство и воспаление могут влиять на нейроэндокринную реакцию, что может негативно сказаться на функции Т-клеток [26, 27]. Кроме того, методы анестезии могут подавлять клеточный иммунитет, воздействуя на нервную и эндокринную системы [28-30]. О пользе эпидуральной анестезии для Т-клеточного иммунитета сообщалось в исследовании резекции рака желудка. В этом клиническом исследовании CD3+ Т-клетки снижались больше в группе общей анестезии, чем в группе, где была использована комбинация общей и эпидуральной анестезии [31]. Исследование общей анестезии показало, что цитотоксичность естественных киллеров (NK), которые играют решающую роль в противоопухолевом иммунитете, подавляется летучими анестетиками, включая изофлуран и севофлуран [32]. После лапароскопической радикальной гистерэктомии по поводу рака шейки матки количество циркулирующих лимфоцитов (CD3+ клетки, CD4+ клетки и NK-клетки), а также соотношение клеток CD4+ к клеткам CD8+ было значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола, и по сравнению с исходным уровнем, отмечалось другое количество циркулирующих лимфоцитов, кроме клеток CD8+, которые значительно уменьшились в обеих группах [33]. Исследование, посвященное влиянию различных методов анестезии на функцию иммунитета пациентов, перенесших первичную резекцию рака печени, показало, что послеоперационные уровни CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток были ниже после общей анестезии в сочетании с эпидуральной ане-

стезией, чем после только общей анестезии [34]. CD4+ и CD8+ Т-клетки обладают важными противоопухолевыми иммунными функциями [35], таким образом, комбинированная анестезия оказала негативное влияние на клеточный иммунитет.

Результаты многих клинических испытаний не показали существенного преимущества эпидуральной анестезии по сравнению с общей анестезией с точки зрения прогноза выживаемости. Исследование у пациентов с раком желчного пузыря показало, что, хотя общая и эпидуральная комбинированная анестезия могут улучшить клеточный иммунитет после лапароскопической холецистэктомии, показатели 1, 2 и 3-х летней выживаемости существенно не отличались по сравнению с общей анестезией [36]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование показало, что эпидуральная комбинированная анестезия не оказывает влияния на выживаемость больных раком толстой кишки с отдаленными метастазами [37]. Не наблюдалось различий между эпидуральной анестезией и общей группой в безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии [38]. Многие клинические рандомизированные исследования регионарной или общей анестезии при раке молочной железы подтвердили результат, что регионарная анестезия, включая эпидуральные методы не влияли на иммунологический процесс, связанный с рецидивом, метастазированием или смертностью, что указывает на то, что регионарная анестезия не превосходила общую анестезию в условиях выживания после операции по удалению рака молочной железы [39-42]. Результаты крупного многоцентрового рандомизированного клинического исследования 2011-го года, проведенного в 23 больницах Австралии, Новой Зеландии и Азии по эпидуральной анестезии и безрецидивной выживаемости после операции на опухоли брюшной полости показали, что использование эпидуральной блокады в абдоминальной хирургии при раке не было связано с улучшением выживаемости без рака [43].

Вывод о том, что эпидуральная анестезия не оказывает влияния на прогноз опухоли, также был подтвержден в иссле-

довании, где изучалось, может ли общая анестезия по сравнению с эпидуральной анестезией повлиять на прогноз трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря у пациентов с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Окончательные результаты показали, что ни частота рецидивов, ни время безрецидивной выживаемости существенно не различались между двумя группами, и методы анестезии не оказали никакого влияния на рецидив. Кроме того, среди пациентов с рецидивом не было различий в скорости прогрессирования между двумя группами, но время выживания без прогрессирования в группе E было больше. Среди рассмотренных факторов только степень была связана со временем выживания без прогрессирования. Следовательно, это исследование показало, что общая анестезия и эпидуральная анестезия не влияли на рецидив и прогрессирование пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после ТУР [44]. Как сообщалось ранее, пропофол, изофлуран и севофлуран, которые обычно используются при общей анестезии, негативно влияют на иммунную функцию пациентов, перенесших операцию по удалению опухоли. Казалось, что эпидуральная анестезия без применения препаратов для общей анестезии может улучшить исходы у пациентов с опухолями, но по данным проведенного исследования – оба метода анестезии привели к сходным результатам [44].

Использование местных анестетиков так же упоминается как способность влиять на эволюцию рака посредством управления анестезией [45]. В экспериментах *in vivo* было показано, что лидокаин подавляет развитие опухоли [46, 47], а прямое и непрямое противоопухолевое действие лидокаина было продемонстрировано *in vitro* [48]. Лидокаин увеличивал экспрессию рецепторов лектиноподобного рецептора D (NKG2D) клеток-киллеров и стимулировал функцию естественных клеток-киллеров (NK) против клеточных линий рака яичников и поджелудочной железы. Он также повышал цитолитическую активность NK-клеток у пациентов, перенесших онкологическую операцию [49]. В клинически значимых концентрациях лидокаин деметирует ДНК в линиях

клеток рака молочной железы, делая их более чувствительными к генам-супрессорам опухоли и, следовательно, ингибируя рост опухоли *in vitro* [50]. Дополнительные механизмы включают ингибирование фосфорилирования тирозинкиназы, Src и ICAM-1 в клинически значимых концентрациях (зависимые от Src воспалительные сигнальные события), что способствует ингибированию адгезии, миграции и эндотелиальной проницаемости, тем самым предотвращая развитие метастазов в клинически значимых концентрациях [51, 52]. Этот эффект, по-видимому, не зависит от ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов. Было показано, что при гепатоцеллюлярной карциноме лидокаин увеличивает белок Вах и активирует каспазу-3, которые ингибируют рост опухолевых клеток, блокируя репликацию и индуцируя возможный апоптоз в зависимости от времени и дозы [46]. Кроме того, лидокаин значительно снижает уровни мРНК ключевых регуляторов опухолевых клеток, что приводит к прямым цитостатическим эффектам и апоптозу в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [53]. В клинически значимых концентрациях внутрибрюшинный лидокаин улучшал выживаемость мышей с перитонеальным карциноматозом. Кроме того, противоопухолевые свойства лидокаина, по-видимому, способны заметно усиливать эффекты цитотоксических агентов, таких как цисплатин [46].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Про- или противоонкогенная активность зависит в большей степени от вида основной патологии, чем от вида используемого препарата, так, например, фентанил проявляет противораковую активность при лейкемии и раке поджелудочной железы, но прораковую активность при раке молочной железы и легких, а в работе Xiao K и др. впервые было продемонстрировано, что фентанил в клинически достижимых концентрациях действует антагонистично химиотерапии. Лидокаин, в отличие от фентанила, в клинически достижимых концентрациях показал свою противораковую активность и способность усиливать эффективность химиотерапии. Так же, не решенным остаётся вопрос о выборе метода анестезии у

онкологических больных, т.к. у пациентов, которым проводилась эпидуральная анестезия не было более низкой частоты рецидивов и прогрессирования заболевания.

Для пациента прежде всего важен комфорт и качество анестезии, исходя из этого, более предпочтительной является общая анестезия, так как обладает эффектом «отсутствия» больного на операции. Для хирургов общая анестезия обеспечивает более подходящую глубину седации и обезболивания, а также снижает количество отвлекающих факторов во время операции. Механизмы действия отдельных препаратов, используемых в анестезиологических пособиях у онкологических больных, заслуживают дальнейшего изучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survivalpromoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62(15):4491–8.
2. Ding J, Zhang L, Zeng S, Feng T. Клинически значимая концентрация севофлурана подавляет рост и миграцию рака шейки матки путем нацеливания на несколько онкогенных путей. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Июль 5;514(4):1179-1184. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.082. Epub 2019 Май 16. PMID: 31103261.
3. Bugada D, Lorini LF, Fumagalli R, Allegri M. Genetics and Opioids: Towards More Appropriate Prescription in Cancer Pain. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 18;12(7):1951. doi: 10.3390/cancers12071951. PMID: 32708424; PMCID: PMC7409018.
4. Feng, T., Zeng, S., Ding, J. et al. Comparative analysis of the effects of opioids in angiogenesis. *BMC Anesthesiol* 21, 257 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01475-7>
5. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, Arra C, Izzo F. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *Biomed Res Int.* 2015;2015:161508. doi: 10.1155/2015/161508. Epub 2015 May 3.

- PMID: 26064880; PMCID: PMC4433634.
6. Gupta K, Chen C, Luty GA, Hebbel RP. Morphine promotes neovascularizing retinopathy in sickle transgenic mice. *Blood Adv.* 2019 Apr 9;3(7):1073-1083. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026898. PMID: 30944099; PMCID: PMC6457224.
  7. Koodie L, Yuan H, Pumper JA, Yu H, Charboneau R, Ramkrishnan S, Roy S. Morphine inhibits migration of tumor-infiltrating leukocytes and suppresses angiogenesis associated with tumor growth in mice. *Am J Pathol.* 2014 Apr;184(4):1073-1084. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.019. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495739; PMCID: PMC3969995.
  8. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):SE11-SE21. PMID: 28226338.
  9. Liu W, Chen Y, Xu W, Wang W, Tang L, Xia R, Zhu Q. Fentanyl stimulates tumor angiogenesis via activating multiple pro-angiogenic signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Nov 5;532(2):225-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.038. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861420.
  10. Mahbuba W, Lambert DG. Opioids and neovascularization; pro or anti? *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115(6):821-4. doi: 10.1093/bja/aev357. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537630.
  11. Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. *Genes Cancer.* 2011 Mar;2(3):195-209. doi: 10.1177/1947601911407328. PMID: 21779493; PMCID: PMC3128630.
  12. Yu Y, Li D, Duan J, Xu H, Li L, Tan D, Yan H. The pro- and anti-cancer effects of oxycodone are associated with epithelial growth factor receptor level in cancer cells. *Biosci Rep.* 2020 Feb 28;40(2):BSR20193524. doi: 10.1042/BSR20193524. PMID: 31967294; PMCID: PMC7007405.
  13. Xiao K, Zheng Q, Bao L. Fentanyl activates ovarian cancer and alleviates chemotherapy-induced toxicity via opioid receptor-dependent activation of EGFR. *BMC Anesthesiol.* 2022 Aug 23;22(1):268. doi: 10.1186/s12871-022-01812-4. PMID: 35999506; PMCID: PMC9396929.
  14. Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via  $\beta$ -catenin. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jan 1;8(1):227-35. PMID: 25755709; PMCID: PMC4348846.
  15. Celik F, Duran T. Effects of Fentanyl on pancreatic cancer cell proliferation and cancer stem cell differentiation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2019 Sep 30;65(7):21-25. PMID: 31880513.
  16. Dai S, Zhang X, Zhang P, Zheng X, Pang Q. Fentanyl inhibits acute myeloid leukemia differentiated cells and committed progenitors via opioid receptor-independent suppression of Ras and STAT5 pathways. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021 Feb;35(1):174-183. doi: 10.1111/fcp.12581. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32564393.
  17. Yang HF, Yu M, Jin HD, Yao JQ, Lu ZL, Yabasin IB, Yan Q, Wen QP. Fentanyl Promotes Breast Cancer Cell Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition by Upregulating  $\alpha$ 1, 6-Fucosylation via Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Front Physiol.* 2017 Jul 26;8:510. doi: 10.3389/fphys.2017.00510. PMID: 28798691; PMCID: PMC5526971.
  18. Lennon FE, Mirzapozova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One.* 2014 Mar 24;9(3):e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577. PMID: 24662916; PMCID: PMC3963855.
  19. Nomura Y, Kawaraguchi Y, Sugimoto H, Furuya H, Kawaguchi M. Effects of morphine and fentanyl on 5-fluorouracil sensitivity in human colon cancer HCT116 cells. *J Anesth.* 2014 Apr;28(2):298-301. doi: 10.1007/s00540-013-1717-2. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24097124.
  20. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, Johnson KN, Gupta V, Kratzke RA, Gupta K. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1353-64. doi: 10.1213/ANE.0b013e318232b35a. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22003224; PMCID: PMC3725599.
  21. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological

- and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:147-160. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012. Epub 2019 May 22. PMID: 31128298.
22. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052. PMID: 28513565; PMCID: PMC5447962.
23. Di Liberto V, Mudò G, Belluardo N. Crosstalk between receptor tyrosine kinases (RTKs) and G protein-coupled receptors (GPCR) in the brain: Focus on heteroreceptor complexes and related functional neurotrophic effects. *Neuropharmacology*. 2019 Jul 1;152:67-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.018. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445101.
24. Gupta M, Poonawala T, Farooqui M, Ericson ME, Gupta K. Topical fentanyl stimulates healing of ischemic wounds in diabetic rats. *J Diabetes*. 2015 Jul;7(4):573-583. doi: 10.1111/1753-0407.12223. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25266258; PMCID: PMC4844062.
25. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Jun;106(6):814-22. doi: 10.1093/bja/aer055. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436156.
26. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cell Immunol*. 2008 Mar-Apr;252(1-2):27-56. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.005. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18308299; PMCID: PMC3551630.
27. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S32-40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22504092; PMCID: PMC3423506.
28. Sun HZ, Song YL, Wang XY. Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery. *J Clin Lab Anal*. 2016 Nov;30(6):1175-1182. doi: 10.1002/jcla.22000. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291965; PMCID: PMC6807224.
29. Pazaitou-Panayiotou K, Chemonidou C, Poupi A, Koureta M, Kaprara A, Lambropoulou M, Constantinidis TC, Galaktidou G, Koffa M, Kiziridou A, Kakolyris S, Kolios G, Kortsaris A, Chatzaki E. Gonadotropin-releasing hormone neuropeptides and receptor in human breast cancer: correlation to poor prognosis parameters. *Peptides*. 2013 Apr;42:15-24. doi: 10.1016/j.peptides.2012.12.016. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23287110.
30. Li JM, Shao JL, Zeng WJ, Liang RB. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):703-7. PMID: 26775356.
31. Wang L, Liang S, Chen H, Xu Y, Wang Y. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on T lymphocytes differentiation markers and cytokines in patients after gastric cancer resection. *BMC Anesthesiol*. 2019 Jun 12;19(1):102. doi: 10.1186/s12871-019-0778-7. PMID: 31185917; PMCID: PMC6560762.
32. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. *Toxicol Lett*. 2017 Jan 15;266:23-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.12.007. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27940100; PMCID: PMC5209272.
33. Liu S, Gu X, Zhu L, Wu G, Zhou H, Song Y, Wu C. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5479. doi: 10.1097/MD.0000000000005479. PMID: 27930529; PMCID: PMC5266001.
34. Xu Y, Sun Y, Chen H, Wang Y, Wang GN. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Oct-Dec;30(4):1099-1106. PMID: 28078860.
35. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established

- tumors to be curative. *Eur J Immunol*. 2004 Feb;34(2):336-44. doi: 10.1002/eji.200324181. PMID: 14768038.
36. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(10):e6137. doi: 10.1097/MD.00000000000006137. PMID: 28272202; PMCID: PMC5348150.
37. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):325-32. doi: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
38. Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth*. 2010 Feb;57(2):107-12. doi: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
39. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Nov 16;394(10211):1807-1815. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32313-X. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645288.
40. Aghamelu O, Buggy P, Smith G, Inzitari R, Wall T, Buggy DJ. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Mar;65(3):313-319. doi: 10.1111/aas.13745. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33187020.
41. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res*. 2017 Oct;37(10):5813-5820. doi: 10.21873/anticancer.12024. PMID: 28982906.
42. Li M, Zhang Y, Pei L, Zhang Z, Tan G, Huang Y. Potential Influence of Anesthetic Interventions on Breast Cancer Early Recurrence According to Estrogen Receptor Expression: A Sub-Study of a Randomized Trial. *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12:837959. doi: 10.3389/fonc.2022.837959. PMID: 35223519; PMCID: PMC8869606.
43. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011 Mar 29;342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
44. Xue R, Zhao C, Chen D, Wang P, Xing W, Zeng W, Li Q. Potential influence of anaesthesia techniques on the recurrence and progression after resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 Aug 18;22(1):263. doi: 10.1186/s12871-022-01802-6. PMID: 35982423; PMCID: PMC9386928.
45. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth*. 2015 May;27(3):262-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.02.007. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769963.
46. Xing W, Chen DT, Pan JH, Chen YH, Yan Y, Li Q, Xue RF, Yuan YF, Zeng WA. Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):868-881. doi: 10.1097/ALN.0000000000001528. PMID: 28121635.
47. Chamaroux-Tran TN, Mathelin C, Arahamian M, Joshi GP, Tomasetto C, Diemunsch P, Akladios C. Antitumor Effects of Lidocaine on Human Breast Cancer Cells: An In Vitro and In Vivo Experimental Trial. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):95-105. doi: 10.21873/anticancer.12196. PMID: 29277761.
48. Chamaroux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 20;4:235. doi: 10.3389/fmed.2017.00235. PMID: 29326939; PMCID: PMC5742360.
49. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V, Black DM,

Lewis VO, Vauthey JN. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. *Anticancer Res.* 2017 Sep;37(9):4727-4732. doi: 10.21873/anticancer.11879. PMID: 28870891.

50. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113 Suppl 1:i32-8. doi: 10.1093/bja/aeu201. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946779.

51. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, Minshall RD, Borgeat A. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology.* 2012 Sep;117(3):548-59. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182661977. PMID: 22846676; PMCID: PMC3482823.

52. Piegeler T, Votta-Velis EG, Bakhshi FR, Mao M, Carnegie G, Bonini MG, Schwartz DE, Borgeat A, Beck-Schimmer B, Minshall RD. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced endothelial cell Src activation. *Anesthesiology.* 2014 Jun;120(6):1414-28. doi: 10.1097/ALN.000000000000174. PMID: 24525631; PMCID: PMC4284094.

