

ISSN 2223-9022 (print)
ISSN 2541-8017 (online)

ЖУРНАЛ им. Н.В. СКЛИФОВСКОГО



9(2)
2020

НЕОТЛОЖНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

RUSSIAN SKLIFOSOVSKY JOURNAL OF EMERGENCY MEDICAL CARE

Учредители и издатели



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3



Межрегиональная общественная организация «Научно-практическое общество врачей неотложной медицины», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 21

Цели и задачи

Главными целями журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» являются освещение современного состояния неотложной медицины в РФ и за рубежом, а также повышение уровня последилового образования медицинских кадров.

Кроме результатов клинических и экспериментальных исследований журнал публикует литературные обзоры, лекции, алгоритмы, практический опыт, клинические наблюдения, интервью с экспертами, исторические материалы, а также информацию о наиболее важных событиях в области диагностики и лечения неотложных состояний.

Редакция большое значение придает качеству отбираемого материала: предпочтение отдается тем из них, которые подготовлены с учетом принципов доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода.

Редакционная коллегия:

- **Михаил Михайлович Абакумов**, д-р мед. наук, проф., советник директора ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Борис Альбертович Аксельрод**, д-р мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации II ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)
- **Игорь Алексеевич Вознюк**, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ГБУ «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Сергей Руджерович Гиляревский**, д-р мед. наук, проф., проф. кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Михаил Андреевич Годков**, д-р мед. наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Сергей Андреевич Гуменюк**, канд. мед. наук, доцент, заместитель директора ГБУЗ «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)

Главный редактор:

- **Могели Шалвович Хубутия**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)

Заместители главного редактора:

- **Сергей Федорович Багненко**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Сергей Сергеевич Петриков**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Рустем Шамильевич Хасанов**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., директор Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Российская Федерация)

Ответственный секретарь:

- **Наталья Евгеньевна Кудряшова**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Павел Анатольевич Иванов**, д-р мед. наук, заведующий научным отделением сочетанной и множественной травмы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Светлана Александровна Кабанова**, д-р мед. наук, заместитель директора по научно-организационной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Антон Владимирович Козлов**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Леонид Сергеевич Коков**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий научным отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Глеб Владимирович Коробушкин**, д-р мед. наук, проф., заведующий 15-м травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)

Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 04.06.2012 г. (ПН № ФС77-50071)

Периодичность издания: 4 раза в год

© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2020
© МОО НПО НВМ, 2020

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выходящих в РФ и рекомендованных для опубликования результатов диссертаций

Индексирование: Scopus, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Академия Google, Ulrich's Periodicals Directory, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ВИНТИ, Cyberleninka

Журнал зарегистрирован в базе данных CrossRef
Префикс DOI: 10.23934

- **Олег Валерьевич Левченко**, д-р мед. наук, проф. РАН, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Константин Александрович Попугаев**, д-р мед. наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Михаил Михайлович Поцхверия**, канд. мед. наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Денис Николаевич Проценко**, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)
- **Михаил Леонидович Рогаль**, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Оганес Оганесович Саруханян**, д-р мед. наук, руководитель отдела детской хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)

Редакционный совет:

- **Рустам Нурмухамедович Акалаев**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой нефрологии, гемодиализа и трансплантации почек Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Республика Узбекистан)
- **Ренат Сулейманович Акчурина**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Андрей Юрьевич Анисимов**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Российская Федерация)
- **Юрий Владимирович Белов**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор института кардиоаортальной хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)
- **Борис Михайлович Белик**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
- **Андрей Августович Белкин**, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Российская Федерация)
- **Александр Жанович Гильманов**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Уфа, Российская Федерация)
- **Сергей Федорович Гончаров**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Сергей Владимирович Готье**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Евгений Георгиевич Григорьев**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск, Российская Федерация)
- **Андрей Анатольевич Гринь**, д-р мед. наук, заведующий научным отделением неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Алексей Сергеевич Токарев**, канд. мед. наук, заместитель руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Валерий Борисович Хватов**, д-р мед. наук, проф., научный консультант отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Дмитрий Анатольевич Хубезов**, д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУ РО «Областная клиническая больница» (Рязань, Российская Федерация)
- **Алексей Викторович Чернов**, д-р мед. наук, заместитель председателя Комитета по физической культуре и спорту Воронежской областной Думы (Воронеж, Российская Федерация)
- **Шалва Шалвович Элиава**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий 3-м клиническим отделением (сосудистая нейрохирургия) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Михаил Михайлович Дамиров**, д-р мед. наук, проф., заведующий научным отделением острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Ашур Раджабович Достиев**, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры общей хирургии № 1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, Таджикистан)
- **Александр Сергеевич Ермолов**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., главный научный консультант ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Николай Васильевич Завада**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неотложной хирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Минск, Республика Беларусь)
- **Анатолий Анатольевич Завражнов**, д-р мед. наук, профессор, начальник Лечебно-диагностического центра (многопрофильного, высоких технологий) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Игорь Иванович Затевахин**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой факультетской хирургии, урологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Капиталина Константиновна Ильяшенко**, д-р мед. наук, проф., научный консультант отделения лечения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Магомед Расулович Иманалиев**, д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУ РД «Республиканская клиническая больница», заведующий кафедрой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Махачкала, Российская Федерация)
- **Роман Евгеньевич Калинин**, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рязань, Российская Федерация)
- **Владимир Викторович Крылов**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор клинического медицинского центра ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Алексей Николаевич Лодягин**, д-р мед. наук, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джanelидзе» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

- **Олег Борисович Лоран**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Сергей Сергеевич Маскин**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Российская Федерация)
- **Сергей Павлович Миронов**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., почетный президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Виктор Васильевич Мороз**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., научный руководитель ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Российская Федерация)
- **Владимир Владимирович Нероев**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Николай Владимирович Островский**, д-р мед. наук, проф., главный врач ГУЗ «Областной клинический центр комбустиологии» (Саратов, Российская Федерация)
- **Валерий Евгеньевич Парфёнов**, д-р мед. наук, проф., директор ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Николай Филиппович Плавунов**, д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Российская Федерация)
- **Владимир Алексеевич Порханов**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар, Российская Федерация)
- **Евгений Владимирович Размахнин**, д-р мед. наук, доцент по кафедре факультетской хирургии с курсом урологии, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Чита, Российская Федерация)
- **Амиран Шотаевич Ревшвили**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Леонид Михайлович Рошаль**, д-р мед. наук, проф., президент ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)
- **Валерий Александрович Сандриков**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)
- **Жанна Борисовна Семенова**, д-р мед. наук, руководитель отделения нейрохирургии и нейротравмы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)
- **Геннадий Тихонович Сухих**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Вадим Ташлыков**, д-р мед. наук, магистр, старший врач клиники боли Медицинского центра имени Хаима Шибя (Тель-ха-Шомер, Государство Израиль)
- **Алексей Максимович Файн**, д-р мед. наук, заведующий научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Сергей Алексеевич Федотов**, д-р мед. наук, директор ГБУЗ «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Дина Рустемовна Хасанова**, д-р мед. наук, проф., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Российская Федерация)
- **Юй Цао**, д-р мед. наук, проф., директор отделения неотложной помощи Госпиталя в Западном Китае при Сычуаньском университете (Чэнду, Китайская Народная Республика)
- **Сергей Васильевич Цвиренко**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и бактериологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Российская Федерация)
- **Александр Григорьевич Чучалин**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Роман Георгиевич Шмаков**, д-р мед. наук, проф. РАН, главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Российская Федерация)
- **Алексей Валерианович Щеголев**, д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- **Владимир Олегович Щепин**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (Москва, Российская Федерация)

Научные редакторы:

- **Павел Майорович Богопольский**, д-р мед. наук, главный специалист отдела внешних научных связей ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Юрий Семенович Гольдфарб**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом внешних научных связей ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)
- **Евгения Евгеньевна Лукьянова**, канд. пед. наук, заведующая научно-медицинской библиотекой ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Российская Федерация)

Редакция журнала:

Адрес: 129090, Москва,
Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1, к. 1020
Телефон: +7 (495) 620-11-00
+7 (495) 621-01-83 (размещение рекламы)
Email: jnmp@mail.ru
Сайт: <https://www.jnmp.ru/jour/index>

Зав. редакцией: Е.В. Ефремова

Корректоры: О.В. Меньшикова, О.В. Ясная

Дизайн и верстка: С.В. Варивода, С.Н. Майорова

Перевод: А.П. Джиоева

Подписано в печать: 30.06.2020

Тираж: 1000 экз. Цена 1 номера 500 руб.

Индекс в каталоге АО Агентства «Роспечать»: 70012

Создание и поддержка сайта журнала: *NEICON* (лаборатория *Elpub*) на платформе *PKP OJS*

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией *Creative Commons Attribution 4.0 License*

Типография:

АО «ВПК «НПО машиностроения»

143966, Московская область, г. Реутов, ул. Гагарина, д. 35

Сайт: <http://npoprint.ru/>

The Founders of the Journal:



Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare
Department
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090,
Russian Federation



The Interregional Public Organization "Scientific and
Practical Society of Emergency Medicine Physicians"
b. 21, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090,
Russian Federation

Focus and Scope

The main purpose of Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care" is the coverage of the contemporary state of emergency medicine in Russian Federation and abroad, as well as the improvement of the postgraduate education level among medical personnel.

In addition to results of clinical and experimental studies, the Journal publishes literature reviews, lectures, algorithms, practical experience, clinical observations, interviews with experts, historical materials, as well as information on the most important events related to the diagnosis and treatment of emergency conditions.

The editorial staff attaches great importance to the quality of the selected articles: preference is given to ones which are written with due regard to principles of evidence-based medicine and multidisciplinary approach.

Editorial board:

- **Mikhail Mikhaylovich Abakumov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Advisor to the Director of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Boris Albertovich Akselrod**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department for Anesthesiology and Resuscitation No. 2, FSBSI B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery (Moscow, Russian Federation)
- **Igor Alekseyevich Voznyuk**, Doctor of Sciences (Medicine), Prof., Deputy Director for Science, SBI I.I. Dzhanlidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation)
- **Sergey Rudzherovich Gilyarevsky**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of the SBEI CPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Mikhail Andreyevich Godkov**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Research Department of Laboratory Diagnostics of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Sergey Andreyevich Gumenyuk**, Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Deputy Head of SBHI Scientific and Practical Centre of Emergency Medical Care of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)
- **Pavel Anatolyevich Ivanov**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Research Department of Multisystem and Multiple Trauma of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Svetlana Aleksandrovna Kabanova**, Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director for Scientific and Organizational Work of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Anton Vladimirovich Kozlov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department for Clinical Laboratory Diagnosis, FSBEI HE I.I. Mechnikov North-western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russian Federation)
- **Leonid Sergeyevich Kokov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Full Professor, Head of the Scientific Department of Radiation Diagnostics of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Gleb Vladimirovich Korobushkin**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Traumatology and Orthopedics Department No. 15, FSBI N.I. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Oleg Valeryevich Levchenko**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Academic Director of FSBEI HE A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Konstantin Aleksandrovich Popugayev**, Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director – Head of the Regional Vascular Center N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)
- **Mikhail Mikhaylovich Potskhveriya**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Scientific Department of Acute Poisonings and Somatopsychic Disorders of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Chief editor:

- **Mogeli Shalvovich Khubutiya**, Full Professor, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), President of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)

Deputy chief editors:

- **Sergey Fyodorovich Bagnenko**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Principal of the SBI HE First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russian Federation)
- **Sergey Sergeyevich Petrikov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)
- **Rustem Shamilyevich Khasanov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Principal of Kazan State Medical Academy – Affiliated Branch of the SBEI CPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation (Kazan, Russian Federation)

Executive secretary:

- **Natalya Yevgeniyevna Kudryashova**, Doctor of Sciences (Medicine), Chief Researcher of Department of Radiation Diagnostics of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roscomnadzor).
Registration Certificate: ПИ № ФС77-50071 issued on 04 June, 2012.
Frequency: 4 issues per year

© N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 2020
© IPO SPSEMP, 2020

The journal is included by Higher Attestation Commission of RF in the List of leading peer-reviewed scientific publications issued in the RF and recommended for publication of the results of theses

Indexation: Scopus, Russian Science Citation Index (RSCI), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Directory of Open Access Journals (DOAJ), VINITI, Cyberleninka

The journal is registered in the CrossRef
DOI Prefix: 10.23934

- **Denis Nikolayevich Protsenko**, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician of SBHI City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Mikhail Leonidovich Rogal**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Deputy Director for Science of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Oganes Oganesovich Sarukhanyan**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of Department of Pediatric Surgery of SBHI Research Institute of Children's Emergency Surgery and Traumatology of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Aleksey Sergeyevich Tokarev**, Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Head of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Valery Borisovich Khvatov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Scientific Advisor of the Department of Biotechnology and Transfusiology of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Dmitry Anatolyevich Khubezov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Physician of SBI RR Ryazan Regional Clinical Hospital (Ryazan, Russian Federation)
- **Aleksey Viktorovich Chernov**, Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chairman of the Committee for Physical Culture and Sports of the Voronezh Regional Duma (Voronezh, Russian Federation)
- **Shalva Shalvovich Eliava**, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Clinical Department No. 3 (vascular surgery), FSAI N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Advisory council:

- **Rustam Nurmukhamedovich Akalayev**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of Nephrology, Hemodialysis and Kidney Transplantation of the Tashkent Institute of Advanced Training for Physicians (Tashkent, The Republic of Uzbekistan)
- **Renat Suleymanovich Akchurin**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Deputy General Director for Surgery, FSBO National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Andrey Yurievich Anisimov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department for Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Training of Kazan State Medical Academy — Affiliated Branch of the FSBEI FPE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russian Federation (Kazan, Russian Federation)
- **Yuri Vladimirovich Belov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Director of the Institute of Cardiac and Aortic Surgery of the FSBSI B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery (Moscow, Russian Federation)
- **Boris Mikhaylovich Belik**, Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head of the Department for General Surgery of the FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Rostov-na-Donu, Russian Federation)
- **Andrey Avgustovich Belkin**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Professor of the Department for Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology of the Advanced Training Faculty and Professional Retraining, FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ekaterinburg, Russian Federation)
- **Aleksandr Zhanovich Gilmanov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department for Laboratory Diagnosis of the Institute of Continuing Education, FSBEI HE Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ufa, Russian Federation)
- **Sergey Fyodorovich Goncharov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head of the FSBI Russian National Center for Disaster Medicine Zashchita of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Sergey Vladimirovich Gautier**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the FSBI Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Yevgeny Georgiyevich Grigoryev**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Scientific Director of the FSBSI Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (Irkutsk, Russian Federation)
- **Andrey Anatolyevich Grin**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Scientific Department of Emergency Neurosurgery of SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Mikhail Mikhaylovich Damirov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Gynecology Department of SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Ashur Radzhabovich Dostiyev**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Professor of the Department for General Surgery No. 1 of the SEI Tadjikistan State Medical University named after Abuali ibni Sino (Dushanbe, Tadjikistan)
- **Aleksandr Sergeyevich Yermolov**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Scientific Advisor of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Nikolay Vasilyevich Zavada**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of Department of Emergency Surgery of the SEI Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, the Republic of Belarus)
- **Anatoly Anatolyevich Zavrazhnov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of Treatment and Diagnostic Center of FSBMEI HE Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of defence of the Russian Federation (St. Petersburg, Russian Federation)
- **Igor Ivanovich Zatevakhin**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of Intermediate Level Surgery and Urology of the Pediatrics Faculty of the SBI HE Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Kapitalina Konstantinovna Ilyashenko**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Scientific Advisor of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychic Disorders, SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Magomed Rasulovich Imanaliyev**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Physician of the SBI RD Republican Clinical Hospital, Head of the Department for Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Development of the FSBEI HE Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Makhachkala, Dagestan)
- **Roman Yevgenyevich Kalinin**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of FSBEI HE I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Ryazan, Russian Federation)
- **Vladimir Viktorovich Krylov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of clinical medical center of the FSBEI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Yevdokimov of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Aleksey Nikolayevich Lodyagin**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department for Clinical Toxicology, SBI I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation)
- **Oleg Borisovich Loran**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of Urology and Surgical Andrology of the SBEI CPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Sergey Sergeyevich Maskin**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the FSBEI HE Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Volgograd, Russian Federation)
- **Sergey Pavlovich Mironov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Honorary President of the FSBI N.I. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Viktor Vasilyevich Moroz**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Research Manager of the FSBSI Federal Scientific Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russian Federation)

- **Vladimir Vladimirovich Neroyev**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the FSBI Gemgoltz Moscow Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Nikolay Vladimirovich Ostrovsky**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Physician of the SIH Regional Clinical Center of Combustiology (Saratov, Russian Federation)
- **Valery Yevgenyevich Parfyonov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Director of SBI I.I. Dzhaneldze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation)
- **Nikolay Filippovich Plavunov**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Physician of the SBI Emergency Medical Care Station n.a. A.S. Puchkov of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Vladimir Alekseyevich Porkhanov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Chief Physician of the SBHI Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky of the Krasnodar Territory Department of Health (Krasnodar, Russian Federation)
- **Evgeny Vladimirovich Razmakhnin**, Doctor of Sciences, Docent and Professor of the Faculty Surgery Department with Urology Course, FSBEI Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Chita, Russian Federation)
- **Amiran Shotayevich Revishvili**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Director of FSBI A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Leonid Mikhaylovich Roshal**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, President of the SBHI Research Institute of Children's Emergency Surgery and Traumatology (Moscow, Russian Federation)
- **Valery Aleksandrovich Sandrikov**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiologic Diagnostics of the FSBR Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow, Russian Federation)
- **Zhanna Borisovna Semenova**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Neurosurgery and Trauma, SBHI Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Gennady Tikhonovich Sukhih**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Director of FSBI V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Vadim Tashlykov**, Doctor of Sciences (Medicine), M.Sc., Senior Physician of the Pain Clinic, the Chaim Sheba Medical Center (Tel Hashomer, the State of Israel)
- **Aleksey Maksimovich Fain**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Scientific Department for Emergency Traumatology of Musculoskeletal System, SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Sergey Alekseyevich Fedotov**, Doctor of Sciences (Medicine), Director of SBHI Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Dina Rustemovna Khasanova**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Professor of the Department for Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, FSBEI HE Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Kazan, Russian Federation)
- **Yu Cao MD, PhD, prof.**, Head of the Emergency Department of the West China Hospital, Sichuan University (Chengdu, China)
- **Sergey Vasilyevich Tsvirenko**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department for Clinical Laboratory Diagnosis and Bacteriology of the Advanced Training Faculty and Professional Retraining, FSBEI HE Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ekaterinburg, Russian Federation)
- **Aleksandr Grigoryevich Chuchalin**, Academician (Full Member) of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation)
- **Roman Georgiyevich Shmakov**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician of FSBI V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
- **Aleksey Valerianovich Shchegolev**, Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head of the Department and Clinic of Anesthesiology and Resuscitation of FSBMEI HE S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russian Federation)
- **Vladimir Olegovich Shchepin**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Deputy Director for Science of the FSBSI National Research Institute of Public Health n.a. N.A. Semashko (Moscow, Russian Federation)

Scientific editors:

- **Pavel Mayorovich Bogopolsky**, Doctor of Sciences (Medicine), Chief Specialist of the Division for External Scientific Communications of SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Yuri Semyonovich Goldfarb**, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor, Head of the Department of External Scientific Communications of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)
- **Yevgeniya Yevgenyevna Lukyanova**, Candidate of Sciences (Education), Head of the Scientific Medical Library of the SBHI N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department (Moscow, Russian Federation)

Address:

3 Bolshaya Sukharevskaya Square
Moscow 129090 Russia
Phone: +7 (495) 620-11-00
Fax: +7 (495) 628-22-55
Email: jnmp@mail.ru
<https://www.jnmp.ru/jour/index>

Editorial Office Manager: E.V. Efremova
Proof-readers: O.V. Menshikova, O.V. Yasnaya
Design and layout: S.V. Varivoda, S.N. Mayorova
Translation: A.P. Dzhiyeva

Signed to print: June 30, 2020

Circulation: 1000 copies. The price of one number is 500 rubles
Subscription Index in the Catalogue of Joint Stock Company Rospechat Agency: 70012

Website is supported by NEICON (Elpub lab) powered by PKP OJS
Distribution: Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Typography:
JSC "MIC "NPO Mashinostroyeniya"
35 Gagarin St., Reutov, Moscow region, 143966, Russia
<http://npoprint.ru/>

От главного редактора

Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем 9-й том нашего издания, и я, как обычно, резюмирую материалы очередного выпуска.

Надо отметить, что неблагоприятная эпидемиологическая обстановка не отразилась на работе с рукописями, изменения коснулись только проведения запланированной нами конференции «Неотложная медицинская помощь 2020» (г. Суздаль). Мы решили провести в июле 2020 г. вебинар, в программу которого войдут основные доклады данной конференции.

За прошедшие месяцы в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского накоплен большой опыт по коронавирусной инфекции. Поэтому мы планируем часть следующего выпуска журнала отвести под публикацию статей на эту тему.

Пока же поделюсь с вами своими впечатлениями относительно статей текущего номера.

Этот выпуск отличается рекордным числом *Оригинальных статей*.

Без сомнения лучшей работой я бы назвал материал наших коллег из Видновского перинатального центра. Редко когда встретишь такую профессиональную и выверенную работу. Я считаю, что она достойна внимания не только анестезиологов-реаниматологов, но и других специалистов. Авторы убедительно продемонстрировали преимущество комбинации эпидуральной и общей анестезии при выборе анестезиологического пособия для проведения органосохраняющих операций по поводу вращающейся плаценты. Подтверждением стало заметное снижение объемов интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии.

Также очень качественным мне показалось экспериментальное исследование, присланное из Омского государственного медицинского университета. На крысах *Wistar* авторы показали статистически значимое положительное влияние *L*-лизина эсцината на проявления гидропической дистрофии нервной ткани при тяжелой черепно-мозговой травме, особенно заметным это влияние было в раннем посттравматическом периоде.

Я бы привлек ваше внимание к коллаборационной работе, посвященной созданию коллекции изображений мультиспиральной компьютерной томографии и клинических данных пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, находившимся на лечении в региональном сосудистом центре НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ. Эти материалы планируются к публикации в открытом доступе и, я уверен, что они будут востребованы при построении систем поддержки принятия врачебных решений, в том числе на основе методов машинного обучения и анализа биомаркеров изображений. Мне кажется, подобную работу необходимо продолжать и создавать коллекции материалов по другим нозологиям.



Интересным мне также показалось исследование коллег из Санкт-Петербургского НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, проанализировавших выраженность метаболических нарушений при острых отравлениях гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором гамма-бутиролактоном. К сожалению, проблема наркомании не теряет своей актуальности, а центров, занимающихся подобными исследованиями, очень мало, считаю, что исследования в этой области обязательно требуют своего продолжения и развития.

И, пожалуй, я упомяну еще одну работу. Она опубликована под рубрикой *Клиническое наблюдение* «Энцефалопатия Вернике». На самом деле здесь приведены 3 наблюдения этого нечастого, но очень опасного заболевания. Во избежание неблагоприятного исхода авторы подчеркивают важность своевременного проведения МРТ-исследования и превентивного назначения высоких доз тиамина, тяжелый дефицит которого вызывает это заболевание.

В завершение я поздравляю юбиляров минувшего квартала. В мае свой день рождения отмечал крупный ученый и организатор здравоохранения академик РАН Владимир Иванович Стародубов и член нашей редакционной коллегии известный хирург и клиницист член-корреспондент РАН Евгений Георгиевич Григорьев. Я желаю нашим глубокоуважаемым коллегам здоровья и многих ярких лет плодотворного труда на благо мировой медицинской науки и отечественного здравоохранения!

*С уважением,
главный редактор
журнала им. Н.В. Склифосовского
«Неотложная медицинская помощь»,
президент ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения г. Москвы»
академик РАН, профессор*

М.Ш. Хубутия

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном М.В. Белова, Е.С. Мельников, М.Н. Порядина, Е.А. Ключев	188
Выбор сосудистых имплантатов в соответствии с возрастными изменениями сосуда В.А. Липатов, Н.Н. Григорьев, Д.А. Северинов, А.Р. Саакян	195
Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса Г.В. Булава, С.И. Рей, Г.А. Бердников, О.В. Никитина, А.К. Шабанов, Н.В. Боровкова, Н.Н. Салина, М.А. Годков	201
Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острыми отравлениями гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором А.Г. Синенченко, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов	210
Оказание скорой медицинской помощи пациентам психиатрического профиля Е.Ю. Тявокина, И.М. Барсукова	215
Выбор анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращающейся плаценты Е.Н. Плахотина, Т.Н. Белоусова, И.А. Куликов, Р.В. Латышев, К.М. Павлютина	221
Создание коллекции МСКТ-изображений и клинических данных при острых нарушениях мозгового кровообращения Ф.А. Шарифуллин, Д.Д. Долотова, Т.Г. Бармина, С.С. Петриков, Л.С. Коков, Г.Р. Рамазанов, Е.Р. Благодосклонова, И.В. Архипов, И.М. Скоробогач, Н.Н. Черемушкин, В.В. Донитова, Б.А. Кобринский, А.В. Гаврилов	231
Сравнительный анализ результатов различных способов резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите А.Р. Пропп, Е.Н. Деговцов	238

Морфофункциональная характеристика отека-набухания коры головного мозга белых крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы без и на фоне применения L-лизина эсцината И.П. Кошман, С.С. Степанов, А.Ю. Шоронова, А.Г. Калинин, В.А. Акулинин, Д.Б. Авдеев, В.И. Сергеев	251
---	-----

Организация оказания первой помощи в Архангельской области А.В. Баранов	259
---	-----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кардиопротективные свойства ксенона А.И. Шпичко, О.А. Гребенчиков, И.В. Молчанов, А.К. Шабанов, Н.П. Шпичко, К.К. Каданцева	264
---	-----

ПРАКТИКА ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Профилактика ишемического повреждения яичников с учетом особенностей кровоснабжения матки при эндоваскулярном лечении лейомиомы Л.С. Коков, М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова, А.А. Медведев, Г.Е. Белозеров	273
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение тонкокишечной непроходимости при множественных диоспиробезоарах желудочно-кишечного тракта А.С. Арутюнян, В.Д. Левитский, В.В. Киселев, П.А. Ярцев, А.В. Водясов, Н.В. Шаврина	281
Клинические случаи энцефалопатии Вернике Г.Р. Рамазанов, Э.А. Ковалева, В.Н. Степанов, Х.В. Коригова, Е.В. Шевченко, Я.В. Забродская, С.С. Петриков	292

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisoning with Clozapine, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone

M.V. Belova, E.A. Klyuyev, E.S. Melnikov,
M.N. Poryadina 188

The Choice of Vascular Implants in Accordance with Age-Related Vessel Changes

V.A. Lipatov, N.N. Grigoryev, D.A. Severinov,
A.R. Sahakyan 195

The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis

G.V. Bulava, S.I. Rey, G.A. Berdnikov, O.V. Nikitina,
A.K. Shabanov, N.V. Borovkova, N.N. Salina,
M.A. Godkov 201

Metabolic Disorders in Delirious Syndrome in Patients with Acute Poisoning with Gamma-Hydroxybutyric Acid and its Precursor

A.G. Sinenchenko, A.N. Lodyagin, B.V. Batotsyrenov 210

Emergency Medical Service to Psychiatric Patients

E.Y. Tyavokina, I.M. Barsukova 215

The Choice of Anesthesia During Organ-Saving Operations Concerning Patients With Placenta Accreta Spectrum Disorders

E.N. Plakhotina, T.N. Belousova, I.A. Kulikov,
K.M. Pavlyutina, R.V. Latyshev 221

Creation of a Collection of MSCT-Images and Clinical Data for Acute Cerebrovascular Events

F.A. Sharifullin, D.D. Dolotova, T.G. Barmina,
S.S. Petrikov, L.S. Kokov, G.R. Ramazanov,
Y.R. Blagosklonova, I.V. Arkhipov, I.M. Skorobogach,
N.N. Cheremushkin, V.V. Donitova, B.A. Kobrinsky,
A.V. Gavrilov 231

Comparative Analysis of the Results of Various Methods for Pancreatic Head Resection in Chronic Pancreatitis

A.R. Propp, E.N. Degovtsov 238

Morphofunctional Characteristic of Edema-Swelling of the Cerebral Cortex of White Rats After Severe Traumatic Brain Injury Without the Use of L-Lysine Escinate and Against the Background of Its Use

I.P. Koshman, S.S. Stepanov, A.Y. Shoronova,
A.G. Kalinichev, V.A. Akulinin, D.B. Avdeyev,
V.I. Sergeyev 251

Organization of First Aid in the Arkhangelsk Region

A.V. Baranov 259

REVIEWS

Cardioprotective Properties Of Xenon

A.I. Shpichko, O.A. Grebenchikov, I.V. Molchanov,
A.K. Shabanov, N.P. Shpichko, K.K. Kadantseva 264

PRACTICE OF EMERGENCY CARE

Prophylaxis of Ischemic Damage to the Ovaries, Taking Into Account Peculiarities of Blood Supply to the Uterus During Endovascular Treatment of Le Yo Fibroids

L.S. Kokov, M.M. Damirov, O.N. Oleinikova,
A.A. Medvedev, G.Y. Belozyorov 273

CASE REPORTS

Clinical Case of a Patient with Small Bowel Obstruction and Multiple Diospirobosomas of the Gastrointestinal Tract

A.S. Harutyunyan, V.D. Levitsky, V.V. Kiselev,
P.A. Yartsev, A.V. Vodyasov, N.V. Shavrina 281

Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy

G.R. Ramazanov, E.A. Kovaleva, V.N. Stepanov,
H.V. Korigova, E.V. Shevchenko, Y.V. Zabrodskaya,
S.S. Petrikov 292

Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном

М.В. Белова^{1, 2*}, Е.А. Ключев¹, Е.С. Мельников², М.Н. Порядина²,

Отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

Российская Федерация, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

* Контактная информация: Белова Мария Владимировна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств. Email: manielabel@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Большое число представленных на рынке атипичных антипсихотических лекарственных препаратов, широта их медицинского и немедицинского применения и их относительная доступность делают атипичные антипсихотики частыми причинами возникновения случаев передозировок, суицидальных действий либо немедицинского использования лекарственных средств. В то же время они остаются недостаточно изученными в химико-токсикологическом отношении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание доступной экспрессной методики обнаружения клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона в моче пациентов с острыми отравлениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали методы тонкослойной хроматографии (ТСХ), газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem-масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Пробоподготовку образцов интактной мочи с добавлением стандартных растворов клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона и образцов мочи пациентов с симптомами острых отравлений указанными лекарственными средствами проводили методами жидкость-жидкостной экстракции при щелочных значениях pH хлороформом для ТСХ, смесью этилацетат-диэтиловый эфир (1:1) для ГХ-МС и ацетонитрилом — для ВЭЖХ-МС/МС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработана ТСХ-методика обнаружения клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона, которая позволяет на этапе предварительного исследования быстро выявить их наличие в моче больного, а также отличить друг от друга в случае однотипной симптоматики отравления. Для подтверждающего анализа целесообразно использовать методы ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС. По сравнению с подтверждающими методами разработанная методика ТСХ-скрининга обладает экспрессностью, не требует использования дорогостоящего высокотехнологичного оборудования и позволяет дифференцировать клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон от других токсикологически значимых психоактивных веществ, обнаруживаемых при общем скрининге.

Ключевые слова:

клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, атипичные антипсихотики, острые отравления, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с tandem-масс-селективным детектированием, газовая хроматография с масс-селективным детектированием

Для цитирования

Белова М.В., Ключев Е.А., Мельников Е.С., Порядина М.Н. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):188–194. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-2-188-194>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с tandem-масс-селективным детектированием
ГХ-МС — газовая хроматография с масс-селективным детектированием

ИХА — иммунохроматографические методы
ИФА — иммуноферментные методы
ТСХ — тонкослойная хроматография
УФ-спектроскопия — ультрафиолетовая спектроскопия
 R_f — коэффициент подвижности

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост числа случаев отравлений антипсихотическими лекарственными препаратами, как при терапии психических заболеваний, так и из-за их немедицинского применения вследствие большого количества относительно доступных дешевых воспроизведенных препаратов на фармацевтическом рынке [1–5].

Отравления антипсихотиками у больных с расстройствами психики и поведения часто носят преднамеренный характер [2], хотя встречаются и случайные — вследствие ошибочного приема или нарушения дозирования. Несмотря на относительно низкую токсичность этих препаратов, были зафиксированы острые отравления даже при приеме терапевтических доз [3, 4]. Нередко отравления происходят на фоне алкогольного или наркотического опьянения, когда антипсихотики принимаются с целями самолечения (устранение психозов, абстинентного синдрома) или потенцирования одурманивающего эффекта [5–7].

Несмотря на исчерпывающее количество информации о фармакологических свойствах и токсичности атипичных антипсихотиков, наиболее часто обнаруживаемых при диагностике пациентов с острыми отравлениями [7–9], они продолжают привлекать внимание исследователей. В научных изданиях для большинства современных атипичных антипсихотиков отсутствует информация о доступных специфических методиках изолирования и идентификации их. Имеющиеся экспериментальные данные неоднозначны и недостаточны для получения универсальной методики обнаружения этих препаратов. Трудности возникают при попытках отличить антипсихотики как друг от друга, так и от других психоактивных веществ. Кроме того, клинические симптомы и патоморфологическая картина при отравлениях оланзапином, кветиапином и рисперидоном неспецифичны [10]. В связи с этим их определение в биологических объектах является решающим при диагностике острых отравлений [10–11].

Клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон могут быть обнаружены при скрининговом исследовании методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) [12–14]. Однако предлагаемые подвижные фазы и проявители не селективны для обнаружения представленных веществ. Иммунохимические методы, например, иммунохроматографические (ИХА), для данных препаратов неэффективны и не применяются. Отмечены случаи ложноположительных результатов иммуноферментных (ИФА) тестов на метадон и трициклические антидепрессанты при исследовании биосред пациентов, принимавших кветиапин [15].

Метод ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии для идентификации атипичных антипсихотиков в биологических образцах имеет ограниченное применение, так как для кветиапина отсутствуют характерные четкие максимумы на кривой абсорбции [16], а максимумы поглощения для клозапина и оланзапина находятся слишком близко, чтобы вещества можно было уверенно дифференцировать [11].

Для подтверждающего химико-токсикологического анализа отравлений клозапином, оланзапином, кветиапином и рисперидоном предложены методы газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) [12, 13, 16] и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с различными детектирующими системами [17–19].

Цель исследования: разработать методику анализа атипичных антипсихотических препаратов – клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона, пригодную для дифференциальной диагностики острых отравлений ими.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовались: субстанция-порошок клозапина (АО «Органика», Россия), оланзапина (ООО «Технология лекарств», Россия), кветиапина фумарата (ООО «Технология лекарств», Россия) и рисперидона (ООО «Технология лекарств», Россия).

Исходные стандартные растворы клозапина, оланзапина, кветиапина фумарата (в пересчете на свободный кветиапин) с концентрацией 10 мг/мл и рисперидона с концентрацией 2 мг/мл готовили, растворяя точные навески субстанций в этаноле. Полученные растворы использовали в дальнейшем для приготовления рабочих растворов и модельных образцов с различной концентрацией: 20, 10, 8, 4, 2, 0,08, 0,04 и 0,01 мкг/мл.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах *Riedel-de-Haën silica gel F254* на алюминиевой подложке со слоем сорбента *silica gel UV254* 0,20 mm. Использовали следующие подвижные фазы: толуол-ацетон-этанол-25% аммиак (45:45:7,5:2,5), толуол-ацетон-25% раствор аммиака (50:50:1), хлороформ-этанол (7:3), этилацетат-метанол-25% раствор аммиака (85:10:5). Для детектирования применяли УФ-излучение с длиной волны 254 нм, реактив Драгендорфа и концентрированную азотную кислоту.

В качестве подтверждающих методов разработанной ТСХ-методики использовали ГХ-МС и ВЭЖХ с масс-селективным детектированием –МС/МС.

Условия анализа методом ГХ-МС: газовый хроматограф *Thermo Trace GC Ultra* с масс-спектрометрическим детектором *DSQII*. Колонка *TR-5MS*, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной жидкой фазы — 0,25 мкм. Газ-носитель — гелий. Температурная программа колонки: 50°C — 3 минуты, нагрев 100°C/мин до 100°C, 100°C — 1 минута, нагрев с 15°C/мин до 280°C, 280°C — 20 минут. Температура инжектора — 220°C. Детектирование по полному ионному току в диапазоне m/z 45–650, ионизация электронным ударом с энергией 70 eV. Длительность анализа — 18 минут.

Условия анализа методом ВЭЖХ-МС/МС: ВЭЖХ-система *Nexera* с масс-спектрометрическим детектором *LCMS-8040* (тройной квадрупольный масс-анализатор) *Shimadzu* (Япония). Для хроматографического разделения была использована колонка *Luna C18*, 50x4,6 мм, 5 мкм (*Phenomenex*, США) при температуре 40°C, элюент А — 0,1% (об.) муравьиная кислота / деионизированная вода, элюент В — 0,1% (об.) муравьиная кислота / ацетонитрил. Элюирование проводили в градиентном режиме, градиент состава подвижной фазы представлен в табл. 1.

Объем вводимой пробы — 1 мкл. Время удерживания оланзапина составило около 1,77 мин, клозапина — около 2,63 мин, кветиапина — около 2,77 мин.

Ионизацию проводили методом электрораспыления в положительном режиме, детектирование велось путем мониторинга множественных реакций (MRM^+). Значения m/z ионов-предшественников, дочерних

ионов, а также энергии соударений были подобраны экспериментально и представлены в табл. 2.

ПРОБОПОДГОТОВКА ПРИ АНАЛИЗЕ МЕТОДОМ ТСХ

Исследуемый образец мочи объемом 5 мл или модельный образец подщелачивали 10% раствором аммиака до pH 9–11 и экстрагировали двумя порциями хлороформа по 10 мл. Объединенные хлороформные экстракты упаривали. Сухой остаток перерастворяли в 0,2 мл хлороформа и наносили на линию старта пластинки по 10 мкл анализируемого и стандартного растворов. Для оценки чувствительности и объективности полуколичественного определения по представленной ТСХ-методике использовали экстракты из модельных образцов, полученных путем прибавления к интактной моче рабочих стандартных растворов клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона до получения различной концентрации: 20, 10, 8, 4, 2, 0,08, 0,04, 0,01 мкг/мл. Для контроля ложноположительных результатов предварительно проводили холостой опыт на интактной моче. Процедуру экстракции и хроматографирование образца мочи осуществляли так же, как описано выше. Пятна в хроматографических зонах, имеющие коэффициент подвижности (R_f), схожий со стандартами клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона, отсутствовали.

ПРОБОПОДГОТОВКА ДЛЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ГХ-МС

К 3 мл мочи добавляли 1 г хлорида натрия, 50 мкл 25% раствора аммиака, 50 мкл раствора дифениламина (внутренний стандарт в концентрации 100 мкг/мл) и 2,5 мл смеси этилацетат–диэтиловый эфир (1:1). Экстрагировали в течение 10 минут при перемешивании в шейкере, затем разделяли слои центрифугированием в течение 10 минут со скоростью 3500 об./мин. Органический слой переносили в стеклянные вials, упаривали досуха под вакуумом и растворяли остаток в 100 мкл этилацетата. В хроматограф вводили 2 мкл полученного раствора.

ПРОБОПОДГОТОВКА ДЛЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС

В центрифужные пробирки вместимостью 2 мл помещали 0,4 г натрия хлорида, 300 мкл интактной или исследуемой мочи и 900 мкл ацетонитрила, перемешивали на встряхивателе типа “Vortex” в течение 10 секунд, а затем центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 14 500 об./мин. Далее 500 мкл верхнего (органического) слоя жидкости переносили в хроматографические вials и помещали в автосамплер хроматографа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ТСХ-ОБНАРУЖЕНИЯ КЛОЗАПИНА, ОЛАНЗАПИНА, КВЕТИАПИНА И РИСПЕРИДОНА

Выбор подвижной фазы проводился с учетом влияния состава и полярности на подвижность веществ и разрешающую способность хроматографической системы. Результаты анализа клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона методом ТСХ в сравниваемых системах, значения R_f и времена хроматографирования, установленные в ходе эксперимента, представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наиболее полно удовлетворяет запросам химико-токсикологической диагностики острых отравлений система этилацетат–метанол – 25% раствор аммиака (85:10:5): она обеспечивает достаточное разделение всех четырех веществ; хроматографи-

Таблица 1

Градиент состава подвижной фазы при анализе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией

Table 1

Gradient composition of the mobile phase for analysis with HPLC-MS/MS method

Длительность анализа, мин	Объемная доля элюента В, %
0,00 → 0,50	5
0,50 → 3,50	5 → 55
3,50 → 4,00	55 → 100
4,00 → 5,50	100
5,50 → 6,50	100 → 5
6,50 → 8,00	5

Таблица 2

Параметры детектирования оланзапина, клозапина и кветиапина в режиме MRM*

Table 2

Detection parameters of olanzapine, clozapine and quetiapine in MRM* mode

Ион-предшественник, m/z	Фрагментный ион, m/z	Энергия соударений, В
Оланзапин		
312,95	255,95	-24,0
312,95	84,10	-24,0
Кветиапин		
383,95	279,00	-27,0
383,95	253,00	-25,0
Клозапин		
326,90	270,05	-24,0
326,90	191,95	-46,0

Таблица 3

Значения R_f клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона в различных системах растворителей

Table 3

The values of R_f for clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone in various solvent systems

Название вещества	Значение R_f в системе растворителей			
	Толуол-ацетон-этанол – 25% раствор аммиака (45:45:7,5:2,5)	Толуол-ацетон – 25% раствор аммиака (50:50:1)	Хлороформ-этанол (7:3)	Этилацетат-метанол – 25% раствор аммиака (85:10:5)
Клозапин	0,47	0,37	0,67	0,56
Оланзапин	0,40	0,26	0,56	0,43
Кветиапин	0,50	0,37	0,84	0,66
Рисперидон	0,28	0,44	0,73	0,30
Длительность хроматографирования, мин	12	14	8	16

ческие зоны имеют четкие контуры и высокую плотность. Данная подвижная фаза представляет собой общую систему растворителей для веществ основного характера. Ее использование в условиях ненаправленного химико-токсикологического исследования позволяет выявлять клозапин, оланзапин, кветиапин и рисперидон наряду с другими лекарственными веществами, не изменяя общего хода исследования. Длительность хроматографирования равно 16 минутам, что удовлетворяет требованию экспрессности.

Для обнаружения исследуемых веществ хроматографические пластины просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм. Наблюдала гашение флуоресценции зон всех четырех препаратов в относительно широком диапазоне их концентраций в пробе. Экспериментально доказана возможность выявления клозапина и оланзапина в сравнительно небольших количествах (0,02 мкг и 1 мкг в пятне соответственно). Результаты приведены в табл. 4.

После обработки пластин реактивом Драгендорфа хроматографические зоны всех четырех веществ окрашивались в оранжевый цвет. Использование реактива Драгендорфа в данной методике обусловлено универсальностью и высокой чувствительностью детектирующего реагента.

Концентрированная азотная кислота при капельном нанесении вызывала коричневое окрашивание для клозапина, бордовое — для оланзапина и позво-

ляла подтверждать их наличие в модельных смесях с концентрацией 1 мкг/мл и выше.

Полученные пределы (табл. 4) стабильно повторялись при повторных измерениях, в том числе проводимых разными специалистами в разные дни, что подтверждает надежность и воспроизводимость предлагаемой методики ТСХ.

Разработанная нами методика была использована при исследовании образцов мочи пациентов с подозрением на отравление антипсихотиками. Во всех экспериментах пятна, соответствующие изучаемым веществам, на хроматограммах экстрактов из мочи пациентов с острыми отравлениями и из модельных образцов имели одинаковую окраску и значения R_f . Результаты приведены в табл. 5.

При этом обнаружение кветиапина и рисперидона не осложнялось наличием в пробе других токсикантов. Обнаружение клозапина и оланзапина в некоторой степени затруднялось при наличии в пробе таких веществ, как амитриптилин, карбамазепин и производные бензодиазепина, которые обладают флуоресценцией и близкими значениями R_f (0,60–0,70), дают окрашивание с реактивом Драгендорфа и поэтому могут маскировать пятна клозапина и оланзапина. Проблема решалась использованием в качестве детектирующего реагента концентрированной азотной кислоты с соответствующей реакцией их окрашивания, в то время как другие компоненты не дают подобного результата, и смеси концентрированной серной кислоты и спирта (1:1), с которой клозапин и оланзапин, в отличие от мешающих токсикантов, не взаимодействуют [20]. Наличие в пробе фенотиазинов, доксиламина, трициклических антидепрессантов не мешало проведению анализа.

Таблица 4

Пределы обнаружения в пятне клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона некоторыми детекторами в методе тонкослойной хроматографии

Table 4

The detection limits at the spot of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone for several detectors in the method of thin layer chromatography

Название вещества	Пределы обнаружения при разных способах детектирования, мкг		
	УФ-спектроскопия, 254 нм	Реактив Драгендорфа	Азотная кислота, концентрация, мкг
Клозапин	0,02	0,01	0,02
Оланзапин	1	1	1
Кветиапин	5	2	–
Рисперидон	5	1	–

Примечания: УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

Таблица 5

Результаты исследования биологических проб пациентов с подозрением на отравления клозапином, оланзапином и кветиапином

Table 5

The results of the study of biological samples of patients with suspected poisoning with clozapine, olanzapine, and quetiapine

№ пробы	Обнаружение других веществ						Примечания
	ТСХ	ГХ-МС	ВЭЖХ-МС/МС	Этанол в крови, г/л	Этанол в моче, г/л	Другие вещества	
1	клозапин	клозапин	клозапин	н/о	н/о	ДЛ, АМТ	
2	клозапин	клозапин	клозапин	н/о	н/о		
3	клозапин	клозапин	клозапин	н/о	н/о		
4	н/о	клозапин	клозапин	н/о	н/о	ТГ	Низкая концентрация клозапина в пробе
5	клозапин	клозапин	клозапин	н/о	н/о	ДЛ, БД	
6	клозапин	клозапин	клозапин	1,18	2,23		
7	кветиапин	кветиапин	кветиапин	н/о	н/о	БД, КБ	
8	кветиапин	кветиапин	кветиапин, клозапин	0,32	1,56		Низкая концентрация клозапина в пробе
9	н/о	кветиапин	кветиапин	н/о	н/о	ФТ, АД	Низкая концентрация кветиапина в пробе
10	кветиапин	кветиапин	кветиапин	н/о	н/о	ФТ, ТАД	
11	н/о	кветиапин	кветиапин	н/о	н/о	ТАД	Низкая концентрация кветиапина в пробе
12	кветиапин, н/о	кветиапин, оланзапин	кветиапин, оланзапин	н/о	н/о	КБ, АМТ	Низкая концентрация оланзапина в пробе
13	оланзапин	оланзапин	оланзапин	н/о	н/о	ТАД	

Примечания: н/о – не обнаружено; АД – другие антидепрессанты; АМТ – амитриптилин; БД – бензодиазепины; КБ – карбамазепин; ФТ – фенотиазины; ДЛ – доксиламин; ТАД – трициклические антидепрессанты; ТГ – тригексифенидил; ТСХ – тонкослойная хроматография; ГХ-МС – газовая хроматография с масс-селективным детектированием; ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с tandemным масс-селективным детектированием

Notes: n/o – not detected; АД – other antidepressants; АМТ – amitriptyline; БД – benzodiazepines; ВЭЖХ-МС/МС – high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry; ГХ-МС – gas chromatography with mass selective detection; ДЛ – doxylamine; КБ – carbamazepine; ТАД – tricyclic antidepressants; ТГ – trihexyphenidyl; ТСХ – thin layer chromatography; ФТ – phenothiazines

Для контроля результатов ТСХ и подтверждения обнаружения клозапина, оланзапина и кветиапина применяли ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС.

Для методик ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС предварительно была установлена селективность путем сравнения хроматограмм образцов интактной мочи с хроматограммами модельных и испытуемых образцов (пробы от пациентов). В хроматограммах интактной мочи отсутствовали пики, соответствующие по времени удерживания изучаемым веществам, что исключает получение ложноположительных результатов. Каждый испытуемый образец анализировался в трех повторностях. При этом времена удерживания и площади пиков стабильно воспроизводились.

Среди проанализированных проб в семи было подтверждено наличие обнаруженных с помощью ТСХ антипсихотиков. В четырех из исследованных проб предложенная методика ТСХ дала отрицательные результаты на искомые вещества, в то время как они были обнаружены при подтверждающих исследованиях. Причиной ложноотрицательных результатов послужила низкая концентрация антипсихотиков в пробах, при которой они уже не являются главной причиной отравления. На это указывает обнаружение в данных пробах других психоактивных веществ и этанола.

Использованный как подтверждающий метод ГХ-МС отличается относительно простой пробоподготовкой, возможностью обнаружения как нативных веществ, так и неполярных метаболитов благодаря наличию обширных электронных библиотек масс-спектров и сравнительно небольшому времени анализа (18 минут). ВЭЖХ-МС/МС в качестве подтверждающего метода анализа имеет большую селективность

и чувствительность по сравнению с ГХ-МС за счет использования детектирования путем мониторинга множественных реакций. Так, например, в пробе № 8 (табл. 5) этим методом помимо кветиапина был обнаружен клозапин, наличие которого не было установлено другими методами. В остальных случаях результаты подтверждающего анализа методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС совпадали. Однако метод ВЭЖХ-МС/МС мало пригоден для использования при ненаправленном анализе — в отличие от представленных методик ТСХ и ГХ-МС, обладающих достоинствами скринингового метода.

По сравнению с подтверждающими методами разработанная методика ТСХ обладает простотой, не требует использования дорогостоящего высокотехнологичного оборудования и позволяет уверенно выявлять концентрации в моче клозапина (свыше 0,04 мкг/мл), оланзапина, кветиапина и рисперидона (свыше 4–8 мкг/мл), что наблюдается при острых отравлениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная методика обнаружения клозапина, оланзапина, кветиапина и рисперидона методом тонкослойной хроматографии, включающая хроматографирование в системе этилацетат–метанол 25% раствор аммиака (85:10:5) и использование в качестве детектора УФ-света с длиной волны 254 нм с последующей обработкой пластины реактивом Драгендорфа и концентрированной азотной кислотой, экспрессна, удобна и хорошо подходит для химико-токсикологического анализа данных веществ в моче при острых отравлениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring, and the effect of activated charcoal. *Int Clin Psychopharmacology*. 2009;24(4):174–180. PMID: 19494786 <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832bb078>
2. Springfield AC, Bodiford E. An overdose of risperidone. *J Anal Toxicology*. 1996; 20(3):202–203. PMID: 8735204. <https://doi.org/10.1093/jat/20.3.202>
3. Parker DR, McInture LM. Case studies of postmortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *J Anal Toxicology*. 2005;29(5):407–412. PMID: 16105271 <https://doi.org/10.1093/jat/29.5.407>
4. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens – when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci*. 2000;45(2):418–421. PMID: 10782964 <https://doi.org/10.1520/JFS14697J>
5. Malekshahi T, Tiroleo N, Ahmed N, Campbell AN, Haller D. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *J Subst Abuse Treat*. 2015;48(1):8–12. PMID: 25216812 <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.07.006>
6. De Millas W, Haasen C. Treatment of alcohol hallucinosis with risperidone. *Am J Addict*. 2007;16(3):249–250. PMID: 17612834 <https://doi.org/10.1080/10550490701375269>
7. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Меркин А.Г., Бобринская И.Т., Тутова Е.В. Особенности психопатологических проявлений при криминальных отравлениях клозапином. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(3):57–63.
8. Moffatt AC, Jackson JV, Moss MS, Widdop B. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Post-mortem Material*. London: Pharmaceutical Press; 1986.
9. Fisher DS, van Schalkwyk GI, Seedat S, Curran SR, Flanagan RJ. Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):345–351. PMID: 23666566 <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318285eaf2>
10. Остапенко Ю.Н. (ред). *Отравления психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках*. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2013.
11. Карташов В.А., Чернова Л.В. Определение Кветиапина и Оланзапина в биологических объектах. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014;(5):47–52.
12. Ремезова И.П. Разработка методик анализа Клозапина, Рисперидона, Оланзапина, Сертиндола, Арипипразола и Галоперидола в модельной смеси мочи. В мире научных открытий. 2014;4–1(52): 568–583.
13. Ремезова И.П., Лазарян Д.С., Максименко Т.И. Разработка методик обнаружения некоторых атипичных нейролептиков для целей химико-токсикологического анализа. *Фармация и фармакология*. 2014;6(7):54–58.
14. Лазицкая А.М., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Тонкослойная хроматография в анализе психотропных лекарственных средств при комбинированных отравлениях. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2017;2(114):74–79.
15. Hendrickson RG, Morocco AP. Quetiapine cross-reactivity among three tricyclic antidepressant immunoassays. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(2):105–108. PMID: 12733845 <https://doi.org/10.1081/CLT-120019122>
16. Карташов В.А., Чернова Л.В. Исследование Кветиапина в моче больных шизофренией. *Новые технологии*. 2013;(3):160–164.
17. Баймеева Н.В., Бондаренко Е.В., Потанин С.С., Мирошниченко И.И. Количественное определение содержания арипипразола, рисперидона и их активных метаболитов в плазме крови человека посредством жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;3(8):32–37.
18. Kirchherr H, Kühn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006;843(1):100–113. PMID: 16798119 <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.05.031>
19. Frahnert C, Rao ML, Grasmäder K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003;794(1):35–47. PMID: 12888196 [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(03\)00393-3](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00393-3)
20. Горностаева Э.Г., Тупицина Г.В. Отравление Амитриптилином. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1974;(2):43–45.