53. Le Gac G, Angenard G, Clément B, Laviolle B, Coulouarn C, Beloeil H. Local Anesthetics Inhibit the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Anesth Analg.* 2017 Nov;125(5):1600-1609. doi: 10.1213/ANE.0000000000002429. PMID: 28857796.

## REFERENCES

1. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62(15):4491-8.

2. Ding J, Zhang L, Zeng S, Feng T. Клинически значимая концентрация севофлурана подавляет рост и миграцию рака шейки матки путем нацеливания на несколько онкогенных путей.

*Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Июл 5;514(4):1179-1184. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.082. Epub 2019 Май 16. PMID: 31103261.

3. Bugada D, Lorini LF, Fumagalli R, Allegri M. Genetics and Opioids: Towards More Appropriate Prescription in Cancer Pain. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 18;12(7):1951. doi: 10.3390/cancers12071951. PMID: 32708424; PMCID: PMC7409018.

4. Feng, T., Zeng, S., Ding, J. et al. Comparative analysis of the effects of opioids in angiogenesis. *BMC Anesthesiol* 21, 257 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01475-7>

5. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, Arra C, Izzo F. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *Biomed Res Int.* 2015;2015:161508. doi: 10.1155/2015/161508. Epub 2015 May 3. PMID: 26064880; PMCID: PMC4433634.

6. Gupta K, Chen C, Luty GA, Hebbel RP. Morphine promotes neovascularizing retinopathy in sickle transgenic mice. *Blood Adv.* 2019 Apr 9;3(7):1073-1083. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026898. PMID: 30944099; PMCID: PMC6457224.

7. Koodie L, Yuan H, Pumper JA, Yu H, Charboneau R, Ramkrishnan S, Roy S. Morphine inhibits migration of tumor-infiltrating leukocytes and suppresses angiogenesis associated with tumor growth in mice. *Am J Pathol.* 2014 Apr;184(4):1073-1084. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.019. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495739; PMCID: PMC3969995.

8. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):SE11-SE21. PMID: 28226338.

9. Liu W, Chen Y, Xu W, Wang W, Tang L, Xia R, Zhu Q. Fentanyl stimulates tumor angiogenesis via activating multiple pro-angiogenic signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Nov 5;532(2):225-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.038. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861420.

10. Mahbuba W, Lambert DG. Opioids and neovascularization; pro or anti? *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115(6):821-4. doi: 10.1093/bja/

- aev357. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537630.
11. Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. *Genes Cancer*. 2011 Mar;2(3):195-209. doi: 10.1177/1947601911407328. PMID: 21779493; PMCID: PMC3128630.
12. Yu Y, Li D, Duan J, Xu H, Li L, Tan D, Yan H. The pro- and anti-cancer effects of oxycodone are associated with epithelial growth factor receptor level in cancer cells. *Biosci Rep*. 2020 Feb 28;40(2):BSR20193524. doi: 10.1042/BSR20193524. PMID: 31967294; PMCID: PMC7007405.
13. Xiao K, Zheng Q, Bao L. Fentanyl activates ovarian cancer and alleviates chemotherapy-induced toxicity via opioid receptor-dependent activation of EGFR. *BMC Anesthesiol*. 2022 Aug 23;22(1):268. doi: 10.1186/s12871-022-01812-4. PMID: 35999506; PMCID: PMC9396929.
14. Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via  $\beta$ -catenin. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jan 1;8(1):227-35. PMID: 25755709; PMCID: PMC4348846.
15. Celik F, Duran T. Effects of Fentanyl on pancreatic cancer cell proliferation and cancer stem cell differentiation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019 Sep 30;65(7):21-25. PMID: 31880513.
16. Dai S, Zhang X, Zhang P, Zheng X, Pang Q. Fentanyl inhibits acute myeloid leukemia differentiated cells and committed progenitors via opioid receptor-independent suppression of Ras and STAT5 pathways. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Feb;35(1):174-183. doi: 10.1111/fcp.12581. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32564393.
17. Yang HF, Yu M, Jin HD, Yao JQ, Lu ZL, Yabasin IB, Yan Q, Wen QP. Fentanyl Promotes Breast Cancer Cell Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition by Upregulating  $\alpha$ 1, 6-Fucosylation via Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Front Physiol*. 2017 Jul 26;8:510. doi: 10.3389/fphys.2017.00510. PMID: 28798691; PMCID: PMC5526971.
18. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One*. 2014 Mar 24;9(3):e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577. PMID: 24662916; PMCID: PMC3963855.
19. Nomura Y, Kawaraguchi Y, Sugimoto H, Furuya H, Kawaguchi M. Effects of morphine and fentanyl on 5-fluorouracil sensitivity in human colon cancer HCT116 cells. *J Anesth*. 2014 Apr;28(2):298-301. doi: 10.1007/s00540-013-1717-2. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24097124.
20. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, Johnson KN, Gupta V, Kratzke RA, Gupta K. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesth Analg*. 2011 Dec;113(6):1353-64. doi: 10.1213/ANE.0b013e318232b35a. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22003224; PMCID: PMC3725599.
21. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. *Semin Cancer Biol*. 2019 Dec;59:147-160. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012. Epub 2019 May 22. PMID: 31128298.
22. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052. PMID: 28513565; PMCID: PMC5447962.
23. Di Liberto V, Mudò G, Belluardo N. Crosstalk between receptor tyrosine kinases (RTKs) and G protein-coupled receptors (GPCR) in the brain: Focus on heteroreceptor complexes and related functional neurotrophic effects. *Neuropharmacology*. 2019 Jul 1;152:67-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.018. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445101.
24. Gupta M, Poonawala T, Farooqui M, Ericson ME, Gupta K. Topical fentanyl stimulates healing of ischemic wounds in diabetic rats. *J Diabetes*. 2015 Jul;7(4):573-583. doi: 10.1111/1753-0407.12223. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25266258; PMCID: PMC4844062.
25. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Jun;106(6):814-22. doi: 10.1093/bja/aer055. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436156.

26. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cell Immunol.* 2008 Mar-Apr;252(1-2):27-56. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.005. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18308299; PMCID: PMC3551630.
27. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun.* 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S32-40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22504092; PMCID: PMC3423506.
28. Sun HZ, Song YL, Wang XY. Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery. *J Clin Lab Anal.* 2016 Nov;30(6):1175-1182. doi: 10.1002/jcla.22000. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291965; PMCID: PMC6807224.
29. Pazaitou-Panayiotou K, Chemonidou C, Poupi A, Koureta M, Kaprara A, Lambropoulou M, Constantinidis TC, Galaktidou G, Koffa M, Kiziridou A, Kakolyris S, Kolios G, Kortsaris A, Chatzaki E. Gonadotropin-releasing hormone neuropeptides and receptor in human breast cancer: correlation to poor prognosis parameters. *Peptides.* 2013 Apr;42:15-24. doi: 10.1016/j.peptides.2012.12.016. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23287110.
30. Li JM, Shao JL, Zeng WJ, Liang RB. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(6):703-7. PMID: 26775356.
31. Wang L, Liang S, Chen H, Xu Y, Wang Y. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on T lymphocytes differentiation markers and cytokines in patients after gastric cancer resection. *BMC Anesthesiol.* 2019 Jun 12;19(1):102. doi: 10.1186/s12871-019-0778-7. PMID: 31185917; PMCID: PMC6560762.
32. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. *Toxicol Lett.* 2017 Jan 15;266:23-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.12.007. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27940100; PMCID: PMC5209272.
33. Liu S, Gu X, Zhu L, Wu G, Zhou H, Song Y, Wu C. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(49):e5479. doi: 10.1097/MD.0000000000005479. PMID: 27930529; PMCID: PMC5266001.
34. Xu Y, Sun Y, Chen H, Wang Y, Wang GN. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016 Oct-Dec;30(4):1099-1106. PMID: 28078860.
35. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol.* 2004 Feb;34(2):336-44. doi: 10.1002/eji.200324181. PMID: 14768038.
36. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(10):e6137. doi: 10.1097/MD.0000000000006137. PMID: 28272202; PMCID: PMC5348150.
37. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):325-32. doi: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
38. Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010 Feb;57(2):107-12. doi: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
39. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019

- Nov 16;394(10211):1807-1815. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32313-X. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645288.
40. Aghamelu O, Buggy P, Smith G, Inzitari R, Wall T, Buggy DJ. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Mar;65(3):313-319. doi: 10.1111/aas.13745. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33187020.
41. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res*. 2017 Oct;37(10):5813-5820. doi: 10.21873/anticancerres.12024. PMID: 28982906.
42. Li M, Zhang Y, Pei L, Zhang Z, Tan G, Huang Y. Potential Influence of Anesthetic Interventions on Breast Cancer Early Recurrence According to Estrogen Receptor Expression: A Sub-Study of a Randomized Trial. *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12:837959. doi: 10.3389/fonc.2022.837959. PMID: 35223519; PMCID: PMC8869606.
43. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011 Mar 29;342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
44. Xue R, Zhao C, Chen D, Wang P, Xing W, Zeng W, Li Q. Potential influence of anaesthesia techniques on the recurrence and progression after resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 Aug 18;22(1):263. doi: 10.1186/s12871-022-01802-6. PMID: 35982423; PMCID: PMC9386928.
45. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth*. 2015 May;27(3):262-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.02.007. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769963.
46. Xing W, Chen DT, Pan JH, Chen YH, Yan Y, Li Q, Xue RF, Yuan YF, Zeng WA. Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):868-881. doi: 10.1097/ALN.0000000000001528. PMID: 28121635.
47. Chamaroux-Tran TN, Mathelin C, Aprahamian M, Joshi GP, Tomasetto C, Diemunsch P, Akladios C. Antitumor Effects of Lidocaine on Human Breast Cancer Cells: An In Vitro and In Vivo Experimental Trial. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):95-105. doi: 10.21873/anticancerres.12196. PMID: 29277761.
48. Chamaroux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 20;4:235. doi: 10.3389/fmed.2017.00235. PMID: 29326939; PMCID: PMC5742360.
49. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V, Black DM, Lewis VO, Vauthey JN. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. *Anticancer Res*. 2017 Sep;37(9):4727-4732. doi: 10.21873/anticancerres.11879. PMID: 28870891.
50. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113 Suppl 1:i32-8. doi: 10.1093/bja/aeu201. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946779.
51. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, Minshall RD, Borgeat A. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):548-59. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182661977. PMID: 22846676; PMCID: PMC3482823.
52. Piegeler T, Votta-Velis EG, Bakhshi FR, Mao M, Carnegie G, Bonini MG, Schwartz DE, Borgeat A, Beck-Schimmer B, Minshall RD. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced endothelial cell Src activation. *Anesthesiology*. 2014 Jun;120(6):1414-28. doi: 10.1097/ALN.000000000000174. PMID: 24525631;

PMCID: PMC4284094.

53. Le Gac G, Angenard G, Clément B, Laviolle B, Coulouarn C, Beloeil H. Local Anesthetics Inhibit the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Anesth Analg.* 2017 Nov;125(5):1600-1609. doi: 10.1213/ANE.0000000000002429. PMID: 28857796.

Сведения об авторах:

Лазуренко Евгений Юрьевич  
- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии  
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.  
- E-mail - lazurenko.e.u@mail.ru  
- Телефон: +7-949-346-48-58

УДК 616.12-008.313.315+577.17

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.25.35.008

## ТРОЙНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ (ВАЗОПРЕССИН, АДРЕНАЛИН, СТЕРОИДЫ) И НОВЫЕ ТЕХНИКИ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сорочинская Е.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк

**Резюме.** В обзоре литературы рассматривается эффективность применения новых техник при проведении сердечно-легочной реанимации.

**Ключевые слова:** сердечно-легочная реанимация, вазопрессин, адреналин, стероиды, выживаемость, компрессия-декомпрессия брюшной полости, диастолическое артериальное давление, возвышенное положение головы.

## TRIPLE COMBINATION THERAPY (VASOPRESSIN, ADRENALIN, STEROIDS) AND NEW TECHNIQUES OF CARDIO-PULMONARY REANIMATION (LITERATURE REVIEW)

Sorochinskaya E. V.

State educational Organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk

**Summary.** The review of the literature examines the effectiveness of the use of new techniques during cardiopulmonary resuscitation.

**Keywords:** cardiopulmonary resuscitation, vasopressin, adrenaline, steroids, survival, compression-decompression of the abdominal cavity, diastolic blood pressure, head elevation.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Остановка сердца является наиболее серьезной проблемой, с которой сталкивается каждый врач [1]. Во всем мире не решена проблема выживаемости после сердечно-легочной реанимации. Менее 10% пациентов доживают до выписки из стационара, а выживаемость с хорошим неврологическим исходом еще ниже [2, 3, 4]. Таким образом, изучение возможности улучшения проведения сердечно-легочной реанимации повышает шансы больных на выживаемость, минимизацию постреанимационных осложнений. Изучение эффективности применения тройной комбинированной терапии (вазопрессин, адреналин, стероиды) и новых техник сердечно-легочной реанимации (СЛР) при остановке сердечной деятельности актуальна и целесообразна.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать актуальные опубликованные данные литературы в области

сердечно-легочной реанимации, выявление влияния новых техник на выживаемость пациентов и неврологические исходы при проведении СЛР.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализирована литература из ресурсов Biomed central, посвященная изучаемой проблеме.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент, оптимизация методов СЛР является одним из ведущих направлений научных исследований. В статье Li, H., Wang, C., Zhang, H. et al. сообщается, что при проведении компрессии грудной клетки и компрессионно-декомпрессионной СЛР брюшной полости, что большее количество пациентов выживали до выписки из больницы, имели лучшие неврологические исходы в соответствии с их статусом согласно шкале Cerebral Performance Categories (CPC) и продемонстрировали значительное улучшение выживаемости по сравнению с



Рисунок 1 А, В - устройство для компрессии-декомпрессии брюшной полости; С - применение устройства для компрессии-декомпрессии брюшной полости; D - компрессия грудной клетки и компрессионно-декомпрессионная СЛР брюшной полости

с теми, кто получал стандартную (компрессию грудной клетки) сердечно-легочную реанимацию. Шкала СРС классифицирует неврологические исходы следующим образом: СРС 1 – хорошие показатели; СРС 2 – умеренная инвалидность; СРС 3 – тяжелая инвалидность; СРС 4 – коматозное или стойкое вегетативное состояние; и СРС 5 – смерть мозга или смерть пациента [5].

При комбинации абдоминальной компрессии-декомпрессии и компрессии грудной клетки увеличивается венозное наполнение сердца (венозный возврат), что приводит к повышению коронарного перфузионного давления и увеличению притока крови к жизненно важным органам [6, 7, 8]. При таком комбинированном методе расслабление грудной клетки во время абдоминальной компрессии ведет к увеличению венозного возврата к грудной клетке за счет отрицательного внутригрудного давления. Кроме того, декомпрессия брюшной полости во время компрессии грудной клетки приводит к увеличению кровотока за счет снижения постнагрузки. Для миокардиального кровотока лучший 48-часовой результат был зарегистрирован при использовании комбинированного метода по сравнению со стандартной сердечно-легочной реанимацией [9, 10, 11, 12].

По-нашему мнению, данный метод хо-

рош, так как может использоваться у пациентов с деформацией грудной клетки, переломами ребер или гемопневмотораксом. Следует отметить, что без установленного желудочного зонда использовать комбинированный метод рискованно, поскольку сильное нажатие на брюшную полость, может привести к аспирации. Хотя, этот метод является ценным.

При проведении сердечно-легочной реанимации у большинства детей в возрасте от 1 года до полового созревания для сжатия грудной клетки можно использовать одну или две руки [13, 14, 15, 16, 17]. В исследовании Tsou, JY., Kao, CL., Tu, YF. et al., говорится, что двуручная наружная компрессия грудной клетки у детей обеспечивает более плавное усилие, более равномерное распределение давления и более эффективное сжатие, вызывая при этом меньше усталости и дискомфорта/боли у спасателя, чем одноручная наружная компрессия. Если возможно, то следует применять двуручную, а не одноручную наружную компрессию грудной клетки во время СЛР, чтобы оптимизировать биомеханическую эффективность и комфорт спасателя [18].

В мире давно отказались от введения глюкокортикостероидов и других лекарственных веществ, кроме адреналина при проведении сердечно-легочной реанима-

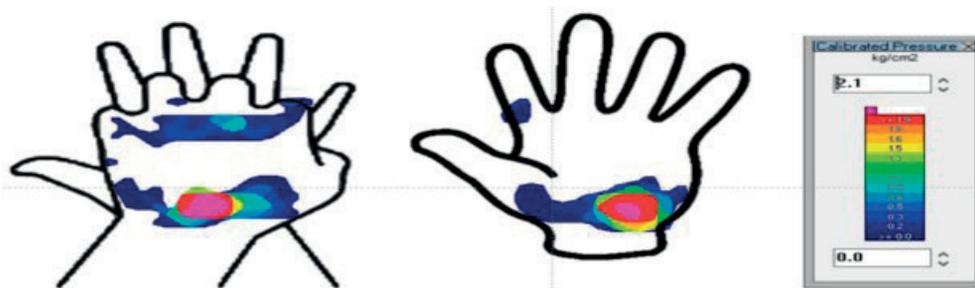


Рисунок 2 Размещение рук при СЛР

Однако в исследовании Saghafi, F., Bagheri, N., Salehi-Abargouei, A. et al. показали, что тройная терапия адреналином, вазопрессином и стероидами значительно увеличила выживаемость при сердечно-легочной реанимации за счет восстановления спонтанного кровообращения в течение как минимум 15 минут. Следует отметить, что установление возврата к спонтанному кровообращению не обязательно означает более высокую выживаемость и благоприятный исход для больных при остановки сердечной деятельности.