REFERENCES

1. Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring, and the effect of activated charcoal. *Int Clin Psychopharmacology*. 2009;24(4):174–180. PMID: 19494786 <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832bb078>
2. Springfield AC, Bodiford E. An overdose of risperidone. *J Anal Toxicology*. 1996; 20(3):202–203. PMID: 8735204. <https://doi.org/10.1093/jat/20.3.202>
3. Parker DR, McInture LM. Case studies of postmortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *J Anal Toxicology*. 2005;29(5):407–412. PMID: 16105271 <https://doi.org/10.1093/jat/29.5.407>
4. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens – when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci*. 2000;45(2):418–421. PMID: 10782964 <https://doi.org/10.1520/JFS14697J>
5. Malekshahi T, Tioleco N, Ahmed N, Campbell AN, Haller D. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *J Subst Abuse Treat*. 2015;48(1):8–12. PMID: 25216812 <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.07.006>
6. De Millas W, Haasen C. Treatment of alcohol hallucinosis with risperidone. *Am J Addict*. 2007;16(3):249–250. PMID: 17612834 <https://doi.org/10.1080/10550490701375269>
7. Slyundin DG, Livanov AS, Anuchin VV, Merkin AG, Bobrinskaya IG, Gutova EV. Specific features of psychopathological manifestations in criminal clozapine intoxications. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-102>
8. Moffatt AC, Jackson JV, Moss MS, Widdop B. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Post-mortem Material*. London: Pharmaceutical Press; 1986.
9. Fisher DS, van Schalkwyk GI, Seedat S, Curran SR, Flanagan RJ. Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):345–351. PMID: 23666566 <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318285eaf2>
10. Ostapenko YuN. (ed). *Otravleniya psikhotropnymi sredstvami, ne klassifitsirovannymi v drugikh rubrikakh. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2013. (In Russ.)
11. Kartashov VA, Chernova LV. The detection of quetiapine and olanzapine in the biological objects. *Forensic Medical Expertise*. 2014;57(5):47–52. (In Russ.)
12. Remezova IP. Development of Methods of Analyses of the Clozapine, Risperidone, Olanzapine, Sertindole, Aripiprazole and Haloperidol in the Model Mixture of Urine. *In the World of Scientific Discoveries*. 2014;4-1(52):568–583. (In Russ.)
13. Remezova IP, Lazaryan DS, Maksimenko TI, Sanzhieva DY, Rybasova AY. Methods Elaboration on Detection of Some Atypical Neurolytic Agents for Chemical and Toxicological Analysis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2014;2(6(7)):54–58. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-6\(7\)-54-58](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-54-58)
14. Lazitskaya AM, Chmelevskaya NV, Illarionova EA. Thin-Layer Chromatography in The Analysis of Psychotropic Agents at Combined Poisoning. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(2):74–79. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_59a614fc20c669.86359679
15. Hendrickson RG, Morocco AP. Quetiapine cross-reactivity among three tricyclic antidepressant immunoassays. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(2):105–108. PMID: 12733845 <https://doi.org/10.1081/CLT-120019122>
16. Kartashov VA, Chernova LV. Investigation of quetiapine in the urine of patients with schizophrenia. *New Technologies*. 2013; (3):160–164. (In Russ.)
17. Baymeeva NV, Bondarenko EV, Potanin SS, Miroshnichenko II. Kolichestvennoe opredelenie soderzhaniya Aripiprazola, Risperidona i ikh aktivnykh metabolitov v plazme krovi cheloveka posredstvom zhidkostnoy tandemnoy khromato-mass-spektrometrii (VEZhKh/MS/MS). *Drug development & registration*. 2014;3(8):32–37. (In Russ.)
18. Kirchherr H, Kühn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006;843(1):100–113. PMID: 16798119 <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.05.031>
19. Frahnert C, Rao ML, Grasmäder K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003;794(1):35–47. PMID: 12888196 [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(03\)00393-3](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(03)00393-3)
20. Gornostaeva EG, Tupitsina GV. Otravlenie Amitriptilinom. *Forensic Medical Expertise*. 1974;(2):43–45. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Мария Владимировна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;
<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-0861-5945>, manibel@gmail.com;
 25%: научное руководство, идея, обсуждение результатов, написание статьи

Клюев Евгений Александрович

врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-9684-8764>, 89035601642@mail.ru;
 25%: проведение анализа методом газовой хромато-масс-спектрометрии

Мельников Евгений Сергеевич

кандидат физических наук, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»;
<https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>, evgeniy.melnikov@gmail.com;
 25%: разработка и проведение анализа методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии, написание статьи

Порядина Мария Николаевна

студентка кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»;
satsu@yandex.ru;
 25%: разработка и проведение анализа методом тонкослойной хроматографии, написание статьи

Received on 21.06.2019

Accepted on 11.02.2020

Поступила в редакцию 21.06.2019

Принята к печати 11.02.2020

Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisoning with Clozapine, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone

M.V. Belova^{1,2,*}, E.A. Klyuyev¹, E.S. Melnikov², M.N. Poryadina²

Department for Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders

¹ SBHI Research Institute for Emergency Medicine

3 B. Suharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University)

8, b. 2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russian Federation

* **Contacts:** Maria V. Belova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: maniaabel@gmail.com

RELEVANCE The large number of atypical antipsychotic drugs on the market, the breadth of their medical and non-medical use, and their relative affordability make atypical antipsychotics common causes of overdose, suicidal actions or non-medical use of drugs. At the same time, they remain insufficiently studied from the chemical and toxicological point of view.

AIM OD STUDY: creation of available express method of detection of clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in the urine of patients with acute poisoning.

MATERIAL AND METHODS Thin layer chromatography (TLC), gas chromatography with mass selective detection (GC-MS), and high performance liquid chromatography with mass selective detection (HPLC-MS/MS) were used. The preparation of intact urine samples with addition of standard solutions of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone and urine samples of patients with symptoms of acute poisoning with given drugs was carried out by methods of liquid-liquid extraction at alkaline pH values for TLC chloroform, a mixture of ethyl acetate-diethyl ether (1:1) for GC-MS and acetonitrile for HPLC-MS/MS.

RESULTS A TLC method has been developed to detect clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone, which allows its presence to be quickly revealed in the patient's urine at the preliminary examination stage and also distinguish them from each other in case of the same type of symptoms of poisoning. For confirmatory analysis, it is advisable to use the methods of HPLC-MS/MS and GC-MS. Compared to confirmatory methods, the developed TLC-screening technique is expressive, does not require the use of expensive high-tech equipment and allows clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone to be differentiated from other toxicologically significant psychoactive substances found in general screening.

Keywords: clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, atypical antipsychotics, acute poisoning, TLC, HPLC-MS/MS, GC-MS

For citation Belova MV, Klyuyev EA, Melnikov ES, Poryadina MN. Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisoning with Clozapine, Olanzapine, Quetiapine and Risperidone. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):188–194. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-188-194> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Maria V. Belova	Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; A.P. Arzamastsev Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-0861-5945 , maniaabel@gmail.com; 25%: scientific management, idea, discussion of results, article writing
Evgeny S. Melnikov	Candidate of Physical Sciences, Assistant of A.P. Arzamastsev Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-8993-4808 , evgeniy.melnikov@gmail.com; 25%: development and analysis by HPLC-mass spectrometry, writing an article
Maria N. Poryadina	student of A.P. Arzamastsev Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation; satsu@yandex.ru; 25%: development and analysis by thin layer chromatography, writing articles
Evgeny A. Klyuev	Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0002-9684-8764 , 89035601642@mail.ru; 25%: analysis by gas chromatography-mass spectrometry

Выбор сосудистых имплантатов в соответствии с возрастными изменениями сосуда

В.А. Липатов, Н.Н. Григорьев, Д.А. Северинов*, А.Р. Саакян

Кафедра детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Российская Федерация, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

* Контактная информация: Северинов Дмитрий Андреевич, ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ. Email: dmitriy.severinov.93@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день одной из проблем современного общества в сфере здравоохранения являются высокие показатели летальности от сердечно-сосудистых заболеваний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение физико-механических свойств сосудистых имплантатов и стенки аорты для обоснования адекватного выбора пластического материала при выполнении реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств у пациентов различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были использованы участки передней стенки грудной и брюшной аорты, изъятые из 30 трупов. Группы исследования: № 1 — от 33 до 60 лет, № 2 — от 60 до 92 лет. Также оценивали физико-механические свойства: конечная длина, коэффициент пластической деформации, разрывная одноосная нагрузка (вдоль) трех видов сосудистых имплантатов на основе полиэтилентерефталата и политетрафторэтилена. Для определения достоверности отличий применяли непараметрический *H*-критерий Краскела–Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Конечная длина стенки аорты изменяется незначительно в группах исследования, в то время как коэффициент пластической деформации брюшного отдела аорты в группе № 1 оказался выше в 1,3 раза по сравнению с грудным. Значения показателей «Конечная длина» (в 1,4 раза) и «Коэффициент пластической деформации» (в 1,5 раза) при оценке физико-механических свойств грудного и брюшного отделов аорты были выше в группе исследования № 1, а значение показателя «Разрывная нагрузка» выше в группе № 2 по сравнению с группой № 1 (в 1,47 раза). Разрывная нагрузка грудного отдела аорты из группы № 1 на 14 Н и 27 Н меньше в сравнении с образцами из групп № 1 и № 3 соответственно, но в 1,6 раза больше образца из группы № 2. Группа № 3 — новый тип сосудистой заплаты, разработанный коллективом авторов совместно с фирмой ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург). Разрывная нагрузка брюшного отдела аорты из группы № 1 в сравнении с образцом из группы № 2 на 13 Н больше. В группе исследования № 2 значения разрывной нагрузки грудного отдела аорты больше соответствующих значений имплантатов в 1,3 раза (образец № 1), в 2,4 раза (образец № 2) и в 1,16 раза (образец № 3).

ВЫВОДЫ

Для протезирования брюшного отдела аорты в группе № 1 могут быть использованы образцы сосудистых имплантатов № 3, а для протезирования грудного отдела аорты — образцы имплантатов № 1. В группе исследования № 2 в случае протезирования брюшного и грудного отделов аорты возможно применение сосудистых имплантатов № 3 ввиду близости значений оцениваемых характеристик.

Ключевые слова:

аорта, эластичность, механические свойства, возраст, протез, сосудистый имплантат, реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство

Для цитирования

Липатов В.А., Григорьев Н.Н., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Выбор сосудистых имплантатов в соответствии с возрастными изменениями сосуда. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):195–200. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-195-200>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения авторы не получали

ПТФЭ — политетрафторэтилен
ПЭТФ — полиэтиленгликольтерефталат

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении последних десятилетий являются одной из главных причин смертности населения как в большинстве стран мира, так и в Российской Федерации (РФ) [1, 2]. По данным о состоянии здоровья населения РФ за последние 5 лет доля сердечно-сосудистой патологии

в общей структуре заболеваемости достигла 33,25%. Высокий удельный вес в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на заболевания магистральных сосудов, в том числе аорты [3, 4]. Хронические и острые заболевания аорты привлекают все большее внимание исследователей в связи с уве-

личением количества пациентов с данной патологией и необходимостью разработки современных методов ранней диагностики и лечения [5, 6].

В пожилом возрасте аорта легко подвергается патологическим изменениям, когда на физиологическую (возрастную) потерю структурных элементов сосудистой стенки наслаивается атеросклероз и/или артериальная гипертензия, что существенно удлиняет процессы регенерации стенки поврежденного сосуда в послеоперационном периоде в случаях протезирования участка сосудистого русла [7–9]. Использование пластического материала на основе политетрафторэтилена (ПТФЭ) является всемирно признанным стандартом в протезировании аорты. Но сосудистые протезы из мелкопористого полиэтилентерефталата (ПЭТФ) также очень удобны при выполнении сосудистых анастомозов, отличаются достаточной хирургической порозностью, способствующей лучшей биологической совместимости с тканями живого организма. Поверхность таких имплантатов непроницаема даже при высоком артериальном давлении и в то же время доступна для прорастания тканями живого организма, которые впоследствии образуют псевдоинтиму [10–12]. Протезы на основе ПТФЭ проявляют более выраженные тромборезистентные свойства по сравнению с протезами из лавсана и другими современными материалами, используемыми для изготовления широко известных синтетических сосудистых протезов. Но такие сосудистые протезы отличаются длительным процессом инкорпорации ввиду своей монолитности, которая обуславливает рост соединительной ткани вокруг протеза, образуя плотную капсулу не между волокнами, а снаружи [13–15].

Однако поиск синтетического материала для производства новых образцов сосудистых протезов научным сообществом активно продолжается [16, 17]. Стоит отметить, что перед каждой реконструктивно-восстановительной операцией сердечно-сосудистый хирург подбирает протез персонально для каждого пациента, учитывая возраст и индивидуальные особенности последнего.

Цель исследования заключается в изучении физико-механических свойств сосудистых имплантатов и стенки аорты для обоснования адекватного выбора пластического материала при выполнении реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств у пациентов различных возрастных групп.

Задачи исследования:

1. Адаптировать существующие методики изучения физико-механических свойств тканей с помощью разрывной машины для оценки возрастных изменений грудной и брюшной аорты, а также при подборе сосудистых имплантатов.

2. В сравнительном аспекте изучить физико-механические свойства (конечная длина, коэффициент пластической деформации, разрывная одноосная нагрузка — вдоль) участков стенки грудной и брюшной аорты в разных возрастных периодах, для подбора сосудистых имплантатов.

3. Сопоставить полученные данные и определить образцы сосудистых имплантатов, наиболее подходящие для использования при реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательствах в качестве пластического материала у пациентов различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось под контролем Регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Изъятие и использование биологического материала осуществлялось согласно действующим на территории РФ нормативно-правовым актам, в частности, в рамках Постановления Правительства РФ от 21.07.2012 № 750 (ред. от 17.12.2016) «Об утверждении Правил передачи невоспребованного тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования невоспребованного тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях».

В качестве объекта исследования были использованы участки передней стенки грудной (нисходящая часть дуги аорты) и брюшной аорты (инфраренальный отдел выше деления на *arteria iliaca communis*) прямоугольной формы длиной 5 и шириной 2 см, изъятые из 30 трупов лиц мужского и женского пола, умерших в возрасте от 33 до 92 лет. Забор материала осуществляли в течение часа с момента наступления смерти. Выделяли следующие группы исследования (по 15 образцов каждого вида соответственно) согласно возрастным периодам: группа № 1 — от 33 до 60 лет, группа № 2 — от 60 до 92 лет.

При заборе фрагментов аорты с целью унификации и исключения ошибок исследования из-за сокращения стенки сосуда после его полного пересечения применялся инструмент для забора биологического материала — держатель для сосудов, представляющий собой два кровоостанавливающих зажима, фиксированных на необходимом для исследования расстоянии. Это позволило забирать участок аорты строго определенной длины (5 см) и уменьшить погрешность, возникающую после выделения ее фрагмента.

Также испытывали физико-механические свойства образцов сосудистых имплантатов (длина — 5 см, ширина — 2 см) на основе волокон ПТФЭ и ПЭТФ, подробная характеристика которых представлена ниже (табл. 1). Образцы № 1 и № 2 широко применяют в клинической практике в качестве пластического материала, образец № 3 — новый тип сосудистой заплаты, разработанный коллективом авторов совместно с фирмой ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург).

Испытания производили с помощью разрывной машины РЭМ-0,2-1 (производитель: ООО «Метротест», Нефтекамск, Республика Башкортостан), в ходе которых оценивали показатели физико-механических свойств аорты: конечная длина, коэффициент пластической деформации, разрывная одноосная нагрузка (вдоль). Исследование выполняли, опираясь на ГОСТ 8847-85 «Полотна трикотажные. Методы определения разрывных характеристик и растяжимости при нагрузках, меньше разрывных». Коэффициент пластической деформации, который характеризует изменение длины аорты до и после нагрузки в 100 Н, рассчитывали по формуле:

$$E_p = \frac{L_k - L_0}{L_0} \cdot 100\%,$$

где L_k — длина полотна после нагрузки, мм; L_0 — первоначальная длина полотна, мм; E_p — коэффициент пластической деформации (коэффициент Пуассона)

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением методик описательной и вариационной статистики — расчета медианы и 25 и 75 %о (*Me* [25; 75]). В качестве программной среды использовали *trial*-версию программы *Statistica 10* (производитель *Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America*). Для определения достоверности различий применяли непараметрический *H*-критерий Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 — допустимое для медико-биологических исследований значение *p*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам исследования были получены данные, которые представлены ниже (табл. 2).

Значение такого показателя, как «Конечная длина», в 1,4 раза выше в группе № 1 по сравнению с группой № 2. Коэффициент пластической деформации группы № 1 в 1,5 раз превышает показатели группы № 2. Данные показатели характеризуют пластичность и эластичность образца (возможность изменять свою длину), что немаловажно для стенок сосудов артериального русла, так как это позволяет им адаптироваться к значительному давлению. Показатель «Разрывная нагрузка», напротив, характеризует жесткость образца, который при оценке свойств грудного отдела значения оказался выше в группе № 2 по сравнению с группой № 1 в 1,47 раза.

Согласно данным, приведенным в табл. 3, можно отметить, что значения показателей «Конечная длина» и «Коэффициент пластической деформации», как и в случае оценки физико-механических свойств грудного отдела аорты, выше в группе исследования № 1 в 1,5 и 2 раза соответственно по сравнению с значениями группы № 2. Жесткость брюшного отдела аорты образцов группы исследования № 2 (137,2 Н) несколько выше группы № 1 (128,6 Н), что подтверждается большим значением показателя «Разрывная нагрузка» (табл. 4).

Оценивая физико-механические свойства сосудистых имплантатов, отметим, что конечная длина всех образцов имеет примерно равные значения от 68,5 Н (образцы № 1) до 69,5 (образцы № 3), как и значения показателя «Коэффициент пластической деформации» несколько увеличиваются в ряду: образцы № 1 → образцы № 2 → образцы № 3. Но разрывная нагрузка значительно выше у образцов № 3 по сравнению с двумя другими видами имплантатов (в 2 раза относительно образцов № 2, в 1,1 раза — относительно образцов № 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что конечная длина стенки аорты изменяется незначительно в группах исследования. Так, конечная длина грудного отдела образцов в группе № 1 на 8 Н меньше, чем брюшного отдела, а во группе исследования № 2 больше на 5 Н. Значения показателя «Коэффициент пластической деформации» брюшного отдела аорты в группе № 1 выше в 1,3 раза по сравнению с грудным отделом, а в группе № 2 разница менее выражена и составляет всего 7,27 Н. Разрывная нагрузка брюшного отдела аорты группы № 1 на 27,1 Н превышает таковую грудного отдела аорты данной группы, а в группе № 2, наоборот, отмечается большее значение при оценке

Таблица 1

Сравнительные характеристики тестируемых образцов

Table 1

Comparative characteristics of the tested samples

Характеристика	Образцы		
	№ 1	№ 2	№ 3
Химическая структура волокон	ПТФЭ	ПЭТФ + Фторлон	ПЭТФ
Тип переплетения волокон	Нетканое полотно	Тканое полотно	Оснорованное полотно
Дополнительная обработка в процессе производства	—	Желатин	—

Примечания: ПТФЭ — политетрафторэтилен, ПЭТФ — полиэтилентерефталат
Notes: ПТФЭ — polytetrafluoroethylene; ПЭТФ — polyethyleneterephthalate

Таблица 2

Физико-механические свойства грудного отдела аорты, Me [25; 75]

Table 2

Physical and mechanical properties of the thoracic aorta, Me [25; 75]

Группы	Показатели		
	Конечная длина, мм	Коэффициент пластической деформации, %	Разрывная нагрузка, Н
1 (от 33 до 60 лет)	165,97 [142,73; 180,55]	83,78 [80,79; 86,19]	101,5 [73,4; 112,7]
2 (от 60 до 92 лет)	116,29 [112,76; 117,79]	55,86 [53,13; 57,06]	149,3 [123,0; 179,5]
<i>p</i>	0,00001*	0,000003*	0,0003*

Примечание: * — статистически значимые различия; *p* — достоверность различия показателей физико-механических свойств группы № 1 по отношению к группе № 2

Notes: * — statistically significant differences; *p* — the accuracy of differences of physical mechanical properties in Groups 1 and 2

Таблица 3

Физико-механические свойства брюшного отдела аорты, Me [25; 75]

Table 3

Physical and mechanical properties of the abdominal aorta, Me [25; 75]

Группы	Показатели		
	Конечная длина, мм	Коэффициент пластической деформации, %	Разрывная нагрузка, Н
1 (от 33 до 60 лет)	173,57 [163,87; 194,46]	106,48 [88,78; 112,58]	128,6 [115,7; 152,7]
2 (от 60 до 92 лет)	111,44 [109,34; 117,16]	48,59 [46,63; 53,32]	137,2 [119,2; 197,7]
<i>p</i>	0,000003*	0,00001*	0,245

Примечание: * — статистически значимые различия; *p* — достоверность различия показателей физико-механических свойств группы № 1 по отношению к группе № 2

Notes: * — statistically significant differences; *p* — accuracy time differences of physical properties and mechanical properties in Groups 1 and 2

грудного отдела аорты (на 12,1 Н больше в сравнении с брюшным отделом).

Отметим, что разрывная нагрузка выше в группе № 2 (возраст от 60 до 92 лет) по сравнению с группой № 1 (возраст от 33 до 60 лет), как при исследовании физико-механических свойств грудного отдела, так и брюшного отдела аорты. Это подтверждается наличием статистически значимых различий (табл. 2 и 3). Увеличение разрывной нагрузки обратно пропорционально значениям таких показателей, как «Конечная длина» и «Коэффициент пластической деформации»,

что связано со снижением упруго-эластических свойств сосудистой стенки ввиду возрастных изменений.

При сравнении значений показателей физико-механических свойств стенки аорты и сосудистых имплантатов нами было обнаружено следующее. Конечная длина грудного отдела аорты группы № 1 в 2,4 раза больше по сравнению с результатами всех тестируемых сосудистых имплантатов, а в группе № 2 — в 1,7 раза больше. При оценке изменения длины брюшного отдела аорты отмечается преобладание значений показателя «Конечная длина» в группе № 1 в 2,5 раза над значениями сосудистых имплантатов, а в группе № 2 — как и в случае сравнения с грудным отделом — в 1,7 раза. Коэффициент пластической деформации образцов сосудистых имплантатов в 2,3 раза меньше по сравнению с грудным отделом аорты группы № 1 и в 2,9 раза в сравнении с брюшным отделом. Значения данного показателя группы № 2 и сосудистых имплантатов также значительны — в случаях сравнения грудного и брюшного отделов с кондуитами отмечается преобладание первых в 1,4 и 1,2 раза.

Разрывная нагрузка сосудистых имплантатов имеет различные значения, что не позволяет сравнивать их с группами исследования в общей совокупности. Разрывная нагрузка грудного отдела аорты в группе № 1 на 14 Н и 27 Н меньше в сравнении с образцами № 1 (ПТФЭ) и № 3 (ПЭТФ), но в 1,6 раза больше образца № 2. Однако значения показателя «Разрывная нагрузка» брюшного отдела аорты в группе № 1 отличаются не столь значительно: в сравнении с образцом № 1 — на 13 Н больше, с образцом № 2 — в 2 раза больше, что практически полностью соответствует значению образца № 3 (128 Н). В группе исследования № 2 значения разрывной нагрузки грудного отдела аорты больше значений имплантатов в 1,3 раза (образец № 1), в 2,4 раза (образец № 2), в 1,16 раза (образец № 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты исследования физико-механических свойств стенки аорты, можно предположить, что наиболее подходящими для протезирования ее брюшного отдела в группе № 1 (возраст от 33 до 60 лет) являются образцы сосудистых имплантатов на основе ПЭТФ (образец № 3) ввиду близости значений оцениваемых характеристик. В то же время для протезирования грудного отдела аорты наиболее подходящими являются образцы имплантатов № 1, выполненные на основе политетрафторэтилена и представляющие собой нетканое полотно.

В возрастном периоде от 60 до 92 лет (группа исследования № 2) в обоих рассматриваемых случаях — для протезирования брюшного и грудного отделов аорты, по нашему мнению, целесообразно применение сосудистых имплантатов на основе полиэтилентерефталата

ЛИТЕРАТУРА

1. Rychlik IJ, Davey P, Murphy J, O'Donnell ME. A meta-analysis to compare Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for above-knee femoropopliteal artery bypass. *J Vasc Surg.* 2014;60(2):506–515. PMID: 24973288 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.05.049>
2. Терегулов Ю.Э., Терегулов Е.Т., Хусаинова Д.К., Мухаметшина Ф.Н., Абдулганиева Д.И., Мангушева М.М. Интегральная жесткость артериальной системы у больных с артериальными гипертензиями различного генеза. *Казанский медицинский журнал.* 2014; 95(6): 781–785.
3. Лейкехман А.В., Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Кейль И.М., Прохорова Д.С., Нарцисова Г.П. и др. Упруго-эластические свойства стенки аорты у пациентов после коарктации аорты. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(3):153–154.

Таблица 4

Физико-механические свойства сосудистых имплантатов, Ме [25; 75]

Table 4

Physical and mechanical properties of vascular grafts, Ме [25; 75]

Образцы	Показатели		
	Конечная длина, мм	Коэффициент пластической деформации, %	Разрывная нагрузка, Н
1 (ПТФЭ)	68,5 [65,45; 72,36]	37 [34,46; 39,67]	115 [118; 122]
2 (ПЭТФ+Фторлон)	69,1 [66,04; 73,13]	38 [35,56; 40,67]	62 [60; 66]
3 (ПЭТФ)	69,5 [64,34; 74,07]	39 [36,23; 41,56]	128 [136; 130]
p_1	0,000002*	0,00003*	0,000001*
p_2	0,0000001*	0,0000002*	0,00001*
p_3	0,00002*	0,0003*	0,000002*

Примечание: * — статистически значимые различия; p_1 — достоверность отличия значений показателей физико-механических свойств образцов № 1 по отношению к образцам № 2; p_2 — достоверность отличия значений показателей физико-механических свойств образцов № 1 по отношению к образцам № 3; p_3 — достоверность отличия значений показателей физико-механических свойств образцов № 2 по отношению к образцам № 3; ПТФЭ — политетрафторэтилен
Notes: * — statistically significant differences. p_1 — the significance of differences in the values of the physicomachanical properties of Group 1 samples compared to Group 2 samples; p_2 — the significance of differences in the values of the physicomachanical properties of Group 1 samples compared to Group 3 samples; p_3 — the significance of differences in the values of the physical and mechanical properties of Group 2 samples compared to Group 3 samples

та (образец № 3), так как разрывная нагрузка данных образцов (128 Н) наиболее близка к таковым в группе № 2 (149,3 Н и 137,2 Н).

ВЫВОДЫ

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что конечная длина стенки аорты изменяется незначительно в группах исследования, в то время как коэффициент пластической деформации брюшного отдела в группе № 1 выше в 1,3 раза по сравнению с грудным ее отделом.

Значения показателей «Конечная длина» (в 1,4 раза) и «Коэффициент пластической деформации» (в 1,5 раза) в случаях оценки физико-механических свойств грудного и брюшного отделов аорты выше в группе исследования № 1, а значение показателя «Разрывная нагрузка» выше в группе № 2 по сравнению с группой № 1 (в 1,47 раза).

Для протезирования брюшного отдела в группе № 1 могут быть использованы образцы сосудистых имплантатов на основе полиэтилентерефталата (образец № 3), а для протезирования грудного отдела аорты — образцы № 1 (политетрафторэтилен). В группе исследования № 2 в случаях протезирования брюшного и грудного отделов аорты возможно применение сосудистых имплантатов на основе полиэтилентерефталата (образец № 3).

4. Новикова С.П., Салохеидинова Р.Р., Лосева С.В., Николашина Л.Н., Левкина А.Ю. Анализ физико-механических и структурных характеристик протезов кровеносных сосудов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;(4):27–33.
5. Педли Т. *Гидродинамика крупных кровеносных сосудов.* Москва: Мир, 1983.
6. Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Омельченко А.Ю., Орехова Е.Н., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р. и др. Эластические свойства аорты у пациентов после различных вариантов коррекции коарктации аорты: результаты проспективного когортного исследования. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(5):466–475. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-466-475>

7. Ефимов А.А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки. *Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова*. 2011;(3):8–12.
8. Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р., Богданова Е.Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов. *Angiologia.ru*. 2011;(1):27–42. URL: http://angiologia.ru/specialist/journal_angiologia/001_2011/05/index.pdf [Дата обращения 18.05.2020]
9. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Мезенцева А.В. Динамика уровня маркеров эндотелиальной дисфункции после хирургических вмешательств на аорто-подвздошном сегменте. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2017;11(4):25–33.
10. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии. *Медицинские новости*. 2010;(10):24–30.
11. Доценко Н.Я., Доценко С.Я., Порада Л.В., Герасименко Л.В. Технические возможности исследования упруго-эластических свойств сосудов. *Артериальная гипертензия*. 2011;2(16):69–73.
12. Иванов А.В., Липатов В.А., Лазаренко С.В., Жуковский В.А. К вопросу о биосовместимости новых образцов заплат для коррекции дефектов магистральных сосудов. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2014;(1):129–130.
13. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):132–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-132-139>
14. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Бец А.Н., Северинов Д.А. Изменение физико-механических свойств образцов сосудистых заплат в условиях хронического эксперимента in vivo. *Новости хирургии*. 2019;27(3):249–255. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.249>
15. Kwon H, Hong JP, Han Y, Han Y, Park H, Song GW et al. Use of cryopreserved cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89(1):51–54. PMID: 26131446 <https://doi.org/10.4174/ast.2015.89.1.51>
16. Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *J Pathol*. 2010;190(3):292–299. PMID: 10685063 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<292::AID-PATH528>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<292::AID-PATH528>3.0.CO;2-S)
17. Дзяк Г.В., Колесник Э.Л. Упруго-эластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией. *Украинский кардиологический журнал*. 2015;(3):13–19.

REFERENCES

1. Rychlik IJ, Davey P, Murphy J, O'Donnell ME. A meta-analysis to compare Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for above-knee femoropopliteal artery bypass. *J Vasc Surg*. 2014;60(2):506–515. PMID: 24973288 <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.05.049>
2. Teregulov YuE, Teregulova ET, Khusainova DK, Mukhametshina FN, Abduganieva DI, Mangusheva MM. Integral Stiffness of Arterial System in Patients with Arterial Hypertension of Different Genesis. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(6):781–785. (In Russ.)
3. Leykekhman AV, Soyнов IA, Sinel'nikov YuS, Keyl' IM, Prokhorova DS, Nartsisova GP, et al. Uprugo-elasticheskie svoystva stenki aorty u patsientov posle koarktatsii aorty. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(3):153–154. (In Russ.)
4. Novikova SP, Salokhedina RR, Loseva SV, Nikolashina LN, Levkina AY. Analysis of physico-mechanical and structural characteristics of vascular prostheses. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;(4):27–33. (In Russ.)
5. Pedley TJ. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980. (Russ. Ed.: Pedli T. *Gidrodinamika krupnykh krovenosnykh sosudov*. Moscow: Mir Publ.; 1983.)
6. Soyнов IA, Sinel'nikov YS, Omelchenko AY, Orekhova EA, Kulyabin YY, Nichay NR, et al. Elastic properties of aorta after different types of surgical correction of aorta coarctation: a prospective cohort study. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2016;22(5):466–475. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-466-475>
7. Efimov AA. The morphological analysis of age changes of an arterial wall. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;19(3):8–12. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ201138-12>
8. Zhirnova OA, Beresten' NF, Pestovskaya OR, Bogdanova EYa. Neinvazivnaya diagnostika narusheniya elasticheskikh svoystv arterial'nykh sosudov. *Angiologia.ru*. 2011;(1):27–42. Available at: http://angiologia.ru/specialist/journal_angiologia/001_2011/05/index.pdf [Accessed 18.05.2020]
9. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Mezentsева AV. Dynamics of Markers Level of Endothelial Dysfunction After Surgery on the Aortoiliac Segment. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2017;11(4):25–33. (In Russ.)
10. Adzerikho IE. Arterial'naya gipertenziya: uprugoe-elasticheskie svoystva krupnykh arterial'nykh sosudov i effektivnost' antigipertenzivnoy terapii. *Meditsinskie novosti*. 2010;(10):24–30.
11. Dotsenko NYa, Dotsenko SYa, Porada LV, Gerasimenko LV. Tekhnicheskie vozmozhnosti issledovaniya uprugoe-elasticheskikh svoystv sosudov. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2011;2(16):69–73. (In Russ.)
12. Ivanov AV, Lipatov VA, Lazarenko SV, Zhukovskiy VA. On the Biocompatibility of New Samples of Patches to Correct Defects in the Great Vessels. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2014;(1):129–130. (In Russ.)
13. Ivchenko AO, Shvedov AN, Ivchenko OA. Vascular prostheses used in infrainguinal arterial reconstruction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-132-139>
14. Lipatov VA, Lazarenko SV, Betz AN, Severinov DA. Changes of Physico-Mechanical Properties of Vascular Patches in Conditions of Chronic Experiment in Vivo. *Novosti Khirurgii*. 2019; 27(3): 249–255. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.249> (In Russ.)
15. Kwon H, Hong JP, Han Y, Han Y, Park H, Song GW, et al. Use of cryopreserved cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89(1):51–54. PMID: 26131446 <https://doi.org/10.4174/ast.2015.89.1.51>
16. Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *J Pathol*. 2010;190(3):292–299. PMID: 10685063 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<292::AID-PATH528>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<292::AID-PATH528>3.0.CO;2-S)
17. Dzyak GV, Kolesnik EL. Arterial wall stiffness in male patients with arterial hypertension, depending on age. *Ukrains'kiy kardiologichnyi zhurnal*. 2015;(3):13–19. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липатов Вячеслав Александрович

доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>, drli@yandex.ru;

30%: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Григорьев Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4102-1516>, grigorevnn@kursksmu.net;

25%: написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Северинов Дмитрий Андреевич

ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>, dmitriy.severinov.93@mail.ru;
25%: экспериментальная часть исследования, статистическая обработка данных, написание
текста, редактирование

Саакян Араик Рубенович

студент ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0001-7546-342X>, araisaackian@yandex.ru;
20%: экспериментальная часть исследования, написание текста, подбор литературы по теме
работы

Received on 12.08.2019

Accepted on 11.12.2019

Поступила в редакцию 12.08.2019

Принята к печати 11.12.2019

The Choice of Vascular Implants in Accordance with Age-Related Vessel Changes

V.A. Lipatov^{1, 2}, N.N. Grigoryev³, D.A. Severinov^{4*}, A.R. Sahakyan¹

Department of Pediatric Surgery and Pediatrics
Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
3 K. Marks St., Kursk 305041, Russian Federation

* **Contacts:** Dmitry A. Severinov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Assistant of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health. Email: dmitriy.severinov.93@mail.ru

BACKGROUND Today, one of the problems of modern society in the health are the high rates of mortality from cardiovascular disease.

AIM OF STUDY Study of physico-mechanical properties of the vascular implants and aortic wall to support an adequate choice of the plastic material when performing reconstructive surgeries in patients of various age groups.

MATERIAL AND METHODS As an object of study, sections of the anterior wall of the thoracic and abdominal aorta were taken from 30 corpses. Study groups: Group 1 – from 33 to 60 years, Group 2 – from 60 to 92 years. We also evaluated the physical and mechanical properties (finite length, plastic strain ratio, tensile uniaxial load (longitudinal)) of the three vascular implants made of polyethylene terephthalate and polytetrafluoroethylene. Kruskal–Wallis H test was used to determine the significance of differences.

RESULTS The finite length of the aortic wall varies slightly in the study groups, while plastic strain rate of the abdominal aorta in Group 1 was 1.3 times higher than that in the chest. When assessing physical and mechanical properties of thoracic and abdominal aorta, values of "finite length" (1.4 times) and "plastic strain ratio" (1.5 times) were higher in Group 1, and the value of the tensile load indicator is higher in Group 2 compared to Group 1 (1.47 times). The tensile load of the thoracic aorta in Group 1 is 14 H and 27 H lower than the samples of Groups 1 and 3, respectively, but 1.6 times higher than the sample of Group 2. The tensile load of the abdominal aorta of Group 1 is 13 H higher compared to the sample of Group 1 and twice higher compared to the sample of Group 2. The study Group 2 values of tensile load for thoracic aorta are 1.3 times, 2.4 times and 1.16 times higher than respective implant values (sample 1, 2 and 3, respectively).

CONCLUSION We used samples of Group 3 vascular implants for replacement of abdominal aorta and Group 1 implants for thoracic aorta. In study Group 2 vascular implants of Group 3 may be used for abdominal and thoracic aorta replacement due to the proximity of the values of the evaluated characteristics.

Keywords: aorta, elasticity, mechanical properties, age, prosthesis, vascular implant, reconstructive surgery

For citation Lipatov VA, Grigoryev NN, Severinov DA, Sahakyan AR. The Choice of Vascular Implants in Accordance with Age-Related Vessel Changes. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):000–000. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-000-000 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The work was carried out in accordance with the research plan of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. The authors did not receive financial support from manufacturers of drugs and medical devices

Affiliations

Vyacheslav A. Lipatov

Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University of the Ministry of Health;
<https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>, drli@yandex.ru;
30%: research concept and design, text writing, editing, approval of a final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Nikolay N. Grigoryev

Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Surgical Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University of the Ministry of Health; <https://orcid.org/0000-0002-4102-1516>, grigorevnn@kursksmu.net;
25%: text writing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of the article

Dmitry A. Severinov

Assistant, Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University of the Ministry of Health; <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>, dmitriy.severinov.93@mail.ru;
25%: experimental part of the study, statistical data processing, writing the text, editing

Araik R. Sahakyan

Student of Kursk State Medical University of the Ministry of Health; <https://orcid.org/0000-0001-7546-342X>, araisaackian@yandex.ru;
20%: experimental part of the study, writing a text, selection of literature on the topic

Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса

Г.В. Булава*, С.И. Рей, Г.А. Бердников, О.В. Никитина, А.К. Шабанов, Н.В. Боровкова, Н.Н. Салина, М.А. Годков

Лаборатория клинической иммунологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Булава Галина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: gbulava@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сепсис и септический шок являются грозными осложнениями в хирургии с летальностью 20–50%. В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину (ЛПС — липополисахарид).

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности использования селективной гемосорбции липополисахаридов (СГЛ) в комплексном лечении сепсиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 пациентов, у которых развился сепсис с подозрением или наличием граммотрицательной инфекции. Пациенты ретроспективно были разделены на две группы. В одной 27 пациентам применяли гемосорбент, содержащий Полимиксин-В (PMX) с использованием колонок Тореймиксин, в другой 38 больным — гемосорбент Альтеко (ЛПС-А).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что 28-дневная летальность составила 11,1% в группе PMX и 28,9% — в группе ЛПС-А, $p=0,091$, 60-дневная — 33,3% и 55,3% соответственно ($p=0,065$).

Применение СГЛ способствовало снижению активности эндотоксина (ЕАА) с 0,52 (0,39; 0,65) до 0,40 (0,36; 0,57); ЕУ ($p=0,330$) в группе PMX и с 0,59 (0,42; 0,72) до 0,54 (0,40; 0,81); ЕУ ($p=0,981$) в группе ЛПС-А. При этом уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови статистически значимо снижался с 8,4 (3,6; 29,0) до 4,8 (1,9; 36,3) нг/мл ($p=0,0117$) только в группе ЛПС-А. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови статистически значимо снижался только в группе PMX — с 205 (154; 264) до 162 (106; 202) мг/л ($p<0,001$). После процедур СГЛ отмечалась тенденция к снижению уровня в крови цитокинов в обеих группах.

ВЫВОДЫ

1. При использовании колонок с Полимиксином-В в процессе гемоперфузии отмечается тенденция к лучшей выживаемости пациентов по сравнению с результатами адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко: так, 28-дневная летальность составила 11,1 и 28,9% (различия статистически незначимы).

2. В результате процедуры селективной гемосорбции липополисахаридов на гемосорбенте с Полимиксином-В в крови статистически значимо снижался уровень С-реактивного белка (на 21%), отмечалось статистически незначимое снижение уровня активности эндотоксина (на 23,1%), содержания в крови липополисахарид-связывающего белка (на 21,6%), прокальцитонина (в 2,4 раза), пресепсина (на 20%), а также уровня интерлейкина-6 (в 3,4 раза) и интерлейкина-10 (в 1,6 раза). Адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко ведет к статистически значимому снижению уровня в крови прокальцитонина (в 1,8 раза), статистически незначимо снижались уровни в крови: активности эндотоксина (на 9,3%), содержания в крови липополисахарид-связывающего белка (на 28,6%), интерлейкина-6 (в 3,8 раза), интерлейкина-10 (в 7,1 раза) и растворимого рецептора к интерлейкину-2 (в 2,2 раза).

Ключевые слова:

сепсис, септический шок, эндотоксин, селективная гемосорбция липополисахаридов, Полимиксин-В, гемоперфузия, ЛПС-адсорбер Альтеко, экстракорпоральная гемокоррекция

Для цитирования

Булава Г.В., Рей С.И., Бердников Г.А., Никитина О.В., Шабанов А.К., Боровкова Н.В. и др. Использование селективной гемосорбции липополисахаридов в комплексном лечении сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ИЛ — интерлейкин
ИЛ-2R — растворимый рецептор к ИЛ-2
К–М — анализ выживаемости больных с использованием метода Каплана–Майера
ЛПС — липополисахарид
ЛПС-А — адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко
ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ПКТ — прокальцитонин

ПСР — пресепсин
СГЛ — селективная гемосорбция липополисахаридов
СРБ — С-реактивный белок
ФНО α — фактор некроза опухолей α
ЕАА — (Endotoxin Activity Assay) уровень активности эндотоксина
NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би»
PMX — Полимиксин-В
TLR4 — Толл-подобный рецептор 4
U — непараметрический критерий Манна–Уитни
W — непараметрический критерий Вилкоксона

Сепсис и септический шок являются нередкими и часто смертельными осложнениями многих хирургических заболеваний и тяжелой сочетанной травмы. Так, в США [1] в 2014 г. из 2,9 млн госпитализированных пациентов сепсис выявлен у 6%, из них септический шок развился в 15,8% случаев, летальность в стационаре составила 15%, а 6% пациентов были переведены в хосписы. При сравнении результатов двух многонациональных, мультицентровых исследований (*SOAP* и *ICON*) выявлено, что за 10 лет с 2002 по 2012 г. частота развития сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии увеличилась с 29,6% до 31,9% со снижением летальности с 32,2% до 25,1% соответственно [2].

Согласно результатам 3-й согласительной конференции по определению сепсиса и септического шока [3], сепсис является «опасным для жизни состоянием, когда в результате дисрегуляции ответной реакции иммунной системы организма на инфекцию повреждаются свои собственные ткани и органы». При сепсисе одновременно происходит гиперактивация одних звеньев иммунной системы и подавление других. Установлено, что как механическая и хирургическая травма, так и массивное инфицирование вызывают ранний гипервоспалительный ответ. В более поздние сроки при вторичном эндогенном или экзогенном инфицировании на фоне разбалансировки клеточного и гуморального звеньев иммунной системы развивается клиническая картина сепсиса. Отсутствие адекватного воспалительного ответа за счет гиперпродукции противовоспалительных цитокинов часто приводит к «иммунному параличу» [4–6].

В патогенезе сепсиса значимая роль принадлежит бактериальному эндотоксину, представляющему собой липополисахарид (ЛПС), который составляет до 75% внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В кровотоке он связывается с липополисахарид-связывающим белком (ЛСБ) и образует комплекс, который взаимодействует с CD-14-рецептором мононуклеарных фагоцитов, увеличивая чувствительность этих клеток к ЛПС в 100–1000 раз, что происходит с участием фактора миелоидной дифференцировки 2-го типа. В результате активации процесса фагоцитоза в крови повышается концентрация пресепсина (ПСР). Кроме того, ЛПС активирует Толл-подобный рецептор 4 (*TLR4*), что ведет к фосфорилированию неактивного комплекса ингибиторного белка *kB* и других факторов транскрипции, запускающих ядерный фактор каппа-би (*NF-kB*). Гены цитокинов, хемокинов, факторов свертывания, комплемента, острофазных белков и синтазы оксида азота содержат участки связывания *NF-kB* в своих промоторных зонах [7]. В результате происходит изменение транскрипции генов, отвечающих за клеточный и гуморальный компоненты системной воспалительной реакции, запускаются механизмы выработки цитокинов и других факторов воспаления. ЛПС, изменяя экспрессию генов, активирует эндотелиоциты и лейкоциты, которые продуцируют провоспалительные медиаторы (особенно ФНО α , интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12), а также запускает процесс активации комплемента и свертывания крови [8]. Провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления приводят к высвобождению активных метаболитов кислорода, в том числе окиси азота, развитию неконтролируемого окислительного взрыва в полиморфноядерных нейтрофилах и мак-

рофагах, что оказывает повреждающее действие как на эндотелий, так и на клетки органов и тканей и в конечном итоге приводит к органной недостаточности [9–11].

В связи с этим возможность элиминации ЛПС с помощью селективной гемосорбции липополисахаридов (СГЛ) представляет значительный интерес, поскольку осуществляется воздействие на пусковое звено патогенеза сепсиса. В настоящее время в мире и России наиболее часто используются следующие гемосорбенты. Во-первых, это колонка Тореймексин. В ней эндотоксин специфически связывается с Полимиксином-В, адсорбированным на полистироловой мембране (*PMX*). С 1994 г. в мире выполнено более 150 000 процедур с использованием *PMX* у пациентов с сепсисом и септическим шоком [12, 13]. Во-вторых — селективный гемосорбент, в котором сорбция ЛПС осуществляется посредством связывания его с синтетическим пептидом *NAE 27* с высокой аффинностью к эндотоксину — ЛПС-адсорбер Альтеко (ЛПС-А).

При анализе литературы мы не встретили работ, сравнивающих эффективность использования различных селективных сорбентов для сорбции ЛПС.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности использования СГЛ в комплексном лечении сепсиса.

Задачи: провести сравнение исходов лечения у пациентов с использованием двух селективных гемосорбентов. Оценить динамику маркеров системного воспаления при проведении процедур СГЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 пациентов (37 мужчин и 28 женщин), находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с января 2008 г. по июль 2018 г., у которых течение основного заболевания осложнилось развитием сепсиса и септического шока. Основанием для включения в комплексную терапию пациентов процедуры экстракорпоральной гемокоррекции — СГЛ было следующее: подтвержденный грамотрицательный сепсис или подозрение на него, септический шок, полиорганная дисфункция и уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови более 2 нг/мл. Пациенты ретроспективно были разделены на две группы в зависимости от применяемых колонок для СГЛ. В одной (27 пациентов, группа *PMX*) применяли гемоперфузию Полимиксином-В с использованием колонок *Toraymyxin «PMX-20R»*, *Toray Industries, Inc.* (Япония) для удаления эндотоксина, в другой (38 пациентов, группа ЛПС-А) — гемосорбент «*Alteco® LPS Adsorber*» (*Alteco Medical AB*, Швеция). Для проведения процедур использовали аппараты для непрерывной заместительной почечной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции *Aquarius*, *NIKKISO* (Япония) и *Multifiltrate*, *Fresenius Medical Care* (Германия) в режиме гемоперфузии.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы *SPSS 19.0* (*SPSS, Inc.*) и *STATISTIKA 12.0* (*Stat.Soft, Inc.*). Все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Для сравнения переменных с нормальным распределением пользовались парным *t*-критерием Стьюдента (для связанных и независимых выборок). При распределении, отличном от нормального, для несвязанных выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (*U*), для связанных выборок — критерий Вилкоксона (*W*). Для

анализа выживаемости больных использовали метод Каплана–Майера (К–М). Для сравнения номинативных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Полученные результаты признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Группы статистически значимо не различались (табл. 1) по возрасту: 37,0 (27; 59) лет в группе РМХ и 41,0 (29; 54) лет — в группе ЛПС-А ($p=0,852$, t -критерий для независимых выборок), полу ($p=0,486$, критерий χ^2) и тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II — 23,0 (16; 25) и 21,0 (16; 24) балла соответственно ($p=0,793$, U -критерий). По источнику сепсиса группы также статистически значимо не различались, кроме подгруппы тяжелого острого панкреатита в фазе гнойно-септических осложнений, частота которого в группе РМХ составила 33%, а в группе ЛПС-А — 13,2% ($p=0,0512$, критерий χ^2).

Всего было выполнено 44 процедуры РМХ и 56 — ЛПС-А-гемоперфузии. В обеих группах проводили от 1 до 5 процедур с интервалом обычно 24 часа, 1,0, медиана (1; 2) ($p=0,441$, U -критерий). Длительность сеансов СГЛ составила 4,0 (3,0; 7,5) и 3,0 (2,0; 5,0) часа соответственно ($p=0,263$, U -критерий). Сроки от момента госпитализации до проведения первой процедуры — 9,5 (5,0; 27) и 11,0 (4,0; 28,0) суток — статистически значимо не различались ($p=0,989$, U -критерий). Скорость кровотока в обеих группах составляла от 90 до 160 мл/мин, при этом в группе РМХ скорость кровотока была статистически значимо выше 120 (110; 140) по сравнению со 100 (100; 120) мл/мин в группе ЛПС-А ($p=0,0002$, U -критерий). Антикоагуляцию осуществляли постоянной инфузией гепарина, 10–20 ед/кг/ч, под контролем времени свертывания крови.

Диагноз сепсиса и септического шока ставили на основании критериев согласительной конференции «сепсис-3» [3]. Рассчитывали 28-, 60-, 90-дневную и госпитальную летальность. Длительность пребывания пациентов в стационаре сравнивали у выживших.

Активность эндотоксина «Endotoxin Activity Assay» (EAA) в крови оценивали с помощью тест-системы «Spectral Diagnostics Inc.» (Канада) и люминометра «Smartline TL» (Berthold, Германия). Для оценки выраженности системного воспаления определяли концентрацию в крови С-реактивного белка (СРБ), ПКТ, ПСП, ИЛ-6, ИЛ-10, растворимого рецептора к ИЛ-2 (ИЛ-2R) и ЛСБ. Взятие проб крови осуществляли до и в течение 24 часов после проведения процедуры СГЛ. Концентрацию ПКТ, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» на микропланшетном ридере Synergy HT (Bio-Tek Instruments, США). СРБ исследовали на автоматическом анализаторе BN «ProSpec» (Dade Behring, Германия). ЛСБ и ИЛ-2R определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE2000 (DPC, США). Определение уровня ПСП выполняли на иммунохемилюминесцентном анализаторе PATHEFAST (Япония).

Определение EAA было предпринято при проведении 25 процедур СГЛ, ИЛ-2R и ЛСБ — при 11, ИЛ-6 — при 34, ИЛ-10 — при 12, ПСП — при 26, ПКТ — при 88 и СРБ — при 93 процедурах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении летальности выявлено, что в группе РМХ отмечается тенденция к лучшей выживаемости по сравнению с группой ЛПС-А (табл. 2) (рис. 1): так, 28-

Таблица 1

Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Table 1

Characteristics of patients in the compared groups

Показатели	Группа РМХ (n=27)	Группа ЛПС-А (n=38)	p	Критерии
Возраст, лет	37,0 (27; 59)	41,0 (29; 54)	0,852	t-критерий Стьюдента для независимых выборок
Пол, м/ж	14/13	23/15	0,486	χ^2
APACHE II, баллы	23,0 (16; 25)	21,0 (16; 24)	0,793	U
Перитонит, n (%)	2 (7,4)	8 (21,1)	0,1330	χ^2
Медиастинит, n (%)	2 (7,4)	2 (5,3)	0,7230	χ^2
Тяжелая сочетанная травма с повреждениями трех и более анатомических областей (ISS более 25 баллов), n (%)	7 (25,9)	7 (18,4)	0,4683	χ^2
Тяжелый острый панкреатит, n (%)	9 (33,3)	5 (13,2)	0,0512	χ^2
Другие источники сепсиса, n (%)	7 (25,9)	16 (42,1)	0,1789	χ^2
Из них после трансплантации органов, n (%)	3 (11,1)	5 (13,2)	0,8045	χ^2
Количество процедур	1,0 (1; 2)	1,0 (1; 2)	0,441	U
Длительность процедур, час	4,0 (3,0; 7,5)	3,0 (2,0; 5,0)	0,263	U
Скорость кровотока, мл/мин	120 (110; 140)	100 (100; 120)	0,0002	U
Начало процедур от момента госпитализации, сут	9,5 (5,0; 27)	11,0 (4,0; 28,0)	0,989	U

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили); χ^2 — критерий хи-квадрат; U — непараметрический критерий Манна–Уитни; n — количество больных; ЛПС-А — адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; РМХ — Полимиксин-В
Notes: data presented with median and interquartile range (25 %th, and 75 th percentiles). χ^2 — chi-square test; ЛПС-А — lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n — number of patients; РМХ — polymyxin; U — nonparametric Mann-Whitney test

дневная летальность составила 11,1% и 28,9% ($p=0,091$, К–М), 60-дневная — 33,3% и 55,3% ($p=0,065$, К–М), 90-дневная — 37,0% и 57,9% ($p=0,069$, К–М), а госпитальная летальность — 44,4% и 57,9%, 57,9% соответственно ($p=0,147$, К–М). Только в группе РМХ госпитальная летальность была на 3,4% ниже расчетной по шкале APACHE II — 47,8 (23,5; 53,3)%, а до 60 суток оставалась ниже на 14,5%. В группе ЛПС-А летальность уже на 60-е сутки на 16,4% превышала расчетную, равную 38,9 (23,5; 49,7)%, а госпитальная — на 19%. Сроки лечения выживших больных в стационаре статистически значимо не различались и составили в группе РМХ 90 (63; 116) суток, в группе ЛПС-А — 96 (47; 131) суток ($p=0,937$, U -критерий).

Установлено (табл. 3), что у пациентов с сепсисом отмечается повышение активности эндотоксина до процедур в обеих группах: медиана составила 0,52 (0,39; 0,65) ЕУ в группе РМХ и 0,59 (0,42; 0,72) ЕУ — в группе ЛПС-А. Применение СГЛ способствовало снижению уровня эндотоксина в крови на 23,1% в группе РМХ ($p=0,330$, W -критерий), что практически не наблюдалось в группе ЛПС-А ($p=0,981$, W -критерий).

Исходно в обеих группах уровень ЛСБ, острофазного белка — переносчика эндотоксина с молекулярной массой около 50 кДа, в 5 раз превышал верхнюю гра-

Таблица 2

Исходы лечения у пациентов с сепсисом

Table 2

Treatment outcomes in patients with sepsis

Показатели	Группа PMX (n=27)	Группа ЛПС-А (n=38)	p	Критерии
Расчетная летальность по шкале APACHE II, %	47,8 (23,5; 53,3)	38,9 (23,5; 49,7)	0,634	U
28-дневная летальность, %	3 (11,1%)	11 (28,9%)	0,091	K-M
60-дневная летальность, %	9 (33,3%)	21 (55,3%)	0,065	K-M
90-дневная летальность, %	10 (37,0%)	22 (57,9%)	0,069	K-M
Госпитальная летальность, %	12 (44,4%)	22 (57,9%)	0,147	K-M
Длительность пребывания выживших больных в стационаре, сут	90 (63; 116)	96 (47; 131)	0,937	U

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). ЛПС-А — адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; PMX — Полимиксин-В; U — непараметрический критерий Манна-Уитни; K-M — метод Каплана-Мейера; Notes: data presented with median and interquartile range (25 %th, and 75 th percentiles). K-M — Kaplan-Meier method; ЛПС-А — lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n — number of patients; PMX — polymyxin; U — nonparametric Mann-Whitney test

ницу нормальных значений. После СГЛ он снижался в группе PMX на 21,6% ($p=0,362$, W-критерий), а в группе ЛПС-А — на 22,2% ($p=0,169$, W-критерий).

Уровень ПКТ в крови до процедур был повышен в обеих группах и составил 17,5 (2,4;56,6) нг/мл в группе PMX и 8,4 (3,6; 29,0) нг/мл в группе ЛПС-А. После СГЛ он статистически значимо снижался в 1,75 раза ($p=0,0117$, W-критерий) только в группе ЛПС-А, в отличие от группы PMX, где снижение в 2,4 раза было статистически незначимым ($p=0,509$, W-критерий). ПКТ является полипептидом с молекулярной массой 12793 Да и периодом полужизни 22–35 часов, его содержание в крови значимо повышается через 3 часа после развития системной воспалительной реакции и быстро снижается при уменьшении активности воспалительного процесса [17].

СРБ состоит из 5 мономеров с молекулярной массой 115 кДа, появляется в циркуляции через 4–6 часов от начала воспаления, его значительное количество циркулирует в крови в виде мономеров с молекулярной массой 22–25 кДа [5]. Уровень СРБ статистически значимо снижался на 21% только в группе PMX ($p<0,001$, W-критерий).