Тем не менее, на сегодняшний день, от врача требуется не только возврат к спонтанному кровообращению, но и выживаемость после СЛР, полное восстановление когнитивных функций при выписке из больницы. У выживших после остановки сердца тяжелые церебральные нарушения встречаются в 25–50% случаев [18]. В исследовании Andersen et al. неврологический статус измерялся по шкале CPC, благоприятный неврологический исход наблюдался у 7,6% пациентов как в группе вмешательства, так и в контрольной группе во время первого цикла СЛР, на 30-й день без существенной разницы между двумя группами исследования (значение  $p > 0,99$ ) [19]. Неврологически благоприятная выживаемость до выписки из больницы оценивалась в исследовании Mentzelopoulos et al., где неврологическая недостаточность определялась по шкале комы Глазго (ШКГ)  $< 9$  баллов. Результаты этого исследования показали значительное улучшение выживаемости до выписки из больницы с благоприятным неврологическим статусом [20].

На данный момент существует недостаточное количество исследований, подтверждающих улучшение стероидами во время СЛР гемодинамической стабильности, что связано с высокими показателями

восстановления спонтанного кровообращения, коэффициентом выживаемости к выписке и выживаемостью после выписки из больницы [21, 22, 23]. Считается, что механизм действия стероидов заключается в ингибировании свободнорадикального перекисного окисления липидов, окислительного стресса, апоптоза миокарда, церебрального повреждения и уменьшения выраженных системных воспалительных реакций, которые имеют место после остановки сердечной деятельности [24, 25, 26]. Кроме того, стероиды обеспечивают защиту от разрушения эндотелиального гликокаликсного барьера и интерстициального отека [28]. Они также помогают поддерживать сердечно-сосудистую стабильность за счет сохранения работы миокарда, ингибирования обратного захвата катехоламинов и усиления сосудосуживающих свойств катехоламинов для сохранения системного сосудистого сопротивления [29]. Более того, они усиливают сократительную реакцию за счет усиления адренергической активности [30].

С другой стороны, имеющиеся данные указывают на то, что низкий уровень кортизола в сыворотке связан с нестабильной гемодинамикой после остановки сердца и меньшей выживаемостью [31].

Предполагается, что вазоплегия и патологическая вазодилатация после возврата спонтанного кровообращения, способствуют относительному дефициту вазопрессиона [32], вследствие вторичной надпочечниковой недостаточности. Было показано, что введение вазопрессоров приводит к увеличению концентрации кортизола в плазме и улучшению перфузии коры надпочечников и мозгового вещества, что способствует сохранению сосудистого тонуса [33].

Вслед за остановкой сердца имеют место ишемия и поражение всех тканей и органов, основными из которых являются

поражение головного мозга, дисфункция миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, постоянная провоцирующая патология (которая вызвала или способствовала самой остановке сердца). [34]. Эти четыре компонента могут определять нейрогормональные реакции после остановки сердца. Компенсаторные реакции больного на фоне этих патофизиологических процессов направлены на поддержание микроциркуляции, улучшение коронарной перфузии и сократительной функции сердца [35].

Вазоплегия — это патологическое явление, проявляющееся тяжелой стойкой гипотензией (среднее артериальное давление (САД) <50 мм рт. ст.) и низким системным сосудистым сопротивлением, несмотря на нормальный или повышенный сердечный выброс [36]. О нем часто сообщают после синдрома ишемии-реперфузии, который сам по себе является основным компонентом остановки сердца [37].

Имеются сообщения о снижении уровня вазопрессина у пациентов, у которых развилась вазоплегия вследствие других состояний. Также было обнаружено, что введение вазопрессина улучшает коронарную и артериальную перфузию через опосредование пуринаргических рецепторов P<sub>2</sub>, не вызывая дополнительной нагрузки на сердце [38, 39]. Вазопрессин индуцирует секрецию эндогенного кортизола и улучшает реакцию сосудов на экзогенные катехоламины [40, 41]. Более того, вазопрессин усиливает перфузию сосудов головного мозга и почек, увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и ослабляет секрецию воспалительных цитокинов. Из этого следует, что вазопрессин может снизить уровень смертности за счет улучшения притока крови к жизненно важным органам, снижения потребности в экзогенных катехоламинах и их последующих побочных эффектов [42].

Существует гипотеза о том, что уровень диастолического артериального давления может отражать тяжесть постасистолического синдрома. Исследование Chi, CY., et al. показало, что более высокие значения диастолического артериального давления на раннем постреанимационном этапе коррелирует с хорошими исходами. Диастолическое артериальное давление больше

связано с периферическим сосудистым сопротивлением, если функция аортального клапана не нарушена [43, 44, 45, 46].

Учитывая, характерное для сепсиса снижение тонуса периферических сосудов, на основании проведенных исследований, предполагается, что более надежным предиктором положительных исходов у пациентов с септическим шоком является именно диастолическое давление, чем систолическое [45, 46]. Диастолическое артериальное давление также тесно связано с коронарной перфузией во время диастолической фазы [47]. Улучшение коронарной перфузии является ключевым фактором успешной реанимации [48]. Более высокие значения диастолического артериального давления во время СЛР были связаны с большей вероятностью возврата спонтанного кровообращения у детей [49].

Так, одна из теорий предполагает, что диастолическое артериальное давление взаимосвязано с коронарным перфузионным давлением. Следовательно, диастолическое артериальное давление напрямую ведет к лучшей перфузии миокарда и большему шансу на выживание. Другая теория, основной мыслью которой является то, что уровень диастолического артериального давления отражает тяжесть постасистолического синдрома [44, 50]. Постасистолический синдром включает системную ишемию и реперфузионное повреждение, подобно септическому шоку и может вызывать потерю тонуса периферических сосудов [50]. Существует предположение, что пациенты с остановкой сердца с появлением ритма (ФЖ/ЖТ без пульса), требующего дефибрилляции, и сердечной этиологией имели более короткое время отсутствия кровотока, меньший ишемический стресс и меньшее проявление постасистолического синдрома, чем пациенты без дефибрилляции некардиальной этиологии [51, 52, 53].

Эта гипотеза коррелирует с выводами о том, что пациенты с более высоким уровнем диастолического давления имели более высокий шанс возникновения ритма (ФЖ/ЖТ без пульса), требующего дефибрилляции, кардиогенной остановки сердца [54].

В нейрохирургии давно используется head-up position, так в исследовании

Huang, CC., Chen, KC., Lin, ZY. et al. на мышцах показано, что при СЛР постепенное поднятие головы и грудной клетки после короткого интервала стимуляции кровообращения с помощью устройств Active compression-decompression (ACD) и Impedance threshold device (ITD) повышается коронарное перфузионное давление, снижается внутричерепное давление, значительно улучшает церебральное перфузионное давление при сохранении среднего артериального давления. Этот эффект является быстрым, остается устойчивым и связан с благоприятным исходом [55].

#### ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучив все вышеуказанные исследования, мы сделали следующие выводы:

1) применение тройной комбинированной терапии (вазопрессин, адреналин, стероиды), комбинация абдоминальной компрессии-декомпрессии и компрессии грудной клетки увеличивают выживаемость пациентов, улучшают неврологические исходы после выписки из больницы;

2) у детей в возрасте от 1 года до полового созревания двуручная наружная компрессия грудной клетки обеспечивает более плавное усилие, более равномерное распределение давления и более эффективное сжатие, вызывая при этом меньше усталости и дискомфорта, боли у спасателя.

3) при восстановлении спонтанного кровообращения, высокое значение диастолического артериального давления является независимым гемодинамическим предиктором положительного исхода. Высокий уровень диастолического артериального давления коррелирует с ритмом (ФЖ/ЖТ без пульса), требующего дефибриляции, кардиогенной остановки сердца. Это открытие подтверждает гипотезу о том, что уровень диастолического артериального давления может отражать тяжесть ишемического стресса или постасистолического синдрома.

4) возвышенное положение головы и грудной клетки может увеличить благоприятные исходы при СЛР с помощью устройств ACD, ITD, повышая коронарное перфузионное давление, снижая внутриче-

репное давление и значительно улучшая церебральное перфузионное давление при сохранении среднего артериального давления.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение новых техник сердечно-легочной реанимации, увеличивая выживаемость пациентов и улучшая неврологические исходы после остановки сердечной деятельности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Porzer M, Mrazkova E, Homza M, Janout V. Out-of-hospital cardiac arrest. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017 Dec;161(4):348-353. doi: 10.5507/bp.2017.054. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29235577.
2. Buick JE, Drennan IR, Scales DC, Brooks SC, Byers A, Cheskes S, Dainty KN, Feldman M, Verbeek PR, Zhan C, Kiss A, Morrison LJ, Lin S; Rescu Investigators. Improving Temporal Trends in Survival and Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018 Jan;11(1):e003561. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003561. PMID: 29317455; PMCID: PMC5791528.
3. eh HF, Ong HN, Lee BC, Huang CH, Huang CC, Chang WT, Chen WJ, Tsai MS. The Use of Gray-White-Matter Ratios May Help Predict Survival and Neurological Outcomes in Patients Resuscitated From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Acute Med.* 2020 Jun 1;10(2):77-89. doi: 10.6705/j.jacme.202003\_10(2).0004. PMID: 32995159; PMCID: PMC7517965.
4. Fukushima H, Asai H, Seki T, Takano K, Bolstad F. The effect of 10-min dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation training: a randomized simulation pilot study. *Int J Emerg Med.* 2020 Jun 11;13(1):31. doi: 10.1186/s12245-020-00287-9. PMID: 32527221; PMCID: PMC7291724.
5. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975 Mar 1;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
6. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, Adnet F, Petit JL, Epain D, Ecollan P, Gruat R,

- Cavagna P, Biens J, Payen D. A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. French Active Compression-Decompression Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):569-75. doi: 10.1056/NEJM199908193410804. PMID: 10451462.
7. Arntz HR, Agrawal R, Richter H, Schmidt S, Rescheleit T, Menges M, Burbach H, Schröder J, Schultheiss HP. Phased chest and abdominal compression-decompression versus conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):768-72. doi: 10.1161/hc3101.093905. PMID: 11502700.
8. Wang CH, Tsai MS, Chang WT, Huang CH, Ma MH, Chen WJ, Fang CC, Chen SC, Lee CC. Active compression-decompression resuscitation and impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2015 Apr;43(4):889-96. doi: 10.1097/CCM.0000000000000820. PMID: 25517475.
9. Beyar, R., Kimmel, E., Sideman, S., Dinnar, U., & Kishon, Y. (1984). Effect of thoracic and abdominal pressure waves on blood flow in cardiopulmonary resuscitation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 27(9), 1473-1483. [https://doi.org/10.1016/0017-9310\(84\)90260-6](https://doi.org/10.1016/0017-9310(84)90260-6)
10. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Strohmenger HU. Effect of phased chest and abdominal compression-decompression cardiopulmonary resuscitation on myocardial and cerebral blood flow in pigs. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):1107-12. doi: 10.1097/00003246-200004000-00033. PMID: 10809291.
11. Babbs CF. CPR techniques that combine chest and abdominal compression and decompression: hemodynamic insights from a spreadsheet model. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2146-52. doi: 10.1161/01.cir.100.21.2146. PMID: 10571973.
12. Geddes, Leslie & Rundell, Ann & Lottes, Aaron & Kemeny, Andre & Otlewski, Michael. (2007). A new cardiopulmonary resuscitation method using only rhythmic abdominal compression - A preliminary report. *The American journal of emergency medicine*. 25. 786-90. 10.1016/j.ajem.2007.04.001.
13. Atkins DL, Berger S, Duff JP, Gonzales JC, Hunt EA, Joyner BL, Meaney PA, Niles DE, Samson RA, Schexnayder SM. Part 11: Pediatric Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics*. 2015 Nov;136 Suppl 2:S167-75. doi: 10.1542/peds.2015-3373E. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26471386.
14. Berg, M. D., Schexnayder, S. M., Chameides, L., Terry, M., Donoghue, A., Hickey, R. W., Berg, R. A., Sutton, R. M., & Hazinski, M. F. (2010). Part 13: Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122(SUPPL. 3), S862-S875. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971085>.
15. de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian AM, Kleinman ME, Kloeck DA, Meaney PA, Nadkarni VM, Ng KC, Nuthall G, Reis AG, Shimizu N, Tibballs J, Veliz Pintos R; Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16 Suppl 1):S177-203. doi: 10.1161/CIR.0000000000000275. Erratum in: *Circulation*. 2016 Aug 30;134(9):e121. PMID: 26472853.
16. American Heart Association: Part 5. BLS for Infants and Children. . In: *Basic Life Support (BLS) Provider Manual 1 Rfc Pap/ edition edn.*: Amer Heart Assoc; ; 2016: 45–56.
17. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL Jr, Lasa JJ, Lavonas EJ, Levy A, Mahgoub M, Meckler GD, Roberts KE, Sutton RM, Schexnayder SM; Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16\_suppl\_2):S469-S523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081526.

18. Kao CL, Tsou JY, Hong MY, Chang CJ, Chi CH. Biomechanical analysis of force distribution in one-handed and two-handed adult chest compression: a randomised crossover observational study. *Emerg Med J.* 2022 May;39(5):353-356. doi: 10.1136/emered-2020-210363. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34404678.
19. Saghafi, F., Bagheri, N., Salehi-Abargouei, A. et al. Efficacy of combination triple therapy with vasopressin, steroid, and epinephrine in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Intensive Care* 10, 5 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00597-5>.
20. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, Kristensen CM, Darling S, Zwisler ST, Fisker S, Schmidt JC, Kirkegaard H, Grejs AM, Rossau JRG, Larsen JM, Rasmussen BS, Riddersholm S, Iversen K, Schultz M, Nielsen JL, Løfgren B, Lauridsen KG, Sølling C, Pælestik K, Kjærgaard AG, Due-Rasmussen D, Folke F, Charlot MG, Jepsen RMHG, Wiberg S, Donnino M, Kurth T, Høybye M, Sindberg B, Holmberg MJ, Granfeldt A. Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Oct 26;326(16):1586-1594. doi: 10.1001/jama.2021.16628. PMID: 34587236; PMCID: PMC8482303.
21. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, Kolliantzaki I, Theodoridi M, Ischaki H, Makris D, Zakynthinos E, Zintzaras E, Sourlas S, Aloizos S, Zakynthinos SG. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jul 17;310(3):270-9. doi: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985.
22. Tsai MS, Chuang PY, Yu PH, Huang CH, Tang CH, Chang WT, Chen WJ. Glucocorticoid use during cardiopulmonary resuscitation may be beneficial for cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:629-635. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.017. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27517652.
23. Tsai MS, Chuang PY, Huang CH, Tang CH, Yu PH, Chang WT, Chen WJ. Postarrest Steroid Use May Improve Outcomes of Cardiac Arrest Survivors. *Crit Care Med.* 2019 Feb;47(2):167-175. doi: 10.1097/CCM.0000000000003468. PMID: 30308548.
24. Niimura T, Zamami Y, Koyama T, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano MR, Ishizawa K. Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Sci Rep.* 2017 Dec 20;7(1):17919. doi: 10.1038/s41598-017-17686-3. PMID: 29263333; PMCID: PMC5738407.
25. Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L, Bourgeois N, Schwab T, Moser M, Bode C, Busch HJ. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation.* 2012 Jun;83(6):715-20. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.01.028. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22306259.
26. Aguilar D, Strom J, Chen QM. Glucocorticoid induced leucine zipper inhibits apoptosis of cardiomyocytes by doxorubicin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Apr 1;276(1):55-62. doi: 10.1016/j.taap.2014.01.013. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480152; PMCID: PMC4131675.
27. Katz L, Vaagenes P, Safar P, Diven W. Brain enzyme changes as markers of brain damage in rat cardiac arrest model. Effects of corticosteroid therapy. *Resuscitation.* 1989 Feb;17(1):39-53. doi: 10.1016/0300-9572(89)90078-6. PMID: 2538900.
28. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology.* 2007 Nov;107(5):776-84. doi: 10.1097/01.anes.0000286984.39328.96. PMID: 18073553.
29. Grünfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension.* 1987 Dec;10(6):608-18. doi: 10.1161/01.hyp.10.6.608. PMID: 3692572.
30. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res.* 1999 Jan;41(1):55-64. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00230-2. PMID: 10325953.
31. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest syndrome: Mechanisms and evaluation of adrenal insufficiency. *World J Crit Care Med.* 2012 Feb 4;1(1):4-9. doi: 10.5492/

- wjccm.v1.i1.4. PMID: 24701395; PMCID: PMC3956066.
32. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* 2015 Jan;349(1):80-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000341. PMID: 25247756.
33. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, Schwarz B, Wenzel V, Lindner KH, Mair P. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3517-21. doi: 10.1097/00003246-200010000-00028. PMID: 11057810.
34. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008 Dec;79(3):350-79. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18963350.
35. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology.* 1992 Oct;77(4):662-8. doi: 10.1097/00000542-199210000-00008. PMID: 1329579.
36. Westerdahl DE, Kobashigawa JA. Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Cardiac Intensive Care.* 2019:504–524.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-52993-8.00048-5. Epub 2018 Nov 7. PMCID: PMC7161392.
37. Jozwiak, M., Bougouin, W., Geri, G. et al. Post-resuscitation shock: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann. Intensive Care* 10, 170 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00788-z>
38. Holmes, C.L., Landry, D.W. & Granton, J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care* 8, 15 (2003). <https://doi.org/10.1186/cc2338>.
39. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1—receptor physiology. *Crit Care.* 2003 Dec;7(6):427-34. doi: 10.1186/cc2337. Epub 2003 Jun 26. PMID: 14624682; PMCID: PMC374366.
40. Ludhmila Abrahao Hajjar, Jean Louis Vincent, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Andrew Rhodes, Giovanni Landoni, Eduardo Atsushi Osawa, Renato Rosa Melo, Marcia Rodrigues Sundin, Solimar Miranda Grande, Fabio A. Gaiotto, Pablo Maria Pomerantzeff, Luis Oliveira Dallan, Rafael Alves Franco, Rosana Ely Nakamura, Luiz Augusto Lisboa, Juliano Pinheiro de Almeida, Aline Muller Gerent, Dayenne Hianae Souza, Maria Alice Gaiane, Julia Tizue Fukushima, Clarice Lee Park, Cristiane Zambolim, Graziela Santos Rocha Ferreira, Tânia Mara Strabelli, Felipe Lourenco Fernandes, Ligia Camara, Suely Zeferino, Valter Garcia Santos, Marilde Albuquerque Piccioni, Fabio Biscegli Jatene, Jose Otavio Costa Auler, Roberto Kalil Filho; Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017; 126:85–93 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001434>
41. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Contesse V, Kuhn JM, Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jun;76(6):1522-8. doi: 10.1210/jcem.76.6.7684742. PMID: 7684742.
42. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMCID: PMC6583502.
43. Pinto E Blood pressure and

- ageing Postgraduate Medical Journal 2007;83:109-114.  
<http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>
44. Lamia, B., Chemla, D., Richard, C. et al. Clinical review: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care* 9, 601 (2005). <https://doi.org/10.1186/cc3891>
45. Ospina-Tascón, G.A., Teboul, J.L., Hernandez, G. et al. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care* 10, 41 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00658-8>
46. Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Hernandez G, Alvarez I, Sánchez-Ortiz AI, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Quiñones E, Madriñan-Navia HJ, Ruiz JE, Aldana JL, Bakker J. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2020 Apr 16;10(1):41. doi: 10.1186/s13613-020-00658-8. PMID: 32296976; PMCID: PMC7160223.
47. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983 Jan;63(1):1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1. PMID: 6296890.
48. Naim MY, Sutton RM, Friess SH, Bratinov G, Bhalala U, Kilbaugh TJ, Lampe JW, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Blood Pressure- and Coronary Perfusion Pressure-Targeted Cardiopulmonary Resuscitation Improves 24-Hour Survival From Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):e1111-e1117. doi: 10.1097/CCM.0000000000001859. PMID: 27414479; PMCID: PMC5069077.
49. Berg RA, Sutton RM, Reeder RW, Berger JT, Newth CJ, Carcillo JA, McQuillen PS, Meert KL, Yates AR, Harrison RE, Moler FW, Pollack MM, Carpenter TC, Wessel DL, Jenkins TL, Notterman DA, Holubkov R, Tamburro RF, Dean JM, Nadkarni VM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) PICqCPR (Pediatric Intensive Care Quality of Cardio-Pulmonary Resuscitation) Investigators. Association Between Diastolic Blood Pressure During Pediatric In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation and Survival. *Circulation*. 2018 Apr 24;137(17):1784-1795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032270. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29279413; PMCID: PMC5916041.
50. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT Jr, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):2452-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18948368.
51. Granfeldt A, Wissenberg M, Hansen SM, Lippert FK, Lang-Jensen T, Hendriksen OM, Torp-Pedersen C, Christensen EF, Christiansen CF. Clinical predictors of shockable versus non-shockable rhythms in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016 Nov;108:40-47. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.024. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616581.
52. Rajan S, Folke F, Hansen SM, Hansen CM, Kragholm K, Gerds TA, Lippert FK, Karlsson L, Møller S, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Wissenberg M. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation*. 2017 May;114:157-163. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.021. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28087286.
53. Stankovic N, Høybye M, Holmberg MJ, Lauridsen KG, Andersen LW, Granfeldt A. Factors associated with shockable versus non-shockable rhythms in patients with in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021 Jan;158:166-174. doi: 10.1016/j.

.resuscitation.2020.11.022. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248155.

54. Chi CY, Tsai MS, Kuo LK, Hsu HH, Huang WC, Lai CH, Chang HC, Tsai CL, Huang CH. Post-resuscitation diastolic blood pressure is a prognostic factor for outcomes of cardiac arrest patients: a multicenter retrospective registry-based analysis. *J Intensive Care*. 2022 Aug 6;10(1):39. doi: 10.1186/s40560-022-00631-6. PMID: 35933429; PMCID: PMC9356498.

55. Huang, CC., Chen, KC., Lin, ZY. et al. The effect of the head-up position on cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25, 376 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03797-x>.

## REFERENCES

1. Porzer M, Mrazkova E, Homza M, Janout V. Out-of-hospital cardiac arrest. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017 Dec;161(4):348-353. doi: 10.5507/bp.2017.054. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29235577.

2. Buick JE, Drennan IR, Scales DC, Brooks SC, Byers A, Cheskes S, Dainty KN, Feldman M, Verbeek PR, Zhan C, Kiss A, Morrison LJ, Lin S; Rescu Investigators. Improving Temporal Trends in Survival and Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Jan;11(1):e003561. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003561. PMID: 29317455; PMCID: PMC5791528.

3. eh HF, Ong HN, Lee BC, Huang CH, Huang CC, Chang WT, Chen WJ, Tsai MS. The Use of Gray-White-Matter Ratios May Help Predict Survival and Neurological Outcomes in Patients Resuscitated From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Acute Med*. 2020 Jun 1;10(2):77-89. doi: 10.6705/j.jacme.202003\_10(2).0004. PMID: 32995159; PMCID: PMC7517965.

4. Fukushima H, Asai H, Seki T, Takano K, Bolstad F. The effect of 10-min dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation training: a randomized simulation pilot study. *Int J Emerg Med*. 2020 Jun 11;13(1):31. doi: 10.1186/s12245-020-00287-9. PMID: 32527221; PMCID: PMC7291724.

5. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.

6. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, Adnet F, Petit JL, Epain D, Ecollan P, Gruat R, Cavagna P, Biens J, Payen D. A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. French Active Compression-Decompression Cardiopulmonary Resuscitation Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):569-75. doi: 10.1056/NEJM199908193410804. PMID: 10451462.

7. Arntz HR, Agrawal R, Richter H, Schmidt S, Rescheleit T, Menges M, Burbach H, Schröder J, Schultheiss HP. Phased chest and abdominal compression-decompression versus conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):768-72. doi: 10.1161/hc3101.093905. PMID: 11502700.

8. Wang CH, Tsai MS, Chang WT, Huang CH, Ma MH, Chen WJ, Fang CC, Chen SC, Lee CC. Active compression-decompression resuscitation and impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2015 Apr;43(4):889-96. doi: 10.1097/CCM.0000000000000820. PMID: 25517475.

9. Beyar, R., Kimmel, E., Sideman, S., Dinnar, U., & Kishon, Y. (1984). Effect of thoracic and abdominal pressure waves on blood flow in cardiopulmonary resuscitation. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 27(9), 1473-1483. [https://doi.org/10.1016/0017-9310\(84\)90260-6](https://doi.org/10.1016/0017-9310(84)90260-6)

10. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Strohmenger HU. Effect of phased chest and abdominal compression-decompression cardiopulmonary resuscitation on myocardial and cerebral blood flow in pigs. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):1107-12. doi: 10.1097/00003246-200004000-00033. PMID: 10809291.

11. Babbs CF. CPR techniques that combine chest and abdominal compression and decompression: hemodynamic insights from a spreadsheet model. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2146-52. doi: 10.1161/01.

- .cir.100.21.2146. PMID: 10571973.
12. Geddes, Leslie & Rundell, Ann & Lottes, Aaron & Kemeny, Andre & Otlewski, Michael. (2007). A new cardiopulmonary resuscitation method using only rhythmic abdominal compression - A preliminary report. *The American journal of emergency medicine*. 25. 786-90. 10.1016/j.ajem.2007.04.001.
13. Atkins DL, Berger S, Duff JP, Gonzales JC, Hunt EA, Joyner BL, Meaney PA, Niles DE, Samson RA, Schexnayder SM. Part 11: Pediatric Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care (Reprint). *Pediatrics*. 2015 Nov;136 Suppl 2:S167-75. doi: 10.1542/peds.2015-3373E. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26471386.
14. Berg, M. D., Schexnayder, S. M., Chameides, L., Terry, M., Donoghue, A., Hickey, R. W., Berg, R. A., Sutton, R. M., & Hazinski, M. F. (2010). Part 13: Pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122(SUPPL. 3), S862-S875. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971085>.
15. de Caen AR, Maconochie IK, Aickin R, Atkins DL, Biarent D, Guerguerian AM, Kleinman ME, Kloeck DA, Meaney PA, Nadkarni VM, Ng KC, Nuthall G, Reis AG, Shimizu N, Tibballs J, Veliz Pintos R; Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16 Suppl 1):S177-203. doi: 10.1161/CIR.0000000000000275. Erratum in: *Circulation*. 2016 Aug 30;134(9):e121. PMID: 26472853.
16. American Heart Association: Part 5. BLS for Infants and Children. . In: *Basic Life Support (BLS) Provider Manual 1 Rfc Pap/ edition edn.: Amer Heart Assoc; ; 2016: 45–56*.
17. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, Chan M, Duff JP, Joyner BL Jr, Lasa JJ, Lavonas EJ, Levy A, Mahgoub M, Meckler GD, Roberts KE, Sutton RM, Schexnayder SM; Pediatric Basic and Advanced Life Support Collaborators. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16\_suppl\_2):S469-S523. doi: 10.1161/CIR.0000000000000901. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081526.
18. Kao CL, Tsou JY, Hong MY, Chang CJ, Chi CH. Biomechanical analysis of force distribution in one-handed and two-handed adult chest compression: a randomised crossover observational study. *Emerg Med J*. 2022 May;39(5):353-356. doi: 10.1136/emmermed-2020-210363. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34404678.
19. Saghafi, F., Bagheri, N., Salehi-Abargouei, A. et al. Efficacy of combination triple therapy with vasopressin, steroid, and epinephrine in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *j intensive care* 10, 5 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00597-5>.
20. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, Kristensen CM, Darling S, Zwisler ST, Fisker S, Schmidt JC, Kirkegaard H, Grejs AM, Rossau JRG, Larsen JM, Rasmussen BS, Riddersholm S, Iversen K, Schultz M, Nielsen JL, Løfgren B, Lauridsen KG, Sølling C, Pælestik K, Kjærgaard AG, Due-Rasmussen D, Folke F, Charlot MG, Jepsen RMHG, Wiberg S, Donnino M, Kurth T, Høybye M, Sindberg B, Holmberg MJ, Granfeldt A. Effect of Vasopressin and Methylprednisolone vs Placebo on Return of Spontaneous Circulation in Patients With In-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Oct 26;326(16):1586-1594. doi: 10.1001/jama.2021.16628. PMID: 34587236; PMCID: PMC8482303.
21. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, Kolliantzaki I, Theodoridi M, Ischaki H, Makris D, Zakyntinos E, Zintzaras E, Sourlas S, Aloizos S, Zakyntinos SG. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 17;310(3):270-9. doi: 10.1001/jama.2013.7832. PMID: 23860985.
22. Tsai MS, Chuang PY, Yu PH, Huang CH, Tang CH, Chang WT, Chen WJ. Glucocorticoid use during cardiopulmonary resuscitation may

- be beneficial for cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:629-635. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.017. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27517652.
23. Tsai MS, Chuang PY, Huang CH, Tang CH, Yu PH, Chang WT, Chen WJ. Postarrest Steroid Use May Improve Outcomes of Cardiac Arrest Survivors. *Crit Care Med.* 2019 Feb;47(2):167-175. doi: 10.1097/CCM.0000000000003468. PMID: 30308548.
24. Niimura T, Zamami Y, Koyama T, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano MR, Ishizawa K. Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Sci Rep.* 2017 Dec 20;7(1):17919. doi: 10.1038/s41598-017-17686-3. PMID: 29263333; PMCID: PMC5738407.
25. Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L, Bourgeois N, Schwab T, Moser M, Bode C, Busch HJ. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation.* 2012 Jun;83(6):715-20. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.01.028. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22306259.
26. Aguilar D, Strom J, Chen QM. Glucocorticoid induced leucine zipper inhibits apoptosis of cardiomyocytes by doxorubicin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Apr 1;276(1):55-62. doi: 10.1016/j.taap.2014.01.013. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24480152; PMCID: PMC4131675.
27. Katz L, Vaagenes P, Safar P, Diven W. Brain enzyme changes as markers of brain damage in rat cardiac arrest model. Effects of corticosteroid therapy. *Resuscitation.* 1989 Feb;17(1):39-53. doi: 10.1016/0300-9572(89)90078-6. PMID: 2538900.
28. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, Welsch U, Becker BF. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology.* 2007 Nov;107(5):776-84. doi: 10.1097/01.anes.0000286984.39328.96. PMID: 18073553.
29. Grünfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension.* 1987 Dec;10(6):608-18. doi: 10.1161/01.hyp.10.6.608. PMID: 3692572.
30. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res.* 1999 Jan;41(1):55-64. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00230-2. PMID: 10325953.
31. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest syndrome: Mechanisms and evaluation of adrenal insufficiency. *World J Crit Care Med.* 2012 Feb 4;1(1):4-9. doi: 10.5492/wjccm.v1.i1.4. PMID: 24701395; PMCID: PMC3956066.
32. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* 2015 Jan;349(1):80-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000341. PMID: 25247756.
33. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, Schwarz B, Wenzel V, Lindner KH, Mair P. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3517-21. doi: 10.1097/00003246-200010000-00028. PMID: 11057810.
34. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation.* 2008 Dec;79(3):350-79. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18963350.
35. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology.* 1992 Oct;77(4):662-8. doi: 10.1097/0000542-199210000-00008. PMID: 1329579.
36. Westerdahl DE, Kobashigawa JA. Heart Transplantation for Advanced Heart Failure.

- Cardiac Intensive Care*. 2019;504–524.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-52993-8.00048-5. Epub 2018 Nov 7. PMID: PMC7161392.
37. Jozwiak, M., Bougouin, W., Geri, G. et al. Post-resuscitation shock: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann. Intensive Care* 10, 170 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00788-z>
38. Holmes, C.L., Landry, D.W. & Granton, J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care* 8, 15 (2003). <https://doi.org/10.1186/cc2338>.
39. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care*. 2003 Dec;7(6):427-34. doi: 10.1186/cc2337. Epub 2003 Jun 26. PMID: 14624682; PMID: PMC374366.
40. Ludhmila Abrahao Hajjar, Jean Louis Vincent, Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, Andrew Rhodes, Giovanni Landoni, Eduardo Atsushi Osawa, Renato Rosa Melo, Marcia Rodrigues Sundin, Solimar Miranda Grande, Fabio A. Gaiotto, Pablo Maria Pomerantzeff, Luis Oliveira Dallan, Rafael Alves Franco, Rosana Ely Nakamura, Luiz Augusto Lisboa, Juliano Pinheiro de Almeida, Aline Muller Gerent, Dayenne Hianae Souza, Maria Alice Gaiane, Julia Tizue Fukushima, Clarice Lee Park, Cristiane Zambolim, Graziela Santos Rocha Ferreira, Tânia Mara Strabelli, Felipe Lourenco Fernandes, Ligia Camara, Suely Zeferino, Valter Garcia Santos, Marilde Albuquerque Piccioni, Fabio Biscegli Jatene, Jose Otavio Costa Auler, Roberto Kalil Filho; Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2017; 126:85–93 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001434>
41. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Contesse V, Kuhn JM, Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jun;76(6):1522-8. doi: 10.1210/jcem.76.6.7684742. PMID: 7684742.
42. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1889-1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528. PMID: 29801010; PMID: PMC6583502.
43. Pinto E Blood pressure and ageing *Postgraduate Medical Journal* 2007;83:109-114. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>
44. Lamia, B., Chemla, D., Richard, C. et al. Clinical review: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care* 9, 601 (2005). <https://doi.org/10.1186/cc3891>
45. Ospina-Tascón, G.A., Teboul, J.L., Hernandez, G. et al. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care* 10, 41 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00658-8>
46. Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Hernandez G, Alvarez I, Sánchez-Ortiz AI, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Quiñones E, Madriñan-Navia HJ, Ruiz JE, Aldana JL, Bakker J. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2020 Apr 16;10(1):41. doi: 10.1186/s13613-020-00658-8. PMID: 32296976; PMID: PMC7160223.
47. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev*. 1983 Jan;63(1):1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1. PMID: 6296890.
48. Naim MY, Sutton RM, Friess SH, Bratinov G, Bhalala U, Kilbaugh TJ, Lampe JW, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Blood Pressure- and Coronary Perfusion Pressure-Targeted Cardiopulmonary Resuscitation Improves 24-Hour Survival From Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):e1111-e1117. doi: 10.1097/CCM.0000000000001859. PMID: 27414479; PMID: PMC5069077.
49. Berg RA, Sutton RM, Reeder RW, Berger JT, Newth CJ, Carcillo JA, McQuillen PS, Meert KL, Yates AR, Harrison RE, Moler FW, Pollack MM, Carpenter TC, Wessel DL, Jenkins TL, Notterman DA, Holubkov R, Tamburro RF, Dean JM, Nadkarni VM; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) PICQcCPR (Pediatric Intensive Care Quality of Cardio-

- Pulmonary Resuscitation) Investigators. Association Between Diastolic Blood Pressure During Pediatric In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation and Survival. *Circulation*. 2018 Apr 24;137(17):1784-1795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032270. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29279413; PMCID: PMC5916041.
50. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT Jr, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):2452-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652. Epub 2008 Oct 23. PMID: 18948368.
51. Granfeldt A, Wissenberg M, Hansen SM, Lippert FK, Lang-Jensen T, Hendriksen OM, Torp-Pedersen C, Christensen EF, Christiansen CF. Clinical predictors of shockable versus non-shockable rhythms in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016 Nov;108:40-47. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.024. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616581.
52. Rajan S, Folke F, Hansen SM, Hansen CM, Kragholm K, Gerds TA, Lippert FK, Karlsson L, Møller S, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Wissenberg M. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation*. 2017 May;114:157-163. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.021. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28087286.
53. Stankovic N, Høybye M, Holmberg MJ, Lauridsen KG, Andersen LW, Granfeldt A. Factors associated with shockable versus non-shockable rhythms in patients with in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021 Jan;158:166-174. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.11.022. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248155.
54. Chi CY, Tsai MS, Kuo LK, Hsu HH, Huang WC, Lai CH, Chang HC, Tsai CL, Huang CH. Post-resuscitation diastolic blood pressure is a prognostic factor for outcomes of cardiac arrest patients: a multicenter retrospective registry-based analysis. *J Intensive Care*. 2022 Aug 6;10(1):39. doi: 10.1186/s40560-022-00631-6. PMID: 35933429; PMCID: PMC9356498.
55. Huang, CC., Chen, KC., Lin, ZY. et al. The effect of the head-up position on cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25, 376 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03797-x>.