В нашем исследовании уровень ПСП в крови был повышен в обеих группах: медиана составила 1879 пг/мл в группе PMX и 2047 пг/мл — в ЛПС-А группе. Применение СГЛ вызвало разнонаправленные изменения ПСП. Если в группе PMX отмечалось его снижение на 20% ($p=0,849$, W-критерий), то в группе ЛПС-А концентрация ПСП повысилась на 190% ($p=0,282$, W-критерий). ПСП — белок, с молекулярной массой 13 кДа, фрагмент мембранного рецептора моноцитов *mCD14*, образуется при фагоцитозе бактерий, его уровень в крови повышается через 1,5 часа от развития сепсиса.

Исходно уровень ИЛ-6, одного из важнейших провоспалительных цитокинов (гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа), был в 4 раза выше в группе PMX по сравнению с группой ЛПС-А, 2900 (1066;

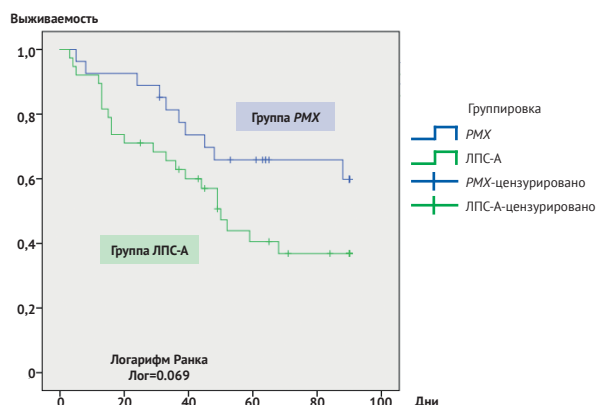


Рис. 1. Функция дожития (90 дней) в зависимости от типа примененного селективного гемосорбента

Примечания: ЛПС-А — адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; PMX — Полимиксин-В Fig. 1. Survivorship function (90 days) depending on the type of selective hemoadsorbent

Notes: ЛПС-А — lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; PMX — polymyxin

Таблица 3

Влияние селективной гемосорбции липосахаридов на показатели системного воспаления у больных сепсисом

Table 3

The effect of selective liposaccharides hemoadsorption on indicators of systemic inflammation in patients with sepsis

Показатели (диапазон нормы)	PMX (n=44)			ЛПС-А (n=56)		
	Исходно	После сорбции	p	Исходно	После сорбции	p
ЕАА, ЕУ (0,1–0,4)	0,52 (0,39; 0,65)	0,40 (0,36; 0,57)	0,330	0,59 (0,42; 0,72)	0,54 (0,40; 0,81)	0,981
ЛСБ, мкг/мл (2,2–11,4)	49,5 (26,8; 60,3)	38,8 (24,1; 55,5)	0,362	50,3 (49,3; 72,3)	39,1 (27,2; 52,8)	0,169
ПКТ, нг/мл (0–1,0)	17,5 (2,4; 56,6)	7,4 (3,6; 47,2)	0,509	8,4 (3,6; 29,0)	4,8 (1,9; 36,3)	0,0117
СРБ, мг/л (0–5)	205 (154; 264)	162 (106; 202)	<0,001	192 (152; 270)	195 (128; 270)	0,432
ПСП, пг/мл (0–337)	1879 (578; 3893)	1504 (509; 3786)	0,849	2047 (981; 3890)	3891 (1765; 4963)	0,282
ИЛ-6, пг/мл (0–10)	2900 (1066; 6000)	861 (300; 2900)	0,505	710 (82; 3954)	186 (50; 3509)	0,347
ИЛ-10, пг/мл (0–20)	62,7 (11,9; 196,9)	39,1 (17,1; 77,3)	0,282	67,7 (17,6; 249,9)	9,5 (6,3; 67,8)	0,221
ИЛ-2R, Е/мл (158–623)	2245 (924; 5722)	2680 (814; 4428)	0,75	2263 (1207; 3794)	1025 (807; 2031)	0,233

Примечания: данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили). Для сравнения показателей исходно и после сорбции внутри групп использовали критерий Вилкоксона, между группами — критерий Манна-Уитни; n — количество процедур в каждой группе; ИЛ — интерлейкин; ЛПС-А — адсорбция липополисахарида с использованием колонок Альтеко; ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок; ПКТ — прокальцитонин; ПСП — пресепсин; СРБ — С-реактивный белок; ЕАА — уровень активности эндотоксина; PMX — Полимиксин-В

Notes: data presented with median and interquartile range (25 %th, and 75 th percentiles). To compare the indicators, initially and after sorption, the Wilcoxon test was used within groups, and the Mann-Whitney test was used between groups. ЕАА — endotoxin activity; СРБ — C-reactive protein; ЛСБ — lipopolysaccharide binding protein; ЛПС-А — lipopolysaccharide adsorption using Alteco cartridges; n — number of patients; PCT — procalcitonin; ПСП — presepsin; U — nonparametric Mann-Whitney test

6000) пг/мл и 710 (82; 3954) пг/мл соответственно ($p=0,102$, U-критерий). После процедур СГЛ отмечалось его снижение в группах PMX и ЛПС-А в 3,4 и 3,8 раза соответственно.

ИЛ-10 — противовоспалительный цитокин с молекулярной массой 17–21 кДа. После СГЛ более выраженное снижение ИЛ-10 было отмечено в группе ЛПС-А, в 7,1 раза ($p=0,221$, W-критерий), чем в группе PMX — в

1,6 раза ($p=0,082$, W -критерий). Концентрация растворимого рецептора для ИЛ-2 состоит из трех различных полипептидных субъединиц: ИЛ-2Ra, ИЛ-2Rb и ИЛ-2Rg, образующих мембраносвязанный белок молекулярной массой 55–65 кДа. Его уровень после процедуры СГЛ увеличивался в группе PMX на 19,4% ($p=0,75$, W -критерий) и в 2,2 раза снижался в группе ЛПС-А ($p=0,233$, W -критерий).

В то же время у 6 пациентов обеих групп после СГЛ концентрации исследованных биомаркеров повысились, при этом клинические признаки интоксикации на фоне продолжающегося септического процесса сохранялись (рис. 2). У всех этих больных септический процесс был обусловлен *St. aureus*.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 10 лет опубликован ряд работ, оценивающих эффективность использования селективной сорбции эндотоксина у пациентов с сепсисом и септическим шоком. В основном эти исследования касались применения гемоперфузии с помощью колонок PMX. Прежде всего, это опубликованное в 2009 г. мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) EUPHAS, в котором PMX применяли у больных с абдоминальным сепсисом [14]. Авторы отметили статистически значимое снижение тяжести органной дисфункции в группе с PMX-гемоперфузией, в основном за счет улучшения показателей гемодинамики и почечной функции, снижение 28-дневной летальности, которая составила 32% в исследуемой группе по сравнению с 53% в контрольной. Исследование было прервано по рекомендации этического комитета. В 2015 г. опубликованы результаты РКИ ABDOMIX [15], которые не показали улучшения выживаемости больных с абдоминальным сепсисом при использовании PMX-гемоперфузии. 28-дневная летальность в группе PMX составила 27,7%, а в контрольной — 19,5%. Авторы не отмечали разницы в снижении тяжести органной дисфункции на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Однако к этому исследованию возникло значительное количество вопросов в связи с проблемами при проведении процедур у 30,2% пациентов (тромбоз контура и другие технические проблемы, гемодинамическая нестабильность). В 2016 г. опубликованы данные регистра PMX EUPHAS 2 [16], в котором представлены результаты проведения процедур PMX-гемоперфузии у 357 пациентов с 2010 по 2014 г. в 57 центрах из Европы и Азии. Источником сепсиса и септического шока наиболее часто служила абдоминальная инфекция (44%), в 17,6% — легочная. 28-дневная летальность составила 45,5%, при этом, если лечение начинали в течение 24 часов после диагностики абдоминального сепсиса, летальность составляла 34,5%, что соответствует результатам исследования EUPHAS. Авторы отметили различную летальность при сравнении центров в Европе и Азии — так, 28-дневная летальность составляла 41,2% и 65,5% соответственно.

Результаты лечения в группе PMX, представленные в нашем исследовании, согласуются с данными европейской подгруппы EUPHAS 2, при сходной тяжести состояния по шкале APACHE II (23,0 и 21,8 балла) госпитальная летальность составила 44,4% и 46,8% соответственно. В 2018 г. были опубликованы результаты РКИ EUPHRATES [17]. В исследование были включены 450 пациентов с септическим шоком и уровнем EAA выше 0,6 у.е. При первичном анализе 28-дневная летальность в основной и контрольной группах

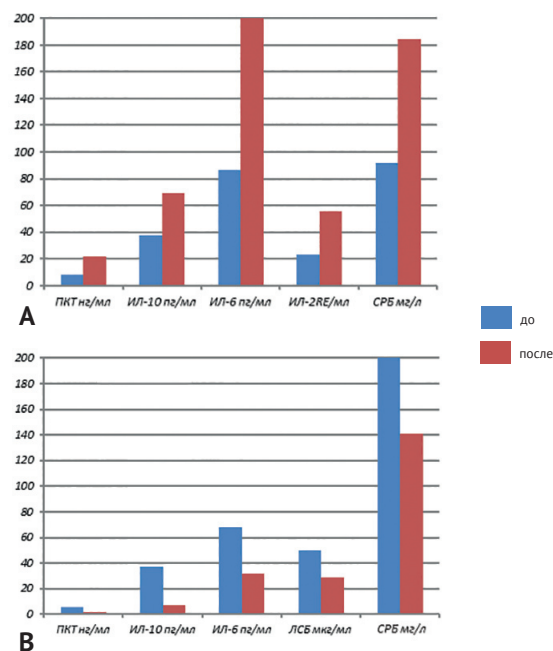


Рис. 2. Динамика маркеров сепсиса в зависимости от этиологии инфекционного процесса. А — грамположительная микрофлора; Б — грамотрицательная микрофлора

Fig. 2. The dynamics of sepsis markers depending on the etiology of infectious process. A — Gram-positive microflora; B — Gram-negative microflora

(37,7% и 34,5% соответственно) не различалась, не было также различий в подгруппе с тяжестью органной дисфункции по MODS более 9 баллов (44,5% и 43,9% соответственно). Только в последующем анализе, исключив пациентов с EAA более 0,89 у.е. [18], авторы выявили статистически значимое различие в 28-дневной летальности — 26,1% и 36,8% соответственно. Необходимо отметить, что в исследовании EUPHRATES, несмотря на высокие показатели EAA, бактериемия выявлялась только у 33% пациентов в группе PMX и у 28,1% — в контрольной группе, грамотрицательные микроорганизмы высеивались в 23,9% и 13,3% случаев соответственно. Не было выявлено статистически значимых отличий в уровне EAA у пациентов обеих групп исходно, через 10 и 24 часа после окончания двух процедур: $0,79 \pm 0,13$ и $0,77 \pm 0,13$ у.е., $0,71 \pm 0,23$ и $0,71 \pm 0,23$ и $0,66 \pm 0,21$ и $0,65 \pm 0,22$ у.е. соответственно. По-видимому, в ряде случаев высокие показатели EAA связаны с бактериальной транслокацией из кишечника.

Значительно меньше работ посвящено исследованию результатам ЛПС-А-гемоперфузии. Так, в работе из Польши [19], в отличие от наших результатов, ее применение приводило к статистически значимому снижению EAA через 24 часа после процедуры — от $0,70$ ($0,66$; $0,77$) до $0,56$ ($0,43$; $0,77$) у.е. В то же время не отмечалось снижения летальности, которая составила 33% в основной, по сравнению с 30% в контрольной группе.

Наши результаты согласуются с опубликованными данными о снижении концентрации в крови острофазных белков, цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , High-mobility group box 1) после СГЛ у пациентов с сепсисом, септическим шоком после хирургических вмешательств и трансплантации почки [20–24]. Однако в опубликованном в 2017 г. исследовании [25] снижение уровня в крови цитокинов (ФНО- α ,

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 RA) после процедуры РМХ-гемоперфузии сопровождалось таким же снижением содержания данных цитокинов и в контрольной группе, за исключением ИЛ-17A. Так, например, уровень ИЛ-6 исходно в основной и контрольной группах статистически значимо не различался (2199 и 2035 пг/мл), снижаясь после проведения двух сеансов РМХ до 339 пг/мл и 197 пг/мл, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные подтверждают возможность применения селективной гемосорбции липополисахаридов у пациентов с грамотрицательным сепсисом или септическим шоком для элиминации липополисахаридов, снижение уровня в крови цитокинов происходит как за счет связывания эндотоксина, запускающего воспалительный каскад, так и за счет их сорбции на гемосорбенте. В большей степени это относится к процедурам селективной гемосорбции липополисахаридов с использованием колонок, содержащих Полимиксин-B. В то же время, используя колонки Альтеко, после процедуры мы выявили увеличение уровня в крови С-реактивного белка и пресепсина, что может быть связано с их меньшей сорбционной емкостью. Применение Полимиксина-B сопровождается улучшением выживаемости пациентов по сравнению с группой адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко. Однако наше исследование лимитировано ретроспективным характером и небольшим числом наблюдений уровня активности эндотоксина, концентраций цитокинов и ряда маркеров системного воспаления, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014. *JAMA*. 2017;318(13):1241–1249. PMID: 28903154 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13836>
2. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018;44(3):337–344. PMID: 29450593 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5043-2>
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):88–92. PMID: 25214990
5. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med*. 2012;26:457–482. PMID: 22428780 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
6. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия – эндотоксиновая агрессия – SIRS-полиорганная недостаточность как звенья одной цепи. *Бюллетень ВНИИ СО РАМН*. 2005;(1):15–18.
7. Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(4):1–18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
8. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study. *J Infect Dis*. 2004;190(3):527–534. PMID: 15243928 <https://doi.org/10.1086/422254>
9. Reade MC, Huang DT, Bell D, Coats TJ, Cross AM, Moran JL, et al. Variability in management of early severe sepsis. *Emerg. Med. J*. 2010;27(2):110–115. PMID: 20156862 <https://doi.org/10.1136/emj.2008.070912>
10. Solomkin JS, Bauman MR, Neeson RD, Simmons RL. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection. *Ann Surg*. 1981;194(1):9–17. PMID: 7247540 <https://doi.org/10.1097/0000658-198107000-00003>
11. Triantafilou M, Triantafilou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol*. 2002;23(6):301–304. PMID: 12072369

ВЫВОДЫ

1. При использовании Полимиксина-B отмечается лучшая выживаемость по сравнению с группой адсорбции липополисахарида с использованием колонок Альтеко: 28-дневная летальность составила 11,1% и 28,9%, 60-дневная — 33,3% и 55,3%, а госпитальная летальность — 44,4% и 57,9% соответственно. Различия не были статистически значимыми.

2. Применение селективной гемосорбции липополисахаридов в составе комплексного лечения сепсиса по данным лабораторных исследований сопровождается снижением активности системного воспалительного ответа. В результате процедур гемоперфузии с использованием Полимиксина-B в крови статистически значимо снижался уровень С-реактивного белка — на 21%, отмечалось статистически незначимое снижение уровня в ней активности эндотоксина — на 23,1%, липополисахарид-связывающего белка — на 21,6%, прокальцитонина — в 2,4 раза, пресепсина — на 20%, а также уровня интерлейкина-6 — в 3,4 раза и интерлейкина-10 — в 1,6 раза. Использование адсорбции липополисахарида с помощью колонок Альтеко вело к статистически значимому снижению уровня прокальцитонина в крови в 1,8 раза, статистически незначимо снижались: уровень активности эндотоксина — на 9,3%, липополисахарид-связывающего белка — на 28,6%, интерлейкина-6 — в 3,8 раза, интерлейкина-10 — в 7,1 раза, а также растворимого рецептора к интерлейкину-2 — в 2,2 раза.

12. Cruz DN, Perazella MA, Dellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2007;11(2):R 47 PMID: 17448226 <https://doi.org/10.1186/cc5780>
13. Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, Taniuchi H, Matsushita M, Kiuchi S, et al. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial*. 2004;8(4):293–298. PMID: 15274680 <https://doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>
14. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(23):2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
15. Payen DM, Guillhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
16. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):77. PMID: 27502196 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>
17. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2205–2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
19. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(6):475–483. PMID: 26093653 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>
20. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fibers column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(6):405–412. PMID: 20473253

21. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1272–1276. PMID: 9885879
22. Крстич М., Зул'карнаев А.Б. Селективная адсорбция эндотоксина в лечении гнойно-септических осложнений у пациентов с урологическими заболеваниями после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014;16(1):21–28.
23. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm (Lond).* 2013;10(1):8. PMID: 23510603 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-8>
24. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J Crit Care.* 2011;26(6):546–549. PMID: 21273029 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>
25. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017;47(1):93–99. PMID: 27984535 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000725>

REFERENCES

1. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009–2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241–1249. PMID: 28903154 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13836>
2. Vincent JL, Lefrant JY, Kottis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018;44(3):337–344. PMID: 29450593 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5043-2>
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. PMID: 26903538 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med.* 2011;2(2):88–92. PMID: 25214990
5. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. *J Vet Intern Med.* 2012;26:457–482. PMID: 22428780 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x>
6. Yakovlev MYu. Kishcheynyy lipopolisakharid: sistemnaya endotoksiniya – endotoksinovaya agressiya – SIRS-poliorgannaya nedostatochnost' kak zven'ya odnogo tsepi. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk i Administratsii Volgogradskoy Oblasti.* 2005;(1):15–18. (In Russ.).
7. Triantafyllou M, Triantafyllou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(4):1–18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
8. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Endotoxemia in Critical Illness: Results of the MEDIC Study. *J Infect Dis.* 2004;190(3):527–534. PMID: 15243928 <https://doi.org/10.1086/422254>
9. Reade MC, Huang DT, Bell D, Coats TJ, Cross AM, Moran JL, et al. Variability in management of early severe sepsis. *Emerg Med J.* 2010;27(2):110–115. PMID: 20156862 <https://doi.org/10.1136/emj.2008.070912>
10. Solomkin JS, Bauman MR, Neeson RD, Simmons RL. Neutrophils dysfunction during the course of intra-abdominal infection. *Ann Surg.* 1981;194(1):9–17. PMID: 7247540 <https://doi.org/10.1097/0000658-198107000-00003>
11. Triantafyllou M, Triantafyllou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends Immunol.* 2002;23(6):301–304. PMID: 12072369
12. Cruz DN, Perazella MA, Dellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2007;11(2):R 47 PMID: 17448226 <https://doi.org/10.1186/cc5780>
13. Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, Taniuchi H, Matsushita M, Kiuchi S, et al. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial.* 2004;8(4):293–298. PMID: 15274680 <https://doi.org/10.1111/j.1526-0968.2004.00167.x>
14. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(23):2445–2452. PMID: 19531784 <https://doi.org/10.1001/jama.2009.856>
15. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):975–984. PMID: 25862039 <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
16. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, Monti G, Ranieri VM, Ronco C, et al. EUPHAS 2 Collaborative Group. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):77. PMID: 27502196 <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0178-9>
17. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455–1463. PMID: 30304428 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2205–2212. PMID: 30470853 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
19. Adamik B, Zielinski S, Smiechowicz J, Kübler A. Endotoxin Elimination in Patients with Septic Shock: An Observation Study. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(6):475–483. PMID: 26093653 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0348-8>
20. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fibers column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):405–412. PMID: 20473253
21. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H. Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1272–1276. PMID: 9885879
22. Krstic M., Zul'karnaev A.B. Endotoxin Adsorption in Treatment of Selective Septic Complications in Patients with Urological Diseases after Renal Transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014;16(1):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-1-21-28>
23. Yaroustovsky M, Plyushch M, Popov D, Samsonova N, Abramyan M, Popok Z, et al. Prognostic value of endotoxin activity assay in patients with severe sepsis after cardiac surgery. *J Inflamm (Lond).* 2013;10(1):8. PMID: 23510603 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-10-8>
24. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi S. Suppression of high-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end-product axis by polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion in septic shock patients. *J Crit Care.* 2011;26(6):546–549. PMID: 21273029 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.010>
25. Coudroy R, Payen D, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Modulation by Polymyxin-B Hemoperfusion of Inflammatory Response Related to Severe Peritonitis. *Shock.* 2017;47(1):93–99. PMID: 27984535 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000725>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Булава Галина Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/000-002-1244-2135>, gbulava@mail.ru;

20%: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования биомаркеров до и после селективной гемосорбции липополисахарида, анализ литературы для обоснования актуальности работы и обсуждения ее результатов, написание рабочего варианта статьи

Рей Сергей Игоревич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, reysi@sklif.mos.ru;

20%: разработка дизайна исследования, анализ литературы для обоснования актуальности и обсуждения. Отбор пациентов для проведения селективной гемосорбции липополисахарида и выполнение процедур, анализ результатов, статистическая обработка данных, участие в написании

Бердников Геннадий Анатольевич	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3726-3256 , polina1905@yandex.ru ; 10%: проведение процедур селективной гемосорбции липополисахарида, участие в редактировании рукописи
Никитина Ольга Владимировна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , o.v.nikitina@mail.ru ; 10%: отбор и лечение пациентов с сепсисом, осложнившимся перитонит, медиастинит, участие в анализе результатов исследования
Шабанов Аслан Курбанович	доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей реанимации, зам. главного врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682 , aslan_s@mail.ru ; 10%: отбор и лечение пациентов с сепсисом после тяжелой сочетанной травмы, участие в анализе результатов исследования
Боровкова Наталья Валерьевна	доктор медицинских наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovanv@yandex.ru ; 10%: обеспечение проведения исследования эндотоксина, анализ динамики его содержания в крови и интерпретация результатов работы
Салина Нелли Николаевна	врач лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-8229-238X , nelly9.69@mail.ru ; 10%: обеспечение проведения исследований СРБ, ПКТ и ПСП
Годков Михаил Андреевич	доктор медицинских наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , mgodkov@yandex.ru ; 10%: обеспечение проведения иммунологических исследований, проверка и контроль интеллектуального содержания

Received on 29.08.2019

Accepted on 30.08.2019

Поступила в редакцию 29.08.2019

Принята к печати 30.08.2019

The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis

G.V. Bulava*, S.I. Rey, G.A. Berdnikov, O.V. Nikitina, A.K. Shabanov, N.V. Borovkova, N.N. Salina, M.A. Godkov

Laboratory of Clinical Immunology

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Galina V. Bulava, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Email: gbulava@mail.ru

BACKGROUND Sepsis and septic shock are formidable and complications in surgery with mortality 20–50%. In the pathogenesis of sepsis, a significant role belongs to bacterial endotoxin (LPS – liposaccharide).

AIM OF STUDY Assessment of the efficacy of selective lipopolysaccharides hemosorption (SLH) in treatment of sepsis.

MATERIAL AND METHODS We examined 65 patients with developed sepsis or suspected presence of gram-negative infection. Patients were retrospectively divided into two groups. In Group 1, 27 patients received Polymyxin B hemoperfusion using Toraymyxin cartridges. In Group 2 (38 patients), adsorber Alteco (LPS-A) was used.

RESULTS It was established that 28-day mortality was 11.1% in Polymyxin group and 28.9% in LPS group A, $p = 0.091$, 60-day mortality was 33.3 and 55.3%, respectively ($p=0.065$).

The use of SLH contributed to a decrease in the activity of endotoxin (EAA) from 0.52 (0.39; 0.65) to 0.40 (0.36; 0.57) EU ($p=0.330$) in Polymyxin group and from 0.59 (0.42; 0.72) to 0.54 (0.40; 0.81) EU ($p = 0.981$) in the LPS-A group. At the same time, the level of procalcitonin (PCT) in the blood statistically significantly decreased from 8.4 (3.6; 29.0) to 4.8 (1.9; 36.3) ng/ml ($p=0.0117$) only in the LPS-A group. The level of C-reactive protein (CRP) in the blood statistically significantly decreased only in the Polymyxin group, from 205 (154; 264) to 162 (106; 202) mg/L ($p<0.001$). After SPH procedures, there was a tendency to a decrease in the level of blood cytokines in both groups.

CONCLUSION 1. The trend of better survival among patients was noted during hemoperfusion when using Polymyxin B in comparison with the results of adsorption of lipopolysaccharide with Alteco cartridges: so, 28-day mortality was 11.1 and 28.9%, respectively (statistically not significant).

2. As a result, the procedure of selective lipopolysaccharides hemosorption on hemosorbents with Polymyxin B in blood significantly decreased level of C-reactive protein (21%), there was statistically insignificant decrease in the level of endotoxin activity (23.1%), lipopolysaccharide binding protein (21.6%), procalcitonin (2.4 times), presepsin (20%), as well as the level of interleukin-6 (3.4 times) and interleukin-10 (1.6 times). Adsorption of lipopolysaccharide with Alteco cartridges leads to a statistically significant reduction of procalcitonin in blood (1.8 times), and statistically insignificant decrease of: endotoxin activity (9.3%), lipopolysaccharide binding protein (28.6%), interleukin-6 (3.8 times), interleukin-10 (7.1 times) and soluble receptor to interleukin-2 (2.2 times).

Keywords: sepsis, septic shock, endotoxin lipopolysaccharide selective hemosorption, Polymyxin B hemoperfusion, LPS adsorber Alteco, extracorporeal hemocorrection

For citation Bulava GV, Rey SI, Berdnikov GA, Nikitina OV, Shabanov AK, Borovkova NV, Salina NN, Godkov MA. The Use of Selective Hemosorption of Lipopolysaccharides in the Complex Treatment of Sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):201–209. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-201-209> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Galina V. Bulava	Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/000-002-1244-2135 ; gbulava@mail.ru 20%, study design, analysis and interpretation of biomarker research results before and after selective hemosorption of lipopolysaccharide, literature analysis to justify relevance and discussion, writing a draft article
Sergey I. Rey	Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-7802-2283 , reysi@sklif.mos.ru; 20%, study design, literature analysis to justify relevance and discussion, selection of patients for selective hemosorption of lipopolysaccharide and the implementation of procedures, analysis of results, statistical data processing, writing a draft article
Gennady A. Berdnikov	Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3726-3256 , polina1905@yandex.ru; 10%, conducting selective hemosorption lipopolysaccharide procedures
Olga V. Nikitina	Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , o.v.nikitina@mail.ru; 10%, selection and treatment of patients with sepsis complicating peritonitis, mediastinitis, participation in the analysis of treatment outcomes and outcomes
Aslan K. Shabanov	Dr. Med. Sci., Senior Researcher at the Department of General Resuscitation, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682 , aslan_s@mail.ru; 10%, selection and treatment of patients with sepsis after severe concomitant injury, participation in the analysis of treatment outcomes and outcomes
Natalia V. Borovkova	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Laboratory Cell Transplantation and Immunotyping Biotechnology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovanv@yandex.ru; 10%, endotoxin research support, analysis of the dynamics of its content in the blood and interpretation of results
Nelly N. Salina	Clinical Immunology Laboratory Physician, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8229-2384 , nelly9.69@mail.ru; 10%, support for CRP research, procalcitonin and presepsin
Mikhail A. Godkov	Dr. Med. Sci., Head of the Research Department of the Laboratory Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , mgodkov@yandex.ru; 10%, immunological studies support, verification and control of intellectual content

Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острыми отравлениями гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором

А.Г. Синенченко*, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов

Отдел неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А

* Контактная информация: Синенченко Андрей Георгиевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Email: andreysin2013@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

У 21 больного мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет изучены метаболические нарушения при постинтоксикационном делириозном синдроме, обусловленном отравлением гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором гамма-бутиролактоном. У обследуемой группы пациентов гипергаммониемия была выявлена в 71,4%, а метаболический лактатацидоз — в 76,2% случаев. Установлена прямая корреляционная связь между выраженностью метаболических нарушений и делириозного синдрома по шкале *DRS-R-98*.

Установлено статистически значимое повышение уровня в капиллярной крови лактата на 3-и сутки психотического периода (4,9 ммоль/л) и аммиака — на 5-е сутки (187,0 мкмоль/л). Наибольшая выраженность метаболических нарушений выявлена у больных в возрасте старше 27 лет, систематически употребляющих изучаемые вещества с наркотическим действием в течение 7 месяцев и более и сочетающих их прием с другими психоактивными веществами.

Ключевые слова:

метаболические нарушения, острые отравления, гамма-гидроксимасляная кислота, гамма-бутиролактон, гипергаммониемия, метаболический лактатацидоз

Для цитирования

Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В. Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острыми отравлениями гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(2):210–214. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-210-214>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ГБЛ — гамма-бутиролактон

ГОМК — гамма-гидроксимасляная кислота

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАВ — психоактивные вещества

ТГК — тетрагидроканнабинол

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что за последнее десятилетие в ряде стран Европы, Австралии и США, в Нидерландах и с 2015 г. в ряде регионов РФ наблюдается рост числа отравлений и психических расстройств вследствие систематического употребления гамма-гидроксимасляной кислоты (ГОМК) и ее прекурсора (гамма-бутиролактон (ГБЛ)) [1, 2]. Гамма-гидроксимасляная кислота и ее прекурсоры являются популярными наркотиками среди лиц молодого возраста по причине вызываемых ими эйфорического, расслабляющего и повышающего сексуальное возбуждение эффектов. Также большое значение имеют их свободная доступность и возможность их приготовления в домашних условиях и отсутствие синдрома отмены после однократных эпизодов употребления [3]. В свою очередь систематическое употребление данных психоактивных веществ (ПАВ) приводит к тяжелым абстинентным проявлениям вплоть до смертельного исхода [4]. По данным зарубежных и отечественных авторов, делириозный синдром среди госпитализированных в токсикологические и наркологические отделения с отравлением ГОМК и ГБЛ диагностируется в 2,8–20% случаев, характеризу-

ется затяжным течением (до 9 дней) и выраженными сомато-неврологическими и психическими нарушениями, не поддающимися коррекции высокими дозами бензодиазепинов [5, 6]. Известно, что одним из основных патологических процессов, определяющих тяжесть состояния больных с делириозным помрачением сознания при систематическом употреблении психоактивных веществ, является гипоксия, которая ведет к нарушению метаболизма. Однако в доступных литературных источниках отсутствуют сведения о метаболических нарушениях при острых отравлениях ГОМК и ГБЛ, осложненных делириозным синдромом. Остается неизученным вопрос о роли аммиака в патогенезе делириозного синдрома.

Цель исследования — изучить выраженность метаболических нарушений при острых отравлениях ГОМК и ее прекурсором (ГБЛ), осложненных делириозным синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 21 пациент в возрасте от 20 до 40 лет (29,2±4,47) мужского пола с отравлением ГОМК и ее

перкурсором, проходивший лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) центра лечения острых отравлений многопрофильного стационара. Критериями включения в исследование были: наличие постинтоксикационного делириозного синдрома с выраженностью симптомов по шкале *DRS-R-98* (Trzepacz et al., 1988) 18 баллов и более, наличие ГОМК в биологических средах по данным газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием *GCMS-QP2010 SE* (Shimadzu, Япония) и тяжесть состояния по шкале *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (*APACHE II*) (Knaus W.A., 1985) не более 7 баллов. Диагноз делириозного синдрома устанавливали в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Критериями исключения были отравления другими ПАВ, угнетение сознания и тяжесть состояния по шкале *APACHE II* более 7 баллов.

Контрольные осмотры пациентов осуществлялись с 1-го дня лечения, далее на 3-и, 5-е, 7-е, 9-е и 11-е сутки.

Лабораторная диагностика включала оценку нарушений метаболизма и накопления в крови лактата как показателя выраженности тканевой гипоксии и аммиака как маркера эндотоксемии. Материалом для исследования служила капиллярная кровь. Измерение уровня аммиака в крови проводилось с помощью портативного прибора *PocketChem BA PA-4140* (Arkray, Япония). Работа прибора основана на микродиффузии. Метод измерения изменения окраски тест-полоски — фотометрический. В анализаторе выполнялась автоматическая калибровка. Содержание лактата определяли методом отражательной фотометрии с использованием тест-полосок (*BM-lactat*) и портативного биохимического анализатора *Accutrend Plus* (Roche Diagnostics, Германия).

Для оценки выраженности и тяжести делириозного синдрома использовали психометрическую шкалу *DRS-R-98*. Абстинентные симптомы оценивали с использованием шкалы *CIWA-Ar* (Sullivan J.T., 1989). Оценку степени выраженности печеночной недостаточности проводили в соответствии с классификацией Л.Б. Канцилева (1984).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе *Statistic for Windows* (версия 10). Выполняли расчет статистики ($M \pm SD$, min , max , Me [Q25; Q75]). Для изучения динамики изменений параметров внутри групп (сравнение медианных значений параметров в различные моменты времени в пределах одной группы) использовали непараметрический метод — критерий Уилкоксона, для проведения межгрупповых сравнений медианных значений параметров использовали непараметрический критерий — U -критерий Манна-Уитни. Различия между изучаемыми признаками считали достоверными, если p составлял 95% и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ социодемографических характеристик больных показал преобладание в группе пациентов с делирием ($n=21$) лиц в возрасте от 27 до 31 года, на долю которых приходилось 76,1% ($n=16$) от общего числа больных (табл. 1).

В ходе сбора анамнеза установлено, что пациенты употребляли ГБЛ чаще с целью достижения эйфорического эффекта и сексуального возбуждения в суточ-

Таблица 1

Социодемографические характеристики больных с делирием на фоне систематического употребления ГОМК и ее прекурсора

Table 1

Sociodemographic characteristics of patients with delirium on the background of the systematic use of GHB and its precursor

№ п/п	Параметры	Показатели ($n=21$)
1	Возраст (год) Me (Q25; Q75)	29,0 (27; 31)
2	Длительность употребления ГОМК (мес.) Me (Q25; Q75)	7,0 (4; 8)
3	Суточная доза ГОМК (мл) Me (Q25; Q75)	60,0 (40; 80)
4	Сопутствующие расстройства, связанные с употреблением ПАВ, абс. (%):	
	Эпизодическое употребление алкоголя	3 (18,8%)
	Эпизодическое употребление амфетаминов	9 (56,2%)
	Эпизодическое употребление ТГК	4 (25,0%)
	Сочетанная зависимость от нескольких ПАВ	7 (43,7%)
	Всего	16 (76,1%)
5	Состояние отмены с делирием в анамнезе, абс. (%)	2 (9,5%)
6	Лечение в центрах наркологии и токсикологии с отравлением ГОМК, абс. (%)	7 (33,3%)

Примечания: ГОМК — гамма-гидроксимасляная кислота; ПАВ — психоактивные вещества; ТГК — тетрагидроканнабинол

Notes: GOMK — gamma-hydroxybutyric acid; ПАВ — psychoactive drugs; ТГК — tetrahydrocannabinol

ной дозировке от 40 до 80 мл, в среднем $61,4 \pm 16,1$ мл. Длительность употребления в 75% случаев составила 7 месяцев, в среднем $6,47 \pm 2,1$ месяца. У большей части пациентов (16, или 76,1%) диагностирована сопутствующая зависимость от употребления других ПАВ: этанола — у 3 (18,8%); амфетаминов — у 9 (56,2%); тетрагидроканнабинола — у 4 (25,0%). Зависимость от нескольких ПАВ диагностирована в 7 случаях (43,7%). Большая часть пациентов ранее не проходила лечение в профильных учреждениях. В 2 случаях (9,5%) делириозный эпизод наблюдался в анамнезе.

Все пациенты были доставлены бригадой скорой помощи в ОРИТ токсикологии. Большую часть пациентов доставляли с улицы — 12 (57,1%); меньшую — с места проживания — 9 (42,9%). В момент поступления в стационар у большей части пациентов острая интоксикация проявлялась психомоторной заторможенностью с оглушением сознания — 14 (66,4%). С признаками психомоторного возбуждения на фоне спутанности сознания госпитализированы 7 пациентов (33,3%).

Первая стадия делириозного синдрома диагностирована в период 6–8 часов после редукции токсической стадии отравления в 18 случаях (85,7%), в среднем через $7,1 \pm 1,1$ часа. Основными симптомами были сомато-неврологические нарушения и аффективная неустойчивость. Общая продолжительность данного периода составила в среднем $3,5 \pm 1,1$ часа.

Вторая и третья стадии делириозного помрачения сознания отличались атипичностью клинической картины за счет преобладания в структуре делирия сценородных зрительных обманов восприятия, вербального галлюциноза на фоне постоянного аффекта страха, дезориентировки в пространстве и времени и выраженных соматоневрологических расстройств при отсутствии бреда. Общая продолжительность основных симптомов делириозного синдрома в 75% случаев составила 9 суток, в среднем $7,57 \pm 0,48$ суток.

Таблица 2

Динамика концентрации аммиака в капиллярной крови у больных с делириозным синдромом при острых отравлениях гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором

Table 2

The dynamics of ammonia concentration in the capillary blood of patients with delirium syndrome in acute poisoning with GBH and its precursor

Содержание аммиака, мкмоль/л	N	Me	Q25; Q75	Min	Max	M±SD	p
1-е сутки	21	87,0	65,0; 115,0	12,0	154,0	84,3±42,3	—
3-и сутки	21	126,0	72,0; 175,0	11,0	210,0	119,1±64,0	0,044
5-е сутки	21	175,0	81,0; 187,0	5,0	220,0	134,5±77,4	0,012
7-е сутки	18	99,0	71,0; 141,0	5,0	189,0	99,3±54,6	0,309
9-е сутки	16	41,5	39,5; 44,0	11,0	45,0	38,5±9,1	0,016
11-е сутки	14	11,5	10,0; 15,0	9,0	24,0	13,8±4,3	0,000

Примечание: p — значения, отражающие внутригрупповые различия с показателями 1-го дня исследования

Notes: p — values reflect intragroup differences with indices of the 1 st day of study

Наиболее выраженные признаки делириозного синдрома по шкале DRS-R-98 диагностировали на 3-и и 5-е сутки обследования, с 7-х по 11-е сутки отмечалась постепенная редукция психопатологической симптоматики (рисунок).

У обследуемой группы пациентов гипераммониемия была выявлена в 15 случаях (71,4%), начиная с первых суток обследования (табл. 2). Как видно из представленных в табл. 2 данных, в первые сутки после отравления ГБЛ в капиллярной крови у больных в большем проценте случаев концентрация аммиака составила 115,0 мкмоль/л, что в 2,3 раза превышало референтные значения. Пик концентрации аммиака наблюдался в активной фазе психотического периода — к 3-м суткам показатель вырос до 175,0 мкмоль/л, а к 5-м — до 187,0 мкмоль/л (в 3,5 и 3,7 раза выше нормы). В данный временной период наблюдалась максимально высокая выраженность симптомов делирия по шкале DRS-98-R: на 3-й день — 25,7±0,57, а на 5-й — 26,0±4,02 балла. В последующем, на 7-е и 9-е сутки наблюдения диагностировалось постепенное снижение концентрации аммиака — со 141,0 до 44,0 мкмоль/л и до 15,0 мкмоль/л к 11-м суткам.

Выраженность аммиачной интоксикации коррелировала с тяжестью делириозного синдрома (табл. 3).

Как следует из табл. 3, в период с 3-х по 11-е сутки наблюдалась статистически значимая связь данных нарушений с выраженностью психотической симптоматики. Таким образом, видно, что гипераммониемия служит маркером прогрессивного течения делириозного синдрома. На наш взгляд, это происходит за счет снижения активности ферментных систем, участвующих в процессе образования мочевины в цитруллин-аргинин-орнитинном цикле и прямого влияния аммиака на функции центральной нервной системы, что согласуется с данными других авторов [9].

У пациентов с гипераммониемией не наблюдалось выраженных признаков печеночной недостаточности и статистически значимых изменений активности цитолитических ферментов. Печеночная недостаточность имела только легкую степень выраженности, преимущественно за счет повышения уровня лактата в капиллярной крови, свидетельствующего о метаболическом ацидозе вследствие тканевой гипоксии.

В свою очередь, метаболический лактатацидоз диагностировался в 16 случаях (76,2%) (табл. 4).

Как видно из табл. 4, максимальная концентрация лактата в капиллярной крови наблюдалась на

Таблица 3

Зависимость тяжести делириозного синдрома от концентрации лактата и аммиака в капиллярной крови у пациентов с отравлением гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором

Table 3

The dependence of the delirious severity on the concentration of lactate and ammonia in the capillary blood of patients with poisonings with GBH and its precursor

Показатель		Тяжесть делирия по шкале DRS-98-R					
		Сутки					
		1-е	3-и	5-е	7-е	9-е	11-е
Концентрация лактата	R	0,41	0,40	0,7	0,42	0,53	0,46
	p	0,61	0,05*	0,00*	0,05*	0,04*	0,05*
Концентрация аммиака	R	0,32	0,47	0,61	0,62	0,54	0,48
	p	0,145	0,025*	0,00*	0,00*	0,02*	0,05*

Примечание: R — абсолютное значение коэффициента корреляции; p — уровень статистической значимости; * — статистически значимая корреляционная связь (p<0,05)

Notes: R is the absolute value of the correlation coefficient; p is the level of statistical significance; * — statistically significant correlation (p<0.05)

Балл по шкале DRS-98

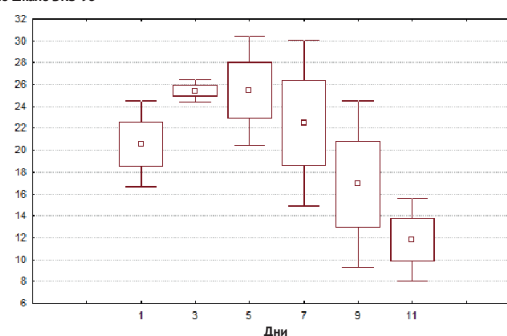


Рисунок. Динамика тяжести делириозного синдрома у больных с отравлением гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором (Me±SD)

Fig. The dynamics of the delirious syndrome severity in patients with GBH and its precursors poisonings (Me±SD)

1-е–3-и сутки делириозного синдрома (3,9 ммоль/л и 4,9 ммоль/л соответственно) на фоне его прогрессирующего течения ($r_1=0,41$, $r_3=0,40$). Постепенное снижение уровня в крови изучаемого показателя происходило в прямой связи с уменьшением выраженности делирия начиная с 5-х суток — с 3,7 до 2,4 ммоль/л на 7-е сутки, до 1,6 ммоль/л на 9-е сутки и с минимальным значением на 11-е сутки исследования (1,2 ммоль/л).

Таблица 4

Динамика концентрации лактата в капиллярной крови у больных с делириозным синдромом при острых отравлениях гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором

Table 4

The dynamics of lactate concentration in the capillary blood of patients with delirium syndrome in acute poisoning with GHB and its precursors

Содержание лактата, ммоль/л	N	Me	Q25; Q75	Min	Max	M±SD	p
1-е сутки	21	3,5	2,4; 3,9	0,4	4,5	3,04±1,27	—
3-и сутки	21	4,2	3,7; 4,9	1,1	5,7	4,28±1,0	0,000
5-е сутки	21	3,4	3,2; 3,7	2,7	4,2	3,44±0,4	0,078
7-е сутки	18	2,1	1,1; 2,4	0,9	3,1	1,90±0,71	0,000
9-е сутки	16	1,4	1,05; 1,6	0,7	1,9	1,34±0,33	0,000
11-е сутки	14	1,1	0,9; 1,2	0,4	1,2	0,95±0,30	0,000

Примечание: p — значения, отражающие внутригрупповые различия с показателями 1-го дня исследования

Notes: p — values reflect intragroup differences with indices of the 1 st day of study

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в процессе исследования данные свидетельствуют о метаболических нарушениях, обуславливающих степень тяжести делириозного синдрома. Доказано прямое влияние гипераммониемии, метаболического лактатацидоза на выраженность клинической симптоматики делирия. Дополнительными факторами, способствующими формированию делириозного синдрома, явились — систематическое употребление гамма-бутиролактона на протяжении 6,47±2,1 месяца и сочетанное употребление гамма-бутиролактона и других психоактивных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neu P. Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series. *Nervenarzt*. 2019;90(5):509–515. PMID: 30362026 <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0636-8>.
2. Сабеев А.В. Госпитализированная заболеваемость населения города Омска в результате острых отравлений химической этиологии за 2001–2013 гг. *Евразийский союз ученых*. 2014;8(6):92–95.
3. Brunt TM, Koeter MW, Hertoghs N, van Noorden MS, van den Brink W. Sociodemographic and substance use characteristics of γ -hydroxybutyrate (GHB) dependent inpatients and associations with dependence severity. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3):316–9. PMID: 23352440 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.023>.
4. Beurmanjer H, Kamal RM, de Jong CAJ, Dijkstra BAG, Schellekens AFA. Baclofen to Prevent Relapse in Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-Dependent Patients: A Multicentre, Open-Label, Non-Randomized, Controlled Trial. *CNS Drugs*. 2018;32(5):437–442. PMID: 29651711 <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0516-6>.
5. Dijkstra BA, Kamal R, van Noorden MS, de Haan H, Loonen AJ, De Jong CA. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: The Dutch GHB monitor project. *Drug Alcohol Depend*. 2017;170:164–173. PMID: 27923198. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.014>.

REFERENCES

1. Neu P. Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series. *Nervenarzt*. 2019;90(5):509–515. PMID: 30362026 <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0636-8>.
2. Sabaev AV. Hospitalized morbidity of the population of the city of Omsk as a result of acute poisonings of chemical etiology for 2001–2013 gg. *Eurasian Union of Scientists*. 2014;8(6):92–95. (In Russ.)
3. Brunt TM, Koeter MW, Hertoghs N, van Noorden MS, van den Brink W. Sociodemographic and substance use characteristics of γ -hydroxybutyrate (GHB) dependent inpatients and associations with dependence severity. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3):316–319. PMID: 23352440 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.023>.
4. Beurmanjer H, Kamal RM, de Jong CAJ, Dijkstra BAG, Schellekens AFA. Baclofen to Prevent Relapse in Gamma-Hydroxybutyrate (GHB)-Dependent Patients: A Multicentre, Open-Label, Non-Randomized, Controlled Trial. *CNS Drugs*. 2018;32(5):437–442. PMID: 29651711 <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0516-6>.
5. Dijkstra BA, Kamal R, van Noorden MS, de Haan H, Loonen AJ, De Jong CA. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: The Dutch GHB monitor project. *Drug Alcohol Depend*. 2017;170:164–173. PMID: 27923198. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.014>.

ВЫВОДЫ

1. Подтверждено влияние гипераммониемии и метаболического лактатацидоза на клиническую выраженность интоксикационного психоза с делириозным помрачением сознания при систематическом употреблении гамма-гидроксимасляной кислоты и ее прекурсора (гамма-бутиролактона).
2. Метаболический лактатацидоз и гипераммониемия являются предикторами прогрессирующего течения постинтоксикационного делириозного синдрома при отравлениях гамма-гидроксимасляной кислотой и ее прекурсором (гамма-бутиролактоном).

6. Софронов А.Г., Лодягин А.Н., Прокопович Г.А. Потребители ГОМК и его прекурсоров: клиническая картина отравлений и синдром отмены. *Экстренная медицина*. 2017;6(3):340–341.
7. Kamal RM, van Iwaarden S, Dijkstra BA, de Jong CA. Decision rules for GHB (γ -hydroxybutyric acid) detoxification: a vignette study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;135:146–51. PMID: 24380737 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.003>.
8. McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. (2004). Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug and Alcohol Depend*. 2004;75(1):3–9. PMID: 29933901 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.01.012>.
9. Алексеев С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение»*. 2018;7(1):19–23.
6. Sofronov AG, Lodyagin AN, Prokopovich GA. Potrebiteli GOMK i ego prekursorov: klinicheskaya kartina otravleniy i sindrom otmeny. *Ekstrennaya Meditsina*. 2017;6(3):340–341. (In Russ.)
7. Kamal RM, van Iwaarden S, Dijkstra BA, de Jong CA. Decision rules for GHB (γ -hydroxybutyric acid) detoxification: a vignette study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;135:146–151. PMID: 24380737 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.12.003>.
8. McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. (2004). Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug and Alcohol Depend*. 2004;75(1):3–9. PMID: 29933901 <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.01.012>.
9. Alekseenko SA, Ageeva EA, Polkovnikova OP. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):19–23. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Синенченко Андрей Георгиевич

кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психо-реабилитации ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;
<https://orcid.org/0000-0003-2815-3108>, andreysin2013@yandex.ru;
 80%: сбор и обработка материала, написание разделов статьи

Лодягин Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», главный внештатный специалист-токсиколог МЗ РФ СЗФО;
<https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>, alodyagin@mail.ru;
 20%: формирование заключения, обработка материала

Батоцыренов Баир Васильевич

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;
<https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>, andreysin2013@yandex.ru;
 20%: написание обзора литературы, оформление литературных источников согласно требований редакции

Received on 30.08.2019

Accepted on 10.09.2019

Поступила в редакцию 30.08.2019

Принята к печати 10.09.2019

Metabolic Disorders in Delirious Syndrome in Patients with Acute Poisoning with Gamma-Hydroxybutyric Acid and its Precursor

A.G. Sinenchenko*, A.N. Lodyagin, B.V. Batotsyrenov

Department of Emergency Psychiatry, Narcology and Psycho-rehabilitation
 I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine
 3A Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242, Russian Federation

* **Contacts:** Andrey G. Sinenchenko, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Emergency Psychiatry, Narcology and Psycho-rehabilitation of I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. Email: andreysin2013@yandex.ru

ABSTRACT In 21 male patients aged 20 to 40 years, metabolic disorders in post-toxic delirious syndrome caused by gamma-hydroxybutyric acid poisoning and its precursors were studied. In the examined group of patients, hyperammonemia was detected in 71.4% of cases, metabolic lactic acidosis was revealed in 76.2%. The direct correlation between the severity of metabolic disorders and delirious syndrome according to DRS-R-98 scale was established. The statistically significant increase in capillary blood levels of lactate on day 3 of psychotic period was 4.9 mmol/L and ammonia on day 5 was 187.0 mmol/L. The greatest severity of metabolic disorders was found in patients over the age of 27 years who systematically use the studied substances with narcotic effects for 7 months or more and combine their intake with other psychoactive substances.

Keywords: metabolic disorders, acute poisoning, gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, hyperammonemia, metabolic lactic acidosis

For citation Sinenchenko AG, Lodyagin AN, Batotsyrenov BV. Metabolic Disorders in Delirious Syndrome in Patients with Acute Poisoning with Gamma-Hydroxybutyric Acid and its Precursor. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):210–214. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-210-214> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Andrey G. Sinenchenko

Cand. Med. Sci., Head of the Department of Emergency Psychiatry, Narcology and Psycho-rehabilitation, I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-2815-3108>, andreysin2013@yandex.ru;
 80%: collection and processing of material, writing sections of the article

Aleksey N. Lodyagin

Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Chief External Expert-toxicologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>, alodyagin@mail.ru;
 20%: formation of a conclusion, material processing

Bair V. Batotsyrenov

Dr. Med. Sci., Chief Scientific Officer of the Clinical Toxicology Department, I.I. Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-4954-8977>, andreysin2013@yandex.ru;
 20%: writing a review of the literature, designing literature references as required by edition

Оказание скорой медицинской помощи пациентам психиатрического профиля

Е.Ю. Тявокина*, И.М. Барсукова

Соматопсихиатрическое отделение

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

* Контактная информация: Тявокина Елена Юрьевна, заведующая соматопсихиатрическим отделением ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Email: amor-patriae@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Вопросы оказания медицинской помощи пациентам с психическими нарушениями представляют исключительную медико-социальную значимость. Целью исследования был анализ современного состояния медицинской помощи пациентам психиатрического профиля в условиях скорой медицинской помощи (СМП). Использованы нормативный правовой, статистический и аналитический методы. Рассмотрены пробелы нормативного правового обеспечения деятельности бригад при оказании СМП пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения. В целях совершенствования законодательства в сфере СМП предложено внести изменения в Порядок оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, утвержденный приказом Минздрава России от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

Ключевые слова:

скорая медицинская помощь, скорая психиатрическая помощь, медицинское право

Ссылка для цитирования

Тявокина Е.Ю., Барсукова И.М. Оказание скорой медицинской помощи пациентам психиатрического профиля. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):215–220. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-215-220>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

Вопросы оказания медицинской помощи пациентам с психическими нарушениями представляют исключительную медико-социальную значимость. Особое значение они приобретают в условиях скорой медицинской помощи (СМП), когда регламентированные критерии оперативности, дефицит времени и ограниченность лечебно-диагностических возможностей определяют особые требования к организации процесса.

Целью исследования был анализ современного состояния медицинской помощи пациентам психиатрического профиля в условиях СМП. Использованы нормативный правовой, статистический и аналитический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно приказу Минздрава России от 20 июня 2013 г. № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» [1] (Порядок СМП) скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь оказывается при заболеваниях, несчастных случаях, травмах, отравлениях и других состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства. Выездные бригады СМП направляются на вызов с учетом профиля выездной бригады и формы оказания медицинской помощи (экстренной, неотложной). Поводами для вызова СМП в экстренной форме являются внезапные острые заболевания, состояния, обострения хронических заболеваний, представляющие угрозу жизни пациента, в том числе *психические расстройства, сопровождающиеся действиями пациен-*

та, представляющими непосредственную опасность для него или других лиц. Поводами для вызова СМП в неотложной форме являются внезапные острые заболевания, состояния, обострения хронических заболеваний, требующие срочного медицинского вмешательства, без явных признаков угрозы жизни.

Специализированная психиатрическая выездная бригада СМП включает врача-психиатра, фельдшера СМП, санитаря и водителя либо врача-психиатра, медицинскую сестру (медицинского брата), санитаря и водителя. Для организации деятельности специализированной психиатрической выездной бригады СМП используется автомобиль СМП класса «В». Рекомендуемые штатные нормативы станции СМП, отделения СМП включают должности, характерные исключительно для данного типа бригад — врача-психиатра и санитаря (6,0 ставки для обеспечения круглосуточной работы специализированной психиатрической выездной бригады СМП). Стандарт оснащения станции СМП, отделения СМП предусматривает и особенности оснащения автомобиля СМП класса «В» для специализированной психиатрической выездной бригады СМП, включающий комплект средств для применения мер физического стеснения.

Создание отделений СМП в стационарных условиях многопрофильных стационаров СМП является сегодня неизбежным этапом развития системы СМП, обеспечивающих преемственность в оказании медицинской помощи, единство технологии ее организации и повышение эффективности работы стационаров. При этом даже непрофильные по психиатрии медицинские организации ориентированы на возможный прием

больных с психическими нарушениями. В структуре такого отделения рекомендуется предусмотреть палаты для временного размещения пациентов с неадекватным поведением (в состоянии психомоторного возбуждения), процедурный кабинет для пациентов с неадекватным поведением (в состоянии психомоторного возбуждения), а также пост медицинской сестры палаты для пациентов с неадекватным поведением (в состоянии психомоторного возбуждения). Однако не прописаны какие-либо особенности их оснащения. Причем в рекомендуемых штатных нормативах стационарного отделения СМП нет специфических должностей персонала для оказания помощи именно этой категории больных, и главный специалист здесь — врач СМП, обеспечивающий лечебно-диагностический процесс (5,25 ставки на 20 пациентов в сутки (для обеспечения круглосуточной работы); 2,25 ставки на 25 пациентов в сутки (для обеспечения круглосуточной работы коек СМП динамического наблюдения и краткосрочного пребывания)).

В то же время правила организации деятельности врача СМП (и станции, и отделения, и стационарного отделения СМП) предусматривают организацию консультаций, консилиумов врачей, в том числе дистанционных консилиумов врачей, при необходимости с привлечением врачей-специалистов из других медицинских организаций.

Для оценки объемов оказания психиатрической помощи специализированными психиатрическими бригадами СМП мы провели анализ данных федеральной статистической отчетности (форма № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная приказом Росстата от 25.12.2014 № 723) за 2010–2018 гг. по всем субъектам Российской Федерации — РФ (таблица).