## Сведения об авторах:

Сорочинская Елена Викторовна  
- ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии;  
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;  
- E-mail: elena.sorochinskaya@inbox.ru  
- Телефон: +7-949-424-17-83

УДК 616.12-008.1

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.60.94.009

## СТРЕСС И ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ДЕТЕЙ

Колесникова Н.А., Дубовая А.В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»,  
г. Донецк, ДНР

**Аннотация.** Преоперационная подготовка является важным подготовительным этапом для эффективного анестезиологического обеспечения хирургического лечения ребенка. Преоперационная подготовка является важным подготовительным этапом для эффективного анестезиологического обеспечения хирургического лечения ребенка. При осмотре ребенка необходимо оценить соответствие психофизического развития его возрасту наряду со стандартным физикальным осмотром.

**Ключевые слова:** педиатрия, дети, операция, преоперационная подготовка, анестезия, стресс

## STRESS AND PRE-OPERATIVE PREPARATION FOR CHILDREN

Kolesnikova N.A., Dubovaya A.V.

GOO VPO DONNMU NAMED AFTER GORKY Donetsk, DPR

**Summary.** Preoperative preparation is an important preparatory stage for effective anesthetic management of surgical treatment of a child. Preoperative preparation is an important preparatory stage for effective anesthetic management of surgical treatment of a child. When examining a child, it is necessary to assess the correspondence of the psycho-physical development to his age, along with a standard physical examination.

**Key words:** pediatrics, children, surgery, preoperative preparation, anesthesia, stress

### ВСТУПЛЕНИЕ

Преоперационная подготовка является важным подготовительным этапом для эффективного анестезиологического обеспечения хирургического лечения ребенка.

Преоперационный период – это время с момента принятия решения об операции и до доставки больного в операционную.

Основная цель этого периода - максимально уменьшить возможные осложнения во время и после операции.

Преоперационная подготовка включает в себя: диагностические, лечебные мероприятия

### ЦЕЛЬ

Обеспечить благополучный исход оперативного вмешательства.

Преоперационный осмотр позволит оценить общее состояние ребенка, назначить, при необходимости, дополнительные методы исследования и консультации уз-

ких специалистов, провести коррекцию имеющихся нарушений и осуществить подбор препаратов для премедикации и предстоящей анестезии.

При осмотре ребенка необходимо оценить соответствие психофизического развития его возрасту, состояние костно-мышечной системы, цвет и состояние кожных покровов (влажность, тургор, имеющиеся высыпания, петехии и геморрагии и др.) и слизистых.

Однако, выявление этой патологии может значительно повлиять на проведение анестезии таким детям.

Мы предлагаем включать в комплексную преоперационную оценку состояния ребенка обязательное исследование его психоэмоционального статуса, вегетативного статуса, а также качества жизни. Это поможет выявить раннюю кардиальную патологию, назначить соответствующее лечение и получить оптимальный эффект для

более благополучного течения операции.

Для проведения исследования мы выбрали группу детей, которым предстояли плановые операции и провели сбор анамнеза и обследования для оценки состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовали: психоэмоциональный, вегетативный статус, качество жизни, маркеры стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы.

Методы исследования: анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (тест дифференцированной самооценки функционального состояния, детский опросник неврозов В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, исходный вегетативный тонус организма, качество жизни, оценка ситуативной и личностной тревожности с помощью теста Спилберга-Ханина и экспресс-диагностика невроза К. Хекка и Х. Хесса); лабораторные (биохимические показатели: креатинин, мочевины, электролиты крови: калий, натрий, кальций; липидный профиль: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды; гормональная панель: гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, гормоны надпочечников: кортизол, адреналин, норадреналин; кортикотропный релизинг-фактор (КТРФ), гистамин, серотонин, интерлейкин 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (IL 6),  $\beta$ -эндорфин, серотонин, интелейкин 4 (IL 4) в сыворотке крови; инструментальные (стандартная ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (Холтер ЭКГ) со статистическим и спектральным анализом variability ритма сердца, доплерэхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), тредмил-тест, ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной и альтернативной статистики).

В исследование было включено 269

подростков в возрасте от 14 до 16 лет. Основную группу составили 94 подростка в возрасте от 14 до 16 лет. Оценка стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы проведена 87 подросткам.

В работе использованы клинические, лабораторные методы исследования, в том числе, иммуноферментный метод (для оценки состояния стресс-активирующей (уровни кортизола, кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ, КРГ), гистамина, ФНО, ИЛ1  $\beta$ , ИЛ 6) и стресс-лимитирующей части стресс-системы (уровень  $\beta$ -эндорфина, серотонина, ИЛ4).

Определяли показатели стресс-активирующей части стресс-системы: уровни кортизола, кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ, КРГ), гистамина, ФНО, IL 1  $\beta$ , IL 6 в сыворотке крови.

Для оценки стресс-лимитирующей части стресс-системы определяли уровень  $\beta$ -эндорфина, серотонина, IL 4 в сыворотке крови.

Инструментальные методы исследования (СМАД+ХМ ЭКГ с оценкой variability ритма сердца, эхокардиографию, тредмил-тест, УЗИ внутренних органов, щитовидной железы, ультразвуковая доплерография брахицефальных сосудов).

**Оценку психоэмоционального и вегетативного статуса** проводили комплексно с помощью цветового теста Макса Люшера и опросника Седнева В.В. Оценку ситуативной и личностной тревожности проводили с помощью теста Спилберга-Ханина, экспресс-диагностику невроза оценивали с помощью опросника К. Хекка и Х. Хесса.

**Методика экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса** состоит из 40 утверждений, на которые обследуемый должен ответить «да» или «нет». При обработке результатов подсчитывается количество утвердительных ответов, и если сумма полученных баллов больше 24, это позволяет сделать предположение о наличии выраженного невроза у обследуемого.

**Для оценки качества жизни (КЖ)** детей использовали общий опросник – тест дифференцированной самооценки функционального состояния организма. Опросник построен на принципе семантического дифференциала Осгуда и представляет собой набор 30 противоположных характеристик

самочувствия, активности и настроения.

На основании полученных данных, а также анализа литературы, был разработан **специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями»** (патент на изобретение UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку качества жизни пациентами.

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1-1.4; 2.2.1-2.2.3; 5; 6; 16.1-16.6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале, оценивали качество жизни обследованных детей с аритмиями. Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, ВНС, психоэмоционального статуса, адаптации, выраженных в баллах.

Сумма баллов в субъективных и объективных показателей составила комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями (абсолютный показатель КЖ). Относительный показатель качества жизни детей с НРС (патент на изобретение UA №15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$КЖ, \% = 100 (1 - КЖ / КЖ_{max}) \quad (1)$$

где КЖ, % – относительный показатель КЖ ребенка с аритмией;

КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка с аритмией в баллах,

КЖ<sub>max</sub> – 192 балла – абсолютное значение максимального показателя КЖ.

В случае, когда значение данного показателя находилось в пределах 100-70%, КЖ ребенка с нарушениями ритма сердца (НРС) оценивали как «не сниженное», 69-31% – как «умеренно сниженное», 30% и менее – как «значительно сниженное».

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета «MedStat». Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий  $\chi^2$  и тест Шапиро-Уилка.

Результаты проведенных нами исследований послужили основанием для раз-

работки комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции у детей в предоперационном периоде.

Первый этап работы включал углубленный клинический осмотр ребенка, изучение анамнеза, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, оценку качества жизни. Обследованы 269 подростков (157 девочек и 112 мальчика) в возрасте от 14 до 16 лет, которые готовились к плановым операциям.

На втором этапе исследования методом случайного отбора подростки были разделены на две однородные группы. Группу воздействия составили 53 подростка, комплексная программа лечебно-реабилитационной коррекции которых была дополнена  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислотой гидрохлорид – препаратом фенибут.

Группу сравнения составил 41 подросток, не получавший фенибут. В контрольную группу вошли 37 здоровых сверстников.

Третий этап работы включал в себя проспективное наблюдение с контрольными осмотрами через 21 день после курса коррекции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий при исходном обследовании подростков основной группы не было. Наиболее частыми жалобами были головная боль, головокружение, тошнота, боль в области сердца (колющего или давящего характера), повышенная утомляемость при физической нагрузке, раздражительность, обидчивость, нарушение сна.

Вегетативная дисрегуляция различной степени выявлена у 55% детей, при этом у 63% подростков констатирована ваготония, у 37% – симпатикотония. Симпатикотония статистически значимо чаще наблюдалась в основной группе – 64% подростков. Нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма статистически значимо чаще регистрировались у девочек (70,9%) в сравнении с мальчиками.

У подростков основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявляли различные изменения психоэмоционального статуса:

у 51% подростков выявлена диссомния, у 46% обучающихся – астения.

Реакция стресс-активирующей части стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выражалась в (Рис. 1):

1. Нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), имея умеренное превышение у 10% подростков с функциональными нарушениями ССС.

2. Нормальном уровне кортикотропного релизинг фактора (КТРФ) (гипоталамический уровень).

3. **Повышенном уровне гистамина у 75% подростков с функциональными нарушениями ССС.**

4. Нормальном уровне IL 1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% подростков).

5. Нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% подростков).

6. Повышении CD 25 с активацией Т-лимфоцитов.

7. Снижении уровня ФНО у 50% подростков с возможным повышением у 20% подростков.

Стресс-лимитирующее звено стресс-системы у подростков с функциональными НРС характеризовалась (Рис. 2):

1. **Повышенным уровнем серотонина у 30% подростков.**

2. **Умеренным снижением уровня β-эндорфина**, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции.

3. Превышением показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм).

**Снижение качества жизни было констатировано у 35% подростков с функциональными НРС.** Ведущими причинами снижения качества жизни явились церебральные, кардиальные жалобы, вегетативная дисфункция, патологические изменения психоэмоционального статуса.

Результаты проведенных нами исследований послужили патогенетическим обоснованием для разработки комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Препарат назначали по 250 мг 3 раза в день. Курс лечения

составил 21 день.

На основании полученных данных и разработанного плана коррекции, плановые операции детям были перенесены на 21 день (курс коррекции составляет 21 день), после чего следовал повторный осмотр и оценка результатов.

Критерии эффективности включали динамику жалоб, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, качества жизни исходно и после окончания 21-дневного курса лечения.

Проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие подростков с НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим как в группе воздействия ( $94,3 \pm 3,2\%$  и  $79,2 \pm 5,6\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ), так и в группе сравнения ( $97,6 \pm 2,4\%$  и  $85,4 \pm 5,5\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). Число подростков, предъявлявших жалобы на головокружение, после курса терапии достоверно уменьшилось как в группе воздействия ( $69,8 \pm 6,3\%$  и  $47,2 \pm 6,9\%$  подростков,  $p < 0,05$ ), так и в группе стандартной терапии ( $82,9 \pm 5,9\%$  и  $65,9 \pm 7,4\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом уменьшение интенсивности головокружения чаще зарегистрировано у подростков, получивших дополнительно курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида, в сравнении с подростками группы сравнения ( $47,2 \pm 6,9\%$  и  $65,9 \pm 7,40\%$  подростков соответственно ( $p < 0,05$ )). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия ( $96,2 \pm 2,6\%$  и  $47,2 \pm 6,9\%$  подростков соответственно,  $p < 0,001$ ), так и в группе стандартной терапии ( $97,6 \pm 2,4\%$  и  $75,6 \pm 6,7\%$  подростков соответственно,  $p < 0,01$ ). Следует отметить, что число подростков, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера, было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения ( $34,0 \pm 6,5\%$  и  $53,7 \pm 7,8\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). После курса лечения чис-

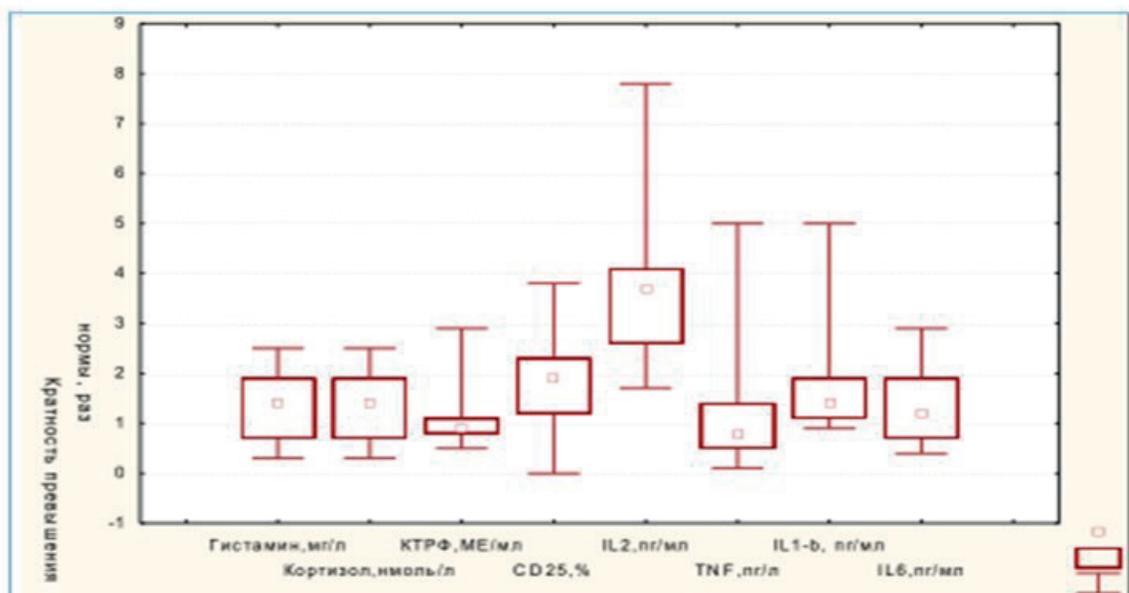


Рисунок 1 Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

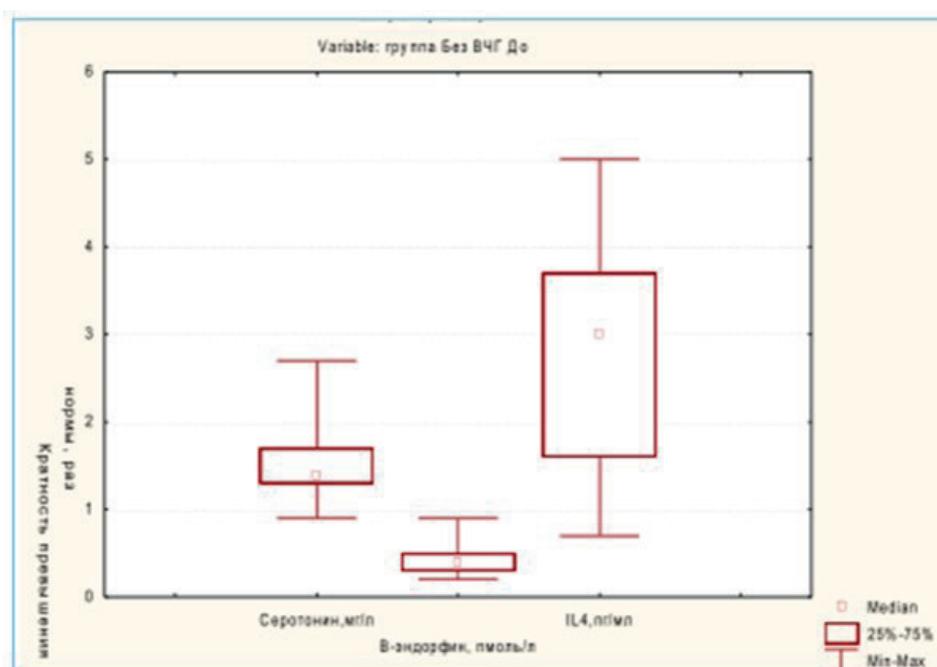


Рисунок 2 Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

ло подростков, предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия ( $37,7 \pm 6,7\%$  и  $9,4 \pm 4,0\%$  подростков соответственно,  $p < 0,01$ ), так и в группе сравнения ( $41,5 \pm 7,7\%$  и  $24,4 \pm 6,7\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, число подростков группы воздействия, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания терапии было достоверно меньшим ( $54,7 \pm 6,8\%$  подростков), чем при исходном

обследовании ( $84,9 \pm 4,9\%$  больных,  $p < 0,01$ ).

Полученное комплексное лечение оказало положительный эффект на самочувствие и состояние детей обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших дополнительно  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоту гидрохлорид. Так, анализ ответов детей по общему опроснику КЖ выявил достоверную положительную динамику самочувствия, активности и настроения у больных обеих групп через 1 месяц после окончания лечения, при этом более выраженную у подростков, курс ле-

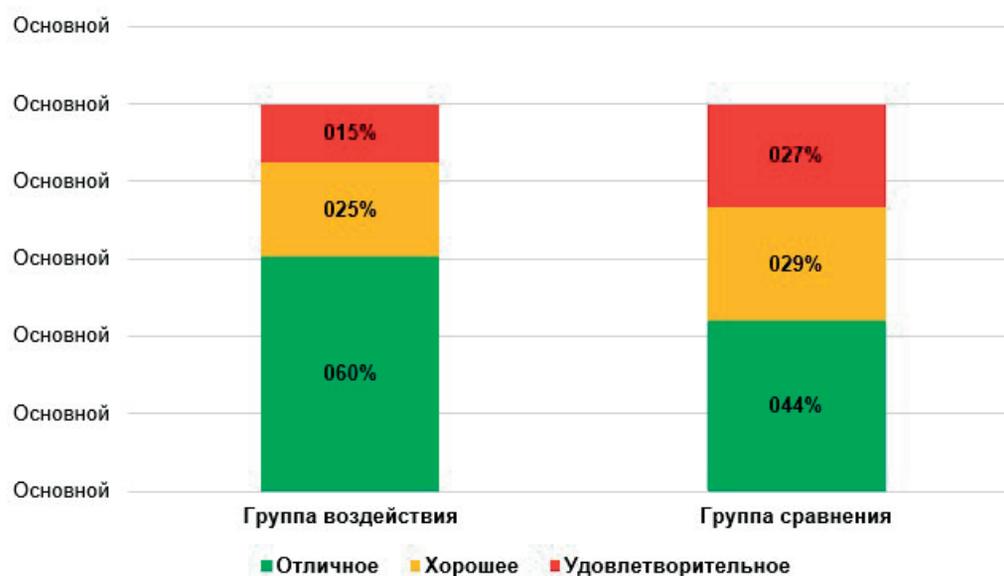


Рисунок 3 Результаты субъективной оценки КЖ детей с НПС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

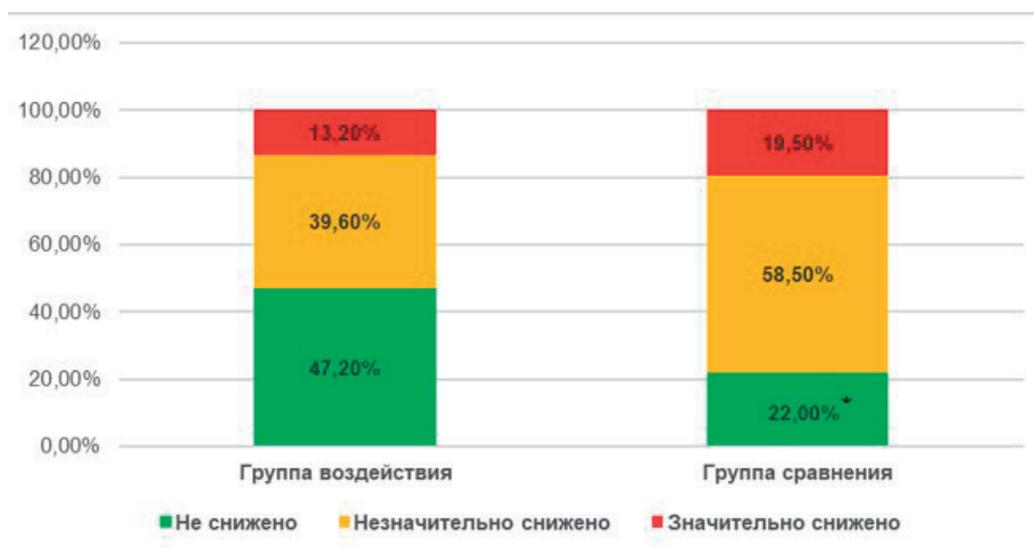


Рисунок 4 Результаты комплексной оценки КЖ подростков с функциональными НПС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

чения которых был дополнен  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислотой гидрохлоридом.

Через 1 месяц после 21-дневного курса лечения результаты оценки КЖ детей с НПС по специальному опроснику свидетельствовали о достоверно более высоких показателях в группе воздействия, чем в группе сравнения (Рисунок 9.3).

Как видно из Рис. 3, у 84,9% детей с функциональными НПС, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, КЖ было «хорошее» и «отличное», что достоверно не отличалось от показателей подростков группы сравнения (73,2%,  $p > 0,05$ ). Умеренное снижение КЖ («удовлетворительное») документировано у 15,1% подростков, принимавших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фе-

нилмасляной кислоты гидрохлорид в дополнении к комплексному лечению, и 26,8% подростков группы сравнения ( $p > 0,01$ ).

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 1 месяц после 21-дневного курса лечения были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлоридом, что отражено на Рис. 4. Так, отсутствие снижения КЖ имели 47,2% подростков группы воздействия, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (22,0%,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, улучшение показателей КЖ было обусловлено улучшением самочувствия в виде исчезновения или уменьшения жалоб, степени выраженности сим-

томов НРС у 34 ( $64,2 \pm 6,6\%$ ) подростков, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, и 17 ( $41,5 \pm 7,7\%$ ) подростков, которым было проведено комплексное лечение ( $p < 0,05$ ); нормализацией баланса вегетативной нервной системы ( $77,4 \pm 5,7\%$  и  $48,8 \pm 7,8\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ); улучшением психоэмоционального состояния в виде снижения уровня тревожности и нормализации сна ( $73,6 \pm 6,1\%$  и  $46,3 \pm 7,8\%$  подростков соответственно). Полученные результаты подтверждают вегетостабилизирующий и умеренный транквилизирующий эффект  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида.

Проводимое комплексное лечение оказало положительный эффект на показатели КЖ подростков с функциональными НРС обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид. В ходе проведенного исследования  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид подтвердила свое вегетостабилизирующее действие (нормализация баланса вегетативной нервной системы у  $77,4 \pm 5,7\%$  подростков) и умеренный транквилизирующий эффект (снижение уровня тревожности, депрессии, стрессового состояния) у  $73,6 \pm 6,1\%$  подростков. Вышеуказанное обосновывает целесообразность включения  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у подростков с функциональными нарушениями ССС.

Осуществление комплексной программы коррекции сопровождалось исчезновением аритмии или уменьшением выраженности аритмического синдрома у 96% подростков группы воздействия и 85% подростков группы сравнения.

Улучшение КЖ наблюдалось у 94% подростков группы воздействия, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения.

К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех подростков, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фе-

нибут). Изменения вегетативного статуса статистически значимо реже наблюдались у подростков группы воздействия, чем в группе сравнения.

Таким образом, своевременное выявление стресса у ребенка поможет предупредить кардиальные проблемы в будущем и развитие фатальных аритмий. Все средства для наркоза оказывают влияние на функции сердечно-сосудистой системы. У пациентов с уже нарушенными функциями сердечно-сосудистой системы большое значение для проведения наркоза имеет точное знание гемодинамики и механизма действия применяемых препаратов. Вместе с тем операции у больных, страдающих нарушениями сердечно-сосудистой системы, сопровождаются высоким риском периоперационных осложнений, обусловленных стернотомией, сердечной недостаточностью, кровотечением, гемодинамической нестабильностью, послеоперационной дыхательной недостаточностью и другими факторами. Механизм подобных осложнений во многом обусловлен периоперационным стрессом. Так, на фоне повреждения тканей, ишемии-реперфузии и гипоксемии запускается системный воспалительный ответ, который заключается в перестройке метаболизма, развитии инсулинорезистентности и появлению в крови провоспалительных сигнальных молекул. Помимо защитной реакции, такой ответ может носить и негативный характер, приводящий к дополнительному повреждению органов и тканей во время и после оперативного вмешательства.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предлагаем включить оценку психоэмоционального статуса, вегетативного статуса и качества жизни у детей при подготовке к плановым операциям для прогнозирования возникновения возможных осложнений и предупреждения их. При выявлении стресса у детей в предоперационном периоде рационально перенести операцию на 21 день и провести комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, что значительно улучшит состояние ребенка и снизит возможность возникновения осложнений в течении операции и в послеоперационном периоде. Оценку можно

проводить одинаково эффективно двумя способами: комплексное обследование с использованием инструментальных, лабораторных методов исследования и методом достаточно простого, понятного для ребенка и быстрого в оценке результатов анкетирования с помощью опросников ситуативной и личностной тревожности и экспресс-диагностики невротозов. Все это поможет своевременно выявить стресс у ребенка, а как следствие, его негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, назначить разработанную нами программу лечебно-реабилитационной коррекции и получить эффект в скорейшем времени. Своевременное выявление и лечение кардиальной патологии перед плановой операцией позволит снизить риски при анестезии и проведении оперативного доступа, а также в послеоперационный период.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колесникова Н.А. Характер психовегетативных изменений и их лечебно-реабилитационная коррекция у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы: Дис. канд. мед. наук 15.06.22 / Донецк, 2022. – С. 122,135.
2. Адаптационная анестезиология и реаниматология [Текст]: монография / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин; под редакцией Г. А. Игнатенко, О. А. Ремизова; ФГБОУ ВО «Северо-осетинская государственная академия» РФ, ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО». – Донецк, 2020. – 398 с.
3. Артыкова, Т. К. Адаптационные возможности кардиореспираторной системы у детей с вегетососудистой дистонией [Текст] / Т. К. Артыкова, К. И. Исмаилов // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 136–140.
4. Астенические расстройства у детей и их дифференцированная терапия [Текст] / Л. С. Чутко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 99–103.
5. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей [Текст] : руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 918 с.
6. Вегетативные расстройства : Клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – Москва : МИА, 2000. – 749 с.
7. Григорьев, К. И. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков [Текст] / К. И. Григорьев, Е. Л. Поважная, А. Л. Соловьева // Мед. сестра. – 2013. – № 7. – С. 28–32.
8. Каладзе, Н. Н. Состояние стресс-реализующей системы у детей с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Н. Каладзе, И. Б. Зюкова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 147–150.
9. Коломиец, О. И. Вариабельность ритма сердца при адаптации к физическим нагрузкам различной направленности [Текст] / О. И. Коломиец, Е. В. Быков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 12 (118). – С. 98–103.
10. Нагорная, Н. В. Симпатико-вагальный баланс у детей с вегетососудистой дисфункцией и возможность его коррекции [Текст] / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая, Е. В. Бордюгова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 140.
11. Потехина, Е. С. Вегетососудистая дистония. Анализ заболеваемости детского населения [Текст] / Е. С. Потехина, Е. В. Михайлюк // Молодежный научный вестник. – 2016. – № 12. – С. 163–166.
12. Состояние вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / В. А. Шашель [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – 166 с.
13. Усенко, Н. А. Оценка толерантности к физической нагрузке у школьников с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : сборник материалов 83-го международного медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк, 2021. – С. 159–160.

14. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня [Текст] / А. Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 67–73.

#### REFERENCES

1. Kolesnikova N.A. KХarakter psikhovegetativnykh izmenenij i ikh lechebno-reabilitatsionnaya korrektsiya u podrostkov s funktsional'nymi narusheniyami serdechno-sosudistoj sistemy: Dis. kand. med. nauk 15.06.22 / Donetsk, 2022. – S. 122,135. (in Russian)

2. Adaptatsionnaya anesteziologiya i reanimatologiya [Tekst]: monografiya / A. N. Kolesnikov, V. D. Slepishkin, G. A. Gorodnik, T. A. Mustafin; pod redaktsiej G. A. Ignatenko, O. A. Remizova; FGBOU VO «Severo-osetinskaya gosudarstvennaya akademiya» RF, GOO VPO «DONETSKIY NATSIONAL'NYJ MEDITSINSKIY UNIVERSITET IM. M. GOR'KOGO». – Donetsk, 2020. – 398 s. (in Russian)

3. Artykova, T. K. Adaptatsionnye vozmozhnosti kardiorespiratornoj sistemy u detej s vegetososudistoj distoniej [Tekst] / T. K. Artykova, K. I. Ismailov // Vestnik Avitsenny. – 2013. – № 4. – S. 136–140. (in Russian)

4. Astenicheskie rasstrojstva u detej i ikh differentsirovannaya terapiya [Tekst] / L. S. CHutko [i dr.] // Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova. – 2014. – Т. 114, № 12. – S. 99–103. (in Russian)

5. Belokon', N. A. Bolezni serdtsa i sosudov u detej [Tekst] : rukovodstvo dlya vrachej v 2-kh tomakh / N. A. Belokon', M. B. Kuberger. – M. : Meditsina, 1987. – Т. 1. – 918 s. (in Russian)

6. Vegetativnye rasstrojstva : Klinika, diagnostika, lechenie [Tekst] / A. M. Vejn [i dr.] ; pod red. A. M. Vejna. – Moskva : MIA, 2000. – 749 s. (in Russian)

7. Grigor'ev, K. I. Sindrom vegetativnoj distonii u detej i podrostkov [Tekst] / K. I. Grigor'ev, E. L. Povazhnaya, A. L. Solov'eva // Med. sestra. – 2013. – № 7. – S. 28–32. (in Russian)

8. Kaladze, N. N. Costoyanie stress-

realizuyushhej sistemy u detej s arterial'noj gipertenziej [Tekst] / N. N. Kaladze, I. B. Zyukova // Sovremennaya pediatriya. – 2013. – № 5. – S. 147–150. (in Russian)

9. Kolomiets, O. I. Variabel'nost' ritma serdtsa pri adaptatsii k fizicheskim nagruzkam razlichnoj napravlenosti [Tekst] / O. I. Kolomiets, E. V. Bykov // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. – 2014. – № 12 (118). – S. 98–103. (in Russian)

10. Nagornaya, N. V. Simpatiko-vagal'nyj balans u detej s vegetososudistoj disfunktsiej i vozmozhnost' ego korrektsii [Tekst] / N. V. Nagornaya, A. V. Dubovaya, E. V. Bordyugova // Sovremennaya pediatriya. – 2013. – № 5. – S. 140. (in Russian)

11. Potekhina, E. S. Vegetososudistaya distoniya. Analiz zabolevaemosti detskogo naseleniya [Tekst] / E. S. Potekhina, E. V. Mikhajlyuk // Molodezhnyj nauchnyj vestnik. – 2016. – № 12. – S. 163–166. (in Russian)

12. Sostoyanie vegetativnogo statusa u detej s sindromom vegetativnoj distonii [Tekst] / V. A. SHashel' [i dr.] // Ros. vestnikperinatologii i pediatrii. – 2017. – № 4. – 166 s. (in Russian)

13. Усенко, Н. А. Оценка толерантности к физической нагрузке у школьников с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : сборник материалов 83-го международного медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк, 2021. – С. 159–160. (in Russian)

14. CHetyrekhmernyj oprosnik dlya otsenki distressa, depressii, trevogi i somatizatsii (4DDTS) pri vegetativnykh psikhosomaticheskikh rasstrojstvakh pogranichnogo urovnya [Tekst] / A. B. Smulevich [i dr.] // Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S. S. Korsakova. – 2014. – Т. 114, № 11. – S. 67–73. (in Russian)

Сведения об авторах:

Колесникова Наталья Андреевна,  
к.м.н.

- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»; ассистент кафедры физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н. Казакова

- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.

- E-mail - n.a.kolesnikova911@gmail.com

- Телефон (для связи): +7-949-529-62-30

Дубовая Анна Валерьевна,  
д.м.н., профессор

- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»; заведующая кафедрой педиатрии №3

- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.

- E-mail - dubovaya\_anna@mail.ru

УДК 616.9:578.834.1]-085+612.017.1

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.11.64.010

## ДЕЗАДАПТАЦИЯ ПРИ COVID-19 ВСЛЕДСТВИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Скоробогатый Р.В

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

**Резюме.** В статье рассмотрена проблема применения иммуносупрессивных препаратов в лечение COVID-19, влияние антицитокиновой терапии на систему организма стресс-адаптация. Возможные варианты дезадаптации нормальной физиологии стресса.

**Ключевые слова:** антицитокиновая терапия, «цитокиновый шторм», COVID-19

## MALADAPTATION IN COVID-19 WITH THE USE OF ANTI-CYTOKINE THERAPY

Skorobogaty R.V.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky» DNR, Donetsk

**Summary.** The article considers the problem of the use of immunosuppressive drugs in the treatment of COVID-19, the effect of anti-cytokine therapy on the body's stress adaptation system. Possible variants of maladaptation of the normal physiology of stress.