При снижении общего количества бригад СМП в стране (2010–2018) на 0,8% (90 ед.; $r_{\text{год/показатель}} = -0,3$; с 11 269 в 2010 г. до 11 179 в 2018 г.) (r — коэффициент корреляции Пирсона) число специализированных психиатрических бригад СМП уменьшилось на 13,9% (96 ед.; $r_{\text{год/показатель}} = -0,6$; с 691 в 2010 г. до 787 в 2018 г.), что коррелирует между собой: $r_{1/2} = 0,8$ (связь сильная, прямая).

При этом число лиц, которым оказана СМП (2010–2018) в целом по стране снизилось на 7,4% (3,5 млн; $r_{\text{год/показатель}} = -1,0$; с 47,5 млн в 2010 г. до 43,9 млн в 2018 г.), а специализированными психиатрическими бригадами СМП — на 21,2% (на 106,6 тыс., $r_{\text{год/показатель}} = -0,9$; с 503,5 тыс. в 2010 г. до 396,8 тыс. в 2018 г.), что коррелирует с коэффициентом $r_{1/2} = 0,9$ (связь сильная, прямая).

Следует отметить, что специализированные психиатрические бригады СМП отсутствуют на значительной части территории страны, и зачастую скорую помощь пациентам с нарушениями поведения оказывают общепрофильные (врачебные, фельдшерские) бригады или бригады анестезиологии-реанимации. 787 бригад (шестичасовых смен, 2018 г.) соответствуют 196,75 бригадам в суточном расчете (или около 2,3 бригады на субъект РФ), что недостаточно, и распределены они крайне неравномерно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные данные позволяют детально рассмотреть ряд пробелов нормативно-правового обеспечения при оказании СМП пациентам психиатрического профиля.

В действующей редакции Порядка СМП [1] поводом для вызова СМП в экстренной форме являются «психические расстройства, сопровождающиеся действиями пациента, представляющими непосредственную опасность для него или других лиц». Вместе с тем существует ряд психических расстройств, имеющих разную этиологию, по своей тяжести и остроте требующих оказания медицинской помощи в экстренной форме, которые клинически проявляются именно бездействием, обездвиженностью, мутизмом, выраженными нарушениями воли и мышления, и, как следствие, беспомощностью пациента.

Следует особенно подчеркнуть, что скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь при психических расстройствах и расстройствах поведения оказывается медицинскими работниками выездных бригад СМП. Об этом свидетельствуют как Порядок СМП [1], так и приказ Минздрава России от 13.09.2018 № 620н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 № 566н» [2], а также Профессиональный стандарт врача СМП (Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 № 133н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач скорой медицинской помощи» [3]).

К вопросу о правомерности действий медицинских работников выездных бригад СМП, оказывающих СМП при психических расстройствах и расстройствах поведения:

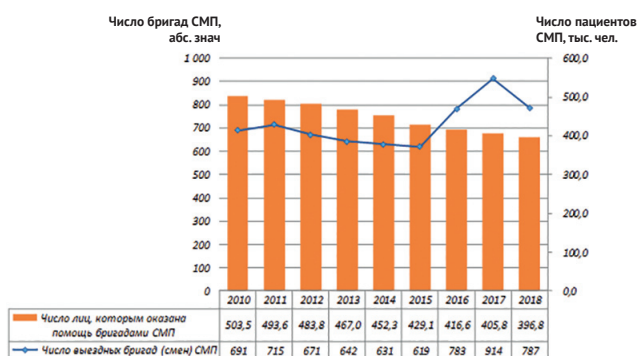
Статья 18 главы 4 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [4] дублирует статью 41 Конституции РФ, называя одним из элементов процесса охраны здоровья доступную и качественную медицинскую помощь. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части 2 статьи 11 главы 2 [4] указывает на недопустимость отказа в оказании медицинской помощи: «Медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно».

Таблица

Объемы оказания скорой медицинской помощи специализированными психиатрическими бригадами скорой медицинской помощи в Российской Федерации, 2010–2018 гг.

Table

Emergency medical care delivered by specialized psychiatric emergency medical teams in the Russian Federation, 2010–2018



Примечание: СМП — скорая медицинская помощь

тельно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается». При этом законом, по основаниям и в порядке, предусмотренными частями 9, 10 статьи 20 главы 4, установлены случаи, когда *решение о медицинском освидетельствовании* принимается без согласия гражданина или его законного представителя. По основаниям части 4 статьи 23 Закона РФ от 02.07.1992 № 3185-1 [5] «психиатрическое освидетельствование лица может быть проведено без его согласия или без согласия его законного представителя в случаях, когда по имеющимся данным обследуемый совершает действия, дающие основания предполагать наличие у него тяжелого психического расстройства, которое обуславливает:

а) его непосредственную опасность для себя или окружающих, или

б) его беспомощность, то есть неспособность самостоятельно удовлетворять основные жизненные потребности, или

в) существенный вред его здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи».

Медицинский работник выездной бригады СМП, оказывающий СМП пациенту с расстройствами психики и поведения, должен учитывать возможные последствия неисполнения или нарушения нормативных правовых актов РФ.

С одной стороны, назначение мер физического стеснения и изоляции является исключительной компетенцией врача-психиатра и регламентируется Законом РФ от 02.07.1992 № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» [5]. С другой стороны, ответственность за незаконное лишение свободы предусмотрена статьей 127 Уголовного кодекса РФ от 13.06.1996 № 63-ФЗ [6], где «незаконное лишение свободы выражается в ограничении человека свободы передвижения в пространстве и времени, удержании его в определенном месте путем запираания, связывания...». При этом не происходит перемещения человека в другое место, а длительность незаконного лишения свободы не имеет значения.

Следовательно, многократно встречающиеся в перечне трудовых действий и необходимых умений профессионального стандарта врача скорой помощи «назначение методов немедикаментозной терапии», «применение по показаниям и организация выполнения мер физического ограничения движения пациента» не имеют законных оснований, а при отсутствии согласия пациента могут быть признаны противоправными действиями в адрес пациента.

Отказ в оказании экстренной медицинской помощи является преступлением, ответственность за которое предусмотрена Уголовным кодексом РФ от 13.06.1996 № 63-ФЗ [6]. При этом объективная сторона преступления характеризуется бездействием в виде неоказания помощи больному без уважительных причин, независимо от вида заболевания и фазы его течения (это может быть неявка к больному по вызову, отказ принять больного в медицинской организации и пр.); субъект преступления — лицо, обязанное оказывать медицинскую помощь в соответствии с законом или со специальным правилом (в частности, медицинский работник); при этом виновный осознает, что не оказывает помощь больному, и желает уклониться от выполнения своих обязанностей, хотя имел возможность оказать такую помощь.

В этой связи ресурс *специализированной психиатрической бригады* СМП зачастую — единственная возможность оказания скорой специализированной психиатрической помощи пациенту с психическими и поведенческими расстройствами. Закон РФ от 02.07.1992 № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» [5] гарантирует оказание скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, определяя ее обязательной частью *психиатрическое освидетельствование* (согласно ст. 65 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 06.03.2019) [4]: «Медицинское освидетельствование лица представляет собой совокупность методов медицинского осмотра и медицинских исследований, направленных на подтверждение такого состояния здоровья человека, которое влечет за собой наступление юридически значимых последствий»). В соответствии с частью 1 статьи 23 Закона РФ от 02.07.1992 № 3185-1 [5], психиатрическое освидетельствование проводится для определения: страдает ли обследуемый психическим расстройством, нуждается ли он в психиатрической помощи, а также для решения вопроса о виде такой помощи. При этом психиатрическим освидетельствованием является каждый осмотр пациента врачом-психиатром, поскольку при этом всякий раз решается вопрос о наличии или отсутствии психического расстройства, его характере и нуждаемости в том или ином виде психиатрической помощи. Организация, оказывающая скорую специализированную психиатрическую помощь в выездной форме, должна иметь лицензию на выполнение работ и услуг, составляющих медицинскую деятельность по психиатрическому освидетельствованию.

В реальной жизни актуальным остается вопрос доставки пациента с расстройствами психики и поведения в медицинскую организацию, где можно провести освидетельствование, а при необходимости — и оказать надлежащую медицинскую помощь. В связи с этим *случаи оказания СМП пациенту с психическими и поведенческими расстройствами без его согласия, применение к нему мер физического стеснения медицинскими сотрудниками выездных бригад должны сопровождаться соблюдением правового алгоритма:*

1) на адрес осуществляется вызов специализированной психиатрической бригады;

2) при невозможности вызова специализированной психиатрической бригады осуществляется дистанционный консилиум с участием врача-психиатра.

Часть 3 статьи 48 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ [4] дает определение консилиума врачей как «совещание нескольких врачей одной или нескольких специальностей, необходимое для установления состояния здоровья пациента, диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности направления в специализированные отделения медицинской организации или другую медицинскую организацию и для решения иных вопросов в случаях, предусмотренных настоящим Федеральным законом»; в части 4 этой же статьи сказано: «Консилиум врачей созывается по инициативе лечащего врача в медицинской организации либо вне медицинской организации (включая дистанционный консилиум врачей). Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента». В протоколе консилиума врачей

указываются фамилии врачей, включенных в состав этого консилиума, сведения о причинах проведения консилиума врачей, течения заболевания пациента, состоянии пациента на момент проведения данного консилиума, включая интерпретацию клинических данных, лабораторных, инструментальных и иных методов исследования и решение консилиума врачей. При наличии особого мнения участника консилиума врачей в протокол вносится соответствующая запись. *Мнение участника дистанционного консилиума врачей с его слов вносится в протокол медицинским работником, находящимся рядом с пациентом».*

Следует помнить об эксклюзивности полномочий врача-психиатра как субъекта права. Возвращаясь к статье 20 Закона РФ от 02.07.1992 № 3185-1 [5], в этой связи отметим, что заключение о состоянии психического здоровья лица, данное иным специалистом (не врачом-психиатром), носит предварительный характер и не является основанием для решения вопроса об ограничении его прав и законных интересов, а также для предоставления ему гарантий, предусмотренных законом для лиц, страдающих психическими расстройствами, и требует подтверждения врачом-психиатром или комиссией таковых.

Включение в стандарт оснащения стационарного отделения СМП средств теле-, радио- и видеоконтроля, видеорегистратора с возможностью видеозаписи и хранения информации, системы контроля доступа в служебные помещения и на территорию учреждения, прилегающую к отделению, обусловлено государственными, общественными или иными публичными интересами.

В структуре стационарного отделения СМП предусмотрены условия для оказания СМП пациентам с нарушениями психики и поведения. Для оказания экстренной специализированной помощи пациентам в остром психотическом состоянии и выраженном психомоторном возбуждении и с целью реализации назначений врача-психиатра целесообразно включить в перечень оснащения комплекты средств для применения мер физического стеснения.

В приложении № 10 к Порядку оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, утвержденному приказом Минздрава России от 20.06.2013 № 388н (ред. от 01.07.2016) [1], предусмотрен медицинский психолог из расчета 1 должность на 150 пациентов в сутки, рабочее место которого требует соответствующего оснащения (Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 № 566н) [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, необходима дальнейшая работа по совершенствованию нормативной базы оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения.

Но реальная действительность не исключает ситуации, когда помощь пациенту с расстройствами психики и поведения не может быть оказана силами специализированной психиатрической бригады скорой медицинской помощи. Также может отсутствовать и возможность дистанционного консилиума с участием врача-психиатра. Медицинский работник скорой медицинской помощи и пациент с тяжелым психическим расстройством, обуславливающим его

непосредственную опасность для себя или окружающих, равно нуждаются в правовой защите и организационно-правовом режиме взаимодействия, являющемся альтернативой существующему. Более того, широкий круг общественных отношений подвергается угрозе лишь в результате конкуренции, коллизии и лакуарности действующей нормативной правовой базы в медицине.

Авангардом в оказании экстренной и неотложной помощи населению Российской Федерации являются медицинские работники выездных бригад скорой медицинской помощи. Скорейшая легитимизация их профессиональной деятельности является долгом медицинского и правового сообщества. Ключевое действие в этом направлении — закрепление в нормах права типовых условий и алгоритма, исключающих, разрешающих или затрудняющих получение информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство (отказа от него).

Необходима новая редакция статьи 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 06.03.2019). Именно этой нормой должен быть определен ясный порядок действий медицинских работников при отказе пациента от медицинского вмешательства (в более широком смысле — отказа от госпитализации), их права и обязанности в тех или иных ситуациях, как личные, профессиональные, так и определяющие степень взаимодействия с социальными и правоохранительными органами.

Требуется расширение перечня случаев, когда медицинское вмешательство по экстренным и неотложным показаниям допустимо без согласия гражданина, родителей и иных законных представителей. При актуализации названного перечня в норме необходимо учесть факт отсутствия родителей или законных представителей, а в более широком смысле — определиться с правовой природой обязанностей того или иного законного представительства и объемом этих обязанностей.

По нашему мнению, важнейшие критерии для создания перечня случаев, в которых допустимо оказание медицинской помощи без согласия лица, таковы: правовой статус как лица, нуждающегося в скорой медицинской помощи, так и его представителя, форма оказания медицинской помощи, пороки воли и интеллекта лица, форма оказания медицинской помощи и условия (этапы) ее оказания.

ВЫВОДЫ

1. В целях совершенствования законодательства в сфере скорой медицинской помощи следует рассмотреть возможность обсуждения предложений о внесении изменений в Порядок оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, утвержденный приказом Минздрава России от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», при оказании скорой медицинской помощи пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения:

в подпункт «г» пункта 11 внести следующие изменения:

— «психические расстройства, сопровождающиеся действиями, а также иными психическими нарушениями пациента, представляющими непосредственную опасность для него или других лиц».

— случаи оказания скорой медицинской помощи пациенту с психическими и поведенческими расстройствами без его согласия, применение к нему мер физического стеснения медицинскими сотрудниками выездных бригад должны сопровождаться соблюдением правового алгоритма:

а. на адрес осуществляется вызов специализированной психиатрической бригады;

б. при невозможности вызова специализированной психиатрической бригады осуществляется дистанционный консилиум с участием врача-психиатра.

2. В Приложение № 11 Приказа Минздрава России от 20.06.2013 № 388н (ред. от 05.05.2016) «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» в стандарт оснащения стационарного отделения скорой медицинской помощи включить:

— средства теле-, радио- и видеоконтроля, видеорегистратор с возможностью видеозаписи и хранения информации;

— систему контроля доступа в служебные помещения и на территорию учреждения, прилегающую к отделению;

— комплекты средств для применения мер физического стеснения;

— стандартное оснащение рабочего места медицинского психолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи». URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9118-prikaz-ministerstvazdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-iyunya-2013-g-388nob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-skoroy-v-tom-chisle-skoroy-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi> [Дата обращения 21.05.2020].
2. Приказ Минздрава России от 13.09.2018 № 620н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 № 566н». URL: <https://rg.ru/2018/11/09/minzdrav-prikaz620-site-dok.html> [Дата обращения 21.05.2020].

REFERENCES

1. *Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.06.2013 No 388n "Ob utverzhdenii poryadka okazaniya skoroy, v tom chisle skoroy spetsializirovannoy, meditsinskoy pomoshchi"*. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9118-prikaz-ministerstvazdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-iyunya-2013-g-388nob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-skoroy-v-tom-chisle-skoroy-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi> [Accessed 21.05.2020]. (In Russ.)
2. *Prikaz Minzdrava Rossii ot 13.09.2018 No 620n "O vnesenii izmeneniy v Poryadok okazaniya meditsinskoy pomoshchi pri psikhicheskikh rasstroystvakh i rasstroystvakh povedeniya, utverzhdennoy prikazom Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 17.05.2012 No 566n"*. Available at: <https://rg.ru/2018/11/09/minzdrav-prikaz620-site-dok.html> [Accessed 21.05.2020]. (In Russ.)

3. 3.1. В Правила организации деятельности стационарного отделения скорой медицинской помощи в подпункты «з», «к», «п» пункта 8 внести следующие изменения (изменить формулировку):

а. «з) палата для размещения пациентов с подозрением на расстройства психики и поведения до осмотра врача-психиатра;»

б. «к) процедурный кабинет для пациентов с подозрением на ... расстройства психики и поведения;»

с. «л) пост медицинской сестры палаты для пациентов с подозрением на ... расстройства психики и поведения;».

3.2. В Правила организации деятельности стационарного отделения скорой медицинской помощи в пункт 9 внести следующие изменения: «9. В Отделении рекомендуется предусматривать:

а. ...помещение палаты для размещения пациентов с подозрением на расстройство психики и поведения до осмотра врача-психиатра;

б. ...помещение процедурного кабинета для пациентов с подозрением на ...расстройства психики и поведения;

с. ... помещение поста медицинской сестры палаты для пациентов с подозрением на ...расстройства психики и поведения;».

3. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 № 133н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач скорой медицинской помощи». URL: <https://rg.ru/2018/04/10/mintrud-prikaz-133-site-dok.html> [Дата обращения 21.05.2020].
4. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 06.03.2019). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025> [Дата обращения 21.05.2020].
5. Закон РФ от 02.07.1992 № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (ред. от 19.07.2018). URL: <https://rg.ru/1992/08/25/psixpomoshch-site-dok.html> [Дата обращения 21.05.2020].
6. «Уголовный кодекс Российской Федерации» от 13.06.1996 №63-ФЗ (ред. от 23.04.2019)

3. *Prikaz Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF ot 14.03.2018 No 133n "Ob utverzhdenii professional'nogo standartar "Vrach skoroy meditsinskoy pomoshchi"*. Available at: <https://rg.ru/2018/04/10/mintrudprikaz-133-site-dok.html> [Accessed 21.05.2020]. (In Russ.)
4. *Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 No 323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii"* (ed. 06.03.2019). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025> [Accessed 21.05.2020]. (In Russ.)
5. *Zakon RF ot 02.07.1992 No 3185-1 "O psikhicheskoy pomoshchi i garantiyakh prav grazhdan pri ee okazanii"* (ed. 19.07.2018). Available at: <https://rg.ru/1992/08/25/psixpomoshch-site-dok.html> [Accessed 21.05.2020].
6. *"Ugolovnyy kodeks Rossiyskoy Federatsii"* ot 13.06.1996 No 63-FZ (ed. 23.04.2019) (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тявокина Елена Юрьевна

заведующая соматопсихиатрическим отделением ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»; <https://orcid.org/000-0003-1158-8404>, amor-patriae@yandex.ru;

50%: концепция и дизайн исследования, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста, доработка и исправление статьи для публикации

Барсукова Ирина Михайловна

руководитель отдела организации скорой медицинской помощи и телемедицины ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0002-5398-714X>, bim-64@mail.ru;

50%: статистическая обработка данных, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста, окончательное утверждение статьи для публикации

Received on 15.11.2019

Accepted on 19.12.2019

Поступила в редакцию 15.11.2019

Принята к печати 19.12.2019

Emergency Medical Service to Psychiatric Patients

E.Y. Tyavokina*, I.M. Barsukova

Somatopsychic Department

I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine

3A Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242, Russian Federation

* **Contacts:** Elena Yu. Tyavokina, Head of the Somatopsychic Department, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine. Email: amor-patriae@yandex.ru

ABSTRACT The issues of providing medical care to patients with mental disorders are of exceptional medical and social importance. The aim of the study was to analyze the current state of medical care for psychiatric patients under emergency medical care (EMC) conditions. We used regulatory, statistical and analytical methods. The gaps of the normative legal support of the activities of the teams in the provision of ambulance care for patients with mental disorders and behavioral disorders are considered. In order to improve legislation in the field of ambulance care, it was proposed to amend the Procedure for the provision of emergency, including specialized medical care, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated 06.06.2013 No. 388n "On the Approval of the Procedure for the Provision of Emergency Care, Including Specialized Medical Care".

Key words: emergency medical care, emergency psychiatric care, medical law

For citation Tyavokina EY, Barsukova IM. Emergency Medical Service to Psychiatric Patients. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2019;9(2):215–220. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-9-2-215-220> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Elena Yu. Tyavokina

Head of the Somatopsychic Department, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine; <https://orcid.org/000-0003-1158-8404>, amor-patriae@yandex.ru;
50%, research concept and design, material collection and analysis, writing and text editing, revision and correction of articles for publication

Irina M. Barsukova

Head of the Department for Organization of Emergency Care and Telemedicine; <https://orcid.org/0000-0002-5398-714X>, bim-64@mail.ru;
50%, statistical data processing, collection and analysis of materials, writing and editing the text, final approval of the article for publication

Выбор анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращения плаценты

Е.Н. Плахотина*, Т.Н. Белоусова, И.А. Куликов, Р.В. Латышев, К.М. Павлютина

Отделение анестезиологии и реанимации

ГБУЗ «Видновский перинатальный центр»

Российская Федерация, Московская область, 142700, Видное, ул. Заводская, д. 17

* Контактная информация: Плахотина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «ВПЦ». Email: enp2004@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Вращение плаценты (*placenta accreta, PAS-disorders*) — одно из наиболее серьезных осложнений беременности, сопряженное с риском массивного маточного кровотечения, массивной гемотрансфузии и материнской смертности. Общепринятой стратегией лечения пациенток с вращением плаценты является перипартальная гистерэктомия. В настоящее время отмечается отчетливая тенденция изменения хирургической тактики в пользу органосохраняющих операций, но исследований, посвященных анестезиологическому обеспечению таких операций, нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснование эффективного и безопасного способа анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращения плаценты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 80 пациенток с диагнозом вращения плаценты, который был подтвержден интраоперационно. Всем пациенткам выполнены органосохраняющие операции. В зависимости от способа анестезиологического пособия были сформированы три группы: общей анестезии, субарахноидальной анестезии с плановой конверсией в общую после извлечения плода и эпидуральной анестезии с плановым переходом в общую также после извлечения плода. Выполнено сравнение интраоперационной гемодинамики, показателей эффективности тканевой перфузии, эффективности антиноцицептивной защиты на этапах операции. Проведен сравнительный анализ объемов кровопотери и гемотрансфузии, времени активизации пациенток в послеоперационном периоде, оценки выраженности болевого синдрома в 1-е сутки после операции, длительности пребывания в стационаре до выписки и сравнение оценки новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после извлечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано, что оптимальным способом анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращения плаценты является эпидуральная анестезия с ее плановой конверсией в общую анестезию с искусственной вентиляцией легких после извлечения плода. Подобный подход к анестезии позволяет поддерживать стабильность гемодинамического профиля и минимизировать вазопрессорную поддержку, сохранить достаточную производительность сердца и перфузию тканей. Антиноцицептивный эффект сочетания эпидуральной и общей анестезии был выше как на интраоперационном этапе, так и в послеоперационном периоде. Преимуществом эпидуральной анестезии с ее переходом в общую явилось снижение объемов интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии. В проведенном исследовании не выявлено различий в неонатальных исходах и сроках госпитализации в стационаре в зависимости от способа анестезиологического пособия.

Ключевые слова:

вращение плаценты, органосохраняющая операция, общая анестезия, эпидуральная анестезия, субарахноидальная анестезия

Ссылка для цитирования

Плахотина Е.Н., Белоусова Т.Н., Куликов И.А., Латышев Р.В., Павлютина К.М. Выбор анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращения плаценты. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):221–230. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-221-230>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
ВАШ — визуально-аналоговая шкала
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
МТ — масса тела
НПВС — нестероидное противовоспалительное средство

ОА — общая анестезия
ОЦК — объем циркулирующей крови
СА — субарахноидальная анестезия
САД — среднее артериальное давление
ЭА — эпидуральная анестезия

ВВЕДЕНИЕ

Врастание плаценты (*placenta accreta*, *PAS-disorders*) — одно из наиболее серьезных осложнений беременности, сопряженное с риском массивного маточного кровотечения, массивной гемотрансфузии и материнской смертности. В последние десятилетия наблюдается увеличение частоты данного осложнения. Врастание плаценты диагностируется в 1 случае на каждые 500 беременностей [1, 2]. Летальность при развитии этого осложнения достигает 7% [3, 4] и обусловлена, прежде всего, массивной кровопотерей и гемотрансфузией. Проблемы, связанные с оперативным родоразрешением пациенток с врастанием плаценты, широко обсуждаются в мировой литературе [5–9]. В 2018 г. международная федерация акушеров и гинекологов (*FIGO*) опубликовала рекомендации по неконсервативному лечению пациенток с врастанием плаценты [10]. Данные рекомендации сформулировали современный взгляд на подходы к лечению этой патологии, основанный на анализе результатов обсервационных исследований, опыте отдельных центров и мнении специалистов. Раздел, посвященный анестезиологическому обеспечению таких операций, показывает, что общего мнения по выбору анестезиологического пособия нет. Об отсутствии единого подхода к анестезиологическому обеспечению таких операций свидетельствуют и публикации на эту тему [11–16]. Результаты опроса 26 различных израильских перинатальных центров показали, что большинство анестезиологов при подозрении на *PAS-disorders* предпочитают выполнить общую анестезию (ОА) [17]. С другой стороны, появляется все больше сообщений о применении регионарных методов анестезии, традиционных в акушерстве. Используют эпидуральную (ЭА), субарахноидальную анестезию (СА) и их сочетание [18, 19]. Однако достаточно много сообщений и о возникающей во время операции необходимости экстренного перехода к ОА при развитии массивной кровопотери, гиповолемического шока и гипоксии [11, 13, 14]. Некоторые исследователи сообщают о снижении объема кровопотери и потребности в компонентах донорской крови при операциях по поводу *PAS-disorders* в условиях регионарной анестезии по сравнению с ОА [20, 21]. Другие показывают отсутствие зависимости между объемом кровопотери и гемотрансфузии и способом анестезии [12]. Немаловажным моментом, требующим учета при планировании анестезиологического пособия у пациенток с врастанием плаценты, является отсутствие влияния на неонатальные исходы регионарной анестезии [12].

Необходимо отметить, что крупных рандомизированных исследований, касающихся подходов к лечению пациенток с врастанием плаценты, нет. Это связано со спецификой данной патологии. Отмечается отчетливая тенденция изменения хирургической тактики в пользу органосохраняющих операций [22–25]. В частности, нет и исследований, посвященных анестезиологическому обеспечению органосохраняющих операций, поскольку во всех мировых гайдлайнах строгой рекомендацией является выполнение перипартальной гистерэктомии при диагностике *PAS-disorders* [10].

Цель исследования — оценить эффективность различных вариантов анестезиологических пособий и разработать единый подход к анестезиологическому обеспечению плановых органосохраняющих операций у пациенток с врастанием плаценты.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ интраоперационной гемодинамики в условиях различных способов анестезиологических пособий при плановых органосохраняющих операциях по поводу врастания плаценты.
2. Исследовать эффективность антиноцицептивной защиты при применении различных видов анестезиологических пособий.
3. Оценить объемы интраоперационной кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии.
4. Проанализировать особенности течения послеоперационного периода после органосохраняющих операций и сравнить оценку состояния новорожденного при различных способах анестезиологических пособий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 2014 по 2019 г. в ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр». Для сравнения эффективности и безопасности различных способов анестезиологических пособий при органосохраняющих операциях по поводу врастания плаценты планировалось проспективное рандомизированное исследование. Предполагалось набрать три группы пациенток по 30 человек. Первая группа — ОА с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) (группа 1, «ОА»). Вторая группа — проведение СА до извлечения плода с последующей плановой конверсией ее в ОА с ИВЛ (группа 2, «СА+ОА»). Третью группу должны были составить пациентки, которым до извлечения плода будет проводиться ЭА с последующим переходом в ОА с ИВЛ (группа 3, «ЭА+ОА»). Выбор вариантов анестезиологических пособий определен анализом публикаций на эту тему и опытом применения подобных видов анестезиологических пособий в мировой практике [11, 13, 17].

Критериями включения в исследование были: установленный на предоперационном этапе диагноз «высокий риск врастания плаценты» с последующим клиническим и гистологическим подтверждением диагноза «врастание плаценты», оперативное родоразрешение в плановом порядке, отсутствие кровотечения перед операцией, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, письменное согласие пациентки на участие в исследовании и случайный выбор анестезиологического пособия. К критериям исключения отнесены: выполнение экстирпации матки и отсутствие гистологического подтверждения инвазии плаценты. Распределение пациенток по группам проводилось с использованием метода генерации случайных чисел (программа *Microsoft Excel* 2010). Всем пациенткам выполнена органосохраняющая операция по принятой в учреждении методике: нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева, донное кесарево сечение, метропластика с применением маточных турникетов и вагинального модуля баллона Жуковского. Предоперационная подготовка включала заготовку аутоплазмы в объеме 15–30% объема циркулирующей крови (ОЦК) в несколько этапов с 26-й по 34-ю недели беременности.

Интраоперационно проводили реинфузию отмытых эритроцитов.

В процессе набора групп из исследования были исключены 10 пациенток. Из группы 1 — 7 пациенток и

из группы 2 — 3 пациентки. Три пациентки из группы 1 и 2 — из группы 2 были исключены из исследования в связи с выполнением им перипартальной гистерэктомии. После проверки данных на наличие сомнительных вариантов дополнительно из группы 1 исключили 4 пациенток, а из группы 2 — одну, которым интраоперационно была выполнена резекция мочевого пузыря. Из-за малочисленности групп и неравномерного распределения этого признака в исследуемых группах данные этих пациенток были расценены как «выпадающие варианты», не зависящие от вида анестезиологического пособия, способные исказить результаты исследования. Исключений из группы 3 не было.

В группе 1 (ОА) для индукции анестезии использован пропофол, 2–2,5 мг/кг массы тела (МТ), и фентанил, 0,6–0,7 мкг/кг. Интубацию трахеи выполняли на фоне введения рокурония, 1 мг/кг МТ, которое в дальнейшем пролонгировали по требованию дробным способом по 20 мг. После извлечения плода начиналась ингаляция севофлурана в минимальной концентрации для поддержания биспектрального индекса в пределах 40–60. Средняя концентрация севофлурана составила $0,9 \pm 0,2$ об%. Аналгезия поддерживалась дозированной инфузией комбинации фентанила 0,05 мкг/кг/мин и кетамина 10 мкг/кг/мин. В группе 2 (СА+ОА) СА до извлечения плода обеспечивалась однократным введением бупивакаина, 12,5 мг в субарахноидальное пространство на уровне L3–4 (L2–3), с последующим переходом в ОА. Индукцию, интубацию, миорелаксацию и поддержание анестезии проводили по методике, аналогичной таковой в группе 1. Дополнительный анальгетический компонент в этой группе обеспечивался дозированной инфузией фентанила, 0,025 мкг/кг/мин. В группе 3 (ЭА+ОА) перед операцией на уровне L1–2 (L2–3) по стандартной методике устанавливали эпидуральный катетер. Эпидуральную блокаду до извлечения плода обеспечивали введением ропивакаина, 0,5% — 25–30 мл (125–150 мг) в эпидуральное пространство. В дальнейшем также как и в предыдущей группе осуществляли переход к ОА по описанной схеме. Дополнительный анальгетический компонент обеспечивали дозированной инфузией фентанила, 0,025 мкг/кг/мин. В этой группе после достижения хирургического гемостаза с целью продления аналгезии в эпидуральное пространство дополнительно вводили болюс ропивакаина 0,1% — 20 мл (20 мг). Пациенткам всех групп вазопрессорную поддержку проводили дробным введением фенилэфрина с последующим подсчетом количества использованного препарата. В случае развития массивного кровотечения прекращали ингаляцию севофлурана, а гипнотический компонент анестезии обеспечивали болюсным введением оксибутирата натрия из расчета 40–50 мг/кг МТ. Межгрупповых различий в частоте перехода от ингаляционной к тотальной внутривенной анестезии не выявлено. Экстубация трахеи была выполнена пациенткам всех групп на операционном столе через 30 ± 13 минут после окончания операции и стандартного наблюдения в условиях операционной. Перед экстубацией оценивали индекс оксигенации, показатели гемоглобина, гематокритного числа и состояние гемостаза по результатам тромбоэластографии.

Для инвазивной оценки гемодинамики выполняли катетеризацию лучевой артерии. При непрерывном инвазивном мониторинге гемодинамики оценивали систолическое, диастолическое, среднее артериаль-

ное давление (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Сердечный выброс и сердечный индекс определяли автоматическим расчетным способом на основе патентованной методики *Nihon Kohden*, учитывающей параметры пульсовой волны, электрокардиограммы и динамики артериального давления (АД) в течение каждого последующего сердечного цикла. Учитывая вероятность погрешности расчетных показателей центральной гемодинамики, оценивали не абсолютные значения, а динамику этих показателей в течение анестезии. Сравнительный межгрупповой анализ полученных данных проводили на следующих этапах: 1-й этап — до начала анестезии, 2-й этап — через 5 минут от начала анестезии, 3-й этап — после извлечения плода, 4-й этап — выполнение метропластики, 5-й этап — хирургическая пауза и 6-й этап — конец операции. Суммарную потребность в вазопрессорной поддержке оценивали на двух этапах: до и после извлечения плода.

Сравнительный анализ показателей эффективности тканевой перфузии: концентрации лактата артериальной крови и сатурации гемоглобина кислородом центральной венозной крови проведен на следующих этапах: 1-й этап — начало операции, 2-й этап — выполнение метропластики, 3-й этап — хирургическая пауза, 4-й этап — перед экстубацией.

Эффективность антиноцицептивной защиты оценивали по динамике уровня кортизолемии на трех этапах: 1 — перед операцией, 2 — этап метропластики, 3 — конец операции.

Проведен сравнительный анализ объемов интраоперационной кровопотери, инфузионно-трансфузионной терапии, сроков активизации пациенток в послеоперационном периоде (временной интервал между поступлением в палату интенсивной терапии и возможностью двигаться в пределах палаты), выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первые сутки после операции (через 5, 10, 20 часов после окончания операции) и длительности пребывания в стационаре до выписки. С целью выявления возможного влияния анестезии на состояние новорожденного предпринято межгрупповое сравнение по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после извлечения плода.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы *Statistica 10* (*StatSoft Inc.*, США). Проверку распределения на нормальность в исследованных группах не проводили. Описательная статистика представлена в виде медианы (М), 25% и 75% перцентилей (P25 и P75). Для сравнения применены непараметрические критерии. При межгрупповом сравнении трех групп использован *Kruskal–Wallis-test*. Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах выполнено с применением *Mann–Whitney u-test*. Для сравнения количественных данных в связанных группах применены *Freidman-test* и *Wilcoxon-test*. Различия считали статистически значимыми при уровне критерия значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравниваемые группы не отличались по возрасту, срокам родоразрешения и паритету родов (табл. 1).

Не выявлено также межгрупповых различий по количеству заготовленной перед операцией аутоплазмы (см. табл. 1). Необходимо отметить, что из-за различных сроков выявления нарушения инвазии

плаценты и поступления в стационар для подготовки к операции не всем пациенткам аутоплазма была заготовлена в целевом объеме 1500–2000 мл. Например, в группе 3 (ЭА+ОА) заготовка аутоплазмы выполнена в 83% случаев и только в 70% — в объеме 1000–2000 мл (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в группах 1 и 2 всем пациенткам перед операцией была заготовлена аутоплазма, но в разных объемах. В группе 2 в 100% случаев было заготовлено от 1000 до 2000 мл, а группе 1 — только в 82% случаев. Показанием для переливания аутоплазмы были нарушения коагуляции, подтвержденные тромбоэластографией. Неиспользованную аутоплазму утилизировали в установленном порядке.

Исследование гемодинамических профилей представленных видов анестезий показал, что наибольшее изменения сердечного индекса в течение анестезии и операции наблюдались в группе 2 (комбинация СА и ОА). В этой группе через 5 минут от начала анестезии происходило значительное снижение данного показателя и сохранялось таковым на всех последующих этапах вплоть до этапа хирургической паузы. К исходному уровню сердечный индекс в этой группе возвращался только к окончанию операции (рис. 1). В группе 1 (ОА) продемонстрирован более стабильный профиль сердечного индекса на этапах операции. Статистически значимое его снижение отмечалось на двух этапах — после извлечения плода и во время хирургической паузы. В группе 3 (комбинация ЭА и ОА) в отличие от двух других групп сердечный индекс оставался стабильным на всех этапах.

Среднее артериальное давление снижалось во всех группах через 5 минут после начала анестезии, кроме группы 1 (рис. 2). Необходимо отметить, что, как видно на рис. 2, 2-й этап в группе 1 чаще всего совпадал с 3-м этапом (извлечение плода). После извлечения плода в группе 2 этот показатель продолжал снижаться до этапа метропластики. Во время хирургической паузы при достижении хирургического гемостаза САД только в группе 3 статистически значимо не отличалось от предоперационного уровня, тогда как в двух других группах этот показатель оставался значительно ниже исходных значений. По окончании операции в группе ОА сохранялась тенденция к снижению САД, что требовало продолжения вазопрессорной поддержки.

Более стабильный гемодинамический профиль в группе 3 на этапах операции в отличие от двух других групп подтверждается меньшей потребностью в вазопрессорной поддержке на этапах операции (табл. 3).

Таблица 1

Репрезентативность групп при различных видах анестезиологического пособия (Kruskal–Wallis-test)

Table 1

Representativeness of groups (Kruskal–Wallis test) for various types of anesthesia

Параметры M (P25; P75)	Название группы			p
	Группа 1 ОА, n=23	Группа 2 СА+ОА, n=27	Группа 3 ЭА+ОА, n=30	
Возраст, лет	36 (33; 39)	35,5 (32; 40)	35 (31,2; 39)	0,432
ИМТ, кг/м ²	28,4 (26,8; 30,4)	27,6 (27,1; 29,9)	27,8 (26,3; 30,1)	0,755
Срок родоразрешения, нед.	37 (36; 37)	37 (35; 37)	37 (35; 37)	0,348
Паритет родов, n	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3,75)	0,811
Продолжительность операции, мин	129 (105; 157)	112 (98; 155)	109 (94,7; 143)	0,072
Количество заготовленной аутоплазмы, мл	1500 (1000; 1550)	1500 (1000; 2000)	1500 (650; 2000)	0,881

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия; М — медиана

Таблица 2

Межгрупповое распределение объемов заготовленной аутоплазмы

Table 2

Intergroup distribution of prepared autoplasm volumes

Название группы	Объем заготовленной аутоплазмы перед операцией, мл				
	Без заготовки	500	1000	1500	2000
Группа 1 ОА, n=23	0	4	8	6	5
Группа 2 СА+ОА, n=27	0	0	14	0	13
Группа 3 ЭА+ОА, n=30	5	3	6	9	7

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия

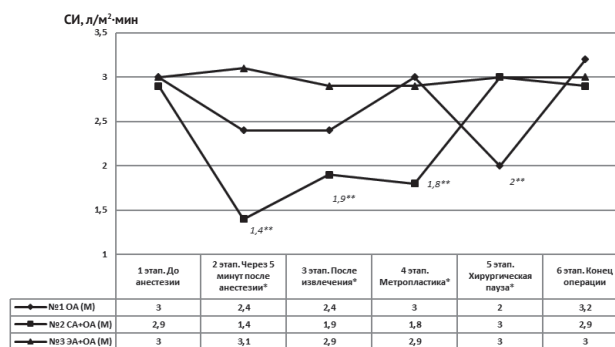


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики сердечного индекса на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия ($p < 0,05$ — Kruskal–Wallis-test*, Mann–Whitney u-test**)

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; СИ — сердечный индекс; ЭА — эпидуральная анестезия

Fig. 1. The comparative analysis of the dynamics of the cardiac index at the stages of the operation (Kruskal–Wallis test *, Mann–Whitney U-test **) depending on the type of anesthesia

При исследовании концентрации лактата артериальной крови выявлено существенное его повышение в группе 2 в сравнении с исходным значением. На основных этапах операции уровень лактата в этой группе был выше, чем в двух других (рис. 3).

Необходимо также отметить, что концентрация лактата артериальной крови во всех группах не выходила за пределы референсных значений.

Значения сатурации центральной венозной крови оставались стабильными на этапах операции. При этом статистически значимых различий при межгруп-

повом и внутригрупповом сравнении не было выявлено (рис. 4).

При исследовании эффективности антишоковой защиты в условиях различных видов анестезии отмечен значительный рост концентрации кортизола в крови на основном этапе операции в группе 1 (ОА), который сохранялся и к окончанию операции. В группе 2 (СА+ОА) уровень кортизола значительно возрос только к окончанию операции (табл. 4).

В группе 3 (ЭА+ОА) концентрация кортизола оставалась стабильной на этапах операции и к ее окончанию была значительно ниже, чем в двух других группах.

В отношении объема интраоперационной кровопотери следует отметить, что статистически значимо большим, чем в двух других группах, он был в группе 1 (ОА) (табл. 5), что повлекло за собой увеличение объема гемотрансфузии компонентов донорской крови и объема инфузионно-трансфузионной терапии в сравнении с двумя другими группами.

В группе 3 (ЭА+ОА) интраоперационная кровопотеря восполнена только компонентами аутокрови у 17 пациенток (57%), в группе 2 (СА+ОА) таких пациенток было 8 (30%), а в группе 1 (ОА) — 3 (13%).

В раннем послеоперационном периоде пациентки в группах 1 (ОА) и 3 (ЭА+ОА) были активизированы

Таблица 3

Сравнение потребности в вазопрессорной поддержке на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия (фенилэфрин, фракционное введение, мг), М (P25; P75)

Table 3

Comparison of the need for vasopressor support at the stages of the operation (phenylephrine, fractional administration, mg), M (P25; P75) depending on the type of anesthesia

Этапы операции	Название группы			ρ , Kruskal-Wallis-test
	Группа 1 ОА, n=23	Группа 2 СА+ОА, n=27	Группа 3 ЭА+ОА, n=30	
До извлечения плода	0	0,6 (0,2; 0,8)*	0	0,001
После извлечения плода	1,2 (0,8; 2,2)	2,1 (0,6; 2,9)	0,8 (0,2; 0,8)*	0,031

Примечания: * — $p < 0,05$, Mann-Whitney u-test; ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия
Notes: * — $p < 0,05$, Mann-Whitney U-test

Таблица 4

Динамика концентрации кортизола в крови на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия, нмоль/л (норма <536 нмоль/л), М (P25; P75)

Table 4

The dynamics of the concentration of cortisol in the blood at the stages of the operation, depending on the type of anesthesia, nmol/L (Norm <536 nmol/L), M (P25; P75)

Название группы	Этапы исследования			p , Friedman-test
	До разреза	Метропластика	Окончание операции	
Группа 1 ОА, n=23	671,5 (586; 786)	1112 (889; 1167)*	1066,5 (997; 1184)*	0,001
Группа 2 СА+ОА, n=27	576 (483; 786)	802 (673; 956)	951 (836; 1080)*	0,004
Группа 3 ЭА+ОА, n=30	753 (593; 762)	869 (786; 1018)	623 (378; 779)**	0,32
ρ , Kruskal-Wallis test	0,146	0,51	0,017	

Примечания: $p < 0,05$ — * — Wilcoxon test; ** — Mann-Whitney u-test; ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия
Notes: * — Wilcoxon-test; ** — Mann-Whitney U-test

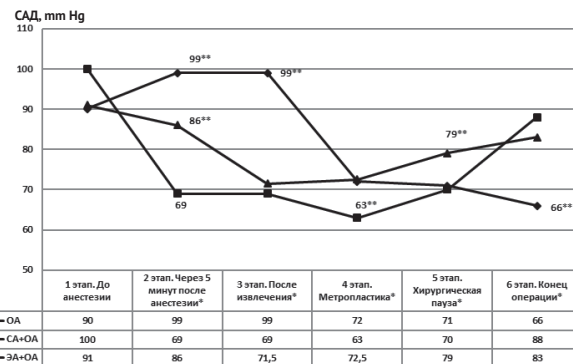


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики среднего артериального давления на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия ($p < 0,05$ — Kruskal-Wallis-test*, Mann-Whitney u-test**)

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; САД — среднее артериальное давление; ЭА — эпидуральная анестезия

Fig. 2. The comparative analysis of the dynamics of mean arterial blood pressure at the stages of the operation (Kruskal-Wallis test*, Mann-Whitney U-test**), depending on the type of anesthesia

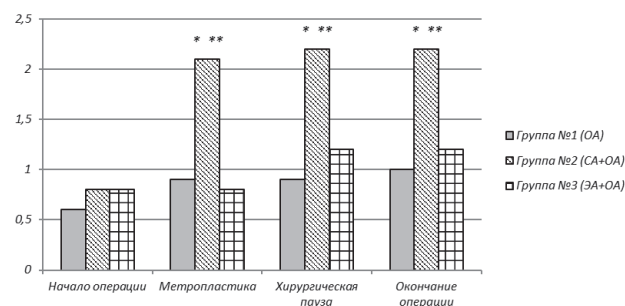


Рис. 3. Динамика концентрации лактата (ммоль/л) артериальной крови на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия ($p < 0,05$ — Wilcoxon-test*, Mann-Whitney u-test**)

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия

Fig. 3. The dynamics of the lactate concentration (mmol/L) of arterial blood at the stages of the operation (Wilcoxon test*, Mann-Whitney U-test**) depending on the type of anesthesia

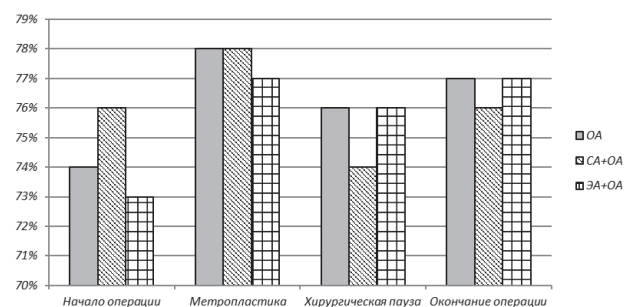


Рис. 4. Динамика сатурации центральной венозной крови на этапах операции в зависимости от вида анестезиологического пособия (Kruskal-Wallis-test, Friedman-test, $p > 0,05$)

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия

Fig. 4. The dynamics of saturation of central venous blood at the stages of the operation (Kruskal-Wallis test, Friedman test, $p > 0,05$) depending on the type of anesthesia

через 246 (186; 312) минут и 276 (204; 366) минут соответственно, что значительно быстрее, чем в группе 2 (СА+ОА), в которой активизация пациенток стала возможной только через 384 (198; 454) минуты после окончания операции. Вероятно, более длительный период, потребовавшийся для активизации пациенток группы 2, связан с выраженным послеоперационным болевым синдромом, который оценивался по простой 10-балльной ВАШ в момент их активизации (табл. 6).

В раннем послеоперационном периоде пациентки всех групп получали плановую аналгезию: сочетание нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) и парацетамола. При выраженном болевом синдроме по требованию пациентки назначались наркотические анальгетики. Все пациентки из группы 3 кроме базовой терапии, включающей сочетание НПВС и парацетамола, получали продленную ЭА низкоконцентрированным раствором ропивакаина 0,1% в течение суток после операции. Ни одной из пациенток в группе 3 (ЭА+ОА) не потребовалось введение наркотических анальгетиков. Через 20 часов после окончания операции в группе 3 (ЭА+ОА) отмечено практически полное отсутствие болевого синдрома при активизации в отличие от двух других групп. Эпидуральный катетер в этой группе удаляли в среднем через 24–26 часов после окончания операции.

Длительность госпитализации после операции в исследованных группах не имела статистически значимых различий (табл. 7).

Из этой же табл. 7 видно, что в нашем исследовании не получено статистически значимых различий в оценке состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни в зависимости от вида анестезиологического пособия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование позволяет сделать предварительные выводы о преимуществах и недостатках различных видов анестезиологических пособий при родоразрешении пациенток с вращением плаценты с последующим выполнением органосохраняющей операции. На наш взгляд, анестезиологическая тактика ведения пациенток с данной патологией должна быть четко определена, так же как и техника оперативного лечения. С учетом современных представлений о необходимости контакта матери и новорожденного с первых секунд жизни: кожный контакт, прикладывание к груди и т.д., анестезиологическое пособие до рождения ребенка должно обеспечить не только адекватную анестезию, но и возможность осознанного контакта с новорожденным со стороны матери. С этой точки зрения, методом выбора до извлечения плода должна быть регионарная анестезия. С другой стороны, при интраоперационном подтверждении диагноза вращающейся плаценты продолжение регионарной анестезии без управляемого дыхания может быть опасным из-за непредсказуемости объема интраоперационной кровопотери. В связи с этим конверсию регионарной анестезии в общую с управляемым дыханием при отсутствии признаков отделения плаценты следует выполнять в плановом порядке. Это связано с тем, что в экстренной ситуации при начавшемся массивном кровотечении в условиях регионарной анестезии и спонтанного дыхания неизбежно происходит запаздывание протезирования функции внешнего дыхания с нарушением доставки

Таблица 5

Сравнительный анализ интраоперационной кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от вида анестезиологического пособия (Kruskal–Wallis-test)

Table 5

Comparative analysis of intraoperative blood loss and infusion-transfusion therapy (Kruskal–Wallis test) depending on the type of anesthesia

Показатель М (P25; P75)	Название группы			p
	Группа 1 ОА, n=23	Группа 2 СА+ОА, n=27	Группа 3 ЭА+ОА, n=30	
Кровопотеря, мл	4916 (4312,5; 5704,6)*	3320 (3125; 4000)	2662 (1142,7; 4261,3)	0,0016
Кровопотеря, % ОЦК	53 (47,7; 67,7)	41,5 (33,4; 54,8)	38,1 (15,2; 62,5)	0,081
Объем ИТТ, мл	7572,5 (5735; 9508,7)	5025 (4231,3; 6025)	4425 (2937,5; 6204,4)*	0,04
Объем реинфузии эритроцитов, мл	1612,5 (970,6; 2710,6)*	767 (612,5; 1003,7)	750 (260,5; 1046,9)	0,008
Объем донорской эритроцитарной массы, мл	580 (281,7; 1427,5)*	0 (0; 857,5)	0 (0; 626,3)	0,012
Объем донорской КСЗП, мл	935 (524; 1200)	680 (425; 1300)	213 (0; 569,7)*	0,0002
Объем ауто СЗП, мл	1500 (1000; 1550)	1000 (1000; 2000)	1500 (890,6; 2000)	0,214
Объем коллоидов, мл	0 (0; 500)	0*	0 (0; 500)	0,0007
Объем кристаллоидов, мл	1500 (1437,5; 1712,5)	1500 (1500; 1657,5)	1500 (1500; 2000)	0,636

Примечания: * – $p < 0,05$, Mann–Whitney u-test; ИТТ – инфузионно-трансфузионная терапия; КСЗП – карантилизированная свежемороженая плазма; ОА – общая анестезия; СА – субарахноидальная анестезия; СЗП – свежемороженая плазма; ЭА – эпидуральная анестезия
Notes: * – $p < 0,05$, Mann–Whitney U-test

Таблица 6

Динамика выраженности послеоперационного болевого синдрома (ВАШ) в зависимости от вида анестезиологического пособия, М (P25; P75)

Table 6

The dynamics of the severity of postoperative pain syndrome (VAS), M (P25; P75) depending on the type of anesthesia

Название группы	Этапы исследования			p, Freidman test
	Через 5 часов после окончания операции	Через 10 часов после окончания операции	Через 20 часов после окончания операции	
Группа 1 ОА, n=23	4 (3; 7)	5 (3; 6)	5 (3; 7)	0,215
Группа 2 СА+ОА, n=27	6 (4; 8) **	4 (3; 7)	4 (2; 7)	0,047
Группа 3 ЭА+ОА, n=30	3 (2; 4)	3 (2; 6)	2 (1; 5)**	0,32
p, Kruskal–Wallis-test	0,032	0,51	0,017	

Примечания: * – Wilcoxon-test, ** – Mann–Whitney u-test; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ОА – общая анестезия; СА – субарахноидальная анестезия; ЭА – эпидуральная анестезия
Notes: * – Wilcoxon-test; ** – Mann–Whitney U-test

ткам кислорода и развитием эпизодов гипоксии [11, 15, 17]. С другой стороны, анализ публикаций показывает, что увеличивается частота применения комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при лечении вращающейся плаценты [14, 18, 19, 26]. Однако чаще всего это либо описание отдельных случаев, либо ретроспективные исследования, показывающие высокую частоту перехода к ОА на высоте кровотечения

[11, 12, 14]. Возможно, по мере совершенствования хирургических методов лечения вращающей плаценты и снижения риска массивной кровопотери применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии и других регионарных методов без ОА будет более безопасно.

Сравнение гемодинамических профилей представленных видов анестезиологических пособий показало, что сочетание СА до извлечения плода и ОА на этапе метрорепластики сопровождается снижением производительности сердца на всех основных этапах операции. Сохранение гемодинамических параметров на безопасном уровне требовало в этой группе более агрессивной, чем в двух других группах, вазопрессорной поддержки и сопровождалось статистически значимым повышением концентрации лактата в крови на всех этапах операции. Наиболее стабильный гемодинамический профиль отмечен в группе ЭА до извлечения плода с плановой конверсией в ОА на этапе метрорепластики. В этой группе потребовалось статистически значимо меньшее количество вазопрессоров для поддержания гемодинамики на безопасном уровне и продемонстрированы стабильные показатели уровня лактата. В группе 1 (ОА) отмечена отрицательная динамика сердечного индекса и САД на этапе хирургической паузы, при этом суммарная потребность в вазопрессорной поддержке была значительно выше, чем в группе 3 (ЭА+ОА).

Положительным эффектом комбинации ЭА и ОА (группа 3) явилось отсутствие значительного повышения уровня кортизолемии на всех этапах операции, что свидетельствовало об эффективной антиноцицептивной защите с возможностью блокады болевых импульсов на всех уровнях восприятия боли в течение операции в отличие от двух других групп. В группе 1 полная блокада болевого импульса на этапе трансдукции и трансмиссии была недоступна из-за особенностей ОА. В группе 2 выполняемая в начале операции субарахноидальная блокада была ограничена по времени и не всегда обеспечивала эффективную блокаду начальных этапов восприятия боли до окончания операции. Этим можно объяснить более значимое повышение уровня кортизолемии к окончанию операции в этих двух группах. Вероятно, эффективное интраоперационное обезболивание в группе 3 предупреждало развитие центральной сенситизации, что наряду с возможностью продолжения эпидуральной блокады в послеоперационном периоде обеспечивало более низкую оценку боли по ВАШ, более раннюю активизацию пациенток и отсутствие потребности в дополнительном обезболивании наркотическими анальгетиками в отличие от двух других групп.

Так же как и в проведенных ранее исследованиях [20, 21], было получено значительное снижение объемов кровопотери и гемотрансфузии в группах, в которых проводили регионарную анестезию. Однако имеющихся в настоящее время данных недостаточно для утверждения о том, что снижение объемов кровопотери связано с применением регионарной анестезии и требует более детального многофакторного анализа.

В нашем исследовании способ анестезиологического пособия при выполнении органосохраняющих операций по поводу вращающей плаценты не повлиял на неонатальные исходы. В этом направлении также необходимо продолжать исследования, так как, напри-

Таблица 7

Сравнительный анализ продолжительности госпитализации и оценки состояния новорожденного в зависимости от вида анестезиологического пособия

Table 7

Comparative analysis of the duration of hospitalization and assessment of the condition of the newborn, depending on the type of anesthesia

Исследованный показатель, М (P25; P75)	Название группы			ρ , Kruskal-Wallis-test
	Группа 1 ОА, n=23	Группа 2 СА+ОА, n=27	Группа 3 ЭА+ОА, n=30	
Послеоперационный госпитальный койко-день, дни	6 (5; 7)	7 (4; 9)	5 (4; 8)	0,078
Оценка по шкале Апгар	1-я минута	7 (6; 7)	7 (7; 7)	0,397
	5-я минута	8 (7; 8)	8 (7,75; 8)	0,189

Примечания: ОА — общая анестезия; СА — субарахноидальная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия

мер, в 2016 г. опубликованы результаты клинического испытания с участием 50 пациенток [12], в котором были показаны значительно лучшие показатели новорожденных и снижение количества респираторных осложнений при использовании регионарной анестезии до извлечения плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при плановом оперативном органосохраняющем родоразрешении пациенток с вращающей плацентой оптимальным способом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия с переходом в плановом порядке к общей анестезии с искусственной вентиляцией легких после извлечения плода. Данный способ анестезиологического пособия обеспечивает оптимальную антиноцицептивную защиту пациентки в течение оперативного вмешательства и первых послеоперационных суток. По сравнению с субарахноидальной анестезией, выполненной до извлечения плода, этот способ отличается более стабильным гемодинамическим профилем, меньшей потребностью в вазопрессорной поддержке и более эффективной перфузией тканей. Важной является возможность пролонгирования эпидуральной анальгезии в течение первых суток после операции. Это способствует ранней активизации пациенток, профилактике пареза кишечника, венозных тромбоэмболических осложнений и дает возможность раннего ухода за новорожденным.

Несомненным преимуществом комбинации регионарной анестезии с общей является снижение объема интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии по сравнению с изолированной общей анестезией, которое, как и в исследованиях других авторов, было показано в нашей работе.

ВЫВОДЫ

1. При плановых органосохраняющих операциях по поводу вращающей плаценты наиболее стабильный гемодинамический профиль продемонстрирован при применении комбинации эпидуральной анестезии до извлечения плода с последующим плановым переходом в общую анестезию с искусственной вентиляцией легких на этапе метрорепластики.

2. Эпидуральная анестезия в комбинации с общей после извлечения плода обеспечивает более высокий уровень антиноцицептивной защиты на интраопера-

ционном этапе по сравнению с другими исследованными способами анестезиологического пособия.

3. Комбинация регионарной анестезии с общей значительно снижает объем интраоперационной кровопотери и донорской гемотрансфузии по сравнению с аналогичными данными при общей анестезии.

4. Неонатальные исходы не зависят от способа анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вставания плаценты.

ЛИТЕРАТУРА

- Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasoulitis SJ, Ezra Y. Placenta accreta-summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta*. 2002;23(2-3):210-214 PMID: 11945088. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0764>.
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):927-941. PMID: 16582134. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98>.
- Dandolu V, Graul AB, Lyons A, Matteo D. Obstetrical Hysterectomy, cesarian delivery and abnormal placentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(1):74-77. PMID: 21463209. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.565391>.
- Daskalakis G, Anastasakis E, Papantoniou N, Mesogitis S, Theodora M, Antsaklis A. Emergency obstetric hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):223-227. PMID: 17364287. <https://doi.org/10.1080/00016340601088448>.
- Campbell SM, Corcoran P, Manning E, Greene RA, Irish Maternal Morbidity Advisory Group. Peripartum hysterectomy incidence, risk factors and clinical characteristics in Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;207:56-61. PMID: 7825028. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.008>.
- Kaya B, Damarer Z, Daglar K, Unal O, Soliman A, Guralp O. Is there yet a role for internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage with the current gain in popularity of other uterus sparing techniques? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(11):1325-1332. PMID: 27405790. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1212333>.
- Lo A, St Marie P, Yadav P, Belisle E, Markenson G. The impact of Bakri balloon tamponade on the rate of postpartum hysterectomy for uterine atony. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(10):1163-1166. PMID: 27364858. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1208742>.
- Kong CW, To WWK. Trends in conservative procedures and peripartum hysterectomy rates in severe postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2820-2826. PMID: 28715942. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1357169>.
- Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):143-149. PMID: 29215522. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002405>.
- Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Belfort MA ;FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(3):281-290. PMID: 29405317. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12409>.
- Muñoz LA, Mendoza GJ, Gomez M, Reyes LE, Arevalo JJ. Anesthetic management of placenta accreta in low-resource setting: a case series. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(4):329-34. PMID: 26343175. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.05.005>.
- Nguyen-Lu N, Carvalho JC, Kingdom J, Windrim R, Allen L, Balki M.. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placentation: a retrospective cohort study of 50 consecutive cases. *Can J Anaesth*. 2016;63(11):1233-44. PMID: 27443374. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0695-x>.
- Snegovskikh D, Clebone A, Norwitz E. Anesthetic management of patients with placenta accreta and resuscitation strategies for associated massive hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(3):274-81. PMID: 21494133. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328345d8b7>.

REFERENCES

- Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasoulitis SJ, Ezra Y. Placenta accreta-summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta*. 2002;23(2-3):210-214 PMID: 11945088. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0764>.
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol*. 2006;107(4):927-941. PMID: 16582134. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98>.
- Dandolu V, Graul AB, Lyons A, Matteo D. Obstetrical Hysterectomy, cesarian delivery and abnormal placentation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(1):74-77. PMID: 21463209. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.565391>.
- Daskalakis G, Anastasakis E, Papantoniou N, Mesogitis S, Theodora M, Antsaklis A. Emergency obstetric hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):223-227. PMID: 17364287. <https://doi.org/10.1080/00016340601088448>.

5. Высокий уровень антиноцицептивной защиты в условиях эпидуральной анестезии в комбинации с общей на интраоперационном этапе и возможность пролонгирования эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде обеспечивают раннюю активизацию и меньшую выраженность болевого синдрома в первые сутки после операции, но не влияют на продолжительность госпитализации в стационаре.

- Taylor NJ, Russell R. Anaesthesia for abnormally invasive placenta: a single-institution case series. *Int J Obstet Anesth*. 2017;30:10-15. PMID: 28258943. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2017.01.008>.
- Riveros-Perez E, Wood C. Retrospective analysis of obstetric and anesthetic management of patients with placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynecol Obstet*. 2018; 140(3):370-374. PMID: 29080306. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12366>.
- Warrick CM, Rollins MD. Peripartum anesthesia Considerations for Placenta Accreta. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(4):808-827. PMID: 30312187. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000403>.
- Iscovich A, Shatalin D, Butwick AJ, Ginosar Y, Orbach-Zinger S, Weiniger CF. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(4):457-464. PMID: 26597396. <https://doi.org/10.1111/aas.12656>.
- Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(2):254-259. PMID: 20492374. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01157.x>.
- Lilker SJ, Meyer RA, Downey KN, Macarthur AJ. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(4):288-292. PMID: 21840207. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.06.001>.
- Hong JY, Jee YS, Yoon HJ, Kim SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: Maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth*. 2003;12(1):12-16. PMID: 15676315. [https://doi.org/10.1016/S0959-289X\(02\)00183-8](https://doi.org/10.1016/S0959-289X(02)00183-8).
- Butwick AJ, Carvalho B, El-Sayed YY. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):661-668. PMID: 24907281. <https://doi.org/10.1093/bja/aet150>.
- Kotsuji F, Nishijima K, Kurokawa T, Yoshida Y, Sekiya T, Banzai M, et al. Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. *BJOG*. 2013;120(9):1144-1149. PMID: 23639121. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12252>.
- Peng X, Chen D, Xu J, Liu X, You Y, Peng B. Parallel transverse uterine incisions, a novel approach for managing heavy hemorrhage and preserving the uterus: retrospective cohort study for patients with anterior placenta previa and accreta. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17742. PMID: 31689824. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017742>.
- Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Лукашина М.В., Штабницкий А.М., Панин А.В., Алексеева Т.В. и др. Опыт осуществления органосохраняющих операций при вставании плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2011;8:86-90.
- Barinov SV, Zhukovsky YG, Dolgikh VT, Medyanikova IV. Novel combined strategy of obstetric haemorrhage management during caesarean section using intrauterine balloon tamponade. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(1):29-33. PMID: 26625194. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1126242>.
- Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Герасимов Ю.А., Шпилюк М.А. Безопасность регионарной анестезии при родоразрешении беременных с вставанием плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:92-97. <https://doi.org/10.18565/aig.2019>

8. Kong CW, To WWK. Trends in conservative procedures and peripartum hysterectomy rates in severe postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(21):2820–2826: PMID: 28715942. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1357169>.
9. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):143–149: PMID: 29215522. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002405>.
10. Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Belfort MA; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):281–290: PMID: 29405317. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12409>.
11. Muñoz LA, Mendoza GJ, Gomez M, Reyes LE, Arevalo JJ. Anesthetic management of placenta accreta in low-resource setting: a case series. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(4):329–334: PMID: 26343175. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.05.005>.
12. Nguyen-Lu N, Carvalho JC, Kingdom J, Windrim R, Allen L, Balki M.. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placentation: a retrospective cohort study of 50 consecutive cases. *Can J Anaesth.* 2016;63(11):1233–1244: PMID: 27443374. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0695-x>.
13. Snegovskikh D, Clebone A, Norwitz E. Anesthetic management of patients with placenta accreta and resuscitation strategies for associated massive hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(3):274–281: PMID: 21494133. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328345d8b7>.
14. Taylor NJ, Russell R. Anaesthesia for abnormally invasive placenta: a single-institution case series. *Int J Obstet Anesth.* 2017;30:10–15: PMID: 28258943. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2017.01.008>.
15. Riveros-Perez E, Wood C. Retrospective analysis of obstetric and anesthetic management of patients with placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynecol Obstet.* 2018; 140(3):370–374: PMID: 29080306. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12366>.
16. Warrick CM, Rollins MD. Peripartum anesthesia Considerations for Placenta Accreta. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):808–827: PMID: 30312187. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000403>.
17. Ioscovich A, Shatalin D, Butwick AJ, Ginosar Y, Orbach-Zinger S, Weiniger CF. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(4):457–464: PMID: 26597396. <https://doi.org/10.1111/aas.12656>.
18. Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(2):254–259: PMID: 20492374. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01157.x>.
19. Lilker SJ, Meyer RA, Downey KN, Macarthur AJ. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):288–292: PMID: 21840207. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.06.001>.
20. Hong JY, Jee YS, Yoon HJ, Kim SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: Maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth.* 2003;12(1):12–16: PMID: 15676315. [https://doi.org/10.1016/s0959-289x\(02\)00183-8](https://doi.org/10.1016/s0959-289x(02)00183-8).
21. Butwick AJ, Carvalho B, El-Sayed YY. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2014;113(4):661–668: PMID: 24907281. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu150>.
22. Kotsuji F, Nishijima K, Kurokawa T, Yoshida Y, Sekiya T, Banzai M, et al. Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. *BJOG.* 2013;120(9):1144–1149: PMID: 23639121. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12252>.
23. Peng X, Chen D, Xu J, Liu X, You Y, Peng B. Parallel transverse uterine incisions, a novel approach for managing heavy hemorrhage and preserving the uterus: retrospective cohort study for patients with anterior placenta previa and accreta. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17742: PMID: 31689824. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017742>.
24. Kurtser MA, Breslav IYu, Lukashina MV, Shtabnitskiy AM, Panin AV, Alekseeva TV, et al. Opyt osushchestvleniya organosokhranyayushchikh operatsiy pri vrastanii platsenty. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011;8:86–90. (In Russ.).
25. Barinov SV, Zhukovsky YG, Dolgikh VT, Medyanikova IV. Novel combined strategy of obstetric haemorrhage management during caesarean section using intrauterine balloon tamponade. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(1):29–33: PMID: 26625194. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1126242>.
26. Korolev AYU, Pyregov AV, Fedorova TA, Shmakov RG, Gerasimov YuA, et al. Safety of regional anesthesia during delivery in pregnant women with placenta increta. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;(1):92–97. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.92-97>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Плахотина Елена Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «ВПЦ»;
<http://orcid.org/0000-0002-6793-2318>, enp2004@inbox.ru;

45%: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, выполнение практической части работы (подготовка и проведение анестезиологических пособий), описание и оформление результатов исследования, написание статьи

Белоусова Тамара Николаевна

кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ МО «ВПЦ»;
<http://orcid.org/0000-0003-3804-7691>, beltamara1@mail.ru;

20%: разработка и утверждение дизайна исследования, отбор пациентов, проведение оперативного лечения пациенток, редактирование рукописи

Куликов Ильяс Александрович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологии беременности ГБУЗ МО «ВПЦ»;
<http://orcid.org/0000-0002-2460-1623>, aescularp@inbox.ru;

20%: выполнение практической части работы, подготовка и проведение оперативного лечения, ведение послеоперационного периода, оформление документации

Латышев Роман Вячеславович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «ВПЦ»;
<https://orcid.org/0000-0001-9864-7205>, roman_red-green@mail.ru;

10%: выполнение практической части исследования: подготовка и проведение анестезиологических пособий, сбор материала, ведение документации

Павлютина Карина Михайловна

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «ВПЦ»;
<https://orcid.org/0000-0002-7051-0212>, pavlyutinak@mail.ru;

5%: выполнение практической части исследования: подготовка пациенток к оперативному лечению, заготовка компонентов аутокрови перед операцией, проведение анестезиологических пособий, сбор материала, ведение документации

Received on 04.12.2019

Accepted on 28.02.2020

Поступила в редакцию 04.12.2019

Принята к печати 28.02.2020

The Choice of Anesthesia During Organ-Saving Operations Concerning Patients With Placenta Accreta Spectrum Disorders

E.N. Plakhotina*, T.N. Belousova, I.A. Kulikov, R.V. Latyshev, K.M. Pavlyutina

Department of Anesthesiology and Intensive Care

Vidnovsky Perinatal Center

17 Zavodskaya St., Moscow Region, Vidnoye 142700, Russian Federation

* **Contacts:** Elena N. Plakhotina, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Vidnovsky Perinatal Center. Email: enp2004@inbox.ru

ABSTRACT Placenta accreta (PAS-disorders) is one of the most serious complications of pregnancy, associated with the risk of massive uterine bleeding, massive hemotransfusion and maternal mortality. Peripartum hysterectomy is a common treatment strategy for patients with placenta accreta. Currently, there is a clear trend of changing surgical tactics in favor of organ-saving operations, but there are no studies devoted to anesthesiological support of such operations.

THE AIM OF THE STUDY is to substantiate an effective and safe method of anaesthesia in organ-saving operations for placenta accreta spectrum disorders.

MATERIAL AND METHODS The study involved 80 patients with a diagnosis of placenta accreta spectrum disorders, confirmed intraoperatively, who underwent organ-saving operations. The patients were randomized depending on the method of anesthesia into 3 groups: general anesthesia, spinal anesthesia with planned conversion to general after fetal extraction and epidural anesthesia with planned conversion to general also after fetal extraction. The comparison of intraoperative hemodynamics, efficiency of tissue perfusion, efficiency of antinociceptive protection at the stages of surgery was performed. A comparative analysis of the volume of blood loss and blood transfusion, time of patients activation in the postoperative period, severity of pain on the first day after surgery, duration of hospital stay before discharge and comparison of the assessment of the newborn according to Apgar score at first and fifth minute after extraction.

CONCLUSION The study shows that the optimal method of anesthesia in organ-saving operations for placenta accreta spectrum disorders is epidural anesthesia with its planned conversion to general anesthesia with an artificial lung ventilation after fetal extraction. Such an approach to anesthesia allows to maintain stable hemodynamic profile with minimal vasopressor support, sufficient heart performance, providing effective tissue perfusion and a high level of antinociceptive protection at the intraoperative stage and reduce the volume of intraoperative blood loss and hemotransfusion. In the current study there were no differences in neonatal outcomes and duration of hospitalization depending on the method of anesthesia. The advantage of epidural anesthesia with its conversion to general anesthesia was earlier activation after surgery and lower intensity of postoperative pain syndrome.

Keywords: placenta accreta spectrum disorders, organ-saving operations, general anesthesia, epidural anesthesia, spinal anesthesia

For citation Plakhotina EN, Belousova TN, Kulikov IA, Latyshev RV, Pavlyutina KM. The Choice of Anesthesia During Organ-Saving Operations Concerning Patients With Placenta Accreta Spectrum Disorders. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):221–230. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-221-230> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Elena N. Plakhotina	Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Vidnovsky Perinatal Center; https://orcid.org/0000-0002-6793-2318 , enp2004@inbox.ru; 45%, development of the research design, analysis of the data obtained, the implementation of the practical part of the work (preparation and conduction of anesthesia), description and presentation of the research results, article writing
Tamara N. Belousova	Candidate of Medical Sciences, Head Physician of Vidnovsky Perinatal Center; https://orcid.org/0000-0003-3804-7691 , beltamara1@mail.ru; 20%, development and approval of the research design, patient selection, surgical treatment of patients, manuscript editing
Ilya A. Kulikov	Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center; https://orcid.org/0000-0002-2460-1623 , aesculap@inbox.ru; 20%, implementation of the practical part of the work, preparation and conduction of surgical treatment, management of the postoperative period, paperwork
Roman V. Latyshev	Anaesthesiologist-resuscitator, the Department of Anesthesiology and Intensive Care Vidnovsky Perinatal Center; https://orcid.org/0000-0001-9864-7205 , roman_red-green@mail.ru; 10%, implementation of the practical part of the study: preparation and conduction of anesthesia, the collection of material, documentation
Karina M. Pavlyutina	Anaesthesiologist-resuscitator, the Department of Anesthesiology and Intensive Care Vidnovsky Perinatal Center; https://orcid.org/0000-0002-7051-0212 , pavlyutinak@mail.ru; 5%, implementation of the practical part of the work: preparing patients for surgical treatment, preparing components of autologous blood before surgery, conducting anesthesia, collecting material, documentation

Создание коллекции МСКТ-изображений и клинических данных при острых нарушениях мозгового кровообращения

Ф.А. Шарифуллин^{1,2*}, Д.Д. Долотова³, Т.Г. Бармина¹, С.С. Петриков¹, Л.С. Коков^{1,2},
Г.Р. Рамазанов¹, Е.Р. Благосклонова³, И.В. Архипов³, И.М. Скоробогач¹, Н.Н. Черемушкин¹,
В.В. Донитова⁴, Б.А. Кобринский⁴, А.В. Гаврилов^{3,5}

Отделение лучевой диагностики

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² Институт профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ ООО «Гаммамед-Софт»

Российская Федерация, 127473, Москва, 3-й Самотёчный пер., д. 11

⁴ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук

Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

⁵ Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В. Скобельцына Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 58

* Контактная информация: Шарифуллин Фаат Абдул-Каюмович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: drfaat@narod.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Применение методов нейровизуализации является неотъемлемой частью процесса оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), при этом золотым стандартом обследования данной категории больных является компьютерная томография (КТ). Значительно расширить возможности анализа КТ-изображений возможно с помощью современных методов машинного обучения, в том числе на основе применения принципов радиомики. Однако, так как использование этих методов требует наличия больших массивов *DICOM* (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)-изображений, их внедрение в клиническую практику ограничено проблемой набора репрезентативных выборок. Кроме того, в настоящее время в открытом доступе практически не представлены коллекции, содержащие КТ-изображения больных с ОНМК, которые были бы пригодны для машинного обучения.

ЦЕЛЬ

В связи с вышесказанным, целью данной работы являлось создание коллекции *DICOM*-изображений нативной КТ и КТ-ангиографии у пациентов с различными типами ОНМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основой для создания коллекции стали истории болезни пациентов, госпитализированных в региональный сосудистый центр НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Для формирования коллекции использовалась разработанная нами ранее специализированная платформа, позволяющая вводить клинические данные о случаях ОНМК, прикреплять к каждому случаю *DICOM*-изображения проведенных исследований, а также оконтуривать и тегировать (размечать) 3D-области интереса. Для тегирования был разработан словарь, элементы которого описывают тип патологического образования, локализацию и бассейн кровоснабжения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы была сформирована коллекция клинических случаев и изображений, включающая анонимизированную информацию о 220 пациентах, из них 130 — с ишемическим инсультом, 40 — с геморрагическим инсультом, а также 50 человек без цереброваскулярной патологии. Клинические данные включали сведения о типе ОНМК, наличии сопутствующих заболеваний и осложнений, длительности госпитализации, способе лечения и исходе. Всего для пациентов были введены результаты 370 исследований нативной КТ и 102 исследования КТ-ангиографии. На каждой серии изображений врачом-экспертом были оконтурены и протегированы области интереса, соответствующие прямым и косвенным признакам ОНМК.

ВЫВОД

Сформированная коллекция изображений позволит в последующем применить различные методы анализа данных и машинного обучения в решении важнейших практических задач, в том числе диагностики типа ОНМК, оценки объема поражения, прогноза степени неврологического дефицита.

Ключевые слова:

набор данных, инсульт, компьютерная томография, *DICOM*-изображения, радиомика, машинное обучение

Ссылка для цитирования

Шарифуллин Ф.А., Долотова Д.Д. Бармина Т.Г., Петриков С.С., Коков Л.С., Рамазанов Г.Р. и др. Создание коллекции МСКТ-изображений и клинических данных при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):231–237. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-231-237>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-26007мк

ГИ — геморрагический инсульт
 ИИ — ишемический инсульт
 КТ — компьютерная томография
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МСКТ — многосрезовая компьютерная томография
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 СППР — система поддержки принятия решений

ASPECTS — *Alberta Stroke Program Early CT Score*, шкала оценки ранних КТ-признаков ишемии головного мозга
DICOM — *Digital Imaging and Communications in Medicine* — медицинский отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации цифровых медицинских изображений и документов обследованных пациентов
NIHSS — шкала определения тяжести ишемического инсульта Национального института здоровья США (*NIH*)

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из лидирующих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации как в России, так и во всем мире. Ежегодно в России регистрируется более 450 000 случаев инсульта, при этом смертность в остром периоде ОНМК достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года; а в течение 5 лет после инсульта умирают 44% пациентов. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 000 населения [1–5].

Одним из перспективных направлений оптимизации диагностики ОНМК является внедрение систем поддержки принятия решений (СППР), в том числе на основе применения методов машинного обучения, на этапе интерпретации радиологических изображений. Актуальность этого направления обусловлена рядом факторов. Несмотря на высокое насыщение медицинских учреждений аппаратами КТ по всей территории России, отмечается дефицит кадров. Кроме того, в крупных медицинских центрах, где круглосуточно обследуют большое число пациентов, имеет место фактор усталости и ослабления концентрации внимания. В таких ситуациях наличие СППР могло бы минимизировать влияние подобных факторов на качество оказания медицинской помощи.

Известно, что для построения любой СППР необходимо наличие репрезентативной выборки. В большинстве научных проектов авторам приходится сначала осуществить сбор данных, что требует значительных временных и организационных ресурсов. В некоторых случаях разработчики пытаются использовать изображения, накопленные в медицинском учреждении за предыдущие годы, однако работа с ними требует тщательной проверки каждого клинического случая на предмет его соответствия критериям включения и учета того фактора, что протоколы ведения больных и схемы лечения могли в течение этого времени меняться [6–7]. Иногда исследователи используют коллекции, опубликованные в открытом доступе, однако они чаще всего содержат малое количество наблюдений [8]. Кроме того, сопутствующая клиническая информация, важность которой нельзя недооценивать, может быть не представлена вообще или представлена весьма кратким списком переменных. В настоящее время в открытом доступе представлено весьма ограниченное

количество датасетов, содержащих *DICOM*-изображения КТ-исследований пациентов с ОНМК.

В связи с вышесказанным, **целью данной работы** являлось создание коллекции МСКТ-изображений и клинических данных пациентов с ОНМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор данных в коллекцию производился из историй болезни пациентов, госпитализированных в региональный сосудистый центр НИИ СП им. Склифосовского в период с 2016 по 2019 год. Критериями включения пациентов являлись:

- а) возраст старше 18 лет;
 - б) основной диагноз: ОНМК по ишемическому (ИИ) или геморрагическому (ГИ) типу;
 - в) наличие *DICOM*-изображений и протокола КТ, выполненной сразу после поступления пациента в учреждение; г) для пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) — его подтверждение по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
- Исключались из исследования истории болезни пациентов, отвечающих следующим критериям:
- а) наличие тяжелой сопутствующей патологии (пневмония, онкология, травма и др.);
 - б) в случае смертельного исхода отсутствие информации о причине смерти;
 - в) наличие только прореженной серии *DICOM*-изображений в *PACS*-архиве медицинского учреждения.

Для группы сравнения критериями включения являлись отсутствие клинических и радиологических признаков ОНМК, травматических и других поражений головного мозга, а также наличие *DICOM*-изображений, полученных в результате проведения нативной КТ.

При создании коллекции использовалась разработанная нами ранее платформа для сбора и анализа данных и изображений на базе аппаратно-программного комплекса «Гамма-Мультивокс» [9]. Функциональность системы включает следующие основные блоки: блок работы с клиническими данными, блок работы с изображениями, блок оценки статистических характеристик и блок экспорта. Блок работы с клиническими данными включал экранные формы для ввода данных о каждом клиническом случае и ввода формализованных заключений КТ-исследований (рис. 1). О каждом пациенте была внесена следующая информация:

а) основной диагноз, длительность госпитализации и исход обращения;

б) данные об имеющихся у пациента факторах риска (гипертоническая болезнь, атеросклероз, прием антикоагулянтов, ОНМК в анамнезе, отягощенный семейный анамнез, сахарный диабет, почечная патология, ожирение);

в) данные о проведенном лечении (название операции и ее результат);

г) балльная оценка тяжести состояния при поступлении и выписке из стационара по следующим шкалам: модифицированная шкала Рэнкина (определение степени функциональной независимости после инсульта), шкала *NIHSS* (для оценки тяжести неврологической симптоматики) и шкала комы Глазго.

Также в платформу были внесены результаты нативной КТ и КТ-ангиографии, выполненных на томографе *Toshiba Aquilion PRIME* с толщиной среза 0,5 мм. Формализованные заключения содержали информацию о наличии прямых и косвенных признаков ОНМК, балльную оценку объема поражения по *ASPECTS* для ИИ, характеристики ликворных пространств, описание экстра- и интракраниальных артерий, тип Виллизиева круга.

Блок работы с изображениями включал инструменты фильтрации, полуавтоматического оконтуривания областей интереса и тегирования. Созданный справочник тегов предусматривал присвоение каждой области интереса тегов, описывающих тип патологического образования, его локализацию и бассейн кровоснабжения (рис. 2).

Все данные, включая *DICOM*-файлы, были анонимизированы. Хранение данных было реализовано в базе данных *Microsoft SQL*, файлы *DICOM*-изображений хранятся отдельно в файловом сетевом хранилище.

Сводная информация по распределению количественных признаков (возраст, баллы по *NIHSS*) представлена в виде значений медианы, первого и третьего квартиля (Me [Q1; Q3]), так как распределение признаков было отличным от нормального.

Рис. 1. Вид экранных форм для внесения клинической информации и протокола КТ-исследования

Fig. 1. Type of screen forms for entering clinical information and protocol of CT examination

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 1

The distribution of patients by age and gender

Группа	Вся выборка	Мужчины	Женщины
Норма	$n=50$ 34 [26; 51]	$n=21$ 34 [30; 49]	$n=29$ 34 [23; 54]
Ишемический инсульт	$n=130$ 69 [57; 80]	$n=68$ 65 [53; 77]	$n=62$ 77 [65; 83]
Геморрагический инсульт	$n=40$ 58 [49; 70]	$n=28$ 57 [47; 70]	$n=12$ 67 [51; 70]

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы была создана коллекция, включающая в себя информацию о 220 пациентах, из них 130 — с ИИ, 40 — с ГИ, а также 50 человек без цереброваскулярной патологии. Сводная информация о половозрастной структуре каждой из групп представлена в табл. 1.

Средний балл по шкале *NIHSS* при поступлении в группах с ИИ и ГИ составил 8 [3; 15] и 12 [5; 33] соответственно. Летальность в группе пациентов с ИИ

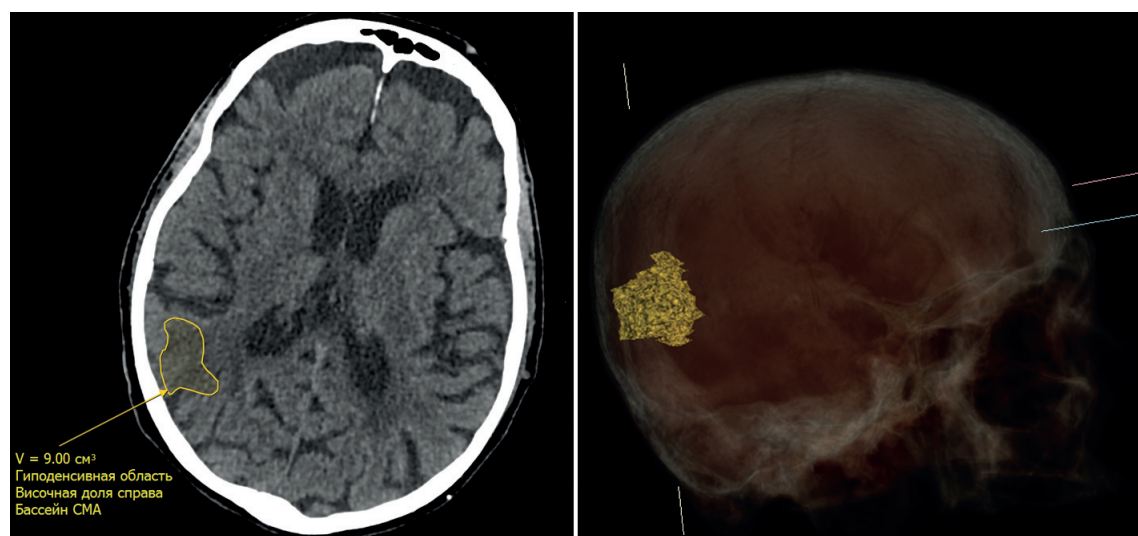


Рис. 2 Разметка и тегирование патологических областей на *DICOM*-изображениях с формированием трехмерной области интереса

Fig. 2. Marking and tagging areas of interest on *DICOM*-images with 3D region of interest

составила 18,6%, в группе с ГИ — 50%. Распределение пациентов с ИИ по различным патогенетическим подтипам по шкале инсультов *TOAST* являлось следующим: атеротромбоэмболический — 30, кардиоэмболический — 39, лакунарный — 12, инсульт другой установленной этиологии — 4, инсульт другой неустановленной этиологии — 48.

Среди пациентов с ИИ в 18 наблюдениях был проведен тромболизис, в 7 — тромбоэкстракция, в 5 — тромбоаспирация, в 2 случаях была выполнена реваскуляризация экстракраниальных артерий. У 17 пациентов с ИИ наблюдалась геморрагическая трансформация (13%).

Всего было проведено 330 нативных КТ-исследований: у 88 пациентов из группы ИИ и у 22 пациентов из группы ГИ исследование было проведено дважды. На всех сериях была выполнена разметка выявленных прямых и косвенных признаков ОНМК (гиподенсивные области с ишемией, гиперденсивная средняя мозговая артерия, внутримозговые и внутрижелудочковые кровоизлияния). Области с кистозно-глиозными изменениями, соответствующие проявлениям «старых» ОНМК, также были оконтурены. У пациентов с ИИ в 78,5% случаев была проведена КТ-ангиография ($n=102$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику системы поддержки принятия решений, которая значительно ускорит и увеличит эффективность оказания медицинской помощи при ОНМК, является важной задачей. Автоматический анализ данных нейровизуализации позволит в кратчайшие сроки проводить раннюю дифференциальную диагностику, прогнозировать возможный исход заболевания и предоставить рекомендации наиболее эффективного способа лечения индивидуально для каждого пациента. Наличие репрезентативной выборки, состоящей из большого количества структурированных и достоверных данных, является основой для реализации различных методов анализа медицинских изображений, в том числе с применением машинного обучения. Эффективность и точность моделей напрямую зависит также от качества исходных данных (обучающей выборки) и требует их тщательной предварительной обработки.

При проведении исследований возникает необходимость поиска случаев, соответствующих выбранным критериям, в локальных хранилищах одного медицинского учреждения с последующим трудоемким процессом разметки изображений экспертами вручную. Именно по этой причине используемые при обучении систем выборки чаще всего содержат менее 100 диагностических серий [10].

Несмотря на актуальность автоматизации процесса диагностики ОНМК, наличие соответствующих коллекций изображений в открытом доступе в мире немногочисленно, а в России подобные проекты вовсе отсутствуют, что неизбежно приводит к потере точности работы моделей, полученных на зарубежных популяционных данных. Наиболее распространенной целью организации общедоступных датасетов в основном является содействие коллективам в создании и совершенствовании алгоритмов автоматической сегментации объема поражения, и зачастую коллекции представлены данными диагностики ГИ [6, 11] или изображениями с уже развившимися крупными

зонами ишемии (не включают случаи в острейшем периоде), и практически не содержат клинической информации о пациенте. Некоторые датасеты не включают разметку очагов поражения, или размечены с помощью алгоритмов автоматической сегментации без участия экспертов, что делает их использование в качестве обучающей выборки невозможным без предварительной обработки. Несомненно, в наибольшей степени актуальны системы экстренной и ранней диагностики пациентов с ИИ, однако на данный момент сложно найти данные для их разработки. Более того, такие крупные проекты, посвященные ишемическим поражениям, как *ENIGMA Stroke Recovery* [12], *ATLAS* [13], а также конкурс *ISLES* [8], проводимый в 2016–2018 гг., сосредоточены исключительно на сборе данных магнитно-резонансной томографии и некоторых типов функциональных исследований головного мозга. Изображения указанных модальностей, несомненно, обладают большой информативностью для принятия клинических решений, однако не являются широко распространенными методами диагностики ОНМК. Еще одним распространенным недостатком общедоступных наборов изображений является их размещение в сжатом виде или предварительное конвертирование в форматы с потерей качества и метаданных, что значительно ограничивает исследователей в выборе методов анализа.

В данной статье описан подход к формированию коллекции МСКТ-изображений и клинических данных при острых нарушениях мозгового кровообращения, который позволит значительно расширить круг задач, решаемых СППР на основе анализа медицинских изображений. Специфика собранной клинической информации, наличие данных нейровизуализации для одного пациента в динамике, разметка прямых и косвенных признаков поражений, их четкая идентификация по типу и локализации позволят выявить статистически значимую взаимосвязь между биомаркерами изображений, клиническими данными и эффектами лечения. Размещение коллекции в открытом доступе будет способствовать привлечению специалистов различного профиля к участию в создании крупномасштабного систематизированного отечественного банка данных, позволит находить и использовать выборку с необходимым набором параметров при обучении и тестировании алгоритмов сегментации и анализа изображений при такой социально-значимой патологии как ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данной работы была создана коллекция изображений мультиспиральной компьютерной томографии и клинических данных пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. В состав коллекции вошли анонимизированные данные о 130 пациентах с ишемическим инсультом, 40 пациентах с геморрагическим инсультом и 50 пациентах без цереброваскулярной патологии. Были собраны *DICOM*-изображения 330 исследований нативной компьютерной томографии и 102 исследования компьютерной томографической ангиографии. У 110 пациентов компьютерное томографическое исследование было выполнено в динамике. Все выявленные на изображениях прямые и косвенные признаки острого нарушения мозгового кровообращения были оконтурены экспертами, каждой трехмерной области интереса были

присвоены теги, описывающие тип патологического образования, его локализацию и бассейн кровоснабжения. Собранные данные могут быть использованы при построении систем поддержки принятия врачебных решений, в том числе на основе методов машинного обучения и анализа биомаркеров изображений, в решении таких важнейших практических задач, как

дифференциальная диагностика типов острого нарушения мозгового кровообращения, автоматическое определение объема области поражения, оценка рисков геморрагической трансформации, прогноз исход да клинического случая и степени неврологического дефицита. В последующем планируется публикация собранной коллекции в открытом доступе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корниенко В.Н., Пронина И.Н. (ред.) *Диагностическая нейрорадиология*. Москва: Издательство: "Т. М. Андреева"; 2006.
2. Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.) *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. Москва: МЕДпресс-информ; 2008.
3. Пирадов М.А., Крылов В.В., Белкин А.А., Петриков С.С. Инсульты. В кн.: Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских (ред.) *Интенсивная терапия. Национальное руководство: краткое издание*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Гл. 2. с. 288–309.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3(3): 4–11.
5. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2002; (1): 8–14.
6. Chilamkurthy S, Ghosh R, Tanamala S, Biviji M, Campeau NG, Venugopal VK, et al. Development and Validation of Deep Learning Algorithms for Detection of Critical Findings in Head CT Scans. arXiv:1803.05854 [cs.CV]. 2018. URL: <https://arxiv.org/abs/1803.05854> [Дата обращения 21.05.2020].
7. Hajimani E, Ruano MG, Ruano AE. An intelligent support system for automatic detection of cerebral vascular accidents from brain CT images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;146:109–123. PMID: 28688480 <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.05.005>
8. ISLES: Ischemic Stroke Lesion Segmentation Challenge. URL: <http://www.isles-challenge.org/> [Дата обращения 21.05.2020].
9. Dolotova D, Donitova V, Arhipov I, Sharifullin F, Zagriazkina T, Kobrinskii B, et al. A Platform for Collection and Analysis of Image Data on Stroke. *Stud Health Technol Inform.* 2019;262:312–315. PMID: 31349330 <https://doi.org/10.3233/SHTI190081>
10. Mikhail P, Le MGD, Mair G. Computational Image Analysis of Nonenhanced Computed Tomography for Acute Ischaemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104715. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104715
11. Hssayeni M. Computed Tomography Images for Intracranial Hemorrhage Detection and Segmentation (version 1.3.1). *PhysioNet*. 2020. <https://doi.org/10.13026/4nae-zg36>.
12. *Enigma stroke recovery*. URL: <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-stroke-recovery/> [Дата обращения 21.05.2020].
13. Liew S, Anglin J, Banks N, et al. A large, open source dataset of stroke anatomical brain images and manual lesion segmentations. *Sci Data.* 2018;5:180011. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.11>

REFERENCES

1. Kornienko VN, Pronina IN. (eds.) *Diagnostichestskaya neyroradiologiya*. Moscow: Izdatel'stvo: T. M. Andreeva Publ.; 2006. (In Russ.)
2. Suslina ZA, Piradov MA. (eds.) *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2008. (In Russ.)
3. Piradov MA, Krylov VV, Belkin AA, Petrikov SS. Insul'ty. In: Gel'fanda BR, Zabolotskikh IB (eds.) *Intensivnaya terapiya*. 2nd ed., rev. and exp. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2017. Ch. 2. pp. 288–309. (In Russ.)
4. Suslina ZA, Varakin YuYa. Clinico-epidemiological studies a perspective direction for investigation of cerebrovascular disorders. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(3):4–11. (In Russ.)
5. Vereshchagin NV, Piradov MA, Suslina ZA. Printsipy diagnostiki i lecheniya bol'nykh v ostrom periode insul'ta. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2002; (1): 8–14. (In Russ.)
6. Chilamkurthy S, Ghosh R, Tanamala S, Biviji M, Campeau NG, Venugopal VK, et al. Development and Validation of Deep Learning Algorithms for Detection of Critical Findings in Head CT Scans. arXiv:1803.05854 [cs.CV]. 2018. Available at: <https://arxiv.org/abs/1803.05854> [Accessed 21 May 2020].
7. Hajimani E, Ruano MG, Ruano AE. An intelligent support system for automatic detection of cerebral vascular accidents from brain CT images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017;146:109–123. PMID: 28688480 <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.05.005>
8. ISLES: Ischemic Stroke Lesion Segmentation Challenge. Available at: <http://www.isles-challenge.org/> [Accessed 21 May 2020].
9. Dolotova D, Donitova V, Arhipov I, Sharifullin F, Zagriazkina T, Kobrinskii B, et al. A Platform for Collection and Analysis of Image Data on Stroke. *Stud Health Technol Inform.* 2019;262:312–315. PMID: 31349330 <https://doi.org/10.3233/SHTI190081>
10. Mikhail P, Le MGD, Mair G. Computational Image Analysis of Nonenhanced Computed Tomography for Acute Ischaemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104715. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104715
11. Hssayeni M. Computed Tomography Images for Intracranial Hemorrhage Detection and Segmentation (version 1.3.1). *PhysioNet*. 2020. <https://doi.org/10.13026/4nae-zg36>.
12. *Enigma stroke recovery*. Available at: <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-stroke-recovery/> [Accessed 21 May 2020].
13. Liew S, Anglin J, Banks N, et al. A large, open source dataset of stroke anatomical brain images and manual lesion segmentations. *Sci Data.* 2018;5:180011. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.11>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарифуллин Фаат Абдул-Каюмович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-7483-7899>, drfaat@narod.ru; 10%: организация сбора данных, написание текста рукописи

Долотова Дарья Дмитриевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ООО «Гаммамед-Софт»; <https://orcid.org/0000-0001-7483-7899>, dariadolotova@gmail.com; 10%: разработка дизайна исследования, анализ собранных данных, написание текста рукописи

Бармина Татьяна Геннадьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-2418-680X>, barminat@inbox.ru; 10%: анализ КТ-изображений

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru; 8%: окончательное утверждение публикации рукописи

Коков Леонид Сергеевич	член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3167-3692 , lskokov@mail.ru ; 8%: редактирование текста рукописи
Рамазанов Ганипа Рамазанович	заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramazanovgr@sklif.mos.ru ; 8%: организация сбора данных
Благосклонова Евгения Романовна	научный сотрудник ООО «Гаммамед-Софт»; https://orcid.org/0000-0002-4678060X , evromsp@gmail.com ; 8%: разработка программного обеспечения для формирования коллекции, сбор данных, анализ собранных данных
Архипов Иван Владимирович	ведущий программист ООО «Гаммамед-Софт»; https://orcid.org/0000-0003-4278-2285 , arkhivania@gmail.com ; 8%: разработка программного обеспечения для формирования коллекции и работы с изображениями
Скоробогач Иван Михайлович	врач ординатор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-5428-6687 , dr.skoroboga@gmail.com ; 6%: сбор данных
Черемушкин Николай Николаевич	врач ординатор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-0208-3033 , tiforge.invest@gmail.com ; 6%: сбор данных
Донитова Виктория Владимировна	научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН; https://orcid.org/0000-0002-7838-584X , vdonitova@gmail.com ; 6%: анализ собранных данных
Кобринский Борис Аркадьевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом систем поддержки принятия клинических решений Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ «Информатика и управление» РАН; https://orcid.org/0000-0002-3459-8851 , evromsp@gmail.com ; 6%: разработка программного обеспечения для формирования коллекции, сбор данных, анализ собранных данных
Гаврилов Андрей Васильевич	кандидат технических наук, заведующий лабораторией медицинских компьютерных систем «НИИ ЯФ им. Д.В. Скобелыцына МГУ им. М.В. Ломоносова»; https://orcid.org/0000-0002-7838-584X , agavrilov49@gmail.com ; 6%: разработка концепции и дизайна исследования

Received on 19.11.2019

Accepted on 24.03.2020

Поступила в редакцию 19.11.2019

Принята к печати 24.03.2020

Creation of a Collection of MSCT-Images and Clinical Data for Acute Cerebrovascular Events

F.A. Sharifullin^{1, 2*}, D.D. Dolotova³, T.G. Barmina¹, S.S. Petrikov¹, L.S. Kokov^{1, 2}, G.R. Ramazanov¹, Y.R. Blagosklonova³, I.V. Arkhipov³, I.M. Skorobogach¹, N.N. Cheremushkin¹, V.V. Donitova⁴, B.A. Kobrinsky⁴, A.V. Gavrilov^{3, 5}

Department of Diagnostic Radiology

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3 B. Suharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

8 b. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ Gammamed-Soft, LLC

11 3th Samotechny Pereulok, Moscow 127473, Russian Federation

⁴ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences

44 b. 2 Vavilova St., Moscow 119333, Russian Federation

⁵ D.V. Skobel'syn Research Institute of Nuclear Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University

1 b. 58 Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russian Federation

* **Contacts:** Faat A. Sharifullin, Dr. Med. Sci., Chief Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: drfaat@narod.ru

BACKGROUND The use of neuroimaging methods is an integral part of the process of assisting patients with acute cerebrovascular events (ACVE), while computed tomography (CT) is the «gold standard» for examining this category of patients. The capabilities of the analysis of CT images may be significantly expanded using modern methods of machine learning, including the application of the principles of radiomics. However, since the use of these methods requires the availability of large arrays of DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)-images, their introduction into clinical practice is limited with the problem of a set of representative samples. In addition, at present, collections (datasets) containing CT images of patients with stroke, which would be suitable for machine learning, are practically not available in the public domain.

AIM OF STUDY In this connection, the aim of this work was to create a collection of the DICOM -image native CT and CT-angiography in patients with different types of stroke.

MATERIAL AND METHODS The basis for the creation of the collection was the medical history of patients hospitalized in the Regional Vascular Center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. We used previously developed specialized platform to enter clinical data on the incidence of stroke, attached to each case of DICOM-image studies, as well as delineate and tag (mark) 3D area of interest. For tagging, a dictionary was developed, which elements describe the type of pathological formation, location and system of blood supply.

RESULTS In the course of the work, a collection of clinical cases and images was formed, including anonymous information about 220 patients, 130 with ischemic stroke, 40 with hemorrhagic stroke, and 50 patients without cerebrovascular disorders. These clinics included information about the type of stroke, the presence of concomitant diseases and complications, the duration of hospitalization, the method of treatment and outcomes. For all patients the results of 370 studies of native CT and 102 studies of CT-angiography were entered. On each series of images, an expert physician outlined and tested areas of interest corresponding to direct and indirect signs of stroke.

CONCLUSION The generated collection of images will subsequently allow various methods of data analysis and machine learning to be used in solving the most important practical problems, including diagnosis of the type of stroke, assessment of lesion volume, and prediction of the degree of neurological deficit.

Keywords: data set, stroke, computed tomography, DICOM-images, radiomics, machine learning

For citation Sharifullin FA, Dolotova DD, Barmina TG, Petrikov SS, Kokov LS, Ramazanov GR, et al. Creation of a Collection of MSCT-Images and Clinical Data for Acute Cerebrovascular Events. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):231–237. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-231-237> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship This work was financially supported by the Russian Federal Property Fund in the framework of the scientific project No. 18-29-26007mk

Affiliations

Faat A. Sharifullin	Dr. Med. Sci., Chief Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-7483-7899 , drfaat@narod.ru; 10%, organizing data collection, writing a manuscript
Darya D. Dolotova	Cand. Tec. Sci., Leading Research Assistant, Gammamed-Soft LLC; https://orcid.org/ , dariadolotova@gmail.com; 10%, research design development, analysis of collected data, manuscript text writing
Tatyana G. Barmina	Cand. Tec. Sci., Senior Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2418-680X , barminat@inbox.ru; 10%, analysis of CT images
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 8%, final approval of manuscript publication
Leonid S. Kokov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Med. Sci., Head of Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3167-3692 , lskokov@mail.ru; 8%, manuscript text editing
Ganipa R. Ramazanov	Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Reconstructive Treatment of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramazanovgr@sklif.mos.ru; 8%, data collection organization
Evgenia R. Blagosklonova	Researcher, Gammamed-Soft LLC; https://orcid.org/0000-0002-4678060H , evromsp@gmail.com; 8%, software development for the collection, data collection, analysis of data collected
Ivan V. Arkhipov	Leading Programmer, Gammamed-Soft LLC; https://orcid.org/0000-0003-4278-2285 , arkhivania@gmail.com; 8%, software development for the collection and working with images
Ivan M. Skorobogach	Resident of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-5428-6687 , dr.skoroboga@gmail.com; 6%, data collection
Nikolay N. Cheremushkin	Resident of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0003-0208-3033 , tiforge.invest@gmail.com; 6%, data collection
Viktoria V. Donitova	Researcher, FRC Computer Science and Management of RAS; https://orcid.org/0000-0002-7838-584H , vdonitova@gmail.com; 6%, analysis of collected data priority
Boris A. Kobrinsky	Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Support Systems for Clinical Decisions, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, FRC Computer Science and Management of RAS; https://orcid.org/0000-0002-3459-8851 , evromsp@gmail.com; 6%, software development for the collection, data collection, analysis of collected data
Andrey V. Gavrilov	Cand. Tec. Sci., Head of the Laboratory of Medical Computer Systems, D.V. Skobeltsyn Research Institute of Nuclear Physics of M.V. Lomonosov Moscow State University; https://orcid.org/0000-0002-7838-584X , agavrilov49@gmail.com; 6%, research concept and design development

Сравнительный анализ результатов различных способов резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите

А.Р. Пропп^{1,2*}, Е.Н. Деговцов²

Хирургическое отделение

¹ БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»

Российская Федерация, 644033, Омск, ул. Березовая, д. 3,

² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Российская Федерация, 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

* Контактная информация: Пропп Александр Робертович, заведующий хирургическим отделением БУЗ ОО ОКБ.

Email: par1108@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Более чем в половине наблюдений хронического панкреатита (ХП) диагностируется увеличение головки поджелудочной железы (ПЖ) с наличием осложнений, которые служат показанием к резекции органа. Разработка оптимального способа хирургического лечения ХП с поражением головки поджелудочной железы (ГПЖ) является одной из задач хирургической панкреатологии.

ЦЕЛЬ

Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов различных способов резекции ГПЖ при ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное контролируемое исследование со сравнительным анализом результатов хирургического лечения 131 пациента с ХП с увеличением размеров ГПЖ. В 29% ($n=38$) наблюдений у больных присутствовали осложнения воспалительного характера, в 86,3% ($n=113$) они были связаны с компрессией соседних органов, в том числе диагностированы механическая желтуха ($n=60$), непроходимость на уровне двенадцатиперстной кишки (ДПК) ($n=43$), и региональная портальная гипертензия ($n=10$). Проведено 47 панкреатодуоденальных, 58 субтотальных и 26 частичных резекций ГПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При дуоденосохраняющих резекциях ГПЖ получены статистически значимо лучшие непосредственные результаты по сравнению с панкреатодуоденальными резекциями. Субтотальная резекция ГПЖ в бернском варианте превосходила все остальные дуоденосохраняющие резекции по показателям средней продолжительности операции, послеоперационного стационарного лечения, интраоперационной кровопотери. Частота релапаротомий по поводу внутрибрюшных осложнений геморрагического характера при этом составила 8,2% ($n=4$). Частота неблагоприятного эффекта по параметру сохранения боли через 5 лет после дуоденосохраняющих резекций ГПЖ составила 0,125, а после панкреатодуоденальной резекции — 0,357 при статистически значимой величине относительного риска (RR), равной 0,350 (ДИ 95%=0,13–0,98). По остальным показателям клинических отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от различных способов резекции ГПЖ статистически значимых различий получено не было ($p>0,05$). Качество жизни больных через 5 лет после операции, согласно анкете EORTC QLQ-C30, статистически значимым ($p=0,0228$) получено только по двум показателям: одышка (DY:8,3) и бессонница (SL:16,67;27,4) с более высокими значениями после операций Beger и бернского варианта субтотальной резекции ГПЖ соответственно.

Ключевые слова:

хронический панкреатит, поджелудочная железа, головка поджелудочной железы, главный панкреатический проток, панкреатодуоденальная резекция, дуоденосохраняющая резекция головки поджелудочной железы, субтотальная резекция головки поджелудочной железы, частичная резекция головки поджелудочной железы, продольная панкреатоеюностомия, качество жизни.

Ссылка для цитирования

Пропп А.Р., Деговцов Е.Н. Сравнительный анализ результатов различных способов резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(2):238–250. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-238-250>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ГПЖ — головка поджелудочной железы
ГПП — главный панкреатический проток
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ДСРГПЖ — дуоденосохраняющая резекция головки поджелудочной железы
КЖ — качество жизни
КТ — компьютерная томография
МЖ — механическая желтуха
ОЖП — общий желчный проток

ПДР — панкреатодуоденальная резекция
ПЖ — поджелудочная железа
ППЕС — продольная панкреатоеюностомия
СРГПЖ — субтотальная резекция головки поджелудочной железы
ХП — хронический панкреатит
ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить
ЧПЛП — число пациентов, подвергаемых лечению на один предотвращенный нежелательный исход
ЧРГПЖ — частичная резекция головки поджелудочной железы

ВВЕДЕНИЕ

Согласно опросу врачей (по данным международных ассоциаций *IHPBA*, *APA*, *EPC*, *ESGE* и *DPSG*) из 47 стран мира, хронический панкреатит (ХП) является инвалидизирующим заболеванием, характеризующимся развитием сахарного диабета, мальабсорбции, кальцификацией паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) в 75%, наличием псевдокист в 55%, увеличением головки поджелудочной железы (ГПЖ) в 59% наблюдений и частым развитием внеорганных осложнений [1]. При длительности анамнеза ХП у больного 5 и более лет риск возникновения рака ПЖ вырастает в 8–10 раз, повышается при курении и наличии сахарного диабета [2–5]. Наиболее информативным методом диагностики ХП считается компьютерная томография (КТ), приоритет которой в настоящее время не вызывает сомнений [6, 7]. Диагностика ХП и проста, и сложна одновременно: несмотря на наличие патогномоничных признаков ХП, отсутствует корреляция их между собой, в том числе корреляция интенсивности болевого синдрома и тяжести структурных изменений в ПЖ [4], интенсивности болевого синдрома и степени внутрипротоковой гипертензии [8, 9], степени кальцификации паренхимы ПЖ (68,3%; *A.K. Jha*, 2018 г.) и частоты встречаемости других диагностических признаков ХП [10, 11]. Международным соглашением по определению ХП (*D.C. Whitcomb et al.*, 2018) за абсолютный критерий не принята даже гистологическая верификация диагноза [12]. Отсутствие точных критериев диагностики приводит к неопределенности тактики при выборе методов лечения ХП вплоть до полного отрицания некоторыми авторами зависимости результатов от способа хирургического лечения [13–15].

В литературе представлено множество исследований с анализом результатов хирургического лечения ХП в зависимости от объема резекции ГПЖ, существуют различные трактовки выполнения того или иного вмешательства, что затрудняет сравнительный анализ результатов ввиду возможной несопоставимости групп. По данным *T. Keck* (2009), разница описываемого размера ГПЖ при анализе результатов резекционных операций отличается у немецких (медиана 4,5 см) и североамериканских (медиана 2,6 см) авторов ($p < 0,001$) [16]. В ряде публикаций представлены результаты лечения без описания техники выполненных операций [17] или, наоборот, представлено слишком детальное разделение их по объему вмешательства, например, *Frey procedure* на локальную, минимальную (со средним объемом резекции ГПЖ $1,8 \pm 0,3$ см³) и модифицированную (со средним объемом резекции ГПЖ $3,0 \pm 0,4$ см³) [18]. В некоторых публикациях приводятся статистика результатов продольной панкреатоеюностомии (ППЕС) с резекцией ГПЖ по *Frey* у больных без наличия воспалительной массы и увеличения ГПЖ ($n=13$) [19].

По мнению *J.D. Tillou* (2017 г.), решение об оптимальном способе хирургического лечения ХП должно приниматься для каждого больного индивидуально и зависит от вариантов патологических изменений в ПЖ [20].

Наличием осложнений за счет компрессии ГПЖ соседних с ПЖ органов в сочетании с функциональными нарушениями и сложностью технического выполнения резекционных вмешательств объясняют высокую частоту релапаротомий, составляющую, по данным метаанализа *A.V. Fisher* (2017), 19,1%, более

половина из которых (58,9%) выполняется по поводу инфекционных осложнений и гастростаза [17]. Высокая частота послеоперационных осложнений (24,2–36,8%) и летальности (6,5–11,5%) после операций на ПЖ является нерешенным вопросом в ведущих европейских клиниках [21]. Современной тенденцией в мировой панкреатологии является медленное улучшение результатов резекционных вмешательств. По данным *H.G. Beger* (2018 г.), показатели 30-суточной летальности одного из сложных хирургических вмешательств, панкреатодуоденальной резекции (ПДР), за 20 лет снизились с 3 до 0% при одновременном росте частоты практически всех послеоперационных осложнений (гастростаза с 10 до 13%, панкреатической фистулы с 5 до 13%, геморрагических внутрибрюшных осложнений с 1 до 11%) [4].