**Keywords:** anti-cytokine therapy, «cytokine storm», COVID-19

### АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день нет определенной конкретики по поводу применения антицитокиновой терапии в терапии COVID-19. Побочные действия иммуносупрессивной терапии вызывают достаточно острые вопросы, на которые мы постарались ответить со стороны системы стресс-адаптация организма. Противоречивые результаты при использовании анти-IL-6 препаратов могут быть объяснены характеристиками и тяжестью клинического состояния включенных в исследование пациентов, что отражается в различиях в исходе и смертности в группе стандартного лечения. В платформенном испытании RECOVERY 28-дневная смертность составила 35%, а в платформенном испытании REMAP-CAP 28-дневная смертность составила 33% в группах стандартного ухода, в то время как смертность варьировалась от 2% до 20% в группах стандартного ухода в большинстве других клинических испытаний и составила 10% в группе стандартного ухода в COV-AID. При более низкой смертности, обусловленной более глу-

боким пониманием болезни и улучшением стандартов лечения, становится все труднее доказать положительный эффект. [5]

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести ретроспективное исследование применения антицитокиновой терапия в лечении COVID-19, анализ эффективности и связь со системой организма стресс-адаптация.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Отделение интенсивной терапии для взрослых (ОИТдВ) центральной городской больницы №1 г. Донецка. Все пациенты с подтвержденным COVID-19 при помощи ПЦР теста, возраст госпитализированных от 40 до 64 лет, у всех были абсолютные показания к госпитализации в реанимационное отделения по нормативам МЗ ДНР. Ретроспективное исследование в 16 больницах Бельгии (COV-AID) для оценки блокады IL-1 в сравнении с отсутствием блокады IL-1 и блокады IL-6 в сравнении с отсутствием блокады IL-6. Оценка эффективности проводилась независимо для обеих рандомизаций. Пациенты были старше 18

Оригинальные исследования

18 лет имели лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 с симптомами в период от 6 до 16 дней. Включенные пациенты в количестве 427 человек были распределены случайным образом с помощью рандомизации по блокам в соотношении 1:2 на Анакинру или отсутствие блокады IL-1. Одновременно пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на Илтуксимаб, Тоцилизумаб или отсутствие блокады ИЛ-6. Рандомизация и последующий сбор данных проводились с помощью веб-системы REDCap. В рамках исследования RECOVERY в период с сентября 2020 года по мая 2021 года 9785 пациентов были случайным образом распределены (1:1) либо в группу стандартного лечения, либо на стандартную терапию плюс однократную дозу коктейля в 8 г (Касиривимаб 4 г и Имдевивимаб 4 г) путем внутривенной инфузии (основная группа). Первичной конечной точкой была 28-дневная смертность, оцененная сначала среди пациентов без антител к SARS-CoV-2 при рандомизации (серонегативный), а затем среди всей популяции.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза. Стрессовая система активируется, когда гомеостаз оспаривается внешними или внутренними действиями, факторами стресса. Нормальное развитие и сохранение жизни и человеческого рода зависит от нормального функционирования стрессовой системы. На протяжении многих лет известно, что существует инфраструктура коммуникаций между центральной нервной и иммунной системой, однако только недавно удалось распознать, что существует физиологическая значимость взаимодействия этих систем.

Цитокины, синтезируемые и секретлируемые во время воспаления, могут стимулировать компоненты центрального стрессорного ответа, прежде всего в гипоталамо-гипофизарной системе. Цитокины специфически стимулируют гипоталамус и гипофиз, вызывая высвобождение кортиколиберина. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению кортикостероидов, которые являются важными иммунорегуляторами. В значимой степени, иммуносупрессивные качества глюкокортикостероидов

впоследствии эффективно тормозят иммунный ответ. Различные цитокины способны инициировать обратную связь, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2. У людей ИЛ-6 оказывает наиболее выраженную стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

В силу многих, до конца еще неясных причин, иммунная система не всегда способна поддерживать равновесие при развитии патологических процессов или быстро восстанавливаться после повреждений. В результате могут развиваться противоположные состояния: плохо поддающееся контролю системное воспаление (гиперергический ответ) или отсутствие адекватной воспалительной реакции (гипоергическая реакция) вплоть до иммунного паралича (анергия) [7]. Уже на протяжении нескольких лет известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит во время стресса от инфекционного заболевания, аутоиммунного воспалительного процесса и от случайной или оперативной травмы. Тем не менее, механизмы этой связи были выявлены только недавно. Три «провоспалительных цитокина» – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 – вызывают стимуляцию к оживлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по одному или в сочетании друг с другом. Когда симпатическая нервная система активируется, она вызывает системную секрецию ИЛ-6, который благодаря подавлению дальнейшего образования 2 других цитокинов, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы (ГГАС), принимает участие в стресс-индуцированном подавлении иммунных воспалительных реакций. Таким образом, на физиологическом уровне ось ГГАС и иммунная система функционируют вместе, создавая своеобразный баланс. Чрезмерная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может имитировать состояние гиперкортизолемии и может привести к повышенной восприимчивости человека к инфекциям и новообразованиям.

С другой стороны, недостаточная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может вызвать состояние глюкокортикоидной недостаточности и привести к повышенной восприимчивости к аутоиммунным/воспалительным заболеваниям.

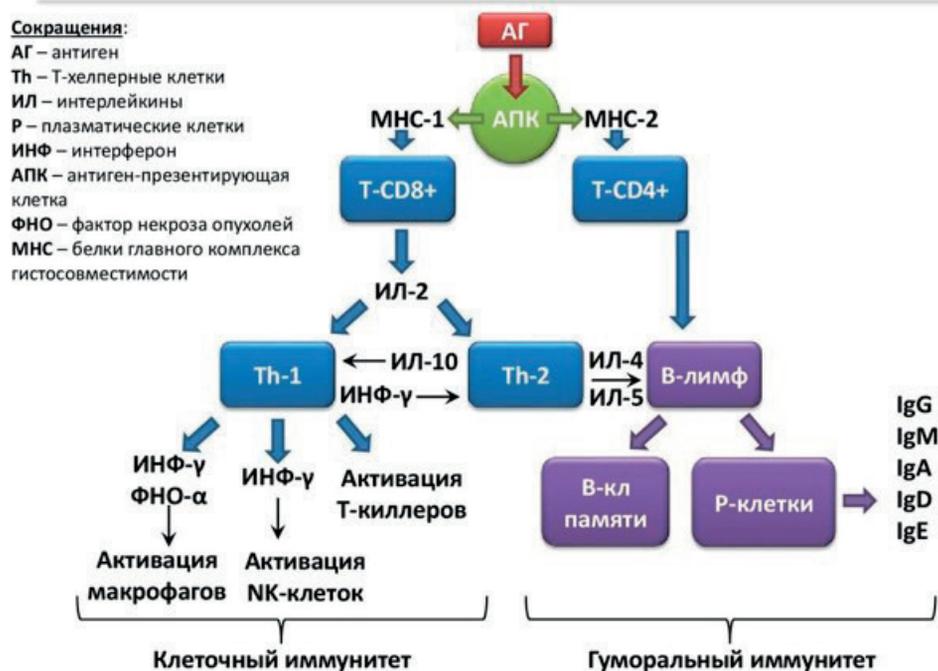


Рисунок 1. Упрощенная схема иммунного ответа

Если представить схематически нормальный иммунный ответ организма (Рис. 1). Следовательно, у здоровых людей умеренная стресс-реакция может вызывать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинфекционной защиты либо незначительное и быстро проходящее состояние сниженной иммунореактивности. Тяжелая и длительная стресс-реакция сопряжена с продолжительным угнетением иммунного ответа вплоть до развития иммунодефицитного состояния [1].

При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 – «цитокиновый шторм». В легких продолжают накапливаться иммунные клетки что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению. Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ,

сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолизом (повышение активности КФК, ЛДГ). У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-Rα) в сыворотке крови [2].

Показательное исследование проводилось в 16 больницах Бельгии (COV-AID). В исследовании не смогли показать, что IL-1 или IL-6 антагонизм путей сокращает время до клинических проявлений улучшение или улучшение поддерживающих конечных вводимый на ранних стадиях заболевания у пациентов с гипоксией и COVID-19. Не было отмечено увеличения в инфекционных нежелательных явлениях или других проблемах безопасности, связанные с применением Анакинры, Силтуксимаба или Тоцилизумаба. Пользы от блокады IL-1 с помощью Анакинры не наблюдалось у неинфицируемых пациентов COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью и высоким уровнем СРБ. Это возможно, что выбранная доза Анакинры была недостаточной, учитывая, что в обсервационных когортных исследованиях с более высокими дозами этого препарата сообщалось о более благоприятных эффектах. Интересно,

однако, что в РКИ (SAVE- MORE), опубликованном в 2021 году, в котором использовалась та же схема лечения Анакинрой, что и в COV-AID (подкожно, 100 мг один раз в день), сообщалось о впечатляющем 55% уменьшение смертности на 28-й день у пациентов с умеренным и тяжелым COVID-19, предварительно отобранных по высоким концентрациям растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы.

Таким образом, отбор пациентов может иметь решающее значение для выявления тех, кому лечение Анакинрой и Тоцилизумабом принесет пользу. Несмотря на большие ожидания, несколько испытаний, в которых использовались препараты против ИЛ-6 в COVID-19, не достигли первичной конечной точки, включая COV-AID.

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОУ ВПО ДонНМУ им. М. Горького провели ретроспективное исследование в курируемом отделении интенсивной терапии для взрослых (ОИТдВ) центральной городской больницы №1 г. Донецка. В нем почувствовали 10 пациентов с подтвержденным COVID-19 при помощи ПЦР теста, возраст госпитализированных от 40 до 64 лет, у всех пациентов были абсолютные показания к госпитализации в реанимационное отделения по нормативам МЗ ДНР. В исследовании оценка SOFA у большинства пациентов составляла 2-3 балла (7 госпитализованных соответствовали 3 баллам и 3 пациентов 2 баллам), тяжесть обуславливалась в первую очередь дыхательной недостаточностью.

Стандарт лечения пациентов с COVID-19 был переменным в ходе данного испытания и базировался на изменчивости симптоматической терапии, у 5 пациентов регистрировался сахарный диабет впервые выявленный, который купировался бигуанидами в частности Метформин (500 мг 2р/с), 3 пациента нуждались в больших дозах Инсулина (20-30 Ед п/к в сутки) для купирования повышения уровня сахара в крови. Ожирение 2-3 степени регистрировалось у 7 заболевших (70% от общего числа пациентов) Средняя продолжительность лечения в отделении реанимации 28,6 койко-дней. Госпитализация в ОИТдВ проводилась на 8-12 день от начала бо-

лезни, в «крайние сроки» возможно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Абсолютное большинство (100%) госпитализированных имело показания для антицитокиновой терапии:

- SpO<sub>2</sub> 94-97% регистрировалось у 7 пациентов (70%). (3 заболевших (30%) с первого дня госпитализации находились на НИВЛ с SpO<sub>2</sub> 92-96%).

- 6N ≤ уровень СРБ <9N (уровень СРБ 100% пациентов был выше нормы от 8 до 38,6 раза, в абсолютных цифрах 40 мг/л-193 мг/л при норме до 5мг/л).

- Субфебрильная температура тела сопровождала на протяжении 3-6 дней всех госпитализированных пациентов (100%) в исследовании, в абсолютных цифрах от 37,30 – 37,80.

- 6 пациентов (60%) с относительной лейкопенией (3,0-3,5×10<sup>9</sup> /л), 4 пациента (40%) с показателями от 1,0 до 3,0×10<sup>9</sup> /л числа лейкоцитов.

- Абсолютное число лимфоцитов у 10 пациентов (100%) соответствовало - 1,0-7,0×10<sup>9</sup>/л.

Как видим из вышеперечисленного, все пациенты имели 2 и более критерия для начала антицитокиновой терапии, все вводимые иммуносупрессивные препараты были за счет бюджетных ассигнований и вводились согласно инструкциям к применению данного препарата. После введения никаких побочных реакций местного и генерализованного характера, описанных в инструкции, не наблюдалось. Используемые препараты: Далибра и Илсира.

Таким образом, все пациенты получили иммуносупрессивную терапию с 8 по 12 день заболевания, как представлено на (Рис.2). Илсиру п/к однократно в дозе 162 мг назначили 2 пациентам (20%), Илсиру п/к однократно в дозе 324 мг получили 5 госпитализированных пациентов (50%). Далибру применяли у 3 пациентов п/к однократно в дозе 80 мг соответственно. Объединённые статистические данные по пациентам представлены в таблице. При применении антицитокиновой терапии 28-дневная выживаемость составила 70%, 7 пациентов получили положительный эффект от проводимой иммуносупрессивной терапии и были выписаны на долечивания в профильные отделен-

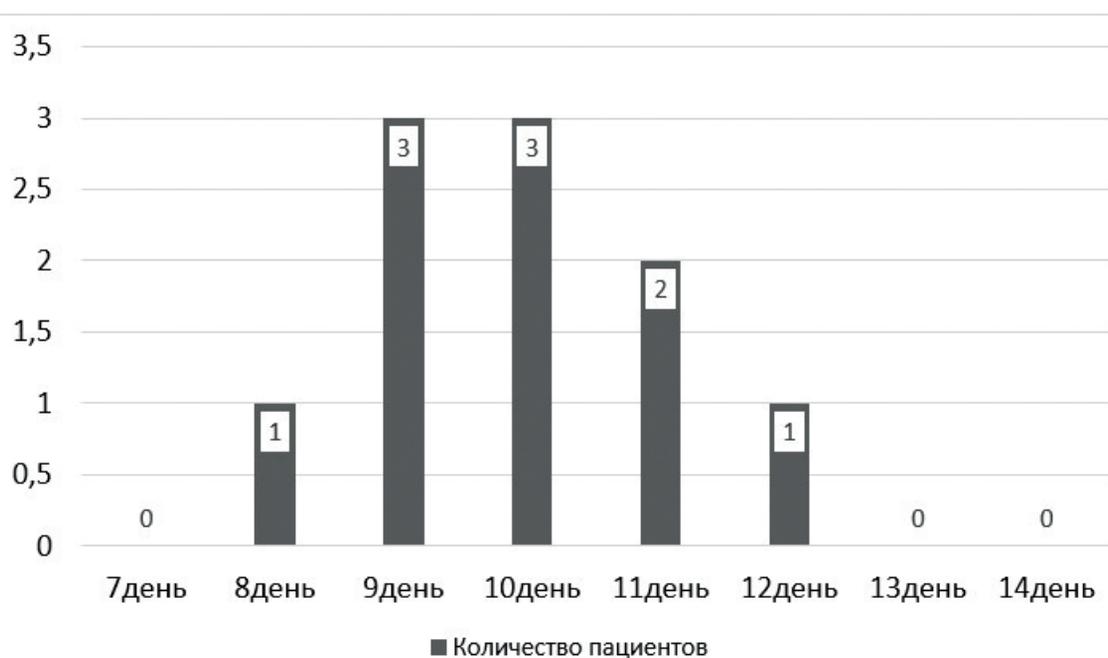


Рисунок 2. Количество пациентов получивших антицитокиновую терапию  
день болезни

В

Таблица

Статистические данные по пациентам

Пациент	Пол	Возраст	Препарат	Дозировка	Исход
1.	женский	40	Илспра	162мг 1р/с (однократно)	выздоровление
2.	женский	46	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	выздоровление
3.	женский	53	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
4.	женский	49	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
5.	женский	57	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
6.	женский	56	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
7.	женский	60	Илспра	162мг 1р/с (однократно)	выздоровление
8.	мужской	59	Далибра	80мг 1р/с (однократно)	выздоровление
9.	мужской	64	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	летальный
10.	мужской	57	Илспра	324мг 1р/с (однократно)	выздоровление

ния центральной городской больницы №1 г. Донецка. В 30 % случаев (3 пациента в абсолютных цифрах) применения данной терапия закончилась летальным исходом, пациенты в возрасте 56 лет, 57 лет и 64 года имеющие 3 бала по шкале SOFA при госпитализации в реанимационное отделение с большим количеством хронической патологии, сахарным диабетом и ожирением разной степени тяжести. Совместные усилия врачей и кафедральных работников не смогли справиться с нарастающей дыхательной и полиорганной недостаточностью. В большинстве случаев применения янус-киназа при лечении НКИ не соответствовало абсолютным показаниям заявленным во «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечения НКИ»:

- SpO<sub>2</sub> 94-97% одышка при физической нагрузке;

- 6N ≤ уровень СРБ <9N;
- температура тела ≥38°C в течение 3-5 дней;

- число лейкоцитов - 3,0-3,5×10<sup>9</sup> /л;
- абсолютное число лимфоцитов - 1,0-1,5×10<sup>9</sup> /л

И противопоказаниям:

- Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;

- Вирусный гепатит В;

- Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;

- Нейтропения составляет <0,5×10<sup>9</sup> /л

- Тромбоцитопения <50×10<sup>9</sup> /л. [6]

Иммunosuppressивная терапия для лечения COVID-19 инфекции применялась рутинно, без весомых показаний и достаточно поздние сроки заболевания уже в активную фазу дефектного иммунного ответа, так называемого «цитокинового шторма». Препараты, направленные на ИЛ-1 или ИЛ-6, не сокращали время до клинического улучшения у пациентов с COVID-19, гипоксической дыхательной недостаточностью, низким баллом SOFA и низким исходным риском смертности. Большая часть пациентов госпитализируется в реанимационное отделение на 10-14 день болезни и применение в терапии януз-киназа не приводит к увеличению выживаемости, поскольку блокирование цитокинов повышает риск бактериальной и грибковой инфекции. Из инструкции применения препаратов «Иммunosuppressоры-лекарственные вещества, оказывающие угнетающее действие на патологически активированную иммунную систему. Наиболее часто применяются для терапии аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии».

#### ВЫВОДЫ

За все время пандемии НКИ, применение иммуносупрессивных препаратов в терапии вирусного сепсиса, вызванного инфекцией SARS-CoV-2 подрывало функционирование стресс-систем и без того ослабленного организма и приводило к дезадаптации нормальной физиологии стресса, о которой было сказано выше.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. и соавт. Адаптационная анестезиология и реаниматология (под редакцией Игнатенко Г.А., Ремизова О.А.). – Донецк: изд-во 2020. – 398 с.
2. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
3. Bonaventura, A. et al. Targeting GM-CSF in Covid-19 pneumonia: rationale and strategies, Front. Immunol. 11 1625(2020). DOI: 10.3389/fimmu.2020.01625.

4. Siddiqi H.K. Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transpl. 39, 405-407(2020). DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
  5. Скоробогатый Р.В. Антицитокиновая терапия при covid-19 с признаками синдрома высвобождения цитокинов (COV-AID). Научно-практический журнал «Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний» №1(3) 2022; 50-60 с.
  6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 15. 2022; 45-46 с.
  7. Blalock JE. Молекулярные основы двунаправленной связи между иммунной и нейроэндокринной системами. Physiol Rev 1989;69:1-32
- #### REFERENCES
1. Kolesnikov A.N., Slepushkin V.D., Gorodnik G.A., Mustafin T.A. i soavt. Adaptacionnaya anesteziologiya i reanimatologiya (pod redakciej Ignatenko G.A., Remizova O.A.). – Doneck: izd-vo 2020. – 398 s. (in Russian).
  2. Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shil'krot I.YU., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. COVID-19-inducirovannyj «citokinovyj shtorm» – osobaya forma sindroma aktivacii makrofagov. Vestnik RAMN. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>. (in Russian).
  3. Bonaventura, A. et al. Targeting GM-CSF in Covid-19 pneumonia: rationale and strategies, Front. Immunol. 11 1625(2020)
  4. Siddiqi H.K. Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transpl. 39, 405-407(2020)
  5. Skorobogatyj R.V. Anticitokinovaya terapiya pri covid-19 s priznakami sindroma vysvobozhdeniya citokinov (COV-AID). Nauchno-prakticheskij zhurnal «Voennaya i takticheskaya medicina, medicina neotlozhnykh sostoyaniJ» №1(3) 2022; 50-60

s. (in Russian).

6. Vremennye metodicheskie rekomendacii.

Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19).

Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii. Versiya 15. 2022; 45-46s. (in Russian).

7. Blalock JE. Molekulyarnye osnovy dvunapravlennoj svyazi mezhduraznoy i nevroendokrinnymi sistemami. Phisiol Rev 1989;69:1-32. (in Russian).

#### Сведения об авторах:

Скоробогатый Руслан Владиславович  
- ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»;  
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии  
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.  
- E-mail - skorobogatyy2022@bk.ru  
- Телефон: +7-949-351-74-88

УДК 616.9:578.834.1]-085+612.017.1

DOI: 10.55359/2782-3296.2022.27.36.011

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОДОВОЙ ТРАВМЫ ТАЗА

Тадеев А.Г., Лобанов Г.В.

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,  
кафедра травматологии, ортопедии и ХЭС

**Резюме.** Хирургическое лечение повреждений суставов в родах – несомненно актуально, так как некоторые акушеры считают, что эта патология не является значительной для беременных и родильниц, так как не ведет к акушерской смертности плода и родильницы.

**Ключевые слова:** тазовая хирургия, тазовая боль при беременности, тазовые связки, родовые повреждения суставов таза, аппарат внешней фиксации тазовых повреждений.

## SURGICAL TREATMENT OF BIRTH PELVIC INJURY

Tadeev A.G., Lobanov G.V.

GOO VPO Donetsk National Medical University named after M. Gorky,  
Department of Traumatology, Orthopedics and KhES

**Introduction.** In 2014, the 16th version of the clinical guidelines «CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PELVIC GIRL DISEASE IN PREGNANCY AND POSTPARTUM» was published, which states «Currently, no specific preventive measures can be recommended» and additionally paragraph 6 of the conclusion reads: «X-rays, CT scans, exploratory injections, and exploratory external fixation of the pelvis are not recommended.» Accordingly, women find themselves without the necessary assistance...

**Keywords:** pregnancy, pelvic surgery, pelvic ligaments, birth injuries of the pelvic joints, device for external fixation of pelvic injuries.

Актуальность. Разрыв лонного сочленения является одним из наиболее тяжелых осложнений родов, отмечается редко - 1 случай на 10000, 30000 и даже 60000 родов. Повреждения лонного сочленения в 15% наблюдались при нормальных родах, а в 85% после оперативного пособия. В случае родового разрыва лонного сочленения традиционно женщина лечится консервативно: в течение 2-х месяцев после родов женщина находится на постельном режиме, в специальной шине или гамаке, и лишена возможности передвигаться и ухаживать за ребенком, более того - она сама нуждается в постороннем уходе. Восстановление функции тазовых сочленений занимает до пяти месяцев после родов. В доступной литературе указывают, что нет «золотого стандарта», для восстановления стабильности тазового кольца требуется специальное оперативное лечение, которое тоже многогранное и требует наличие

специалиста. Ряд авторов считают невозможным повреждение лобкового симфиза и разрыв крестцово-подвздошных суставов во время родов, но наш опыт и работы ассистента Бергал М.М. (Крымский медицинский институт) свидетельствует, что существует два механизма разрыва тазовых суставов в родах: 1. Первичный разрыв лобкового симфиза, а затем потеря стабильности тазового кольца (вначале разрыв может быть небольшим – затем увеличивается за счет присоединения одного или обоих крестцово-подвздошных сочленений); 2. Первично повреждаются крестцово-подвздошные суставы, а затем следует повреждение симфиза. Изолированного повреждения лобкового симфиза не существует, повреждение крестцово-подвздошных суставов многообразно, соответственно они и формируют протекание процессов после родов. Клинически оба механизма равноценны – пострадавшая женщина

перестает ходить, формируется неустойчивая патологическая походка Дюшена, жалуется на боль. Роды в последнее время многоводны и стремительны, диспластические разрушения многообразны, это связано с общей экологической ситуацией, наличием постоянного микроволнового фона, характером питания. Травма в родах лонного сочленения может сопровождаться разрывом одного из крестцово-подвздошных сочленений или обоих сразу, повреждением клитора, уретры, мочевого пузыря, образованием подкожных кровоизлияний, нагноением и септическим заражением. В связи с этим своевременная диагностика данной патологии и лечение должны служить снижению акушерского травматизма.

Цель статьи: выработать хирургический алгоритм оказания помощи родовых повреждений таза.

Материалы и методы. Мы выбрали группу 110 родильниц у которых диагностировано повреждение таза в родах. Их разделили на две сравниваемые группы – 1 группа: 76 женщин с разрывом суставов таза которые лечились тазовым поясом, разработанным в Донецке и 2 группа: 44 женщины после родовой травмы таза у которых развилась тазовая нестабильность, потребовавшая оперативного лечения, соответственно был разработан и апробирован «Алгоритм тактики лечения родовых повреждений суставов таза». Все беременные жаловались на боли, предшествующие родам, у большинства было осложненное течение родов (разрыв плодного пузыря, ручная ревизия плаценты, маточное атоническое кровотечение). После родов у 32 женщин (13,6%) отметили появление болей, изменение статодинамической функции после вторых родов, у некоторых до 3-4 дней последняя отсутствовала 2-5 дней после чего возвращалась возможность ходить. Из анамнеза: у 70 женщин беременность I, роды I, у 19 - II беременность, I роды, у 27 - II беременность, II роды, у 1 – V беременность, у 1 - VII беременность, у 2 - XIII беременность, 3 больных были III роды, у 5 родильниц IV роды.

Результаты и обсуждение. Наш опыт лечения родильниц с травмой суставов таза в родах позволяет применять индивидуальный подход основываясь на разработанном алгоритме стабильности тазовых костей.

Связь между количественным нарушением стабильности костей таза и оценкой вида повреждения суставов таза является основой в выборе тактики лечения. Мы руководствуемся разработанным алгоритмом при выборе тактики лечения (Рисунок 1).

Учитывая количественную оценку нарушения стабильности тазового кольца, при нарушениях первой степени, когда страдает только вентральная связка крестцово-подвздошного сустава возможно лечить пострадавших модифицированным тазовым поясом, последний позволяет устранить торсионные усилия при вертикализации на тазовое кольцо и сохранить скомпрометированный связочный аппарат. Расхождение тазового кольца устраняется поясом, больная в состоянии сразу двигаться, ухаживать за собой и ребенком. При родовой травме суставов таза с нарушением стабильности, страдает уже межкостная связка крестцово-подвздошного сустава, а смещения костей таза находятся в горизонтальной и сагиттальной плоскости. Для нарушения стабильности 2 степени характерно плоскостное смещение в горизонтальной плоскости превышает 20 мм, ротационные свыше 10° в сагиттальной плоскости. При этом плоскостные смещения отсутствуют или незначительные, ротационные в пределах 10°.

Следовательно, у 44 женщин развилась послеродовая тазовая нестабильность 2 степени потребовавшая оперативной коррекции тазового кольца. Все больные были обследованы клинически и инструментально, рентген исследование подтвердило, что у всех есть повреждение межкостной связки одного или обоих крестцово-подвздошных суставов. Мы используем внешнюю фиксацию не как диагностический прием, а разработанная концепция «отдельно управляемого стержня», позволяет добиться компрессии в крестцово-подвздошных суставах аппаратом с силой  $80,4 \pm 8,8$  Н., что вполне достаточно для лечения. Родильницы 2 группы прооперированы внешней фиксацией. Внешняя фиксация, по нашему мнению, на фоне послеродовой иммуносупрессии, в функционально немых областях, не затронутых родовым процессом, без оценки нарушения общего состояния добиваемся восстановления формы таза

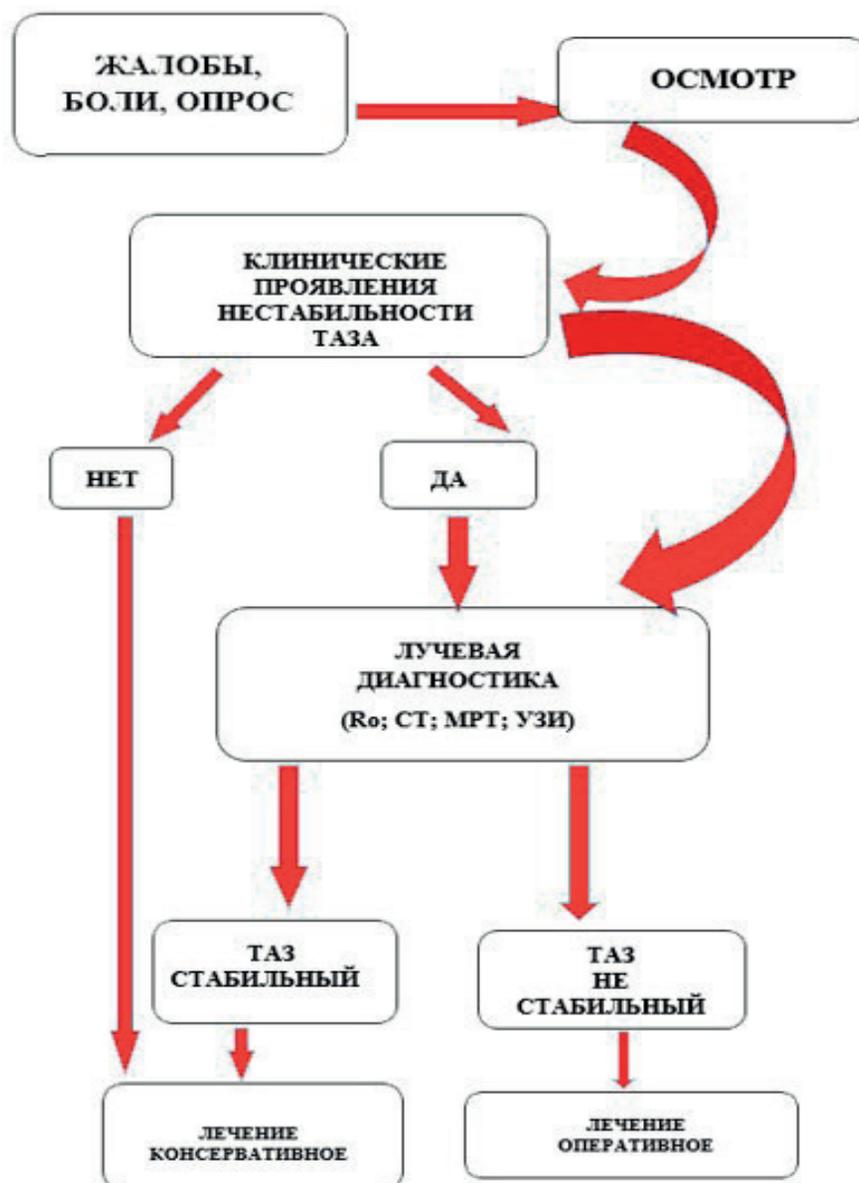


Рис. 1. Алгоритм тактики лечения родовых повреждений суставов таза



Рис. 2. Фотоотпечаток с рентгенограммы больной Г., 34 года, и.б. №20926, после родов

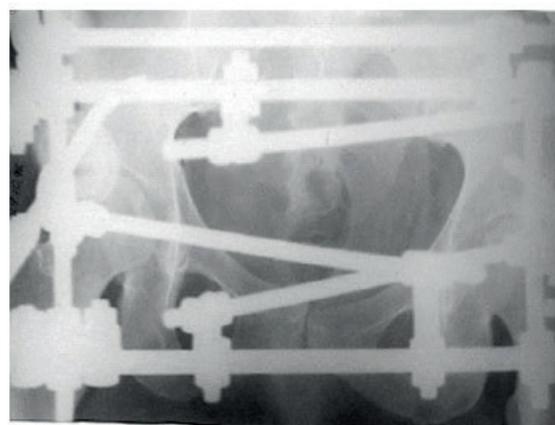


Рис. 3. Фотоотпечаток с рентгенограммы больной Г., 34 года, и.б. №20926, после операции



Рис. 4. Фотоотпечаток с рентгенограммы больной Г., 34 года, и.б. №20926, после снятия аппарата



Рис. 5. Фотоотпечаток с рентгенограммы больной Г., 34 года, и.б. №20926, передне – задняя проекция поясничного отдела и крестцово-подвздошных суставов

и стабильной фиксации, компрессии в области лобкового и крестцово-подвздошных суставов. Аппараты снимались в срок 2,5 – 3 месяца после контрольной рентгенографии. В ряде случаев, при раннем снятии аппарата до развития признаков консолидации (артродезирования) продолжали фиксацию тазовым поясом.

Приводим клинический пример: Пациентка Г., 34 года, поступила на лечение в РТЦ с родовым разрывом суставов таза. Роды 3, самостоятельные, крупный плод, после родов выполнено надвлагалищная ампутация матки – выставлен диагноз послеродового маточного атонического кровотечения. По поводу воспаления релапаротомия. Через 10 дней, после родов, выполнена стабилизация таза (нестабильность 2 степени – повреждение вентральной связки правого крестцово-подвздошного сустава, слева повреждена еще межкостная связка) аппаратом внешней фиксации.

Учитывая сроки лечения и состояние тазовых суставов было рекомендовано продолжить лечение в тазовом поясе с фиксацией таза на период физических нагрузок. Больная восстановила походку, жалоб на боли не предъявляет. Осмотрена в сроки 1,5 и 3 года.

Выводы. Подход к лечению родовых повреждений суставов таза должен быть ин-

дивидуальным. Решение вопроса о выборе метода лечения принимается после количественной оценки степени нарушения стабильности таза с учетом разработанного «Алгоритма...». По последнему нарушение стабильности таза 2 степени требует хирургического лечения. Наш опыт свидетельствует в пользу внеочагового внешнего остеосинтеза родовых повреждений таза, используя «концепцию отдельно управляемого стержня», как наиболее малоинвазивный и менее затратный, не требующий специальной подготовки родильниц, перенесших осложненные роды. Метод не требует повторных операций и наркоза, что для перенесших осложненную беременность и роды является немаловажным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бергал М.М. О разрыве тазовых сочленений во время родов // Казанский медицинский журнал. - 1935. - Т. 31. - №3-4. - С. 447-451. doi: 10.17816/kazmj50518.
2. Донченко С.В., Дубров В.Э., Голубятников А.В., Черняев А.В., Кузькин И.А., Алексеев Д.В., Лебедев А.Ф. Способы окончательной фиксации тазового кольца, основанные на расчетах конечноэлементной модели // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2014. - № 1. - С. 38-44.
3. Лазарев А.Ф., Костенко Ю.С., Сеницкий М.А. Металлодез переднего полукольца // Кремлевская медицина. № 1. - 2007. - С. 62-63.
4. Серов В.Н., Ананьев Е.В. Оценка степени тяжести дисфункции лонного сочленения (ДЛС) и выбор метода родоразрешения \ \ РОССИЙСКИЙ вестник акушера-гинеколога. — 2011, — МЗ. — С. 45—48
5. Чернуха Е.А., Ананьев Е.В. Диагностика, лечение и выбор метода родоразрешения при дисфункции лонного сочленения у беременных \ \ Акушерство и гинекология. — 2010. — МЗ. — С.65—69
6. Tile M., Helfet D. Fractures of the pelvis and acetabulum (AO): principles and methods of management. 4th ed. - Davos: AO Publishing, 2015. - 1000 p.
7. Vallier H.A. Pelvic Fractures in Women of Childbearing Age. // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010 – v.468 – P.2819 (DOI 10.1007/s11999-010-1498-y).

## Сведения об авторах:

Тедеев Азамат Герасович - заведующий хирургическим отделением Республиканского многопрофильного медицинского центра Республики Южная Осетия, диссертант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Лобанов Григорий Викторович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Лауреат Гос. Премии в области науки и техники, зам главного редактора журнала «Травматология, ортопедия и военная медицина»,  
 Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика, РФ;  
 Электронный адрес: lgv\_don@mail.ru