Цель: провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов различных способов резекции ГПЖ при ХП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное контролируемое исследование у 131 больного ХП с нарушением проходимости главного панкреатического протока (ГПП) и увеличением размеров ГПЖ с анализом результатов хирургического лечения. Исследование выполнено на базе хирургического отделения БУЗОО ОКБ с 1998 по 2018 г. Мужчин было 108, женщин — 23. Средний возраст пациентов составил $41,4 \pm 9,4$ года. Большинство больных поступили в клинику в неотложном порядке. Ранее были оперированы по поводу панкреатита или травмы ПЖ 47,3% больных. У 117 больных (89,3%) основным этиологическим фактором возникновения ХП была алкогольная зависимость. Осложнения, связанные с компрессией ГПЖ соседних органов, присутствовали в 86,3% наблюдений, включая механическую желтуху (МЖ) ($n=60$), непроходимость на уровне двенадцатиперстной кишки (ДПК) за счет сдавления ее кистой ГПЖ или дуоденального стеноза ($n=43$), внепеченочную портальную гипертензию с варикозным расширением вен желудка ($\pm$ пищевода) ($n=10$). Осложнения воспалительного характера присутствовали в 29% наблюдений, включая нагноение ($n=17$), перфорацию кисты ($n=1$), наличие панкреатического свища ($n=17$), ложной аневризмы гастродуоденальной артерии ($n=2$) и перфорации задней стенки ДПК ($n=1$). Внутрисекреторная недостаточность ПЖ отмечена в 27,5% и внешнесекреторная — в 94,7% наблюдений. Всем больным до операции была выполнена КТ ($n=128$) и/или магнитно-резонансная томография ($n=10$), позволившие диагностировать вирсунголитиаз у 93, кисты ПЖ — у 64 и дилатацию ГПП — у 126 больных. Билиарная гипертензия была диагностирована в 84 и портальная — в 24 наблюдениях. У всех больных обнаружено увеличение ГПЖ, причем с размерами головки больше 4–5 см — в 80,2% наблюдений. Все больные подписали добровольное информированное согласие на исследование. Клиническое исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (выписка из протокола № 97/1 от 26.10.2017).

Спектр выполненных операций: ПДР — панкреатодуоденальная резекция ($\pm$ ППЕС — продольная панкреатоеюностомия) — 47, субтотальная резекция головки поджелудочной железы (СРГПЖ) по *Beger* ($\pm$ ППЕС

типа *Beger-Frey*) — 9, СРГПЖ в бернском варианте ($\pm$ ППЕС) — 49, частичная резекция головки поджелудочной железы (ЧРГПЖ) типа *Frey* — 26. У 9 больных была выполнена ПДР в пилоросохраняющем варианте — 9, дополненная ППЕС — у 2 больных. Больные, оперированные в объеме ПДР, поступили в клинику с наибольшим количеством осложнений, в том числе: с МЖ ($n=34$), дуоденальным стенозом ($n=22$), варикозным расширением вен желудка ($\pm$ пищевода) вследствие портальной гипертензии ($n=5$), при этом в 16 наблюдениях отмечено сочетание нескольких осложнений у одного больного одновременно. Неотложные показания к ПДР были у 3 пациентов: ложная аневризма гастродуоденальной артерии ($n=2$) и перфорация задней стенки ДПК ($n=1$).

Операция *Beger* в классическом варианте была выполнена 6 пациентам, у 3 больных она дополнена ППЕС (*Beger-Frey*). У 7 больных из 9, оперированных в объеме операции *Beger*, была диагностирована МЖ, у 3 — портальная гипертензия, которая возникла за счет рубцового стенозирования селезеночной вены на уровне перешейка ПЖ (по данным КТ). В этой группе у 6 больных из 7 выполнено дополнительное внутреннее ($n=5$) или наружное ($n=1$) дренирование общего желчного протока (ОЖП).

Субтотальная резекция ГПЖ в классическом варианте бернской модификации операции *Beger* была выполнена 20, а с дополнением ППЕС — 29 больным. У больных, оперированных в объеме бернского варианта субтотальной резекции, билиарная гипертензия была диагностирована в 31 наблюдении (по данным КТ), в 15 наблюдениях с наличием МЖ. Вскрытие и анастомозирование терминального отдела ОЖП со стороны полости резецированной ГПЖ было произведено 22 больным, в ряде наблюдений — с дополнительным наружным дренированием ОЖП. В 10 наблюдениях СРГПЖ была выполнена оригинальным способом с термино-терминальной панкреатоеюностомией на восстановительном этапе (патент РФ на изобретение № 2479270) [22].

Частичная резекция ГПЖ была выполнена 26 больным. В отличие от СРГПЖ, границей иссечения паренхимы при ЧРГПЖ являлся контур фиброзного узла ГПЖ, удаление которого позволяло восстановить проходимость ГПП. Размер ГПЖ при этом не превышал 4–5 см. В одном наблюдении ЧРГПЖ была дополнена резекцией хвоста ПЖ по поводу перфорации кисты, в 4, при наличии МЖ, — глубоким иссечением паренхимы ПЖ со вскрытием просвета терминального отдела ОЖП ($n=2$) и гепатико-еюностомией ($n=2$).

В 3 наблюдениях ХП при ширине ГПП менее 5 мм резекция ГПЖ была дополнена иссечением паренхимы дистальных отделов ПЖ оригинальным способом в виде фрагментов треугольной формы с целью расширения зоны анастомозирования [23], являясь по сути модификацией *Hamburg procedure*, предложенной в 2007 г. J.R. Izbicki [24].

Непосредственные результаты хирургического лечения больных ХП оценивали по следующим показателям: средняя продолжительность операции (мин), средняя интраоперационная кровопотеря (мл), определяемая объемным методом, количество послеоперационных осложнений, в том числе без повторных операций и релапаротомий, средняя длительность послеоперационного стационарного лечения и уровень послеоперационной летальности. Отдаленные

результаты хирургического лечения пациентов с ХП изучены через 5 лет после первичной операции. Оценивались: клинические показатели степени купирования боли и наличия диареи, требующей приема ферментных препаратов. По 10-балльной оценочной шкале разработанного нами опросника самооценки больные регистрировали возникающие за последний месяц симптомы: увеличение массы тела после операции более чем на 3 кг, проявления обнаруженного сахарного диабета, стойкую утрату трудоспособности. Кроме того, оценивались количество осложнений, потребовавших выполнения повторных хирургических вмешательств, и «поздние» смертельные исходы от основного заболевания. Для оценки качества жизни (КЖ) больных после операции в ходе исследования применяли международные опросники *MOS SF-36* и *EORTC QLQ-C30*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ «*Statistica*, версия 10,0» фирмы *StatSoft Inc.*, (USA), *MS Excel* из пакета *MS Office 2007*. Количественная характеристика вариационного ряда в описательной статистике оценивалась путем расчета медианы (Me), нижнего [LQ] и верхнего квартилей [HQ] для определения значения признака в ранжированном ряду с 25% отклонением в обе стороны от среднего значения. Количественные данные двух независимых групп сравнивали с использованием *U*-критерия Манна-Уитни (*Mann-Whitney U*); более, чем двух групп — *H*-критерия Краскала-Уоллиса (*Kruskal-Wallis H*). Качественные показатели по нескольким группам сопоставляли с помощью *2I*-статистики Кульбака, а детализацию различий — по ϕ -критерию Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимался равным 0,05.

Оценку эффективности различных способов хирургического лечения осуществляли путем построения четырехпольных таблиц (таблицы 2х2) с такими показателями: частота неблагоприятного эффекта (сохранения или незначительного уменьшения боли), относительного риска (RR), абсолютного (CAP) и относительного (COP) снижения риска, NNT (ЧПЛП — число пациентов, подвергаемых лечению для предотвращения одного дополнительного неблагоприятного исхода и ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественные показатели непосредственных результатов лечения больных ХП в зависимости от объема резекции ГПЖ представлены в табл. 1.

Статистическая значимость различий показателей непосредственных результатов лечения больных ХП анализирована попарно в 4 группах в зависимости от объема резекции ГПЖ.

По показателю средней интраоперационной кровопотери (мл) статистически значимыми оказались различия между ПДР (с максимально большой кровопотерей) и способами дуоденосберегающей резекции головки поджелудочной железы (ДСРГПЖ): операцией *Beger* ($p=0,000$; $U=27$; $Z=4,1$), бернского варианта СРГПЖ ($p=0,000$; $U=97,5$; $Z=7,1$) и ЧРГПЖ ($p=0,000$; $U=211$; $Z=4,6$). Между собой ДСРГПЖ по показателю средней интраоперационной кровопотери (мл) оказались сопоставимы ($p>0,05$).

Аналогично получено статистически значимое различие показателей средней продолжительности ПДР (максимальное в минутах) по сравнению с ДСРГПЖ, в том числе операцией *Beger* ($p=0,000$; $U=52,5$; $Z=3,5$), бернского варианта СРГПЖ ($p=0,000$; $U=82$; $Z=7,8$) и ЧРГПЖ ($p=0,000$; $U=251,5$; $Z=4,1$). Средняя продолжительность бернского варианта СРГПЖ (мин) была статистически значимо меньше в сравнении с операциями *Beger* ($p=0,005$; $U=90,5$; $Z=2,8$) и ЧРГПЖ ($p=0,01$; $U=406,5$; $Z=-2,6$).

Средняя продолжительность послеоперационного стационарного лечения (койко-дня) после ПДР оказалась сопоставима с операцией *Beger* ($p=0,806$; $U=200,5$; $Z=-0,2$) и была статистически значимо больше тако-

вой при бернском варианте СРГПЖ ($p=0,000$; $U=514,0$; $Z=4,7$) и ЧРГПЖ ($p=0,015$; $U=399,0$; $Z=2,4$). Среди ДСРГПЖ показатель средней продолжительности послеоперационного стационарного лечения (койко-дня) статистически значимо показал более короткие сроки госпитализации в группе бернского варианта СРГПЖ по сравнению с операцией *Beger* ($p=0,002$; $U=79,5$; $Z=3,0$) и ЧРГПЖ ($p=0,066$; $U=63,0$; $Z=2,0$). Максимально по всем показателям статистически незначимыми оказались различия между операциями *Beger* и ЧРГПЖ ($p=0,473$; $p=0,042$; $p=0,910$). Качественные показатели непосредственных результатов лечения больных ХП в зависимости от объема резекции ГПЖ представлены в табл. 2.

Таблица 1

Сравнение количественных показателей непосредственных результатов лечения больных хроническим панкреатитом в зависимости от объема резекции головки поджелудочной железы, Me [LQ; HQ]

Table 1

Comparison of quantitative indicators of direct results of treatment in patients with chronic pancreatitis depending on the volume of pancreatic head resection, Me [LQ; HQ]

Анализируемые показатели	ПДР, n=47	Операция <i>Beger</i> , n=9	Бернский вариант СРГПЖ, n=49	ЧРГПЖ, n=26	Всего, n=131	p (H)
Средняя продолжительность операций, мин	245 [230; 260]	197 [190; 210]	180 [170; 200]	212,5 [175; 240]	215 [180; 240]	$p<0,001$ H=63,4
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл	480 [410; 560]	305 [290; 350]	260 [230; 320]	265 [200; 440]	340 [240; 450]	$p<0,001$ H=26,6
Средняя продолжительность послеоперационного стационарного лечения, к/день	24 [18; 27]	25 [21; 26]	17 [15; 22]	20 [17; 23]	20 [16; 25]	$p<0,001$ H=66,9

Примечания: * – статистическая значимость различий между группами по критериям Краскела–Уоллиса, $p<0,05$; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; СРГПЖ – субтотальная резекция головки поджелудочной железы; ЧРГПЖ – частичная резекция головки поджелудочной железы

Notes: * – statistical significance of differences between groups according to the Kruskal–Wallis test, $p<0,05$; ПДР – pancreatoduodenal resection; СРГПЖ – partial pancreatic head resection; ЧРГПЖ – subtotal pancreatic head resection

Таблица 2

Сравнение качественных показателей непосредственных результатов лечения больных хроническим панкреатитом в зависимости от объема резекции головки поджелудочной железы

Table 2

Comparison of quality indicators of the immediate results of the treatment in patients with chronic pancreatitis depending on the volume of pancreatic head resection

Анализируемые показатели	ПДР, n=47	Операция <i>Beger</i> , n=9	Бернский вариант СРГПЖ, n=49	ЧРГПЖ, n=26	Всего, n=131	p (2l)
Число больных с послеоперационными осложнениями	28 (59,6%)	1 (16,7%)	6 (12,9%)	1 (3,8%)	36 (27,7%)	$p<0,001$; $2l=39,4$
Осложнения, потребовавшие выполнения повторных операций, из них:	6 (12,8%)	1 (16,7%)	5 (10,2%)	1 (3,8%)	13 (9,9%)	$>0,05$
– абсцесс брюшной полости	1 (2,1%)	–	1 (2%)	–	2 (1,5%)	$>0,05$
– несостоятельность панкреатоеюностомы	3 (6,4%)	–	–	–	3 (3,3%)	–
– несостоятельность гепатикоеюностомы	1 (2,1%)	–	–	–	1 (0,8%)	–
– внутрибрюшное кровотечение	–	–	1 (2%)	1 (3,8%)	2 (2,4%)	$>0,05$
– кровотечение в просвет анастомозов	1 (2,1%)	1 (16,7%)	3 (6,1%)	–	5 (3,8%)	$>0,05$
Осложнения, не потребовавшие повторных операций, из них:	22 (46,8%)	–	1 (2%)	–	23 (17,8%)	$p<0,001$; Фи=5,98
– наружная панкреатическая фистула	5 (10,6%)	–	–	–	5 (3,8%)	–
– наружная желчная фистула	3 (6,4%)	–	–	–	3 (3,3%)	–
– кровотечение в просвет желудка	3 (6,4%)	–	–	–	3 (3,3%)	–
– внутрибрюшной инфильтрат	1 (2,1%)	–	–	–	1 (0,8%)	–
– гастростаз	8 (17%)	–	–	–	8 (6,1%)	–
– тромбоз воротной вены	1 (2,1%)	–	–	–	1 (0,8%)	–
– тромбоз легочной артерии	1 (2,1%)	–	–	–	1 (0,8%)	–
– декомпенсация хронической почечной недостаточности	–	–	1 (2%)	–	1 (0,8%)	–
Послеоперационная летальность	2 (4,3%)	–	1 (2%)	–	3 (3,3%)	$>0,05$

Примечания: p (2l) – статистическая значимость различий признаков в разных подгруппах (критерий Кульбака); ПДР – панкреатодуоденальная резекция; СРГПЖ – субтотальная резекция головки поджелудочной железы; ЧРГПЖ – частичная резекция головки поджелудочной железы

Notes: p (2l) – statistical significance of differences in indicators in subgroups (Kullback's criterion); ПДР – pancreatoduodenal resection; СРГПЖ – partial pancreatic head resection; ЧРГПЖ – subtotal pancreatic head resection

Число больных с послеоперационными осложнениями после ПДР составило 77,8% от общего числа больных с послеоперационными осложнениями, статистически значимо отличаясь при этом от ДСРГПЖ, в том числе: от операции *Beger* ($2I=7,86$; $p<0,01$), от бернского варианта СРГПЖ ($2I=24,9$; $p<0,001$) и ЧРГПЖ ($2I=26,2$; $p<0,001$).

Осложнения, не потребовавшие выполнения повторной операции (17,8%), в 95,6% наблюдений возникали после ПДР и были диагностированы почти у каждого второго больного (46,8%). Наружная панкреатическая фистула после ПДР, согласно классификации осложнений Международной исследовательской группы по панкреатической фистуле (*ISGPF*, 2016) [25], в 5 наблюдениях соответствовала классу А и не требовала выполнения повторной операции. К осложнениям, не потребовавшим выполнения повторных хирургических вмешательств, мы отнесли наружную желчную фистулу ($n=3$) с выделением желчи по дренажным трубкам в течение более 7 суток после операции. Одним из самых частых послеоперационных осложнений после ПДР (17%), включая вмешательства в пилоросохраняющем варианте, был гастростаз ($n=8$). В большинстве случаев удалось избежать повторных оперативных вмешательств при достижении стойкого эффекта от консервативного и эндоскопического лечения, у больных с кровотечением из анастомозов в просвет желудка ($n=3$) и инфильтратом брюшной полости ($n=1$).

Частота релапаротомий после резекции ГПЖ (9,9%) составила около трети от общего числа послеоперационных осложнений со статистически незначимой разницей в зависимости от различных способов операции (3,8–16,7% ввиду малой выборки наблюдений). Так, наибольшая частота релапаротомий ($n=1$) была отмечена после операции *Beger* (16,7%), где показанием к повторному вмешательству было кровотечение из полости резецированной ГПЖ.

Самым частым показанием к релапаротомии после ПДР ($n=3$) была наружная панкреатическая фистула классов В и С, согласно классификации осложнений Международной исследовательской группы по панкреатической фистуле (*ISGPF*, 2016) [25]. В двух наблюдениях объем релапаротомии ограничился укреплением анастомоза, в одном — формированием наружной вирсунгостомы. При несостоятельности гепатикоеюностомы с наличием желчной фистулы с потерей желчи более 600 мл в сутки ($n=1$) и более редкого осложнения — профузного кровотечения из области гепатикоеюноанастомоза ($n=1$) была выполнена реконструкция последнего (плюс наличие либо отсутствие необходимости осуществления остановки кровотечения). Абсцесс брюшной полости со сдавлением просвета дуоденоэнтероанастомоза на 10-е сутки после пилоросохраняющей ПДР в одном наблюдении явился показанием к релапаротомии в объеме дренирования абсцесса и выполнения дополнительного гастроэнтероанастомоза.

Кровотечение из полости резецированной ГПЖ было самым частым осложнением после бернского варианта СРГПЖ (8,2%), в основном на 5–8-е сутки послеоперационного периода. Объем повторной операции во всех наблюдениях заключался в остановке кровотечения с реконструкцией анастомоза. После СРГПЖ в бернском варианте релапаротомия была выполнена также по поводу внутрибрюшного кровоте-

чения ($n=1$) и абсцесса брюшной полости ($n=1$). На 2-е сутки после ЧРГПЖ релапаротомия была выполнена одному больному по поводу внутрибрюшного кровотечения из нижнего края мобилизованной ГПЖ.

Причиной послеоперационной летальности после резекции ГПЖ (3,3%) явились: тромбоэмболия легочной артерии ($n=1$) и тромбоз воротной вены ($n=1$) у 2 больных после ПДР и декомпенсация исходной хронической почечной недостаточности после бернского варианта СРГПЖ ($n=1$).

Отдаленные результаты резекций ГПЖ через 5 лет после операции были оценены у 66,4% больных ($n=87$). Причиной «поздней» летальности (в течение 3–5 лет после операции, $n=25$) явились: осложнения сахарного диабета ($n=3$), ишемическая болезнь сердца на фоне алкоголизма ($n=7$), ВИЧ-инфекция ($n=2$), рак ПЖ ($n=3$), онкологические заболевания другой локализации ($n=2$), заболевания легких ($n=3$, из них в одном наблюдении — туберкулез), цирроз печени ($n=1$), хроническая почечная недостаточность на фоне алкоголизма ($n=1$), холангит ($n=1$), язва желудка с кровотечением ($n=1$) и острая кишечная непроходимость ($n=1$). Клинические результаты хирургического лечения ХП через 5 лет после операции в зависимости от объема резекции ГПЖ представлены в табл. 3.

Показанием к повторным операциям при ХП в отдаленном периоде явились стриктуры внепеченочных желчных протоков ($n=12$), наибольшая частота которых была диагностирована после ПДР (28,6%). Всем больным со стриктурой гепатикоеюностомы после ПДР ($n=4$) была выполнена реконструктивная гепатикоеюностомия. У 7 больных через 3–5 лет после ДСРГПЖ развилась стриктура терминального отдела ОЖП, потребовавшая выполнения гепатикоеюностомии. В одном наблюдении через 1,5 года после ЧРГПЖ была выполнена СРГПЖ с хорошим результатом.

Как видно из табл. 3, по большинству показателей клинических результатов хирургического лечения больных ХП в отдаленном (через 5 лет) периоде в зависимости от различных способов резекции ГПЖ (при сравнении 4 групп между собой) статистически значимых различий получено не было ($p>0,05$). Тем не менее, при сравнении отдаленных клинических результатов ДСРГПЖ и ПДР наиболее близким к статистически значимым межгрупповым различиям оказался показатель частоты устранения (или уменьшения) болевого синдрома после ДСРГПЖ ($p=0,0599$) по сравнению с ПДР. В связи с этим путем построения четырехпольных таблиц была рассчитана частота сохранения боли (неблагоприятного эффекта) у больных через 5 лет после ДСРГПЖ, составившая 0,125 (6 из 48), что было значительно (почти в 3 раза) ниже аналогичного показателя после ПДР — 0,357 (5 из 14) со статистически значимой величиной относительного риска (RR)=0,350 (ДИ 95%=0,13–0,98). Снижение абсолютного риска (CA) в группе больных после ДСРГПЖ составило 0,232 (ДИ 95%=0,0–0,5), а показатель NNT (ЧПЛП) — 4,31.

Показатели качества жизни у больных ХП через 5 лет после резекции ГПЖ при ХП (баллы) по данным опросников *SF-36* и *EORTC QLQ-C30* представлены в табл. 4, 5.

Как показано в табл. 4, по данным анкетирования *MOS SF-36* статистически значимого различия показателей в группах не получено ($p>0,05$). Показатели физического (PH) и психического (MH) компонентов

здоровья у больных ХП через 5 лет после операции в зависимости от объема резекции ГПЖ отличались друг от друга в пределах 9–13%, результаты во всех группах были сопоставимы.

Согласно табл. 5, по данным анкетирования EORTC QLQ-C30, статистически значимое различие было получено по двум показателям: одышки ($DY: 8,33, p=0,0228$) и бессонницы ($SL: 16,67-27,4, p=0,0228$) с максимально хорошим результатом после операции Beger и бернского варианта СРГПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция воспалительной массы в ГПЖ (англ. *inflammatory pancreatic head mass*) в качестве водителя ритма («пейсмейкера») ХП была выдвинута H.G. Beger

в 1973 г. и принята большинством европейских хирургов. Частота воспалительной массы в ГПЖ при ХП достигает 85% [4]. У 79,4% оперированных нами больных размер ГПЖ превышал 4–5 см. Частота билиарной стриктуры (45,8%) и нарушения дуоденальной проходимости (32,8%) у наших больных превышала статистику зарубежных авторов (35% и 10% соответственно) [4].

По данным T. Aimoto (2011), половина больных ХП во время операции требует выполнения декомпрессии желчных протоков [26]. Стриктуры терминального отдела ОЖП, по нашим наблюдениям, явились наиболее частым осложнением ХП (26%). Наличие внепеченочной портальной гипертензии, отягощенное варикозным расширением вен желудка ($\pm$ пищевода)

Таблица 3

Сравнение клинических результатов хирургического лечения хронического панкреатита через 5 лет после операции в зависимости от объема резекции головки поджелудочной железы

Table 3

Comparison of the clinical outcome of surgical treatment of chronic pancreatitis 5 years after the operation depending on the volume of pancreatic head resection

Отдаленные результаты, изученные через 5 лет	ПДР, n=23	Операция Beger, n=5	Бернский вариант СРГПЖ, n=38	ЧРГПЖ, n=21	Всего, n=87	p (2l)
Летальность в течение 5 лет	9	1	10	5	25	>0,05 2l=1,8
Анкетировано через 5 лет	14	4	28	16	62	–
Показатели отдаленных результатов						
Устранение или значительное уменьшение боли *	9 (64,3%)	4 (100%)	26 (92,9%)	12 (75%)	51 (82,3%)	>0,05 2l=5,88
Наличие диареи, требующей приема ферментных препаратов**	5 (35,7%)	1 (25%)	14 (50%)	9 (56,3%)	29 (46,8%)	>0,05 2l=2,2
Продолжение приема алкоголя после операции	7 (50%)	2 (50%)	13 (46,4%)	8 (50%)	30 (48,4%)	>0,05 2l=0,1
Увеличение массы тела после операции более, чем на 3 кг	9 (64,3%)	3 (75%)	18 (67,9%)	8 (50%)	38 (61,3%)	>0,05 2l=1,3
Выявленный сахарный диабет	4 (28,6%)	1 (25%)	9 (32,1%)	8 (50%)	15 (24,2%)	>0,05 2l=2,1
Осложнения, потребовавшие повторных хирургических вмешательств	4 (28,6%)	1 (25%)	5 (17,9%)	2 (12,5%)	12 (19,4%)	>0,05 2l=1,3
Стойкая утрата трудоспособности	5 (35,7%)	1 (25%)	6 (21,4%)	7 (43,8%)	19 (30,6%)	>0,05 2l=2,6

Примечания: * – с выраженностью менее 4 баллов по разработанной 10-балльной шкале самооценки симптома за последний месяц; ** – с выраженностью более 4 баллов по разработанной 10-балльной шкале самооценки симптома за последний месяц; p (2l) – статистическая значимость отличий признаков в разных подгруппах (критерий Кульбака); ПДР – панкреатодуоденальная резекция; СРГПЖ – субтотальная резекция головки поджелудочной железы; ЧРГПЖ – частичная резекция головки поджелудочной железы

Notes: * – with the severity of at least 4 points on the developed 10-point-scale of self-assessment during the last month; ** – with the severity of more than 4 points on the developed 10-point-scale of self-assessment during the last month; p (2l) – statistical significance of differences in indicators in subgroups (Kullback's criterion); ПДР – pancreatoduodenal resection; СРГПЖ – partial pancreatic head resection; ЧРГПЖ – subtotal pancreatic head resection

Таблица 4

Сравнение качества жизни больных хроническим панкреатитом через 5 лет после операции в зависимости от объема резекции головки поджелудочной железы (баллы) по данным опросника MOS SF-36, Me

Table 4

Comparison of quality of life in patients with chronic pancreatitis 5 years after the operation depending on the volume of pancreatic head resection (score) according to the questionnaire MOS SF-36, Me

Шкалы опросника MOS SF-36	ПДР, n=14	Операция Beger, n=4	Бернский вариант СРГПЖ, n=28	ЧРГПЖ, n=16	p (H)
GH (общее состояние здоровья)	55,79	56	52,8	54,1	0,7004
PF (физическое функционирование)	84,29	88	73	70,9	0,8993
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	55,36	85	67,9	60,9	0,5565
BP (интенсивность боли)	67,29	87,2	73,1	66,3	0,4876
VT (жизненная активность)	59,79	75	62,1	58,5	0,2461
SF (социальное функционирование)	77,68	87,5	74,1	72,7	0,6628
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	71,43	86,67	64,3	64,6	0,6605
MH (психическое здоровье)	45,8	75,2	66,2	67,7	0,9520
RH (физический компонент здоровья)	42,3	47	45,9	42,8	0,3737
MH (психологический компонент здоровья)	47,9	53,2	46,3	49,1	0,4980

Примечание: p (H) – статистическая значимость отличий признаков в разных подгруппах (H-критерий Краскала–Уоллеса); ПДР – панкреатодуоденальная резекция; СРГПЖ – субтотальная резекция головки поджелудочной железы; ЧРГПЖ – частичная резекция головки поджелудочной железы

Note: p (H) – statistical significance of differences between subgroups (the Kruskal–Wallis H-test); ПДР – pancreatoduodenal resection; СРГПЖ – partial pancreatic head resection; ЧРГПЖ – subtotal pancreatic head resection

Таблица 5

Сравнение качества жизни больных хроническим панкреатитом через 5 лет после операции в зависимости от объема резекции головки поджелудочной железы (баллы) по данным опросника EORTC QLQ-C30, Me

Table 5

Comparison of quality of life in patients with chronic pancreatitis 5 years after the operation depending on the volume of pancreatic head resection (score) according to the questionnaire EORTC QLQ-C30, Me

Шкалы и симптомы опросника EORTC QLQ-C30	ПДР, n=14	Операция Beger, n=4	Бернский вариант СРГПЖ, n=28	ЧРГПЖ, n=16	p (H)
PF (физическое благополучие)	72,02	89,58	76,5	71,4	0,1202
RF (ролевое благополучие)	75,00	79,17	80,4	74,0	0,6587
EF (эмоциональное благополучие)	86,31	97,92	84,8	83,3	0,6276
CF (когнитивное благополучие)	77,38	95,83	82,1	86,5	0,1295
SF (социальное благополучие)	72,62	83,33	73,2	74,0	0,8600
QL (общее состояние здоровья)	57,14	70,83	58,7	62,5	0,3706
FA (усталость / слабость)	39,68	30,56	32,1	41,7	0,1980
NV (тошнота / рвота)	14,29	8,33	10,1	12,5	0,8957
PA (боль)	26,19	16,67	23,2	36,5	0,0908
DY (одышка)	26,19	8,33	8,3	29,2	0,0228
SL (бессонница)	52,38	16,67	27,4	31,3	0,0228
AP (потеря аппетита)	26,19	8,33	16,7	31,3	0,2350
CO (запоры)	7,14	0,0	4,8	8,3	0,7000
DI (диарея)	23,81	33,33	34,5	25,0	0,3492
FI (финансовые проблемы)	52,38	25,00	33,3	41,7	0,2761

Примечание: p (H) — статистическая значимость различий признаков в подгруппах (H-критерий Краскела–Уоллеса); ПДР — панкреатодуоденальная резекция; СРГПЖ — субтотальная резекция головки поджелудочной железы; ЧРГПЖ — частичная резекция головки поджелудочной железы

Note: p (H) is the statistical significance of differences in the characteristics of the subgroups (H - criterion of Kraskel–Wallace); ПДР — pancreatoduodenal resection; СРГПЖ — partial pancreatic head resection; ЧРГПЖ — subtotal pancreatic head resection

влияло на выбор способа хирургического лечения ХП и встречалось в наших наблюдениях с частотой 7,6%, которая сопоставима с данными литературных источников (7–23%) [27].

Резекция ГПЖ при ХП в настоящее время выполняется в объеме ПДР или в относительно органосохраняющих вариантах, объединяемых термином ДСРГПЖ. Сохранение ДПК позволяет минимизировать симптомы мальабсорбции по сравнению с более травматичной ПДР. Тем не менее, по данным зарубежной литературы, доля ПДР в структуре выполняемых вмешательств при ХП с поражением ГПЖ достигает 59% [1]. Среди наших наблюдений соотношение ПДР: ДСРГПЖ при ХП с увеличением размеров ГПЖ составило 1:2 (35,9% ПДР).

Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ХП с данными литературы и в зависимости от различных способов резекции ГПЖ преследовал цель уточнить показания и выделить наиболее выгодный для больного способ хирургического лечения. Время, потраченное на выполнение операции, не являлось для нас главным критерием в оценке непосредственных результатов лечения. Тем не менее средняя продолжительность выполненных нами ПДР (245 мин) была меньше таковой, зафиксированной в зарубежных источниках (324,5–431 мин), но превышала ДСРГПЖ ($p=0,001$), что коррелирует с данными литературы [29–32], хотя и с меньшей разницей, чем у *G. Farkas* (превышение ПДР по длительности бернского варианта СРГПЖ на 136 мин; 2006) [32].

В ряде работ зарубежных авторов сравнительный анализ длительности операций проводится с оценкой разницы между ними в минутах. Разница в продолжительности между операциями *Beger* и бернского варианта СРГПЖ у нас получилась меньше (17 мин; $p=0,005$), чем у *J. Köninger* (46 мин; 2008) [31, 33].

Средняя интраоперационная кровопотеря зависела от сложности выбранного способа резекции ГПЖ, а также степени рубцово-воспалительных изменений со стороны паренхимы ПЖ и соседних с ней органов. Средняя интраоперационная кровопотеря при ПДР оказалась меньше аналогичного показателя в зарубежной литературе (480 мл против 646,5–1183 мл) и статистически значимо превышала таковую при ДСРГПЖ ($p=0,000$) [29–32].

Средняя продолжительность стационарного лечения у наших больных, особенно сельских жителей, имела региональные особенности, нередко завися от условий жизни пациента и возможностей постгоспитального наблюдения и лечения, несколько превышая при этом данный показатель за рубежом (17–25 против 11,2–17,8 суток) [29–32]. Относительная разница в меньшей длительности стационарного лечения наших больных после бернского варианта СРГПЖ по сравнению с ПДР (7 суток, $p=0,000$) коррелирует с данными *G. Farkas* (5,1 суток), а по сравнению с операцией *Beger* (8 суток, $p=0,002$) — в два раза превышает данные *J. Köninger* (4,0 суток) [31–33]. Преимущество ДСРГПЖ перед ПДР в отношении продолжительности стационарного лечения отмечено многими авторами [31, 34–36].

Согласно данным литературы, ранняя выписка больного не всегда является оправданной даже в крупных клиниках. Так, результаты резекции ГПЖ по *Frey R. Vellaisamy* (2016, $n=78$) показали очень короткую продолжительность пребывания больного (7 суток) с большей частотой послеоперационных осложнений (21,1%), которые превышают данный показатель у нас более, чем в 5 раз (3,8%) [37]. Аналогичные результаты ЧРГПЖ приведены *T.D. Fischer* и *Y. Zhou* (2015) с продолжительностью пребывания в стационаре 12,6±9,4 суток, наличием послеоперационных осложнений в 22–23,2% и летальностью в 0,4–2% наблюдений [38, 39]. Кроме

того, ранняя выписка больного не всегда объективно показывает статистику осложнений. Короткие сроки пребывания в стационаре после сложных операций на ПЖ часто сочетаются с высокой частотой повторных госпитализаций, результаты которых статистически считаются отдельно. По данным *J.D. Howard* (2019), доля 30- и 90-суточных повторных госпитализаций после ПДР составила 17,63% и 26,14% соответственно [40].

Главными причинами высокой средней продолжительности послеоперационного стационарного лечения после ПДР в наших наблюдениях явились: высокая частота послеоперационных осложнений (59,6%), несмотря на неудовлетворительные показатели коррелирующая с аналогичными показателями в зарубежной литературе (19–58%) [29, 30, 41, 42], и частота релапаротомий, несколько превышающая данный показатель в зарубежной литературе (после ДСРГПЖ: 9,3% против 4,6%, и после ПДР: 12,8% против 7%) [4].

Среди общего спектра осложнений после ПДР (13–60%) группу высокого риска по данным *K. Alexiou* (2015) составляют ложные аневризмы артерий с летальностью, достигающей 89% [43]. Результаты двух ПДР, выполненных нами по поводу ложной аневризмы гастродуоденальной артерии с одним летальным исходом, подтверждают высокий риск неблагоприятного прогноза при наличии данного осложнения.

Самым частым осложнением после ПДР является панкреатическая фистула, диагностируемая в 13–27% наблюдений [4, 25, 41, 44–47], причем основную долю летальности составляют больные с панкреатической фистулой классов *B* и *C*, согласно классификации осложнений Международной исследовательской группы по панкреатической фистуле (*ISGPF*, 2016) [25]. В наших наблюдениях панкреатическая фистула была диагностирована только после ПДР (17%). После ДСРГПЖ, по данным зарубежных публикаций, данное осложнение встречается в 3,3–4,8% наблюдений [4]. Желчная фистула послужила показанием к релапаротомии только у одного из 4 больных после ПДР (2,1%), частота которой, по данным *S. Andrianello* (2108), составляет 3,6% [48]. После ДСРГПЖ желчную фистулу мы не наблюдали, хотя подобное осложнение (по данным литературы) встречается с частотой 0,5% [4].

Полученное нами статистически значимое превышение частоты послеоперационных осложнений после ПДР по сравнению с ДСРГПЖ ($p < 0,01–0,001$) коррелирует с данными литературы [30, 32, 34, 35, 39, 49, 50], хотя некоторые авторы считают сопоставимыми непосредственные результаты этих операций по частоте осложнений [4, 36, 51] или даже худшими после ДСРГПЖ (45% против 38% при ПДР) [52].

Среди больных с ДСРГПЖ статистически значимое преимущество по средним показателям продолжительности операции (мин) и послеоперационного стационарного лечения нами было получено в группе бернского варианта СРГПЖ, что подтверждается и данными литературы [31]. Частота послеоперационных осложнений у наших больных после ДСРГПЖ оказалась сопоставимой и даже ниже, чем у *J. Königer* (2008; 19% после операции *Beger* и 21% после бернского варианта СРГПЖ) с сохранением тех же пропорций относительной разницы между группами [31, 33].

Главным показателем при оценке непосредственных результатов хирургического лечения является послеоперационная летальность, составившая в наших

наблюдениях 3,3% после всех резекций ППЖ и 4,3% после ПДР, несколько превышающая результаты зарубежных авторов (после ПДР: 4% *S. Partelli*, 2017; 0–3% *H.G. Beger*, 2018) [4, 41]. Основной причиной летальности после резекционных операций на ПЖ (50%), по данным *S. Wolk* (2017), является послеоперационное кровотечение с частотой 7,8%, по нашим наблюдениям состоявшееся в 5,3% случаев [53].

Сравнение отдаленных показателей может быть достоверным только при наличии полной сопоставимости групп до операции, адекватности коррекции функциональных нарушений ПЖ, соблюдении пациентом рекомендаций и правильного образа жизни в послеоперационном периоде [13].

Далеко не во всех публикациях присутствует корреляция отдаленных результатов резекции ГПЖ по поводу ХП и частоты злоупотребления алкоголем в послеоперационном периоде, отмеченного нами у 48,4% больных через 5 лет после операции, что отрицательно повлияло на статистику «поздних» смертельных исходов, прогрессирование заболевания, частоту утраты трудоспособности (30,6%). Региональные различия (в том числе и экономические) искажают достоверность сравнения некоторых показателей отдаленных результатов хирургического лечения ХП и проведения корреляции между признаками. Частота злоупотребления алкоголем у наших больных после ПДР составила 50%, значительно отличаясь от аналогичного показателя *H.G. Beger* (7%, 2018) с частотой утраты трудоспособности равной 19%, что в два раза меньше, чем было получено у наших больных (35,7%) [4].

«Поздняя» (в течение 3–5 лет) летальность после резекции ГПЖ у наших больных составила 19,1%, превысив при этом показатель 10-летней летальности *U. Klaiher* (2016) — 16,9% [54]. Невысокая выживаемость больных ХП является большим бременем для общества, на что указывают показатели 16-летней летальности после ДСРГПЖ *K. Bachmann* (34–39%) [55].

Все повторные операции в отдаленном периоде после резекции ГПЖ (19,4%, $n=12$) были выполнены по поводу стриктуры желчных протоков на уровне билиодигестивного анастомоза (6,5%, $n=4$) после ПДР или терминального отдела ОЖП после (12,9%, $n=8$) ДСРГПЖ. Частота стриктуры терминального отдела общего желчного протока в отдаленном периоде после хирургического лечения ХП составляла 12,5–25% и была статистически неразличимой между различными способами ДСРГПЖ ($p > 0,05$). По данным литературы, стриктура желчных протоков в отдаленном периоде после ПДР диагностируется в 3–7% наблюдений в течение 2,3–4,1 года [56]. Причинными факторами развития желчной стриктуры после ПДР считают: возраст старше 65 лет, диаметр просвета анастомозируемого желчного протока менее 7 мм, наличие перенесенных осложнений после первичной операции, в том числе желчной фистулы, хронический холангит [56]. Одной из причин развития билиарной стриктуры в отдаленном периоде хирургического лечения ХП может быть неадекватный объем первичной операции, что имело место у нас в двух наблюдениях ЧРГПЖ. Стриктура терминального отдела ОЖП в отдаленном периоде СРГПЖ (3–5 лет) была диагностирована у 5 больных несмотря на то, что в 44,9% наблюдений ($n=22$) при СРГПЖ выполнялось вскрытие терминального отдела ОЖП со стороны полости резецированной ППЖ, а в 14,3% ($n=7$) — гепатикоеюностомия. В любом случае, у 7 больных, оперированных повторно через 3–5 лет

после ДСРГПЖ в объеме гепатикоеюностомии, имело место недостаточное дренирование ОЖП.

Устранение боли можно считать основным показателем эффективности хирургического лечения ХП в отдаленном периоде наблюдения. На преимущество ДСРГПЖ перед ПДР в эффективности купирования боли указано в метаанализе *D. Hartmann* (2015) [34]. Наши исследования подтвердили данное утверждение с показателем, близким к статистически значимому ($p=0,055$). Эффективность устранения боли после бернского варианта СРГПЖ, по нашим данным, составила 92,9%, что полностью коррелирует с данными *H.G. Beger* (91,3%), отличаясь только ранжированностью групп (5 лет после операции в наших наблюдениях и средний период наблюдения 5,7 года (0,3–14 лет) после ДСРГПЖ у *H.G. Beger*), что вносит определенную погрешность в сравнительный анализ [29]. На отсутствие статистически значимых различий в отношении болеутоляющего эффекта после ДСРГПЖ и ПДР указывает *G. Farkas* (2006) [32].

Если купирование болевого синдрома можно рассматривать как критерий эффективности хирургического лечения ХП, то прогрессирование функциональных нарушений ПЖ говорит о необратимости патологических изменений в органе и необходимости заместительной терапии с частым пессимистическим прогнозом. Сахарный диабет явился причиной «поздней» летальности у оперированных нами больных в 12% наблюдений. Частота диагностированного сахарного диабета у наших больных через 5 лет после ПДР (28,6%) совпала с показателями 15-летнего наблюдения *H.G. Beger* (28%, 2018) [4]. Мы не получили статистически значимых различий при оценке частоты функциональных нарушений ПЖ у больных в отдаленном периоде после резекции ПЖ аналогично исследованиям *T. Keck* (2012) [51]. Тем не менее сравнительный анализ отдаленных результатов 93 ДСРГПЖ и 91 ПДР (*H.G. Beger*, 2018) показал статистически значимое ($p<0,01$) преимущество ДСРГПЖ по показателям: внутри- и внешнесекреторных нарушений ПЖ, увеличению массы тела, профессиональной реабилитации и КЖ, а также сопоставимости двух операций по показателю устранения боли [4]. Аналогичного мнения придерживается и ряд других авторов, отдающих приоритет ДСРГПЖ с учетом всех показателей отдаленных результатов, включая и купирование болевого синдрома [34, 35, 50].

В отношении оценки КЖ мнения авторов разделились на отдающих приоритет ДСРГПЖ как более выгодному для больного вмешательству по сравнению с ПДР [4, 30] и считающих отдаленные результаты ПДР и ДСРГПЖ сопоставимыми без статистически значимых различий [32, 36, 51, 57]. Рядом авторов отмечено преимущество ДСРГПЖ только в оценке КЖ с более выраженными функциональными нарушениями ПЖ по сравнению с ПДР [30]. При сравнении отдаленных результатов и КЖ после ДСРГПЖ большинством авторов не были получены статистически значимые различия между операцией *Beger* и бернским вариантом СРГПЖ (*U. Klaiher*, 2016; *J. Köninger*, 2008), операцией *Beger* и ЧРГПЖ (*Z.A.R. Jawad*, 2016; *K. Bachmann*, 2014) [18, 31, 33, 54, 55]. В отличие от вышеуказанных исследований мы получили статистически значимое преимущество бернского варианта СРГПЖ и операции *Beger* перед другими способами хирургического лечения по двум показателям (одышка и бессонница, $p=0,0228$) анкет *EORTC QLQ-C30*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проксимальная резекция поджелудочной железы, выполняемая с учетом показаний в объеме панкреатодуоденальной резекции и различных способов дуоденосохраняющей резекции головки поджелудочной железы, может быть единственным вариантом хирургического лечения больных хроническим панкреатитом при увеличении головки поджелудочной железы, наличии в ней воспалительной массы, нарушении проходимости главного панкреатического протока. Непосредственные результаты различных способов резекции головки поджелудочной железы на примере наших наблюдений полностью коррелируют со сложностью технического выполнения вмешательства как при расчете количественных показателей со статистически значимыми результатами ($p<0,05$), так и в отношении большинства качественных показателей с $p>0,05$. Пятилетние отдаленные результаты хирургического лечения, продемонстрировавшие по основным показателям сопоставимость различных способов резекции головки поджелудочной железы между собой, были рассчитаны на фоне выявленного злоупотребления алкоголем половиной больных в послеоперационном периоде. Отдаленные результаты субтотальной резекции головки поджелудочной железы в бернском варианте операции *Beger* превосходили остальные способы резекции головки поджелудочной железы, тем не менее, не достигнув при этом показателей нулевой летальности и минимальной частоты повторных вмешательств. Строгое соблюдение показаний, совершенствование технологии субтотальной резекции головки поджелудочной железы со снижением частоты послеоперационных осложнений и отсутствием послеоперационной летальности может утвердить ее в качестве ведущего и выгодного для больного варианта хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Наличие воспалительной массы в головке поджелудочной железы с нарушением проходимости главного панкреатического протока является абсолютным показанием к резекции, направленной на устранение болевого синдрома и всех имеющихся осложнений, связанных с компрессией соседних органов.
2. Дуоденосохраняющие способы резекции головки поджелудочной железы по непосредственным результатам хирургического лечения статистически значимо превосходят панкреатодуоденальную резекцию.
3. Среди дуоденосохраняющих способов лучшие непосредственные результаты хирургического лечения статистически значимо получены при субтотальной резекции головки поджелудочной железы в бернском варианте по показателям средней продолжительности операции и послеоперационного стационарного лечения с частотой геморрагических осложнений со стороны резецированной головки поджелудочной железы 8,2%.
4. Неблагоприятный эффект (сохранение боли) у больных через 5 лет после дуоденосохраняющих резекций головки поджелудочной железы (0,125) наблюдался реже, чем после панкреатодуоденальной резекции (0,357).
5. Качество жизни пациентов по двум показателям (одышка и бессонница) анкеты *EORTC QLQ-C30* было статистически значимо выше после операции *Beger* и бернского варианта субтотальной резекции головки поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Issa Y, van Santvoort HC, Fockens P, Besselink MG, Bollen TL, Bruno MJ, et al. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. *HPB (Oxford)*. 2017;19(11):978–985. PMID: 28821411 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.07.006>.
- Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–1372. PMID: 28762376 <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61. PMID: 23622135 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>.
- Beger HG, Warshaw A, Hruban R (eds.) *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. 3rd edition. Wiley-Blackwell; 2018.
- Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993;54(3):148–155. PMID: 8359556 <https://doi.org/10.1159/000201029>.
- Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2304–2313. PMID: 26900292 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2304>.
- Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1713–1720. PMID: 28315036 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4493-2>.
- Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282–1291. PMID: 23622138 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.008>.
- Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018; 7:pii: F1000 Faculty Rev-607. PMID: 29946424 <https://doi.org/10.12688/f1000research.12852.1>.
- Jha AK, Goenka MK, Goenka U. Chronic pancreatitis in Eastern India: Experience from a tertiary care center. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36(2):131–136. PMID: 28271470 <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0733-9>.
- Andersen PL, Madzak A, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB. Quantification of parenchymal calcifications in chronic pancreatitis: relation to atrophy, ductal changes, fibrosis and clinical parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(2):218–224. PMID: 29231795 <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1415372>.
- Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatologists, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol*. 2018;pii: S1424-3903(18)30113-3. PMID: 29793839 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.008>.
- Debas HT. *Gastrointestinal surgery: pathophysiology and management*. New York: Springer; 2004.
- Forsmark CE. *Pancreatitis and its complications*. United States of America: Humana Press; 2005.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;4(24):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>.
- Keck T, Marjanovic G, Fernandez-del Castillo C, Makowicz F, Schäfer AO, Rodriguez JR, et al. The inflammatory pancreatic head mass: significant differences in the anatomic pathology of German and American patients with chronic pancreatitis determine very different surgical strategies. *Ann Surg*. 2009;249(1):105–110. PMID: 19106684 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181818ef078>.
- Fisher AV, Fernandes-Taylor S, Campbell-Flohr SA, Clarkson SJ, Winslow ER, Abbott DE, et al. 30-day Readmission After Pancreatic Resection: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;266(2):242–250. PMID: 28323675 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002230>.
- Jawad ZAR, Tsim N, Pai M, Bansi D, Westaby D, Vlavianos P, et al. Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2016;18(2):121–128. PMID: 26902130 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.003>.
- Rajamahendran R, Amudhan A, Prabhakaran R, Duraisamy B, Vellaisamy R, Kannan D, et al. Head coring for chronic calcific pancreatitis without pancreatic head mass: short-term outcome analysis. *Int J Hepatobiliary Pancreat Dis*. 2014;4:62–69.
- Tillou JD, Tatum JA, Jolissaint JS, Strand DS, Wang AY, Zaydfudim V, et al. Operative management of chronic pancreatitis: A review. *Am J Surg*. 2017;214(2):347–357. PMID: 28325588 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.03.004>.
- Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg*. 2018;267(3):411–417. PMID: 28379871 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002248>.
- Пропп А.Р., Никулина С.А., Полуэктов В.Л. Способ панкреатоеюностомии при субтотальной резекции головки поджелудочной железы. *Хирургия*. 2015;6:74–76.
- Пропп А.Р., Полуэктов В.Л., Арестович Р.А. Способ продольной панкреатоеюностомии при ширине главного панкреатического протока менее 5 мм. *Вестник Национального Медико-Хирургического Центра им Н.И. Пирогова*. 2011;6(2):56–57.
- Plagemann S, Welte M, Izbicki JR, Bachmann K. Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis: Past, Present, and Future. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8418372. PMID: 28819358 <https://doi.org/10.1155/2017/8418372>.
- Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:105–118. PMID: 29588609 <https://doi.org/10.2147/CEG.S120217>.
- Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, Yamahatsu K, Matsushita A, Katsuno A, et al. Current Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch*. 2011;78(6):352–9. PMID: 22197867 <https://doi.org/10.1272/jnms.78.352>.
- Barbu ST, Cazacu Barbu M. Portal Vein Thrombosis in Chronic Pancreatitis – Prevalence and Risk Factors S.T. *Pancreatol*. 2011;11:141. 43rd European Pancreatic Club (EPC) Meeting <https://www.karger.com/Article/Pdf/328511>.
- Козлов И.А., Пашовкин И.Т. Внепеченочная портальная гипертензия у больных хроническим панкреатитом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(4):74–81.
- Beger HG, Matsuno S, Cameron JS (eds.) *Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy*. Germany: Springer; 2008;
- Zheng Z, Xiang G, Tan C, Zhang H, Liu B, Gong J, et al. Pancreaticoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection for the treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(1):147–152. PMID: 21775913 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318221c91b>.
- Kleeff J, Stöck C, Mayerle J, Stecher L, Maak M, Simon P, et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(29–30):489–496. PMID: 27545699 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0489>.
- Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(4):338–342. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0051-7>.
- Königer J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery*. 2008;143(4):490–498. PMID: 18374046 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.12.002>.
- Hartmann D, Fiess H. Surgical Approaches to Chronic Pancreatitis: Review Article. *Gastroenterology Research and Practice*. Hindawi Publishing Corporation; 2015. Available at: <http://downloads.hindawi.com/journals/grp/2015/503109.pdf> [Accessed May 20, 2020]
- Zhao Y, Zhang J, Lan Z, Jiang Q, Zhang S, Chu Y, et al. Duodenum-Preserving Resection of the Pancreatic Head versus Pancreaticoduodenectomy for Treatment of Chronic Pancreatitis with Enlargement of the Pancreatic Head: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3565438. PMID: 28904954 <https://doi.org/10.1155/2017/3565438>.
- Gurusamy KS, Lusk C, Halkias C, Davidson BR. Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011521. PMID: 26837472 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011521.pub2>.
- Vellaisamy R, Ramalingam Durai Rajan S, Jesudasan J, Anbalagan A. Single layer anastomosis for pancreaticojejunostomies (PJ) for chronic calcific pancreatitis. *HPB*. 2016;18(1):e439. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.152>.
- Fischer TD, Gutman DS, Warner EA, Trevino JG, Hughes SJ, Behrns KE. Local pancreatic head resection: the search for optimal indications through quality of life assessments. *Am J Surg*. 2015;210(3):417–423. PMID: 26003202 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.12.049>.
- Zhou Y, Shi B, Wu L, Wu X, Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreaticoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2015;15(4):372–379. PMID: 26055537 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.05.466>.
- Howard JD Jr, Ising MS, Delisle ME, Martin RCG. Hospital readmission after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2019;217(1):156–162. PMID: 30017309 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.07.001>.
- Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, et al. Early Postoperative Prediction of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive Protein. *HPB*

- (Oxford). 2017;19(7):580-586. PMID: 28392159 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.001>.
42. Parekh D, Natarajan S. Surgical Management of Chronic Pancreatitis. *Indian J Surg.* 2015;77(5):453-469. PMID: 26722211 <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1362-0>
 43. Alexiou K, Ioannidis A, Drikos I, Economou N. Causes, Management and Treatment of Delayed Arterial Hemorrhage after Pancreato-Duodenectomy. *JOP: J Pancreas.* 2015;16(166):533-539.
 44. Smits FJ, van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D, et al. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *JAMA Surg.* 2017;152(6):540-548. PMID: 28241220 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.5708>
 45. Halle-Smith JM, Vinuela E, Brown RM, Hodson J, Zia Z, Bramhall SR, et al. A comparative study of risk factors for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2017;19(8):727-734. PMID: 28522378 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.013>.
 46. Bertens KA, Crown A, Clanton J, Alemi F, Alseidi AA, Biehl T, et al. What is a better predictor of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) following pancreaticoduodenectomy (PD): postoperative day one drain amylase (POD1DA) or the fistula risk score (FRS)? *HPB(Oxford).* 2017;19(1):75-81. PMID: 27825541 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.10.001>.
 47. Hempel S, Wolk S, Kahlert C, Kersting S, Weitz J, Welsch T, et al. Outpatient Drainmanagement of patients with clinically relevant Postoperative Pancreatic Fistula (POPF). *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(5):821-829. PMID: 28597036 <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1595-4>.
 48. Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Pollini T, Bonamini D, Salvia R, et al. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HPB (Oxford).* 2017;19(3):264-269. PMID: 28087319 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.11.011>.
 49. Lubianskii V, Arguchinskii I, Mihailov A, Seroshtanov V, Omaov N. The results of resection of the pancreas in chronic pancreatitis. *HPB.* 2016;18(S2):783-784. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.521>
 50. D'Haese JG, Djuna L, Werner J. Current Surgical Treatment Options in Chronic Pancreatitis. *Pancreapedia. Exocrine Pancreas Knowledge Base;* 2016. <https://doi.org/10.3998/panc.2016.26>.
- ## REFERENCES
1. Issa Y, van Santvoort HC, Fockens P, Besselink MG, Bollen TL, Bruno MJ, et al. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an international survey and case vignette study. *HPB (Oxford).* 2017;19(11):978-985. PMID: 28821411 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.07.006>.
 2. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-1372. PMID: 28762376 <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>.
 3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261. PMID: 23622135 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>.
 4. Beger HG, Warshaw A, Grubman R.(eds.) The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. 3rd edition. Wiley-Blackwell; 2018.
 5. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion.* 1993;54(3):148-155. PMID: 8359556 <https://doi.org/10.1159/000201029>
 6. Duggan SN, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2304-2313. PMID: 26900292 <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2304>
 7. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1713-1720. PMID: 28315036 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4493-2>
 8. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1282-1291 PMID: 23622138 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.008>.
 9. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res.* 2018;7:pii: F1000 Faculty Rev-607. PMID: 29946424 <https://doi.org/10.12688/f1000research.12852.1>
 10. Jha AK, Goenka MK, Goenka U. Chronic pancreatitis in Eastern India: Experience from a tertiary care center. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(2):131-136. PMID: 28271470 <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0733-9>.
 11. Andersen PL, Madzak A, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB. Quantification of parenchymal calcifications in chronic pancreatitis: relation to atrophy, ductal changes, fibrosis and clinical parameters. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(2):218-224. PMID: 29231795 <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1415372>
 12. Whitcomb DC, Shimosogawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2018;pii: S1424-3903(18)30113-3 PMID: 29793839 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.008>
 13. Debas HT. *Gastrointestinal surgery: pathophysiology and management.* New York: Springer; 2004.
 14. Forsmark CE. *Pancreatitis and its complications.* United States of America: Humana Press; 2005.
 15. Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, et al. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4(24):70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>
 16. Keck T, Marjanovic G, Fernandez-del Castillo C, Makowiec F, Schäfer AO, Rodriguez JR, et al. The inflammatory pancreatic head mass: significant differences in the anatomic pathology of German and American patients with chronic pancreatitis determine very different surgical strategies. *Ann Surg.* 2009;249(1):105-110. PMID: 19106684 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818ef078>.
 17. Fisher AV, Fernandes-Taylor S, Campbell-Flohr SA, Clarkson SJ, Winslow ER, Abbott DE, et al. 30-day Readmission After Pancreatic Resection: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;266(2):242-250. PMID: 28323675 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002230>.
 18. Jawad ZAR, Tsim N, Pai M, Bansi D, Westaby D, Vlavianos P, et al. Short and long-term post-operative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2016;18(2):121-128. PMID: 26902130 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.003>.
 19. Rajamahendran R, Amudhan A, Prabhakaran R, Duraisamy B, Vellaisamy R, Kannan D, et al. Head coring for chronic calcific pancreatitis without pancreatic head mass: short-term outcome analysis. *Int J Hepatobiliary Pancreat Dis.* 2014;4:62-69.
 20. Tillou JD, Tatum JA, Jolissaint JS, Strand DS, Wang AY, Zaydfudim V, et al. Operative management of chronic pancreatitis: A review. *Am J Surg.* 2017;214(2):347-357. PMID: 28325588 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.03.004>
 21. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grützmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following

- Pancreatic Surgery in Germany. *Ann Surg.* 2018;267(3):411–417. PMID: 28379871 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002248>.
22. Propp AR, Nikulina SA, Poluektov VL. Method of pancreatojejunostomy in case of pancreatic head subtotal resection. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015;6:74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015674-76>
 23. Propp AR, Poluektov VL, Arestovich RA. The Original Method of Lateral Pancreaticojejunostomy with Main Pancreatic Duct Width of Less than 5 mm. *Bulletin Of Pirogov National Medical&Surgical.* 2011;6(2):56–57. (In Russ.)
 24. Plagemann S, Welte M, Izbicki JR, Bachmann K. Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis: Past, Present, and Future. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:8418372. PMID: 28819358 <https://doi.org/10.1155/2017/8418372>
 25. Nahm CB, Connor SJ, Samra JS, Mittal A. Postoperative pancreatic fistula: a review of traditional and emerging concepts. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:105–118. PMID: 29588609 <https://doi.org/10.2147/CEG.S120217>
 26. Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, Yamahatsu K, Matsushita A, Katsuno A, et al. Current Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch.* 2011;78(6):352–359. PMID: 22197867 <https://doi.org/10.1272/jnms.78.352>
 27. Barbu ST, Cazacu Barbu M. Portal Vein Thrombosis in Chronic Pancreatitis – Prevalence and Risk Factors S.T. *Pancreatol.* 2011;11:141. 43rd European Pancreatic Club (EPC) Meeting <https://www.karger.com/Article/Pdf/328511>.
 28. Kozlov IA, Poshovkin IT. Extrahepatic Portal Hypertension in Chronic Pancreatitis Patients. *Annals of HPB Surgery.* 2010;15(4):74–81. (In Russ.)
 29. Beger HG, Matsuno S, Cameron JS (eds.) *Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy.* Germany: Springer; 2008.
 30. Zheng Z, Xiang G, Tan C, Zhang H, Liu B, Gong J, et al. Pancreaticoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection for the treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2012;41(1):147–152. PMID: 21775913 <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318221c91b>.
 31. Kleeff J, Stöck C, Mayerle J, Stecher L, Maak M, Simon P, et al. Evidence-Based Surgical Treatments for Chronic Pancreatitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(29–30):489–496. PMID: 27545699 <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0489>
 32. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):338–342. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0051-7>
 33. Königer J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery.* 2008;143(4):490–498. PMID: 18374046 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.12.002>.
 34. Hartmann D, Fiess H. Surgical Approaches to Chronic Pancreatitis: Review Article. *Gastroenterology Research and Practice.* Hindawi Publishing Corporation; 2015. Available at: <http://downloads.hindawi.com/journals/grp/2015/503109.pdf> [Accessed May 20, 2020]
 35. Zhao Y, Zhang J, Lan Z, Jiang Q, Zhang S, Chu Y, et al. Duodenum-Preserving Resection of the Pancreatic Head versus Pancreaticoduodenectomy for Treatment of Chronic Pancreatitis with Enlargement of the Pancreatic Head: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3565438. PMID: 28904954 <https://doi.org/10.1155/2017/3565438>.
 36. Gurusamy KS, Lusk C, Halkias C, Davidson BR. Duodenum-preserving pancreatic resection versus pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011521. PMID: 26837472. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011521.pub2>.
 37. Vellaisamy R, Ramalingam Durai Rajan S, Jesudasan J, Anbalagan A. Single layer anastomosis for pancreaticojejunostomies (PJ) for chronic calcific pancreatitis. *HPB.* 2016; 18 (1):e439. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.152>
 38. Fischer TD, Gutman DS, Warner EA, Trevino JG, Hughes SJ, Behrns KE. Local pancreatic head resection: the search for optimal indications through quality of life assessments. *Am J Surg.* 2015;210(3):417–423. PMID: 26003202 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.12.049>.
 39. Zhou Y, Shi B, Wu L, Wu X, Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis. *Pancreatol.* 2015;15(4):372–379. PMID: 26055537 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.05.466>.
 40. Howard JD Jr, Ising MS, Delisle ME, Martin RCG. Hospital readmission after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2019 ;217(1):156–162. PMID: 30017309 <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.07.001>
 41. Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, et al. Early Postoperative Prediction of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive Protein. *HPB (Oxford).* 2017;19(7):580–586. PMID: 28392159 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.001>.
 42. Parekh D, Natarajan S. Surgical Management of Chronic Pancreatitis. *Indian J Surg.* 2015;77(5):453–469. PMID: 26722211 <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1362-0>
 43. Alexiou K, Ioannidis A, Drikos I, Economou N. Causes, Management and Treatment of Delayed Arterial Hemorrhage after Pancreato-Duodenectomy. *JOP: J Pancreas.* 2015;16(166):533–539.
 44. Smits FJ, van Santvoort HC, Besselink MG, Batenburg MCT, Slooff RAE, Boerma D, et al. Management of Severe Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *JAMA Surg.* 2017;152(6):540–548. PMID: 28241220 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.5708>
 45. Halle-Smith JM, Vinuela E, Brown RM, Hodson J, Zia Z, Bramhall SR, et al. A comparative study of risk factors for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy. *HPB (Oxford).* 2017;19(8):727–734. PMID: 28522378 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.013>.
 46. Bertens KA, Crown A, Clanton J, Alemi F, Alseidi AA, Biehl T, et al. What is a better predictor of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) following pancreaticoduodenectomy (PD): postoperative day one drain amylase (POD1DA) or the fistula risk score (FRS)? *HPB (Oxford).* 2017;19(1):75–81. PMID: 27825541 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.10.001>.
 47. Hempel S, Wolk S, Kahlert C, Kersting S, Weitz J, Welsch T, et al. Outpatient Drainmanagement of patients with clinically relevant Postoperative Pancreatic Fistula (POPF). *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(5):821–829. PMID: 28597036 <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1595-4>.
 48. Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Pollini T, Bonamini D, Salvia R, et al. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HPB (Oxford).* 2017;19(3):264–269. PMID: 28087319 <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.11.011>.
 49. Lubianskii V, Arguchinskii I, Mihailov A, Seroshtanov V, Omaov N. The results of resection of the pancreas in chronic pancreatitis. *HPB.* 2016;18(S2):783–784. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.521>
 50. D'Haese JG, Djuna L, Werner J. Current Surgical Treatment Options in Chronic Pancreatitis. *Pancreapedia. Exocrine Pancreas Knowledge Base;* 2016. <https://doi.org/10.3998/panc.2016.26>.
 51. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012;152(3Suppl1):S95–S102. PMID: 22906892. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.016>.
 52. Klempa I, Spatny M, Menzel J, Baca I, Nustede R, Stöckmann F, et al. Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation. *Chirurg.* 1995;66:350–359. PMID: 7634946
 53. Wolk S, Grützmann R, Rahbari NN, Hoffmann RT, Plodeck V, Weitz J, et al. Management of clinically relevant postpancreatectomy hemorrhage (PPH) over two decades – A comparative study of 1450 consecutive patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatol.* 2017;17(6):943–950. PMID: 29111264 <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.10.006>.
 54. Kläiber U, Alldinger I, Probst P, Bruckner T, Contin P, Königer J, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification. *Surgery.* 2016;160(1):127–135. PMID: 27106794 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.028>.
 55. Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, Hofmann B, Reeh M, Perez D, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J Am Coll Surg.* 2014;219(2):208–216. PMID: 24880955 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.040>.
 56. Mizukawa S, Tsutsumi K, Kato H, Muro S, Akimoto Y, Uchida D, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign hepaticojejunostomy anastomotic stricture using short double-balloon enteroscopy in patients with a prior Whipple's procedure: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):14. PMID: 29347923 <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0742-x>
 57. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind Chro Pac trial. *Lancet.* 2017;390(10099):1027–1037. PMID: 28901935 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31960-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31960-8).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пропп Александр Робертович

ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ОмГУ, заведующий хирургическим отделением БУЗ ОО ОКБ;
<https://orcid.org/0000-0003-4794-5929>, par1108@mail.ru;
 70%: сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста

Деговцов Евгений Николаевич

доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ОмГУ;
<https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru;
 30%: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование

Received on 14.12.2019

Accepted on 27.02.2020

Поступила в редакцию 14.12.2019

Принята к печати 27.02.2020

Comparative Analysis of the Results of Various Methods for Pancreatic Head Resection in Chronic Pancreatitis

A.R. Propp^{1,2*}, E.N. Degovtsov²

Department of Surgery

¹ Regional Clinical Hospital

3 Beryozovaya St., Omsk 644033, Russian Federation

² Omsk State Medical University

12 Lenina St., Omsk 644099, Russian Federation

* **Contacts:** Aleksandr R. Propp, Head of the Department of Surgery Regional Clinical Hospital. Email: par1108@mail.ru

BACKGROUND In more than half of cases of chronic pancreatitis (CP), enlargement of the pancreatic head is diagnosed with the presence of complications that serve as an indication for organ resection. The development of an optimal method for the surgical treatment of CP with damage to the pancreatic head (PH) is one of the tasks of surgical pancreatology.

AIM OF STUDY To perform comparative evaluation of immediate and late results of different types of PH resection in CP.

MATERIAL AND METHODS A prospective controlled study was conducted with a comparative analysis of the results of surgical treatment of 131 patients with CP with pancreatic head enlargement. In 29% (n=38) cases inflammatory complications were revealed, in 86.3% (n=113), they have been associated with compression of adjacent organs, jaundice also developed (n=60), as well as duodenal obstruction at the level of duodenum (n=43), regional portal hypertension (n=10). A total of 47 pancreatoduodenal, 58 subtotal, and 26 partial resections of the pancreas were performed.

RESULTS Duodenum preserving pancreatic head resections had significantly better short-term results compared to pancreatoduodenal resections. Subtotal PH resection in the Bern's version was superior to all other resections in terms of average duration of surgery, postoperative inpatient treatment, and intraoperative blood loss. The frequency of relaparotomy for intraperitoneal complications of hemorrhagic etiology was 8.2% (n=4). The frequency of the adverse effect according to pain preservation 5 years after duodenum preserving resection tract was 0.125; after pancreatoduodenal resection – 0.357 with a statistically significant relative risk (RR) of 0.350 (CI95% = 0.13–0.98). According to other indicators of clinical long-term surgical treatment depending on the various methods of PH resection, there were no statistically significant differences (p>0.05). The quality of life of patients 5 years after the operation according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire was statistically significant (p=0.0228) by only two indicators: dyspnea (DY:8.3) and insomnia (SL:16.67; 27.4) with higher values after operations of Beger and the Bern's version of the subtotal PH resection, respectively.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas, pancreatic head, major pancreatic duct, pancreatoduodenal resection, duodenum preserving resection of the pancreatic head, subtotal resection of the pancreatic head, partial resection of the pancreatic head, longitudinal pancreaticojejunostomy, quality of life

For citation Propp AR, Degovtsov EN. Comparative Analysis of the Results of Various Methods for Pancreatic Head Resection in Chronic Pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):238–250. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-238-250 (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Aleksandr R. Propp

Assistant of the Department of Advanced Surgery, Omsk State Medical University, Head of the Surgical Department, Regional Clinical Hospital; <https://orcid.org/0000-0003-4794-5929>, par1108@mail.ru;
 70%, collection of material, analysis of the data, preparation of the text

Evgeny N. Degovtsov

Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Advanced Surgery, Omsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru;
 30%, development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing

Морфофункциональная характеристика отека-набухания коры головного мозга белых крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы без и на фоне применения *L*-лизина эсцината

И.П. Кошман, С.С. Степанов, А.Ю. Шоронова, А.Г. Калинин, В.А. Акулинин, Д.Б. Авдеев*, В.И. Сергеев

Кафедра неврологии и нейрохирургии; Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Российская Федерация, 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

* Контактная информация: Авдеев Дмитрий Борисович, кандидат ветеринарных наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ. Email: avdeev86@inbox.ru

ЦЕЛЬ

Исследование посвящено морфометрической оценке проявлений отека-набухания соматосенсорной коры (ССК) головного мозга белых крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) на фоне использования в качестве лечебного воздействия *L*-лизина эсцината.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использована окраска срезов гематоксилином-иозином и методы морфометрии. На тонких (4 мкм) серийных фронтальных срезах ССК изучены нейроны и микрососуды в контроле (интактные животные, $n=5$), через 1 ($n=5$), 3 ($n=5$), 5 ($n=5$), 7 ($n=5$) и 14 ($n=5$) суток после травмы без лечения ($n=25$, группа сравнения) и с лечением ($n=25$, основная группа). На цветных растровых изображениях (объектив $\times 100$) с помощью плагин-фильтра "Find Maxima" определяли зоны максимальной яркости, которые затем анализировали с помощью "Analyze Particles" из программы ImageJ 1.52s. Зоны соответствовали участкам ССК с высокой степенью гидратации нервной ткани — отек-набухание. Статистические гипотезы проверяли с помощью непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У контрольных животных отмечена низкая степень гидратации нервной ткани ССК (относительная площадь 3–8%). В группе сравнения через 1 и 3 суток после ТЧМТ очаги отека-набухания охватывали до 30% ССК, через 5 суток — до 15%, через 7 суток — до 20%, через 15 — до 18%. Отмечалась значительная гетероморфность и гетерогенность изменений в нейропиле, вокруг нейронов и сосудов. В динамике посттравматического периода доля крупных очагов отека-набухания (интра- и перинейрональных, периваскулярных) снижалась. В основной группе через одни сутки после ТЧМТ было статистически значимо меньшее количество очагов отека-набухания и их общая относительная площадь была меньше, чем в группе сравнения. Значительно уменьшался разброс значений данных переменных. Наиболее эффективно *L*-лизин эсцинат действовал на водный баланс в остром посттравматическом периоде (1-е и 3-и сутки). Препарат «сглаживал» пики проявлений (количество, площадь очагов) отека-набухания: значения изученных морфометрических показателей статистически значимо отличались. Следовательно, морфометрические признаки гидропической дистрофии после ТЧМТ выявлялись в обеих изученных группах на протяжении 15 суток наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После ТЧМТ увеличивалась степень гидратации нервной ткани ССК. *L*-лизин эсцинат статистически значимо уменьшал проявления гидропической дистрофии. Особенно выраженное влияние препарата на степень гидратации нервной ткани отмечено в раннем посттравматическом периоде.

Ключевые слова:

черепно-мозговая травма; неокортекс; отек-набухание; морфометрия; крысы *Wistar*, *L*-лизин эсцинат

Ссылка для цитирования

Кошман И.П., Степанов С.С., Калинин А.Г., Акулинин В.А., Авдеев Д.Б., Шоронова А.Ю. и др. Морфофункциональная характеристика отека-набухания коры головного мозга белых крыс после тяжелой черепно-мозговой травмы без и на фоне применения *L*-лизина эсцината. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):251–258. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-251-258>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Данная работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» №14 от 15.12.2017 г. и внутреннего гранта ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета № 574 от 24.11.2017 г.

ВЧГ — внутричерепная гипертензия
ВЧД — внутричерепное давление
ЗМЯ — зоны максимальной яркости

ОГМ — отек головного мозга
ССК — соматосенсорная кора
ТЧМТ — тяжелая черепно-мозговая травма

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) является одним из наиболее серьезных видов травм с точки зрения как летальности, так и долгосрочных последствий для выживших. Из общего числа случаев черепно-мозговой травмы в России доля пострадавших с ТЧМТ относительно невелика и составляет около 3,5–7% [1–3]. Однако летальность при данном виде травм колеблется от 41 до 85%, а инвалидизация лиц трудоспособного возраста, перенесших ТЧМТ, остается также крайне высокой [2, 4].

Наиболее важной причиной развития неблагоприятных исходов у пострадавших с ТЧМТ является прогрессирующая внутричерепная гипертензия (ВЧГ), возникающая из-за развития посттравматического отека головного мозга (ОГМ), который является одной из морфологических форм острого повреждения центральной нервной системы, проявляющейся увеличением объема ткани мозга [5]. Он, в свою очередь, приводит к развитию острого дислокационного синдрома, а затем и нарушению жизненно важных функций и возможному смертельному исходу [6–8].

Отек головного мозга при ТЧМТ характеризуется поэтапно развитием, наибольшее патогенетическое значение при котором придается сосудистому компоненту [9, 10]. В остром периоде травмы преобладает вазогенный отек, который развивается из-за повышения проницаемости сосудистой стенки вследствие нарушения функции гематоэнцефалического барьера. При этом жидкость в ткани головного мозга накапливается неравномерно: в белом веществе преимущественно интерстициально, в сером — интрацеллюлярно, главным образом в нейтроглии. Затем в связи с переходом жидкости из вне- во внутриклеточное пространство присоединяется цитотоксический ОГМ [11, 7, 12].

В настоящее время существуют как хирургические, так и консервативные методы коррекции ВЧГ, целью которых является уменьшение внутричерепных объемов и объема цереброспинальной жидкости [13]. При этом актуальным остается поиск препарата, который может воздействовать непосредственно на ОГМ, обеспечивая защиту нейронов и стабилизацию микроциркуляторного сосудистого русла головного мозга [9].

В связи с этим обращает на себя внимание лекарственный препарат *L*-лизина эсцинат. Данный препарат способствует нормализации сосудистой проницаемости, тем самым оказывая антиэкссудативное и противовоспалительное действие [14]. Имеются клинические данные эффективности *L*-лизина эсцината в уменьшении отека-набухания головного мозга, что в свою очередь снижает внутричерепное давление (ВЧД) и устраняет дислокацию структур мозга [9, 8].

Экспериментальное моделирование ТЧМТ позволяет провести количественное морфометрическое изучение динамики проявлений отека-набухания нервной ткани, что имеет особую значимость для оценки эффективности методов лечения [15]. В этой связи влияние применения *L*-лизина эсцината в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы с помощью гистологических и морфометрических методов не изучено. Нет данных, подтверждающих эффективность препарата в динамике постишемического периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», одобрено этическим комитетом университета (протокол № 107 от 2 октября 2018 г.). В качестве экспериментальных животных использовали 55 аутбредных половозрелых самцов крыс стока *Wistar* массой 270–350 г (ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН»). Животных содержали в стандартных лабораторных условиях при своевременном приеме корма и питьевой воды. Эксперимент проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77 № 755) и рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей».

Для гистологического изучения соматосенсорной коры (ССК) головного мозга в динамике посттравматического периода было проведено моделирование ТЧМТ на фоне умеренной седации. Использовали раствор препарата *Zoletil* 100 (в дозировке 5–7 единиц).

В течение 12 часов до ТЧМТ животные не получали пищу, но в воде их не ограничивали. Через 5 минут после введения *Zoletil* 100 и наступления расслабления скелетной мускулатуры крысу фиксировали на животе на деревянном столике за передние и задние лапы. Под нижнюю челюсть подкладывали синтепоновую подушку размером 5,0х5,0 см и высотой 2 см с целью исключения перелома нижней челюсти. Фиксированное животное помещали на платформу рельсовой стойки высотой 1,5 метра. Груз массой 200–250 грамм (рассчитывался соответственно массе животных 270–320 г) размещался над головой крысы на высоте 50 см так, чтобы удар приходился на теменно-затылочную область.

После ТЧМТ все животные ($n=50$) случайным образом (генератор чисел) были разделены на две группы. В основной группе ($n=25$) сразу после нанесения травмы и в последующем один раз в сутки в боковую вену хвоста крысы инсулиновым шприцом вводили раствор системного ангиопротектора (*L*-лизина эсцинат) в разведении 0,1 мл препарата в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl (дозировка рассчитывалась в соответствии со средней массой крысы 295 ± 25 г). Животным группы сравнения ($n=25$) препарат не вводили. Контролем служили интактные крысы ($n=5$).

Вывод животных основной группы и группы сравнения из эксперимента осуществляли через 1, 3, 5, 7 и 14 суток после травмы путем кровопускания с последующей перфузией фиксирующего раствора. Манипуляции проводили под наркозом (*Zoletil* 100). После торакотомии через прокол в левый желудочек вводили 100–125 мл раствора 0,9% NaCl и Фрагмина (5000 единиц), который оттекал через разрез правого предсердия. Затем рану в предсердии зажимали, а в левый желудочек вводили 30 мл 4% раствора параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,2–7,4). После этого выполняли декапитацию и извлечение мозга из полости черепа. Извлеченный мозг хранили при температуре 3–5°C в аналогичном фиксаторе. Далее

материал заключали в гомогенизированный парафин (*HISTOMIX*®) с помощью автомата для гистологической проводки карусельного типа «STP 120». Серийные фронтальные срезы толщиной 4 мкм выполняли на уровне ССК (-) 2,40 — (-) 3,36 мм от *Bregma* [16]. Использовали санный микротом HM 450 (*Thermo*) с электронным контролем толщины среза. Препараты готовили из каждого 10-го серийного среза (5 — на случай, 25 — на срок): окрашивали по Нисслию, а также гематоксилином и эозином.

Препараты фотографировали на микроскопе *Leica DM 1000* (объектив x100, камера *GXCAM-DM800 Unique Wrap-Around 8MP AUTOFOCUS USB*, pixel size 1,4x1,4 μm), изображения сохраняли в файлах с расширением *tiff* (2592x1944 пикселей). Для достижения максимальной контрастности и четкости изображения проводили коррекцию с помощью фильтра *Camera Raw* (контрастность, баланс белого, четкость) в программе *Photoshop CC*. Дальнейшее морфометрическое исследование осуществляли с использованием программы *ImageJ 1.52s*. Использовали цветные изображения, представленные с каждого среза в виде стеков (поле зрения: 50x50 мкм, или 2500 мкм²). Для выявления зон отека-набухания (максимальная яркость пикселей — *Maxima*) нервной ткани использовали плагин-фильтр “*Find Maxima*” *M.Schmid* из программы *ImageJ 1.52s* (<https://imagej.nih.gov/ij/docs/menus/process.html#find-maxima>). На полученных в результате работы этого фильтра масках изображений определяли (“*Analyze Particles*”) относительную площадь (*S*, %), численную плотность (*N*, на 2500 мкм²) и площадь одной зоны максимальной яркости (*S_{max}*, мкм²). Неравномерность распределения зон максимальной яркости (ЗМЯ) оценивали с помощью алгоритма водораздела “*Segmented Particles*”, примененного к значениям яркости изображения.

Формирование выборок (рандомизация) полей зрения (*n*=100, на каждый срок) для каждой экспериментальной группы проводили из полученных массивов данных с помощью генератора случайных чисел в программе *Statistica 8.0*. Это позволило избежать систематических ошибок при проверке статистических гипотез. Характер распределения вариационных рядов оценивали с помощью тестов *Lilliefors* и *Shapiro-Wilk* (*Statistica 8.0*) и построения квантильных графиков (среда *R*). Проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями Манна-Уитни, *ANOVA* (однофакторный дисперсионный анализ) и Краскела-Уоллиса (*StatSoft Statistica 8.0*). Количественные данные в работе представлены как медиана (50%-й квартиль — мера центральной тенденции) и 25–75%-е квартили, диапазоны с выбросами, без выбросов — меры разброса изученных величин. Медиана является не зависящей от выбросов робастной характеристикой и наиболее подходит для настоящего исследования [17]. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при *p*≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В норме (группа контроля) на срезах ССК, окрашенных гематоксилином-иозинном, нейропилль был представлен однородным субстратом без структурных проявлений отека-набухания его составляющих (дендриты, синапсы, отростки астроцитов), преобладали типичные нормохромные нейроны без признаков гидрической дистрофии (рис. 1). ЗМЯ пикселей

изображения (максимальная гидратация и свободная вода) соответствовали в основном просветам сосудов (рис. 1 А, С) и редко встречались в периваскулярных пространствах (рис. 1 В).

Все это свидетельствовало о низкой степени гидратации (способность воды к химической ассоциации с гидрофильными веществами — набухание) нервной ткани ССК и о практически полном отсутствии свободной воды (механическая форма связи с окружающими структурами — отек) в норме. На растровых изображениях препаратов фиксированной в формалине и окрашенной гематоксилином и эозином нервной ткани степень гидратации ее компонентов определялась яркостью пикселей (от 0 до 255). Максимального значения (230–245) достигали участки, содержащие свободную воду, в других участках степень гидратации (химическая связь) нейропиля по яркости пикселей видоизменялась от 190 до 230.

После ТЧМТ появлялись типичные структурные признаки отека-набухания нейронов, дендритов, нейропиля, отека перичеселлюлярных и периваскулярных отростков астроцитов (рис. 2). Это свидетельствовало об изменениях силы связывания воды структурами нервной ткани. Увеличивались степень гидратации молекул нейронов и, особенно, нейропиля, а также количество свободной воды.

Оценку изменения содержания связанной и свободной воды проводили по количеству ярких пикселей на цветных изображениях, выявленных с помощью плагин-фильтра “*Find Maxima*” в программе *ImageJ 1.52S* (рис. 3).

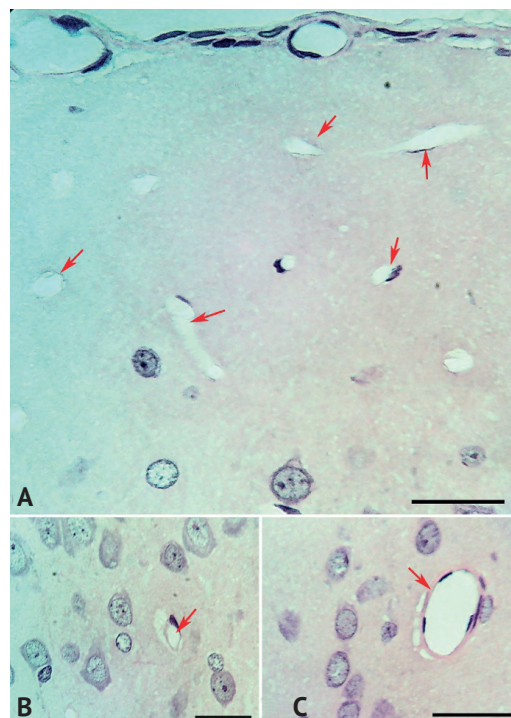


Рис. 1. Микрофотографии слоя I (А) и II (В, С) соматосенсорная кора головного мозга контрольной белой крысы: зоны максимальной яркости соответствуют просветам сосудов (стрелки), отсутствие проявлений отека-набухания. Окраска гематоксилином-иозинном; объектив x40; шкала — 25 мкм
Fig. 1. Layers I (A) and II (B, C) Somatosensory cortex of a white rat brain: maximum brightness areas correspond to lumen (arrows), signs of edema-swelling are absent. Hematoxylin-eosin stain; x40 magn; scale — 25 microns

У контрольных животных количество ЗМЯ в поле зрения (2500 мкм^2) ССК варьировалось в пределах 20–100 (*Min-Max*), то есть 8 000–40 000 на 1 мм^2 среза ССК (рис. 4 А). При этом относительная площадь всех ЗМЯ не превышала 8% (рис. 4 В), а площадь одной ЗМЯ варьировалась от 1 до $4,5 \text{ мкм}^2$ (рис. 4 С). Крупные ЗМЯ соответствовали просветам капилляров (рис. 1 А, С). Артериолы и венулы нами не учитывались.

В остром посттравматическом периоде (1-е и 3-и сутки) после ТЧМТ отмечались выраженные проявления отека-набухания (рис. 2). В результате изменялась структура вариационных рядов изученных переменных: увеличивались диапазоны с выбросами и количество экстремальных значений. Особенно наглядно это было для относительной площади всех ЗМЯ и площади одного ЗМЯ (рис. 4 В, С; 5). На точечных графиках пространственного распределения изученных переменных относительно друг друга видно, что скопления значений в контроле располагались автономно от такового через одни сутки после ишемии. Пространственные распределения переменных в группе без лечения и с лечением значительно отличались выбросами значений (рис. 4 D–F). В основной группе распределение значений переменных было более компактным и приближенным к контролю (рис. 4 D–F). Кроме того, распределение вариационных рядов через одни сутки после травмы в группе сравнения существенно отличалось от нормального по данным тестов ($p < 0,01$), что и подтверждалось при построении квантильных графиков. Следовательно, важными показателями при оценке влияния препарата на морфометрические структурные проявления отека-набухания после ТЧМТ были диапазон без выбросов (*Max-Min*), с выбросами и крайние (экстремальные) точки вариационного ряда. То есть при сравнении близких значений центральных тенденций (медиана, среднее), ввиду их неявных изменений, целесообразно более полно использовать показатели вариации переменных.

В группе без лечения и с лечением все изученные переменные (N , $S_{\text{отн}}$, S_{max}) через 1, 3, 5, 7 и 14 суток после ТЧМТ статистически значимо отличались от таковых в группе контроля ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова).

Через одни сутки после ТЧМТ в группе сравнения количество ЗМЯ в единице поля зрения увеличивалось в 4 раза по сравнению с контролем (рис. 2 А), при этом их общая относительная площадь варьировалась от 10 до 28%, а площадь основной массы одной ЗМЯ — от

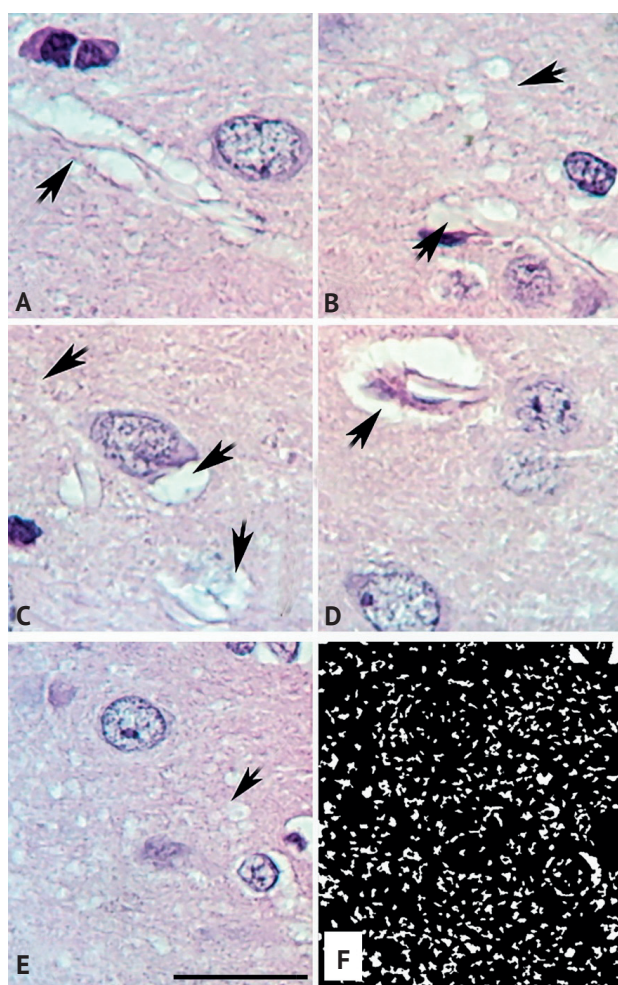


Рис. 2. Микрофотографии слоя III соматосенсорной коры головного мозга белой крысы через одни сутки после черепно-мозговой травмы: А–Е — произвольно взятые поля зрения с различными проявлениями и локализацией зон отека-набухания нервной ткани, F — бинарное изображение поля «Д» (белое — зоны максимальной яркости — отека-набухания, черное — окрашенные гематоксилином-иозином структуры с низкой степенью гидратации). Окраска гематоксилином-иозином; объектив $\times 100$; шкала — 25 мкм
Fig. 2. Somatosensory cerebral cortex of a white rat after traumatic brain injury, layer III, day 1: A–E — randomly selected field of view and various manifestations of localized edema-swelling areas of the nerve tissue, F — binary field picture “D” (white — areas of maximum brightness — edema-swelling, black — hematoxylin-eosin-stained structures with a low degree of hydration). Hematoxylin-eosin stain; $\times 100$ lens; scale — 25 microns

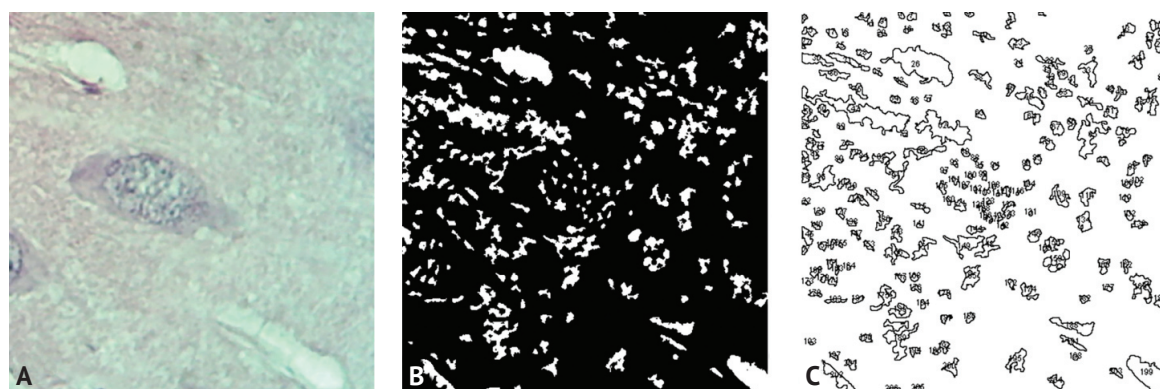


Рис. 3. Микрофотография исходного изображения и его трансформация в ходе морфометрического исследования: А — стандартная случайно выделенная область интересов (50x50 мкм); В, С — результаты применения фильтра “Find Maxima” и плагина “Analyze Particles”. Зоны максимальной яркости имеют сложную форму, пронумерованы
Fig. 3. The main stages of the technology for morphometric research of the zone of maximum image brightness : A — standard randomly selected area of interest (50x50 microns); B, C — the results of applying the filter “Find Maxima” and the plug-in “Analyze Particles”. Areas of brightness have a complex shape, numbered

1 до 6 $\mu\text{м}^2$ (рис. 6). Подобные размеры в нейропиле соответствовали срезам мелких и средних отростков астроцитов, синаптических терминалей и дендритов. Это свидетельствовало о том, что именно эти структуры в остром периоде подвергались максимальным гидропическим изменениям. Более крупные ЗМЯ — перичеселлярный и периваскулярный отек — представлены совокупностью конгломератов соответствующих астроцитарных отростков.

Через 3, 5, 7 и 14 суток после ТЧМТ значения медианы и 25–75%-х квартилей изученных переменных в группе сравнения оставались на уровне первых суток. Однако их максимальные и экстремальные значения

через 5 суток уменьшались, а особенно наглядно это проявлялось для относительной площади ЗМЯ (рис. 6). Вероятно, это свидетельствовало о снижении степени гидратации нервной ткани ССК через 5 суток после травмы. Переменные, отражающие степень гидратации нервной ткани ССК, не достигали контрольных значений в течение всего периода наблюдения. Через 14 суток относительная площадь ЗМЯ варьировалась в пределах от 9 до 18%. То есть 9–18% площади/объема ткани ССК оставалось в состоянии повышенной гидратации, с зонами периваскулярного и перичеселлярного отека, однако доля крупных очагов отека-набухания (интра- и перинейрональных, периваскулярных) при этом снижалась, меньше оставалось сдавленных отеком сосудов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, после ТЧМТ в ССК происходило значительное увеличение степени гидратации нервной ткани (набухание), при котором часть химически связанной с макромолекулами воды переходила в состояние свободной формы (отек). Этот процесс сопровождался мелкоочаговыми изменениями тинкториальных свойств перикарионов, отростков нейронов, синаптических терминалей и астроцитов. В результате появилась возможность с помощью фильтра “Find Maxima” (из программы ImageJ 1.52s) на цветных изображениях выявить ЗМЯ, соответствующие зонам максимальной гидратации нервной ткани, и морфометрически их оценить (плагиин “Analyze Particles”). Установлено, что в течение 14 суток после ТЧМТ изученные переменные (количество и относительная площадь ЗМЯ) в сравниваемых группах статистически значимо превышали контрольное значение. То есть после ТЧМТ на протяжении всего периода наблюдения сохранялся высокий общий уровень гидратации нервной ткани ССК.

Использование *L*-лизина эсцината оказывало статистически значимое влияние на изученные морфометрические показатели. Через одни сутки после ТЧМТ в основной группе было меньшее количество ЗМЯ и их общая относительная площадь. При этом

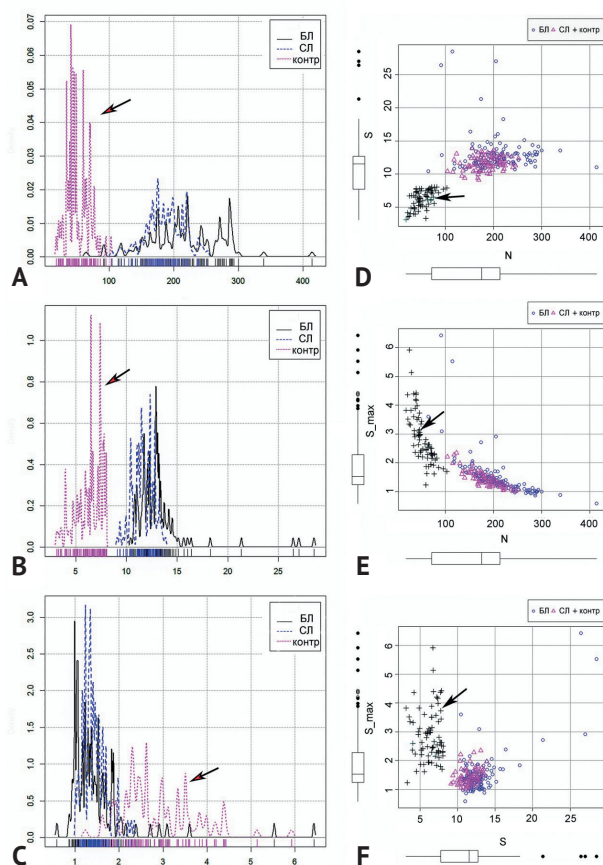


Рис. 4. Гистограммы и точечные графики частотного распределения полей зрения в контроле, в основной (СЛ — с лечением) и группе сравнения (БЛ — без лечения) через одни сутки после ТЧМТ по количеству зон максимальной яркости (А), относительной площади всех зон максимальной яркости (В), площади одной зоны максимальной яркости (С) и пространственное распределение этих переменных относительно друг друга (D–F). *N* — количество зон максимальной яркости в поле зрения (на 2500 $\mu\text{м}^2$), *S* — относительная площадь зон максимальной яркости (%), *S_{max}* — площадь одной зоны максимальной яркости ($\mu\text{м}^2$). Краевые «ящики с усами» — значения независимых переменных: медиана (50%), 25%–75%-е квартили, диапазон без выбросов и выбросы

Fig. 4. Histograms of the frequency distribution of the visual fields in the control, in the main group and the comparison group in a day after the STBI by the number of maximum brightness areas (A), the relative area of all areas of maximum brightness (B), the area of one zone of maximum brightness (C) and the spatial distribution of these variables relative to each other (D–F). *N* is the number of zones of maximum brightness in the field of view (by 2500 $\mu\text{м}^2$), *S* is the relative area of the zones of maximum brightness (%), *S_{max}* is the area of one zone of maximum brightness ($\mu\text{м}^2$). Boundary “box and whisker plots” — values of the independent variables: median (50%), 25%–75% th quartiles, non-outlier range and outliers

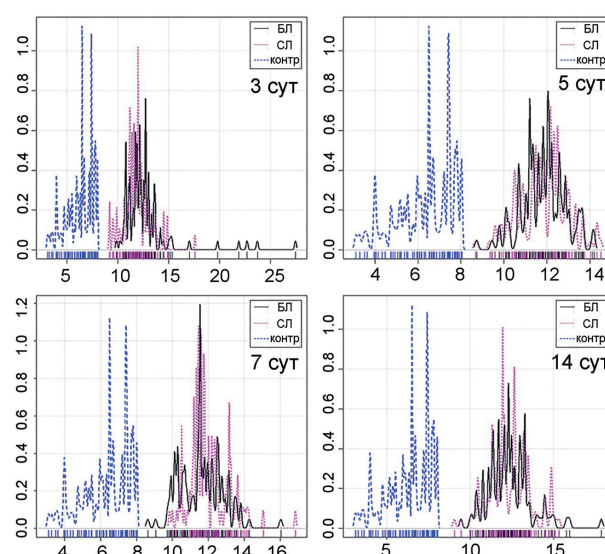


Рис. 5. Гистограммы изменения плотности распределения (ось ординаты) полей зрения по величине относительной площади (%) зон максимальной яркости (ось абсциссы)
Fig. 5. The dynamics of changes in the distribution density (ordinate axis) of the visual fields according to the value of the relative area (%) of the zones of maximum brightness (abscissa axis)

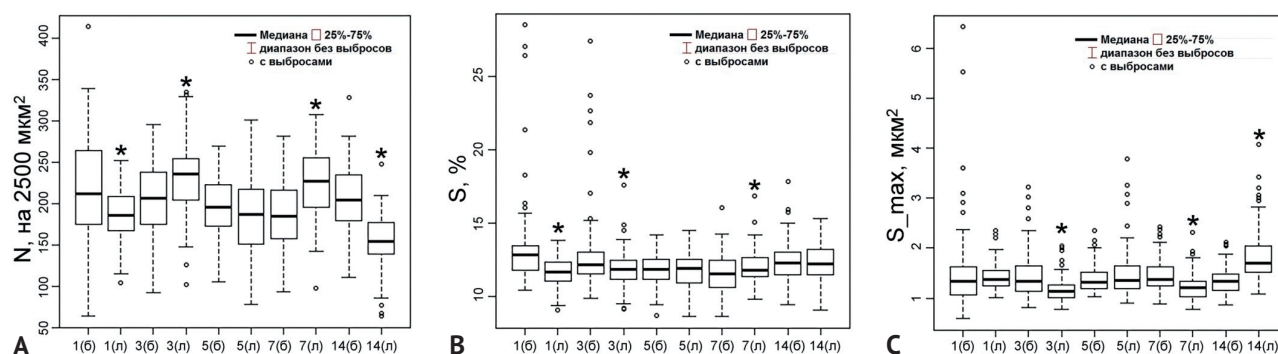


Рис. 6. Диаграммы переменных, отражающих степень гидратации нервной ткани соматосенсорной коры в динамике посттравматического периода (1–14-е сутки) в группах без лечения (б) и с лечением (л): А — количество (N) зон максимальной яркости в поле зрения; В — относительная площадь (S) всех зон максимальной яркости; С — площадь одной зоны максимальной яркости (S_{max}); * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$, критерий Колмогорова–Смирнова). Материал представлен как медиана (50%), 25–75%-е квантили, диапазон без выбросов и с выбросами

Fig. 6. Morphometric characteristics of changes in the degree of somatosensory nerve tissue hydration in the post traumatic (day 1–14) in group without treatment and with treatment: А — number of zones of maximum brightness in the field of view, В — relative area of all the zones of maximum brightness, С — the area of one zone of maximum brightness; * — differences between groups are statistically significant ($p < 0,001$, Kolmogorov–Smirnov test). The material is presented as the median (50%), 25–75% th quartile, the non-outlier range and outlier range

сужался разброс значений переменных. Подобная тенденция сохранялась для относительной площади ЗМЯ и через 3 суток. Через 5 и 14 суток статистически значимых различий медианы этого показателя выявлено не было. Однако при лечении относительная площадь ЗМЯ в разных полях зрения варьировалась от 9 до 15%, а без лечения — от 9 до 20% (рис. 6 Б).

Полученные данные свидетельствовали о том, что L-лизина эсцинат наиболее эффективно влиял на водный баланс в остром посттравматическом периоде (1-е и 3-и сутки), способствуя уменьшению количества очагов отека-набухания и их общую относительную площадь/объем. Это накладывалось на естественный процесс снижения гидратации нервной ткани ССК после травмы. Однако и при использовании L-лизина эсцината сохранялась высокая степень гидратации нейронов, астроцитов и нейропиля. Препарат лишь «сглаживал» экстремальные пики (скачки) количества и площади очагов отека-набухания в остром периоде после травмы. При этом сам патобиохимический процесс гидропической дистрофии развивался в обеих изученных группах.

ЛИТЕРАТУРА

- Аханов Г.Ж., Дюсембеков Е.К., Нурбакыт А.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017;2(47):65–71.
- Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. Москва; ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г., Кондаков Е.Н., Тяньшин С.В., Горелышев С.К. и др. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации. *Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2017;1(81):5–12.
- Hackenberg K, Unterberg A. Schädel-Hirn-Trauma [Traumatic brain injury]. *Nervenarzt*. 2016; 87(2):203–216. [in German] PMID: 26810405. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0051-3>
- Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(4):52–60. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60>
- Крылов В.В., Петриков С.С., Солодов А.А. *Внутричерепная гипертензия*. Москва; БИНОМ; 2016.
- Латышева В.Я., Курман В.И., Цуканов А.Н., Усова Н.Н., Галиновская Н.В., Олизарович М.В. *Отек головного мозга: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: практическое пособие для врачей*. Гомель; 2016.
- Петриков С.С., Солодов А.А., Бадыгов С.А., Мехиа Мехиа Э.Д., Крылов В.В. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016;2:31–36.
- Мирзабаев М.Ж., Дюсембеков Е.К., Алиев М.А. Динамика и пути коррекции внутричерепного давления у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Вестник алматинского государственного института усовершенствования врачей*. 2017;3:42–27.
- Schwarzmaier SM, Gallozzi M, Plesnila N. Identification of the Vascular Source of Vasogenic Brain Edema following Traumatic Brain Injury Using In Vivo 2-Photon Microscopy in Mice. *J Neurotrauma*. 2015;32(13):990–1000. PMID: 25585052 <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3775>
- Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(3):44–50. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50>
- Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):513–538. PMID:26661240 <https://doi.org/10.1177/0271678x15617172>
- Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:528. PMID: 31827423 <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>
- Парфенов В.А. Использование L-лизина эсцината при заболеваниях центральной нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(4):99–104.
- Бадалов В.И., Шевелев П.Ю., Рева В.А., Семенов Е.А., Аджиева З.Н., Михайловская Е.М. и др. Разработка экспериментальной модели тяжелой черепно-мозговой травмы. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(7):15–21.

16. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. The New coronal set. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005.

17. Боровиков В. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере*. 2-е изд. Санкт-Петербург: Издательство Питер; 2003.

REFERENCES

- Akhanov GZh, Dyusembekov EK, Nurbakyt AN. Clinical and epidemiological aspects of an isolated craniocerebral trauma. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2017;2(47):65–71. (In Russ).
- Likhterman LB. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie*. Moscow; GEOTAR-Media Publ.; 2014. (In Russ).
- Krylov VV, Konovalov AN, Dash'yan VG, Kondakov EN, Tanyashin SV, Gorelyshev SK, et al. Neurosurgery in Russian Federation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017; 1(81):5–12. (In Russ).
- Hackenberg K, Unterberg A. Schädel-Hirn-Trauma [Traumatic brain injury]. *Nervenarzt*. 2016; 87(2):203–216. (in German). PMID: 26810405. PMID: 26810405 <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0051-3>
- Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigor'ev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(4):52–60. (In Russ).
- Krylov VV, Petrikov SS, Solodov AA. *Vnutricherepnaya gipertenziya*. Moscow: BINOM Publ.; 2016. (In Russ).
- Latysheva VY, Kurman VI, Tsukanov AN, Usova NN, Galinovskaya NV, Olizarovich MV. *Otek golovnogo mozga: etiopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie*. Gomel'; 2016. (In Russ).
- Petrikov SS, Solodov AA, Badygov SA, Mekhia Mekhia ED, Krylov VV. The effect of L-lysine of escinate on intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury who are in critical condition. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2016; 2:31–36. (In Russ).
- Mirzabaev MZh, Djusembekov EK, Aliev MA. Dynamics and correction ways of intracranial pressure in patients with heavy brain injury. *Herald of Almaty State Institute of Advanced Education*. 2017;3:42–27. (In Russ).
- Schwarzmaier SM, Gallozzi M, Plesnila N. Identification of the Vascular Source of Vasogenic Brain Edema following Traumatic Brain Injury Using In Vivo 2-Photon Microscopy in Mice. *J Neurotrauma*. 2015;32(13):990–1000. PMID: 25585052 <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3775>
- Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigor'ev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (Part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(3):44–50. (In Russ). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50>
- Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):513–538. PMID: 26661240 <https://doi.org/10.1177/0271678x15617172>
- Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:528. PMID: 31827423. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>
- Parfenov VA. The use of L-lysine of escinate in diseases of the central nervous system. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(4):99–104. (In Russ).
- Badalov VI, Shevelev PYu, Reva VA, Semenov EA, Adzhieva ZN, Mikhailovskaya EM, et al. Development of an experimental model of severe traumatic brain injury. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2018; 339(7):15–21. (In Russ).
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. The New coronal set. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005.
- Borovikov V. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере*. 2nd ed. Saint Petersburg: Piter Publ.; 2003. (In Russ).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кошман Игорь Петрович

очный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-9763-2981>, koshman.ip@gmail.com;

30%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Степанов Сергей Степанович

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0003-0741-3337>, serg_stepanov@mail.ru;

20%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Шоронова Анастасия Юрьевна

ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-0936-3137>, nastasya1994@mail.ru;

15%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Калиничев Алексей Геннадьевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-2534-6329>, akalinichev59@gmail.com;

10%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Акулинин Виктор Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0001-6097-7970>, akulinin@omsk-osma.ru;

10%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Авдеев Дмитрий Борисович

кандидат ветеринарных наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0003-4976-7539>, avdeev86@inbox.ru;

10%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Сергеев Владислав Игоревич

студент 3-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО ОГМУ МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0002-5878-7403>, vlad300399@mail.ru;

5%: экспериментальный, анатомический, гистологический, иммуногистохимический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа

Morphofunctional Characteristic of Edema-Swelling of the Cerebral Cortex of White Rats After Severe Traumatic Brain Injury Without the Use of L-Lysine Escinate and Against the Background of Its Use

I.P. Koshman, S.S. Stepanov, A.Y. Shoronova, A.G. Kalinichev, V.A. Akulinin, D.B. Avdeyev*, V.I. Sergeyev

Department of Neurology and Neurosurgery; Department of Histology, Cytology and Embryology

Omsk State Medical University

12 Lenina St., Omsk 644099, Russian Federation

* **Contacts:** Dmitry B. Avdeyev, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Omsk State Medical University.

Email: avdeev86@inbox.ru

AIM OF STUDY The study is devoted to a morphometric assessment of the manifestations of edema-swelling of the somatosensory cortex (SSC) of the brain of white rats after severe traumatic brain injury (TBI) without using L-lysine escinate and when using it as a therapeutic effect.

MATERIAL AND METHODS We stained sections with hematoxylin-eosin and performed morphometric methods. On thin (4 µm) serial frontal sections of SSC, neurons and microvessels in the control (intact animals, n=5) were examined in 1 (n= 5), 3 (n=5), 5 (n=5), 7 (n=5) and 14 (n=5) days after injury without treatment (n=25, comparison group) and with treatment (n=25, main group). In color raster images (lens x100), using the plug-in filter "Find Maxima", maximum brightness areas (MBA) were determined, which were then analyzed using the "Analyze Particles" program from ImageJ 1.52 s. MBA corresponded to SSC sites with a high degree of hydration of nerve tissue – edema-swelling. Statistical hypotheses were tested using nonparametric criteria.

RESULTS AND DISCUSSION In control animals, a low degree of hydration of SSC tissue was noted (relative area 3–8%). In the comparison group, 1 and 3 days after STBI, foci of edema-swelling covered up to 30% of SSC, in 5 days – up to 15%, in 7 days – up to 20%, in 15 – up to 18%. Significant heteromorphism and heterogeneity of changes in the neuropil around neurons and blood vessels was noted. In the dynamics of the post-traumatic period, the proportion of large foci of edema-swelling (intra- and perineuronal, perivascular) decreased. In the main group, one day after STBI, there was a statistically significantly smaller number of foci of edema-swelling and their total relative area. The values range of these variables significantly decreased. L-lysine escinate affected the water balance most effectively in the acute post-traumatic period (day 1 and 3). The drug "smoothed out" the manifestation peaks (number, focal area) of edema-swelling: the values of the studied morphometric indicators were statistically significantly different. Consequently, morphometric signs of hydropic dystrophy after STBI were detected in both studied groups during the 15 days of observation.

CONCLUSION The degree of SSC nervous tissue hydration increased after STBI. L-lysine escinate statistically significantly reduced manifestations of hydropic dystrophy. The drug significantly affected the degree of hydration of neural tissue observed in the early post-traumatic period.

Keywords: traumatic brain injury; neocortex; edema-swelling; morphometry; Wistar rats, L-lysine escinate

For citation Koshman IP, Stepanov SS, Shoronova AY, Kalinichev AG, Akulinin VA, Avdeyev DB, et al. Morphofunctional Characteristic of Edema-Swelling of the Cerebral Cortex of White Rats After Severe Traumatic Brain Injury Without the Use of L-Lysine Escinate and Against the Background of Its Use. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):251–258. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-251-258 (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship This work was supported by the Foundation for the Promotion of Innovation under the «UMNIK» program No. 14 dated December 15, 2017 and the internal grant No. 574 of the Omsk State Medical University dated November 24, 2017

Affiliations

Igor P. Koshman	Full-time graduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-9763-2981 , koshman.ip@gmail.com; 30%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Sergey S. Stepanov	Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Histology, Cytology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-0741-3337 , serg_stepanov@mail.ru; 20%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Anastasia Yu. Shoronova	Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-0936-3137 , nastasya1994@mail.ru; 15%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Aleksey G. Kalinichev	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-2534-6329 , akalinichev59@gmail.com; 10%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Viktor A. Akulinin	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-6097-7970 , akulinin@omsk-osma.ru; 10%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Dmitry B. Avdeyev	Candidate of Veterinary Sciences, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-4976-7539 , avdeev86@inbox.ru; 10%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis
Vladislav I. Sergeyev	3rd year student of the Faculty of Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Omsk State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-5878-7403 , vlad_300399@mail.ru; 5%: experimental, anatomical, histological, immunohistochemical, morphometric and information-mathematical methods, as well as observation methods, description and analysis

Организация оказания первой помощи в Архангельской области

А.В. Баранов^{1, 2}

Центральная научно-исследовательская лаборатория

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Российская Федерация, 163000, Архангельск, пр-т. Троицкий, д. 51

² ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет»

Российская Федерация, 162612, Вологодская область, Череповец, пр. Советский, д. 8

* Контактная информация: Баранов Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет». Email: baranov.av1985@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и внедрение в практическую деятельность повсеместного обучения правилам, приемам и способам оказания первой помощи как можно более широкого круга лиц позволит существенно снизить уровень инвалидизации и летальности среди пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение организации оказания первой помощи пострадавшим в Архангельской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

1-я часть. Проанализированы журналы регистрации посещения занятий с обучаемым контингентом в учебно-методическом отделе «Школа медицины катастроф» Территориального центра медицины катастроф (ТЦМК) Архангельской области за период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. 2-я часть. Отобраны 906 медицинских карт пациентов (ф. 003/у), пострадавших в ДТП на Федеральной автодороге (ФАД) М-8 «Холмогоры» и проходивших лечение в стационарах Архангельской области, поступивших по срочным показаниям в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. Исследование проведено по критериям ретроспективного сплошного документального наблюдения. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$) с применением поправки на множественные сравнения (поправка Бонферрони).

ВЫВОДЫ

1. Образовательная деятельность ТЦМК Архангельской области за семилетний период характеризуется значимым ростом общего количества обученных курсантов ($p < 0,001$); двукратным ростом количества обученных водителей автотранспортных средств ($p < 0,001$) и сотрудников МЧС и МВД России ($p < 0,001$).

2. Первая помощь травмированным в ДТП на ФАД М-8 «Холмогоры» в Архангельской области оказана в 65 случаях (7,2%); практически в 90% случаев оказание первой помощи зафиксировано в Архангельском и Северодвинском медицинских округах Архангельской области ($p < 0,001$).

Ключевые слова:

оказание первой помощи, обучение приемам и способам оказания первой помощи, ДТП, ФАД М-8 «Холмогоры», Архангельская область

Ссылка для цитирования

Баранов А.В. Организация оказания первой помощи в Архангельской области. *Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):259–263. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-259-263>

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ДТП — дорожно-транспортное происшествие
ГИБДД — государственная инспекция безопасности дорожного движения
МВД — министерство внутренних дел
МЧС — министерство по чрезвычайным ситуациям

ТЦМК — Территориальный центр медицины катастроф
УМО — учебно-методический отдел
ФАД М-8 «Холмогоры» — Федеральная автодорога М-8 «Холмогоры»
ЧС — чрезвычайная ситуация

ВВЕДЕНИЕ

До прибытия медицинского персонала бригад скорой медицинской помощи или медицины катастроф первая помощь в угрожающих жизни и здоровью состояниях должна оказываться любыми свидетелями данной ситуации [1–3]. Особого внимания заслуживает регулярное обучение приемам и способам оказания первой помощи всех участников дорожного движения [4, 5]. Результаты многочисленных исследований

показывают высокую готовность участвовать в оказании первой помощи пострадавшим, однако причиной невыполнения должных спасательных мероприятий является низкий уровень знаний и умений, опасение уголовного преследования при неблагоприятном исходе, а также элементарный страх навредить [6]. Следовательно, разработка и внедрение в практическую деятельность повсеместного обучения правилам,

приемам и способам оказания первой помощи как можно более широкого круга лиц позволит существенно снизить уровень инвалидизации и летальности среди пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП).

Цель исследования: изучение организации оказания первой помощи пострадавшим в Архангельской области.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику образовательной деятельности Территориального центра медицины катастроф (ТЦМК) Архангельской области по обучению населения правилам, приемам и способам оказания первой помощи пострадавшим в различных чрезвычайных ситуациях (ЧС).

2. Проанализировать оказание первой помощи пострадавшим в ДТП на Федеральной автодороге (ФАД) М-8 «Холмогоры» в Архангельской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из 2 частей.

1-я часть. Проанализированы журналы регистрации посещения занятий обучаемым контингентом в учебно-методическом отделе (УМО) «Школа медицины катастроф» ТЦМК Архангельской области за период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г.

2-я часть. Отобраны 906 медицинских карт пациентов (ф.003/у), проходивших лечение в стационарах Архангельской области и поступивших по срочным показаниям в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г.

Исследование проведено по критериям ретроспективного сплошного документального наблюдения.

Критерии включения:

1. Пол мужской и женский.

2. Пострадавшие в ДТП на участке ФАД М-8 «Холмогоры» в Архангельской области и получившие стационарное лечение.

3. Получение травмы с 2012 по 2018 г. включительно.

Критерии исключения:

1. Возраст менее 18 лет.

2. Отсутствие травмы в ДТП в анамнезе.

Для проведения статистического анализа был применен лицензионный пакет прикладных статистических программ SPSS 22. Распределение было принято как ненормальное, для количественных признаков были рассчитаны средние величины — медиана, 1-й и 3-й квартили. При сравнении двух независимых групп применяли критерий Манна-Уитни, нескольких групп — критерий Краскала-Уоллиса. При сравнении частотных значений анализируемых параметров в двух группах использовали критерий χ^2 .

В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$) с применением поправки на множественные сравнения (поправка Бонферрони).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией. Протокол исследования одобрен экспертным советом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, протокол № 08/11-17 от 29.11.2017 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2006 году, в рамках выполнения федеральной целевой программы в ТЦМК Архангельской области

было приобретено учебное полнокомплектное оборудование и начались регулярные занятия с населением по обучению правилам, приемам и способам оказания первой помощи пострадавшим в ДТП и в других ЧС.

За период с 2012 по 2018 г. включительно в учебно-методическом отделе (УМО) Школы медицины катастроф ТЦМК Архангельской области прошли обучение 22 878 курсантов. Рассматривая динамику общего числа подготовленного контингента, выявлен его значимый количественный рост ($p < 0,001$) с 2 498 в 2012 г. до 3 455 курсантов в 2018 г. (табл. 1).

Таблица 1

Динамика числа обучаемых оказанию первой помощи в ТЦМК Архангельской области за период 2012–2018 гг., абс. (%)

Table 1

The dynamics of the number of students trained on first aid in the TCRH of the Arkhangelsk Region for the period 2012–2018, abs. (%)

	Годы						
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число обучаемых, абс. (%)	2498 (10,9%)	2170 (9,5%)	3809 (16,6%)	4350 (19,0%)	2803 (12,3%)	3793 (16,6%)	3455* (15,1%)

Примечание: * — $p < 0,001$, (2012 г. по сравнению с 2018) (критерий χ^2), статистически значимым при попарном сравнении принимался $p < 0,007$

Note: * — $p < 0,001$ (2012 compared to 2018) (χ^2 criterion), $p < 0,007$ was statistically significant at pairwise comparison

Обучение оказанию первой помощи проходят курсанты автошкол, сотрудники МВД и МЧС России, медицинские работники, а также представители различных организаций и ведомств Архангельской области, которые в силу своей службы должны владеть навыками оказания первой помощи (рис. 1).

В подготовке водителей автотранспортных средств оказанию первой помощи выявлен значимый, более чем двукратный рост их удельного веса с 2012 г. к 2018 ($p < 0,001$), что, на наш взгляд, обусловлено увеличением количества автошкол в Архангельской области, а также личной мотивацией водителей.

При анализе подготовки личного состава МЧС и МВД, было отмечено, что максимальное число слушателей прошло обучение в 2017 г., с некоторым незначительным спадом в 2018 г., однако выявлен значимый рост их числа по сравнению с 2012 г. ($p < 0,001$).

В ряде случаев средние медицинские работники различных специальностей (в основном фельдшеры фельдшерско-акушерских пунктов, центральных районных и участковых больниц Архангельской области), обучаются в ТЦМК более углубленному оказанию первой помощи травмированным в различных ЧС. Нами не обнаружено какой-либо статистически достоверной динамики среди слушателей в данной категории.

Среди руководителей государственных и коммерческих организаций области имеется большой интерес к обучению своих сотрудников. Наши выпускники — это работники сети автодорожного сервиса, стюардессы, проводники железнодорожных вагонов, представители охранных структур, спасатели различных ведомств и прочие специалисты, работа которых так или иначе связана с людьми. Так, если в 2012 г. обучение прошли 1592 человека, то уже в 2014 г. их число возросло до 2240 человек, однако к 2018 г. наблюдается некоторое снижение числа выпускников, связанное, вероятно, с наступлением менее благоприятной экономической обстановки в России, а, следовательно, и

попыткой сэкономить денежные средства, необходимые для обучения сотрудников, чем может быть объяснен спад их удельного веса к 2018 г.

При анализе оказания первой помощи травмированным в ДТП на ФАД М-8 «Холмогоры» за 7-летний период нами установлено, что лишь в 65 происшествиях (7,2%) имеются достоверные данные об оказании первой помощи пострадавшим. Во всех прочих случаях либо нет никаких данных об оказании помощи травмированному, либо есть достоверные данные о ее неокказании ($p < 0,001$).

Выявлено, что более чем в половине случаев (47,72,3%) ($p < 0,001$) оказания первой помощи пострадавшим в ДТП до приезда медицинских работников служб скорой помощи или медицины катастроф, ее осуществляли сотрудники ГИБДД, МЧС или других спасательных формирований, которые прибывали на место катастрофы первыми. Во всех остальных случаях помощь оказывали очевидцы либо сами участники ДТП на ФАД М-8 «Холмогоры» в Архангельской области.

Как участники дорожного движения пострадавшие, которым была оказана первая помощь, распределились следующим образом: 25 (38,5%) — водители автотранспортных средств, 18 (27,7%) — пассажиры, 14 (21,5%) — пешеходы, 8 (12,3%) — мотоциклисты.

По характеру травмы среди участников ДТП, получивших первую помощь, 29 человек (44,6%) получили тяжелые сочетанные повреждения, 14 (21,5%) — множественные травмы, остальные 22 (33,9%) — изолированные повреждения.

Интересно отметить, что за вошедшие в анализ 7 лет изучения случаев дорожно-транспортного травматизма на ФАД М-8 «Холмогоры» в Архангельской области зафиксирована довольно интересная динамика количества случаев оказания первой помощи травмированным, а именно — произошел 3-кратный рост количества случаев оказания первой помощи на ФАД свидетелями происшествия с минимальных значений (4 случая) в 2012 г. до максимума в 2018 г. (12 случаев).

Исходя из удельного веса получивших первую помощь травмированных, выявлено, что наиболее часто — в 11,1% от всех травмированных в медицинских округах, ее получали пострадавшие в Северодвинском, второе ранговое место — в 5,9% — в Архангельском и третье — в 5,7% — в Вельском медицинском округе (табл. 2), однако различия не являются статистически значимыми.

Суммарно в Северодвинском и Архангельском медицинском округах было 57 случаев оказания первой помощи пострадавшим: 87,7%, от всех случаев оказанной помощи в исследуемом регионе, ($p < 0,001$), что, возможно, может быть объяснено тем, что на базе ТЦМК Архангельской области более 10 лет функционирует УМО «Школа медицины катастроф», который на круглогодичной основе проводит обучение правилам, приемам и способам оказания первой помощи весьма обширного контингента обучающихся, где получают знания и профессиональные компетенции сотрудники структур, базирующихся, в основном, в наиболее крупных городах исследуемого региона — Архангельске или Северодвинске.

Рассматривая оказанную первую помощь травмированным в ДТП на ФАД М-8 «Холмогоры» в Архангельской области, отмечаем, что было выполнено следующее: иммобилизация поврежденного

сегмента — 48 случаев (73,8%); проведение искусственной вентиляции легких совместно с непрямой массажем сердца — 11 (16,9%) и остановка кровотечения — 6 зафиксированных случаев (9,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в исследовании, посвященном организации оказания первой помощи в Архангельской области, находят свое подтверждение в диссертационной работе М.Г. Кавалерского, который отмечает, что в $84,9 \pm 2,5\%$ случаев первая помощь травмированным в ДТП вообще не оказывалась, а в полном объеме она была оказана лишь 1% пострадавших [7]. А.А. Чурсин в своем исследовании указывает на то, что несвоевременное и неадекватное оказание помощи имело место в 97,1% случаев и явилось одной из причин развития осложнений и гибели пострадавших при отсутствии у них несовместимых с жизнью повреждений, а первую помощь пострадавшим готовы адекватно оказать лишь 3% очевидцев [8]. Касательно обучения оказанию первой помощи сотрудников МВД России, К.И. Лысенко акцентирует внимание на том,

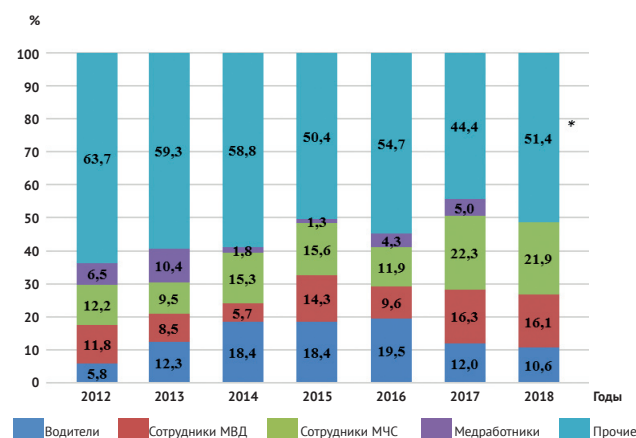


Рис. 1. Динамика удельного веса обучающихся оказанию первой помощи в территориальном центре медицины катастроф Архангельской области в зависимости от категории за период 2012–2018 гг.

Примечание: * — $p < 0,001$, (2012 г. в сравнении с 2018) (критерий χ^2), статистически значимым при попарном сравнении принимался $p < 0,007$

Fig. 1. The dynamics of the proportion of students in first aid at the Territorial Center of Disaster Medicine of the Arkhangelsk Region, depending on the categories for the period of 2012–2018

Note: * — $p < 0,001$ (2012 in comparison to 2018) (criterion χ^2), $p < 0,007$ was statistically significant at pairwise comparison and accepted

Таблица 2

Распределение числа пострадавших, получивших первую помощь, относительно всех пострадавших в медицинских округах Архангельской области

Table 2

Distribution of the number of victims who have received first aid in reference to all affected in medical districts of Arkhangelsk Region

Медицинский округ	Число пострадавших	Оказана первая помощь
Северодвинский	197 (21,7%)	22 (11,1%)
Архангельский	589 (62,8%)	35 (5,9%)
Вельский	140 (15,5%)	8 (5,7%)
Всего:	907 (100%)	65 (7,2%)

что их подготовка недостаточна и разнородна, сотрудники слабо знают правила оказания первой помощи и не уверены в своих знаниях, а около 40% из них считают, что не смогут оказать первую помощь пострадавшим [6]. Б.Ц. Ганджурова утверждает, что система подготовки водителей транспортных средств по вопросам оказания первой помощи неэффективна, в результате чего около 90% выпускников автошкол имеют неудовлетворительный уровень знаний и умений по оказанию первой помощи травмированным [9]. В.Г. Авдеева в своей работе отмечает, что состояние подготовки спецконтингентов и населения не может обеспечить качественный уровень оказания первой медицинской помощи травмированным [10].

По нашим данным, образовательная деятельность ТЦМК Архангельской области за семилетний период характеризуется:

— прогрессивным ростом общего количества курсантов, обученных приемам и способам оказания первой помощи с 2498 человек в 2012 г. до 3455 в 2018 г. ($p < 0,001$);

— двукратным ростом количества обученных водителей автотранспортных средств ($p < 0,001$);

— ростом количества обученных сотрудников МЧС и МВД России ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя исследование оказания первой помощи травмированным в дорожно-транспортных происшеств-

виях на Федеральной автодороге М-8 «Холмогоры» в Архангельской области, заключаем:

— лишь в 65 случаях (7,2%) имеются достоверные данные об оказании первой помощи пострадавшим;

— практически 90% случаев ($p < 0,001$) оказания первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях зафиксировано в Архангельском и Северодвинском медицинских округах, где на постоянной основе проводится обучение населения правилам, приемам и способам ее оказания в Территориальном центре медицины катастроф Архангельской области.

ВЫВОДЫ

1. Образовательная деятельность Территориального центра медицины катастроф Архангельской области за 7-летний период характеризуется значимым ростом общего количества обученных курсантов ($p < 0,001$); двукратным ростом количества обученных водителей автотранспортных средств ($p < 0,001$) и сотрудников МЧС и МВД России ($p < 0,001$).

2. Первая помощь травмированным в дорожно-транспортных происшествиях на Федеральной автодороге М-8 «Холмогоры» в Архангельской области оказана в 65 случаях (7,2%); практически в 90% случаев оказание первой помощи зафиксировано в Архангельском и Северодвинском медицинских округах Архангельской области ($p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дежурный Л.И., Бояринцев В.В., Неудачин Г.В. Система первой помощи в России и ее взаимодействие со службой скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2013; 14(2):44–50.
2. Кузьмин А.Г., Носов А.В. Учебно-методический центр по обучению приемам оказания первой помощи в составе Территориального центра медицины катастроф: организационно-правовые аспекты создания и эффективного функционирования. *Медицина катастроф*. 2014; 1:38–40.
3. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Дежурный Л.И., Халмуратов А.М. Принципы создания и функционирования системы первой помощи в России. *Менеджер здравоохранения*. 2008; 3:6–9.
4. Баранов А.В., Моршнева В.А., Петчин И.В., Барачевский Ю.Е., Ключевский В.В. и др. Анализ учебной деятельности Территориального центра медицины катастроф Архангельской области. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 1(57):185–188.
5. Базанов С.В. Обучение сотрудников специальных служб, участвующих в ликвидации последствий дорожно-транспортных происшествий в Ивановской области, приемам оказания первой помощи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012; 7:108.
6. Лысенко К.И. Медико-организационные мероприятия первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях: автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва. 2011. 42 с. URL: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1904136/viewer/

REFERENCES

1. Dezhurny LI, Boyarintsev VV, Neudachin GV. The System of First Aid in the Russian Federation and its Interaction With the Emergency Services. *Emergency Medical Care*. 2013; 4(2):44–50. (In Russ.)
2. Kuz'min AG, Nosov AV. Teaching and Methodic Centre for First Aid Delivery Technique Teaching within Structure of Territorial Centre for Disaster Medicine: Organization and Legal Aspects of Formation and Efficient Functioning. *Disaster Medicine*. 2014; 1:38–40. (In Russ.)
3. Mikhaylova YuV, Son IM, Dezhurny LI, Khamuratov AM. Printsipy sozdaniya i funktsionirovaniya sistemy pervoy pomoshchi v Rossii. *Manager Zdravoohraneniya*. 2008; 3:6–9. (In Russ.)
4. Baranov AV, Morshnev VA, Petchin IV, Barachevsky YuE, Klyuchevsky VV. Analysis of educational activity of territorial centre of disaster medicine in Arkhangelsk region. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2017; 1(57):185–188. (In Russ.)

7. Кавалерский Г.М. Оптимизация оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на примере Красногорского муниципального района : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2011. 24 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004609785>
8. Чурсин А.А. Моделирование, алгоритмизация и рационализация оказания первой медицинской помощи сотрудниками служб безопасности пострадавшим в микросоциальных конфликтах. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж. 2007. 24 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003159166>
9. Ганджурова Б.Ц. Совершенствование медико-организационных мероприятий оказания первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2008. 26 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003171559>
10. Авдеева В.Г. Организационно-функциональная модель типовой образовательно-методической системы службы медицины катастроф регионального уровня: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2007. 24 с. URL: <http://smkperm.ru/upload/iblock/64e/64e7b55ce319d48732ca7327544dde82.pdf>
5. Bazanov SV. Obuchenie sotrudnikov spetsial'nykh sluzhbb, uchastvuyushchikh v likvidatsii posledstviy dorozhno-transportnykh proissheshtviy v Ivanovskoy oblasti, priemam okazaniya pervoy pomoshchi. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 7:108. (In Russ.)
6. Lysenko KI. *Mediko-organizatsionnye meropriyatiya pervoy pomoshchi postradavshim v dorozhno-transportnykh proissheshtviyakh: Dr. Med. Sci. Diss. Synopsis*. Moscow. 2011. Available at: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1904136/viewer/ (Accessed 25.05.2020). (In Russ.)
7. Kavalerskiy GM. *Optimizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi postradavshim v dorozhno-transportnykh proissheshtviyakh na primere Krasnogorskogo munitsipal'nogo rayona: Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis*. Moscow. 2011. Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004609785> (Accessed 25.05.2020). (In Russ.)

8. Chursin AA. Modelirovanie, algoritimizatsiya i ratsionalizatsiya okazaniya pervoy meditsinskoj pomoshchi sotrudnikami sluzhb bezopasnosti postradavshim v mikrosotsial'nykh konfliktakh: *Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis*. Voronezh. 2007. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003159166> (Accessed 25.05.2020). (In Russ.)
9. Gandzhurova BT. Sovershenstvovanie mediko-organizatsionnykh meropriyatij okazaniya postradavshim v dorozhno-transportnykh proisshествiyakh: *Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis*. Moscow. 2008. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01003171559> (Accessed 25.05.2020). (In Russ.)
10. Avdeeva VG. Organizatsionno-funktsional'naya model' tipovoy obrazovatel'no-metodicheskoy sistemy sluzhby meditsiny katastrof regional'nogo urovnya: *Cand. Med. Sci. Diss. Synopsis*. Moscow. 2006. Available at: <http://smkperm.ru/upload/iblock/64e/64e7b55ce319d48732ca7327544dde82.pdf> (Accessed 25.05.2020). (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Баранов Александр Васильевич

кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет»; <http://orcid.org/0000-0002-3543-1738>, baranov.av1985@mail.ru;

Received on 11.02.2020

Accepted on 16.03.2020

Поступила в редакцию 11.02.2020

Принята к печати 16.03.2020

Organization of First Aid in the Arkhangelsk Region

A.V. Baranov^{1,2}

Central Research Laboratory

¹ Northern State Medical University

51 Troitsky Proezd, Arkhangelsk 163000, Russian Federation

² Department of Theoretical Foundations of Physical Culture, Sports and Health Cherepovets State University

8 Sovetsky Proezd, Vologda Oblast, Cherepovets 162612, Russian Federation

* **Contacts:** Aleksandr V. Baranov, Cand. Med. Sci., Researcher at the Central Research Laboratory of Northern State Medical University, Leading Researcher at Cherepovets State University. Email: baranov.av1985@mail.ru

BACKGROUND The development and implementation of widespread training for rules, techniques and methods of providing first aid to the widest possible range of people will significantly reduce the level of disability and mortality among victims of road traffic accidents (RTAs).

AIM OF STUDY To study the organization of first aid for the victims in the Arkhangelsk region.

MATERIAL AND METHODS Part 1. The journals of registration of attendance at classes with a trained contingent in the educational-methodical department of the School of Disaster Medicine of the Territorial Center for Disaster Medicine of the Arkhangelsk Region for the period from 01.01.2012 to 12.31.2018 are analyzed.

Part 2. We selected 906 medical records of patients (003/u) affected by an accident on the federal highway M-8 "Kholmogory" and treated in hospitals of Arkhangelsk region, admitted acutely in period from 01.01.2012 till 31.12.2018.

The study was conducted according to the criteria of retrospective continuous documentary observation. As a criterion of statistical significance, the probability of a random error of less than 5% ($p < 0.05$) was applied using the correction for multiple comparisons (Bonferroni correction).

CONCLUSION 1. The educational activities of the TCDH of the Arkhangelsk Region over a seven-year period are characterized by a significant increase in the total number of trained cadets ($p < 0.001$); 2-fold increase in the number of trained motor vehicle drivers ($p < 0.001$) and employees of Ministry of Emergency Situations and Russian Interior Ministry ($p < 0.001$).

2. The first aid to injured in an accident on the federal highway M-8 Kholmogory in the Arkhangelsk Region was provided in 65 cases (7.2%); in almost 90% of cases, first aid was recorded in the Arkhangelsk and Severodvinsk medical districts of the Arkhangelsk region ($p < 0.001$).

Keywords: first aid, training on first aid methods of administering, road-traffic accident, FAD M-8 Kholmogory, Arkhangelsk Region

For citation Grebenchikov OA, Shpichko AI, Yevseyev AK, Molchanov IV, Shabanov AK, Khusainov SZ., et al. Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies (a Literature Review). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):259–263. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-259-263> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Aleksandr V. Baranov

Cand. Med. Sci., Researcher at the Central Scientific and Research Laboratory of Northern State Medical University, Leading Researcher, Cherepovets State University; <http://orcid.org/0000-0002-3543-1738>, baranov.av1985@mail.ru

Кардиопротективные свойства ксенона

А.И. Шпичко^{1*}, О.А. Гребенчиков¹, И.В. Молчанов¹, А.К. Шабанов^{1, 2}, Н.П. Шпичко¹, К.К. Каданцева¹

Лаборатория органопротекции при критических состояниях

¹ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Шпичко Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР. Email: shpichko.a@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные аспекты кардиопротективных свойств ингаляционного анестетика ксенона. На основании анализа публикаций в статье обсуждаются современные взгляды на механизмы защитного действия ксенона, реализуемые с помощью механизмов пре- и посткондиционирования, показаны основные молекулярные мишени и опосредованные ими эффекты. В статье представлены результаты экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*, в которых было показано защитное действие ксенона на миокард и результаты недавних рандомизированных клинических исследований. Проведенный анализ исследований демонстрирует способность ксенона повышать устойчивость миокарда к ишемии и реперфузии и открывает хорошие перспективы его применения в клинической практике у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений.

Ключевые слова: ксенон, кардиопротекция, ишемия-реперфузия миокарда, остановка сердца, некардиальная хирургия, кардиохирургия

Ссылка для цитирования Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шабанов А.К., Шпичко Н.П., Каданцева К.К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):264–272. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272>

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АТФ — аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — искусственное кровообращение
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САД — систолическое артериальное давление
СВ — сердечный выброс

ТВА — тотальная внутривенная анестезия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦОГ-2 — блокатор циклооксигеназы-2
ЧСС — частота сердечных сокращений
IL — интерлейкин
PKC — протеинкиназа C
p38MARK — ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы
Xe — ксенон

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых стратегий защиты сердца от ишемических повреждений относится к приоритетным задачам современной медицины. Это связано как с большим количеством сердечно-сосудистых заболеваний в мире, так и с широким внедрением методик лечения, требующих эффективной кардиопротекции. Наиболее эффективной методикой улучшения прогноза жизни пациентов с многососудистым стенозирующим поражением коронарных артерий при ишемической болезни сердца (ИБС) остается реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования [1, 2]. Несмотря на постоянное совершенствование хирургической и анестезиологической методик, интраоперационная летальность даже в ведущих кардиохирургических центрах сохраняется на уровне 2%, а частота жизнеугрожающих осложнений (интраоперационный

инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма) достигает 5% [3].

В то же время к одной из наиболее актуальных проблем современной анестезиологии-реаниматологии относится профилактика кардиальных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах у больных высокого риска, в том числе пожилого и старческого возраста [4]. Установлено, что частота таких осложнений может превышать 10%, не только являясь причиной госпитальной летальности, но и приводя к инвалидизации больных после выписки из стационара, повышению риска отдаленной летальности [5]. Нефатальные повреждения миокарда могут послужить пусковым звеном апоптоза, фиброза и ремоделирования сердца, определяющих морфологический субстрат хронической недостаточности кровообращения [6].

Поэтому так важна разработка методов кардиопротекции с минимальными побочными эффектами для сердечно-сосудистой системы. Ингаляционные галогенсодержащие анестетики обладают способностью благоприятно влиять на кислородный баланс миокарда, но этим не исчерпывается их способность защищать миокард от ишемии [7, 8]. Речь идет об их специфическом воздействии на миокард, повышающем устойчивость сердца к ишемии, которое получило название «анестетическое preconditioning» [9, 10]. Требованиям защиты миокарда от ишемии и реперфузионной травмы может отвечать ингаляционный анестетик ксенон, который, судя по большому массиву недавних экспериментальных данных, обладает не только нейропротекторными, но и выраженными кардиопротекторными свойствами. Кардиопротекция — это способность терапии предотвращать гибель кардиомиоцитов благодаря подавлению патогенетического каскада, который приводит к их гибели путем апоптоза и некроза [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальных моделях на различных видах животных показаны защитные эффекты ксенона, которые реализуются с помощью механизмов preconditioning и postconditioning [12, 13]. Preconditioning ксеноном в моделях ишемического повреждения у крыс и кроликов показывает уменьшение размера инфаркта, более низкие уровни ферментов повреждения миокарда [14, 15].

Результаты недавних исследований показали, что в запуске механизмов кардиопротекции участвуют различные ферментные системы, такие как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), протеинкиназа C (PKC), ERK-киназа [16].

Было показано, что защитные эффекты ксенона на миокард полностью блокируются инфузией ингибитора PKC или ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (p38MAPK) [17].

Было установлено, что ксенон увеличивает фосфорилирование эпсилон изоформы PKC ϵ , а этот эффект блокируется ингибитором PKC, а не ингибитором p38MAPK, что показывает, что p38MAPK расположен выше PKC в сигнальном каскаде индуцированного ксеноном фармакологического preconditioning [18].

С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания было показано, что ксенон индуцирует транслокацию PKC ϵ из цитозоля в мембрану кардиомиоцита. Таким образом, можно сказать, что ксенон уменьшает размер инфаркта благодаря транслокации PKC ϵ и зависит от фосфорилирования MAPK-киназы.

Известно, что белок теплового шока (HSP27) играет важную роль в реорганизации актиновой сети цитоскелета клетки. Было показано, что preconditioning ксеноном индуцирует фосфорилирование HSP27, что приводит к увеличению волокон F-актина [19].

Центральная роль PKC в обеспечении защитных эффектов различных видов preconditioning была показана в моделях ишемии на разных видах животных, а также у человека [20, 21].

Отсутствие активации PKC при фармакологической блокаде митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ)-зависимого калиевого канала в сигнальном каскаде фармакологического preconditioning ксеноном позволяет предположить, что открытие K_{ATP} -

канала происходит до активации PKC. Существуют также другие изоформы PKC, а именно PKC δ и PKC α . Однако эти изоформы не были вовлечены в процесс фармакологического preconditioning ксеноном, что указывает на специфическую активацию PKC ϵ ксеноном [22].

Второе окно для кардиопротекции возникает через 12–24 часа после ишемии и длится до 72 часов. Индуцированное ксеноном позднее preconditioning уменьшало размеры инфаркта у крыс, подвергшихся регионарной ишемии и реперфузии, с 64 до 31% площади повреждения миокарда. Совместное с ингаляцией ксенона введение блокатора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) полностью нивелировало этот эффект, хотя после preconditioning увеличения экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ЦОГ-2 или белка ЦОГ-2 не наблюдалось [23].

Кроме того, защитные свойства ксенона могут быть обусловлены воздействием на эндотелий, который покрывает коронарные сосуды. Поверхность эндотелиальных клеток обычно малоадгезивна, но это свойство может меняться после ишемически-реперфузионного повреждения. Высокий уровень провоспалительных цитокинов увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелий, тем самым обеспечивая проникновение циркулирующих активных лейкоцитов к месту воспаления. В экспериментальной работе N.C. Weber *et al.* провоспалительный цитокин TNF- α использовали для активации эндотелиальных клеток, полученных из пупочной вены человека, что приводило к повышенной экспрессии молекул межклеточной (ICAM-1) и сосудистой (VCAM-1) адгезии [24]. Предварительная обработка эндотелия ксеноном (экспозиция ксеноном 50 об.%, трижды по 5 минут) снижала экспрессию мРНК и белка ICAM-1 и VCAM-1, но не оказывала влияния на третью молекулу адгезии, E-селектин. Кроме того, ксенон предотвращал индуцированное TNF- α увеличение транскрипционной активности NF- κ B. Таким образом, ксенон, скорее всего, обеспечивает защиту эндотелия благодаря ингибированию активности NF- κ B и снижению уровня молекул адгезии ICAM-1- и VCAM-1.

В табл. 1 приведены экспериментальные работы, показывающие кардиопротективные свойства ксенона *in vivo* и *in vitro*.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической практике благоприятные эффекты ингаляционной анестезии на основе ксенона на миокард были показаны в ряде исследований у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в некардиальной хирургии. В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана большая стабильность ЧСС и АД по сравнению с ингаляционной анестезией на основе изофлурана. Важно отметить, что исследование сократительной функции сердца методом транзитной эхокардиографии не выявило изменений систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с ИБС при использовании анестезии на основе ксенона, в то время как анестезия на основе изофлурана приводила к ее снижению [25, 26].

В проспективном РКИ у пациентов высокого риска (ASA III–IV) с ИБС ингаляционная анестезия на основе ксенона обеспечивала более высокий уровень АД и меньшую ЧСС, чем в группе тотальной внутривен-

Таблица 1

Результаты экспериментальных исследований ксенона *in vivo* и *in vitro*

Table 1

The results of experimental studies of xenon *in vivo* and *in vitro*

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
Baumert J.H., Roehl A.B., Funcke S. et al. (2016) [27]	Свиньи, 1 час окклюзии левой передней нисходящей артерии, 2 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 70%	Прекодиционирование ксеноном устраняет диастолическую дисфункцию при ишемии миокарда
Roehl A.B., Funcke S., Becker M.M. et al. (2013) [12]	60 самцов крыс подвергали 60-минутной окклюзии коронарной артерии и 120-минутной реперфузии	Изофлурановая, ксеноновая группы и группа с внутривенной инъекцией кетамина	В начале ксенон и изофлуран равноценно снижали реперфузионную травму и зону ишемии миокарда. Различия проявились в отсроченном периоде в виде меньшего ремоделирования миокарда и лучшего сохранения СВ в ксеноновой группе. Сравнение гипертрофии, фиброза и апоптоза были сопоставимы
Li Q., Lian C., Zhou R. et al. (2013) [14]	Сердце 2–3-недельных кроликов, 1 час ишемии, 3 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 75%	Меньший размер инфаркта в сравнении с контролем. Снижение уровней КФК-МВ и ЛДГ в сравнении с контролем. Снижение уровня апоптоза. Кардиопротекция обусловлена сохранением митохондрий миокарда и открытием митохондриального калий-зависимого АТФ-канала (<i>mitoKATP</i>)
Schwiebert C., Huhn R., Heinen A. et al. (2010) [13]	Крысы, 25-минутная окклюзия коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Посткондиционирование Хе (20%) в сочетании с гипотермией	Комбинация ксенона 20% и гипотермии 34°C, применяемая во время ранней реперфузии, уменьшает размер инфаркта в сердце крысы <i>in vivo</i> . Ксенон и гипотермия последовательно не приводили к уменьшению размера инфаркта
Mio Y., Shim Y.H., Richards E. et al. (2009) [15]	Самцы крыс, 30 минут ишемии миокарда (окклюзия левой передней нисходящей артерии), 2 часа реперфузии	Прекодиционирование Хе 70%	Уменьшение размера инфаркта. Улучшение фосфорилирования Akt и GSK-3 β
Weber N.C., Fräsdorf J., Ratajczak C. et al. (2008) [23]	Крыс подвергали 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Прекодиционирование Хе 70%. Ишемическое прекодиционирование	Ишемическое прекодиционирование и посткондиционирование ксеноном уменьшает размер инфаркта миокарда. Ингибиторы ЦОГ-2 блокируют кардиопротекторное действие ксенона
Weber N.C., Stursberg J., Wirthle N.M. et al. (2006) [22]	Крыс подвергали 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией	Прекодиционирование ксеноном	Уменьшение зоны инфаркта
Weber N.C., Toma O., Wolter J.I. et al. (2005) [17]	Препарат сердца крысы	Прекодиционирование Хе 70% <i>in vivo</i>	Кардиопротекторный эффект ксенона блокируется ингибитором PKC или ингибитором p38MAPK
Weber N.C., Toma O., Wolter J.I. et al. (2005) [18]	Препарат сердца крысы	Прекодиционирование Хе 70% <i>in vivo</i>	Ксенон увеличивает фосфорилирование эпсилон-изоформы PKCε, а этот эффект блокируется ингибитором PKC
Preckel B., Müllenheim J., Moloschavij A. et al. (2000) [28]	Кролики, 30-минутная окклюзия коронарной артерии с последующей реперфузией в течение 120 минут	Ингаляция Хе (70%) в самом конце регионарной ишемии миокарда и в течение первых 15 минут реперфузии (после кондиционирования)	Уменьшился размер инфаркта

Примечания: АТФ — аденозинтрифосфат или аденозинтрифосфорная кислота; КФК-МВ — креатинфосфокиназа, субъединица, изоформа МВ — один из часто используемых в практике маркеров инфаркта миокарда; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СВ — сердечный выброс; ЦОГ-2 — блокатор циклооксигеназы-2; Akt — протеинкиназа B; GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы-3 β; PKC — протеинкиназа C; Хе — ксенон
 Notes: Akt — Protein kinase B; АТФ — adenosine triphosphate or adenosine triphosphoric acid; СВ — cardiac output; ЦОГ-2 — cyclooxygenase-2 blocker; GSK-3 β — glycogen synthase kinase 3 β; КФК-МВ — creatine phosphokinase, subunit, isoform of MB — one of the markers of myocardial infarction often used in practice; ЛДГ — lactate dehydrogenase; PKC — protein kinase C; Хе — xenon

ной анестезии (ТВА) на основе пропофола. Изучение сократительной функции сердца методом транспищеводной эхокардиографии выявило лучшую функцию левого желудочка в группе пациентов, которым была выполнена анестезия на основе ксенона [29, 30].

Недавний мета-анализ РКИ, охвативший 31 исследование, в которых сравнивали ингаляционную анестезию на основе ксенона (841 пациент) с галогенированными пареообразующими ингаляционными анестетиками (836 пациентов) и 12 исследований, сравнивших анестезию на основе ксенона (373 пациента) с ТВА на основе пропофола (360 пациентов) показал, что анестезия на основе ксенона обеспечивает относительно более стабильные показатели АД в интраоперационном периоде, более низкую ЧСС и более быстрый выход из анестезии, чем сравниваемые методы анестезии [31].

Мета-анализ РКИ, выполненный в 2018 г. и охвативший 13 исследований, в которых сравнивали анестезию на основе ксенона с ТВА на основе пропофола, в некардиальной хирургии показал аналогичные результаты [32]. Похожие результаты были получены и в кардиохирургии. Первое исследование, в котором были показаны более стабильные показатели гемодинамики в группе ксенона по сравнению с пропофолом, было выполнено в 2001 г. [33]. Последующие исследования подтвердили данные о безопасности и адекватности анестезии на основе ксенона при операциях АКШ [34, 35].

В недавнем пилотном исследовании у пациентов, которым было выполнено АКШ на работающем сердце, необходимость интраоперационного применения вазопрессоров была значительно меньше при ингаляционной анестезии ксеноном, чем при анестезии на основе севофлурана [36].

На сегодняшний день ишемически-реперфузионные повреждения миокарда при операциях АКШ остаются нерешенной проблемой современной анестезиологии.

логии. Повышение уровня тропонинов — *I* и *T* отражает степень повреждения миокарда и хорошо предсказывает отдаленные неблагоприятные исходы заболевания. Результаты недавних исследований показали, что уровень тропонина *T* более 0,6 нг/мл в раннем послеоперационном периоде являлся независимым предиктором госпитальной летальности [37].

В 2017 г. завершилось большое многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 492 пациента, которым была выполнена операция АКШ с искусственным кровообращением (ИК) [38].

Ингаляционная анестезия на основе ксенона была выполнена у 161 пациента, на основе севофлурана — у 165, и ТВА на основе пропофола — у 166 пациентов. Через 24 часа после операции уровень тропонина *I* в крови составил 1,14 [0,76–2,10] (нг/мл) в группе ксенона, 1,30 [0,78–2,67] (нг/мл) в группе севофлурана и 1,48 [0,94–2,78] (нг/мл) в группе ТВА на основе пропофола. Уровень тропонина *I* в группе ксенона был значимо ниже, чем в группе севофлурана, и разница составила 0,09 нг/мл (95% ДИ, от -0,30 до 0,11; $P=0,02$). Уровень тропонина *I* через 24 часа после окончания операции был значимо меньше в группе ксенона, чем при ТВА ($P=0,02$). Результаты этого большого и хорошо организованного исследования показали преимущества ингаляционной анестезии на основе ксенона у пациентов, которым была выполнена операция АКШ с ИК по сравнению с ингаляционной анестезией на основе севофлурана и ТВА на основе пропофола в отношении защиты миокарда от ишемии и реперфузии, однако клинические исходы в послеоперационном и госпитальном периодах не различались в исследованных группах.

В этот же период времени финскими исследователями под руководством *O. Arola et al.* было выполнено РКИ у пациентов с внегоспитальной остановкой сердца, успешно реанимированных в течение 45 минут и

находящихся в коматозном состоянии [39]. По данным Европейских исследований госпитальная летальность в этой группе пациентов представляет серьезную и далекую от решения проблему и колеблется от 41 до 86% [40–42]. Несмотря на то, что ишемическое повреждение головного мозга является основной причиной госпитальной летальности после остановки кровообращения, дисфункция миокарда и недостаточность кровообращения являются причиной большинства летальных исходов в первые 3 дня. В исследование были включены 110 пациентов, с внегоспитальной остановкой сердца, которые при поступлении в реанимационное отделение были рандомизированы на две группы. В первой (контрольная группа, 55 пациентов) в целях защиты головного мозга проводилась гипотермия (33°C) в течение 24 часов, во второй (группа ингаляционной седации ксеноном 40 об.%) — гипотермия в комбинации с ксеноном в течение 24 часов. Результаты исследования показали, что в группе ингаляционной седации ксеноном было отмечено значимое снижение уровня тропонина *T* через 72 часа после остановки сердца (0,79 нг/мл $\pm$ 1,54 в группе ксенона) и 1,56 нг/мл $\pm$ 1,38 в группе контроля (скорректированная средняя разница -0,66; 95% ДИ: от -1,16 до -0,16; $P=0,01$), в то же время достоверных различий в периоды (24 и 48 часов после остановки) отмечено не было. В группе ксенона уровень тропонина *T* был снижен на 44,8%, а в контрольной группе — на 11,3% (в промежутке между 24 и 72 часами после остановки сердца).

Важным представляется снижение 6-месячной смертности в группе ксенона — 27%, по сравнению с 35% в группе контроля (отношение шансов 0,49 [95% доверительный интервал, 0,23–1,01]), однако разница не достигла статистической значимости ($P=0,053$).

В табл. 2 приведены клинические данные, показывающие кардиопротективные свойства ксенона.

Таблица 2

Результаты клинических исследований ингаляционного наркоза ксеноном

Table 2

Clinical studies of xenon inhalation anesthesia

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
<i>Arola O., Saraste A., Laitio R. et al.</i> (2017) [39]	110 пациентов после внебольничной остановки сердца и успешных реанимационных мероприятий	Ингаляция ксеноном (40%) в сочетании с гипотермией (33°C) в течение 24 часов	Ингаляция ксенона в сочетании с легкой гипотермией приводит к уменьшению повреждения миокарда в сравнении с гипотермией. Более низкое значение уровня тропонина <i>T</i> в сравнении с контрольной группой через 72 часа
<i>Hofland J., Ouattara A., Fellahi J.-L. et al.</i> (2017) [38]	492 пациента, которым была выполнена операция АКШ с ИК	Ингаляционная анестезия на основе ксенона была выполнена у 161 пациента, на основе севофлурана — у 165, и ТВА на основе пропофола — у 166 пациентов	Через 24-часа после операции концентрация сердечного тропонина <i>I</i> (нг/мл) составила 1,14 [0,76–2,10] в группе ксенона, 1,30 [0,78–2,67] в группе севофлурана и 1,48 [0,94–2,78] в группе ТВА на основе пропофола. Разница в высвобождении тропонина <i>I</i> между ксеноном и севофлураном составила -0,09 нг/мл (95% ДИ, от -0,30 до 0,11; $p=0,02$)
<i>Breuer T., Emontzpohl C., Coburn M. et al.</i> (2015) [43]	30 пациентов после планового шунтирования коронарной артерии	Сбалансированная анестезия ксеноном или севофлураном	Ксенон усилил послеоперационное увеличение <i>IL-6</i> и ослабил увеличение <i>IL-10</i> сравнению с севофлураном. Сбалансированная ксеноновая анестезия вызывает провоспалительные эффекты и подавляет противовоспалительный ответ у пациентов, перенесших кардиохирургические операции
<i>Al Tmimi L., Van Hemelrijck J., Van de Velde M. et al.</i> (2015) [36]	42 пациента, которым проводили плановую операцию АКШ без ИК	Сбалансированная анестезия ксеноном или севофлураном	Пациентам, которым проводили анестезию ксеноном, требовались меньшие дозировки норадреналина для достижения целевых гемодинамических показателей. В севофлурановой группе наблюдалось большее количество послеоперационных делириев. САД было ниже в севофлурановой группе. По уровню воспалительных цитокинов, тропонина <i>T</i> , эритропоэтина и других исследованных показателей различий не было

окончание таблицы 2
end of table 2

Исследование	Модель	Вмешательство	Результаты
Stoppe C., Fahlenkamp A.V., Rex S. et al. (2013) [34]	30 пациентов, перенесших плановое АКШ	Ксеноновая и севофлурановая группы	Существенных различий не было
Baumert J.H., Hein M., Hecker K.E. et al. (2008) [30]	20 пациентов с ИБС с умеренным сердечно-сосудистым риском, наркоз для несердечной хирургии	Анестезия ксеноном в сравнении с анестезией пропофолом	Более высокий уровень АД, более низкая ЧСС в сравнении с пропофолом. Улучшение функции левого желудочка (по данным УЗИ)
Weber N.C., Kandler J., Schlack W. et al. (2008) [24]	Эндотелиальные клетки пупочной вены человека были выделены из трех разных препаратов. Клетки либо оставляли необработанными, либо предварительно обрабатывали ксеноном, закисью азота, изофлураном или морфином		Экспрессия молекул адгезии сосудистых клеток блокировалась только ингаляционными анестетиками, но не морфином. Ни один из четырех агентов не оказывал влияния на экспрессию Е-селектина, но оказывали влияние на другие факторы адгезии
Wappler F., Rossaint R., Baumert J. et al. (2007) [26]	252 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний для планового оперативного вмешательства	Сравнение гемодинамических показателей в ксеноновой и изофлурановой группах	Сократительная способность миокарда была значительно снижена в группе изофлурана и сохранена при ксеноновой анестезии
Lockwood G.G., Franks N.P., Downie N.A. et al. (2006) [35]	16 пациентов после планового АКШ в условиях гипотермии	Постепенное увеличение концентрации ксенона на протяжении анестезии	Допплер-УЗИ средней мозговой артерии не выявило признаков увеличения эмболии ксеноном. Уровни тропонина Т и сывороточного белка S100beta были низкими при ксеноновой анестезии
Coburn M., Kunitz O., Baumert J.H. et al. (2005) [29]	160 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, перенесших плановое оперативное вмешательство	Ксеноновая группа и группа с поддержанием анестезии пропофолом	Две группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, росту, полу и классификации ASA. Базовые показатели ЧСС и САД были сопоставимы в обеих группах. ЧСС снижалась до целевых значений только при ксеноновой анестезии
Rossaint R., Reyle-Hahn M., Schulte Am Esch J. et al. (2003) [25].	224 пациента в 6 центрах: ксеноновая группа, севофлурановая группа в сочетании с закисью азота	Наркоз ксеноном и севофлураном в сочетании с закисью азота	Было выявлено более быстрое восстановление после ксеноновой анестезии. Количество суфентанила не отличалось в двух группах. Гемодинамические и респираторные параметры оставались стабильными на протяжении ведения обеих схем анестезии с небольшим преимуществом в ксеноновой группе. Побочные эффекты были равноценны

Примечания: АД — артериальное давление; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИК — искусственное кровообращение; САД — систолическое артериальное давление; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЧСС — частота сердечных сокращений; IL — интерлейкин

Notes: АД — blood pressure; АКШ — coronary artery bypass grafting; ИБС — coronary heart disease; ИК — artificial circulation; САД — systolic blood pressure; TBA — total intravenous anesthesia; УЗИ — ultrasound; ЧСС — heart rate; IL — interleukin

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ксенон обладает способностью повышать устойчивость миокарда к ишемии благодаря эффекту анестетического пре- и посткондиционирования, что явилось важным фактором, который послужил началу изучения его потенциальных защитных свойств при операциях аортокоронарного шунтирования и у пациентов с ишемической болезнью сердца в некардиальной хирургии. Результаты недавних клинических исследований показали, что инертный газ ксенон имеет хорошие перспективы применения в хирургии не только как надежное и безопасное средство для ингаляционной анестезии, но и как анестетик с выраженными кардиопротекторными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600–1606. PMID: 17433949 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.048>
2. Al-Hijji M, El Sabbagh A, Holmes DR. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J.* 2018;48(6):447–462. PMID: 29856140 <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0078>
3. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007224. PMID: 22419321 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007224.pub2>
4. Козлов И.А., Овезов А.М., Петровская Э.Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений. *Общая реаниматология.* 2019;15(2): 53–78. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>
5. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005;173(6):627–634. PMID: 16157727 <https://doi.org/10.1503/cmaj.050011>
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(10):517–573. PMID: 25127426 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
7. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А., Ильин Ю.В., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии.* 2013;(3):44–51.

8. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., и др. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013;9(1):63–72.
9. Kersten JR, Schmeling M, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997;87(2):361–370. PMID: 9286901 <https://doi.org/10.1097/0000542-199708000-00024>
10. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
11. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol*. 1991;260(3,Pt2):796–805. PMID: 2000974 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.3.H796>
12. Roehl AB, Funcke S, Becker MM, Goetzenich A, Bleilevens C, Rossaint R, et al. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1385–1394. PMID: 23364599 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828744c0>
13. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, et al. Postconditioning with xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):734–739. PMID: 20051868 <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e31828355fc4c>
14. Li Q, Lian C, Zhou R, Li T, Xiang X, Liu B. Pretreatment with xenon protected immature rabbit heart from ischaemia/reperfusion injury by opening of the mitoKATP channel. *Heart Lung Circ*. 2013;22(4):276–283. PMID: 23261327 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2012.10.016>
15. Mio Y, Shim YH, Richards E, Bosnjak ZJ, Pagel PS, Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. PMID: 19224794 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318192a520>
16. Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(5):893–907. PMID: 20615076 <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3360>
17. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Obal D, Müllenheim J, Preckel B, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*. 2005;144(1):123–132. PMID: 15644876 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>
18. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Wirthle NM, Schlack W, Preckel B. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):445–55. PMID: 16086037 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706324>
19. Liu W, Liu Y, Chen H, Liu K, Tao H, Sun X. Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects. *Med Gas Res*. 2013;3(1):3. PMID: 23305274 <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-3>
20. Simkhovich BZ, Przyklenk K, Kloner RA. Role of protein kinase C in ischemic "conditioning": from first evidence to current perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):525–532. PMID: 23872508 <https://doi.org/10.1177/1074248413494814>
21. Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JI, Schlack W, Preckel B. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1–2):1–9. PMID: 16716295 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.054>
22. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, Toma O, Schlack W, Preckel B. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):298–306. PMID: 16793779 <https://doi.org/10.1093/bja/ael153>
23. Weber NC, Frässdorf J, Ratajczak C, Grueber Y, Schlack W, Hollmann MW, et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesth Analg*. 2008;107(6):1807–1813. PMID: 19020121 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818874bf>
24. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Frädrorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108(2):199–207. PMID: 18212564 <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299441.32091.ed>
25. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2003;98(1):6–13. PMID: 12502972 <https://doi.org/10.1097/0000542-200301000-00005>
26. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):463–471. PMID: 17325504 <https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00010>
27. Baumert JH, Roehl AB, Funcke S, Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res*. 2016;6(3):130–137. PMID: 27867480 <https://doi.org/10.4103/2045-9912.191358>
28. Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1327–1332. PMID: 11093973 <https://doi.org/10.1097/0000539-200012000-00003>
29. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(2):198–202. PMID: 15531620 <https://doi.org/10.1093/bja/aei023>
30. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):605–611. PMID: 18344556 <https://doi.org/10.1093/bja/aen050>
31. Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. PMID: 26273750 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000914>
32. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10758. PMID: 29768360 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010758>
33. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001;56(9):829–835. PMID: 11531666 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>
34. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):406–416. PMID: 23578862 <https://doi.org/10.1093/bja/aet072>
35. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: Phase I study. *Anesthesiology*. 2006;104(3):458–465. PMID: 16508392 <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00012>
36. Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M, Sergeant P, Meyns B, Missant C, et al. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):550–559. PMID: 26385664 <https://doi.org/10.1093/bja/aev303>
37. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare JF. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2017;38:41–46. PMID: 27837691 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.011>
38. Hofland J, Ouattara A, Fellahi J-L, Gruenewald M, Hazebrucq J, Ecoffey C, et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918–933. PMID: 28872484 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001873>
39. Arola O, Saraste A, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M, Bäcklund M, et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2652–2660. PMID: 29169472 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088/2017>
40. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–556. PMID: 11856793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
41. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–2206. PMID: 24237006 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
42. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:88–195. PMID: 27321577 <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>
43. Breuer T, Emontzpohl C, Coburn M, Benstoem C, Rossaint R, Marx G, et al. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015;19:365. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

REFERENCES

1. The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1600–1606. PMID: 17433949 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.048>
2. Al-Hijji M, El Sabbagh A, Holmes DR. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J*. 2018;48(6):447–462. PMID: 29856140 <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0078>
3. Möller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD007224. PMID: 22419321 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007224.pub2>
4. Kozlov IA, Ovezov AM, Petrovskaya EL. Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis of Perioperative Cardiac Complications (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(2):53–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-53-78>
5. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005;173(6):627–634. PMID: 16157727 <https://doi.org/10.1503/cmaj.050011>
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517–573. PMID: 25127426 <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
7. Likhvantsev VV, Skripkin YuV, Grebenchikov OA, Il'in YuV, Shaposhnikov BA, Mironenko AV. Mekhanizmy deystviya i osnovnye efekty galogensoderzhashchikh anestetikov. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2013;(3):44–51. (In Russ.)
8. Moroz VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Zorova LD, Pevzner IB, Grebenchikov OA, et al. Mechanisms of Cell Damage and Protection in Ischemia/Reperfusion and Experimental Rationale for the Use of Lithium-Based Preparations in Anesthesiology. *General Reanimatology*. 2013;9(1):63. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>
9. Kersten JR, Schmelling M, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997;87(2):361–370. PMID: 9286901 <https://doi.org/10.1097/0000542-199708000-00024>
10. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
11. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol*. 1991;260(3, Pt 2):796–805. PMID: 2000974 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.3.H796>
12. Roehl AB, Funcke S, Becker MM, Goetzenich A, Bleilevens C, Rossaint R, et al. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1385–1394. PMID: 23364599 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828744c0>
13. Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, et al. Postconditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(8):734–739. PMID: 20051868 <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328335fc4c>
14. Li Q, Lian C, Zhou R, Li T, Xiang X, Liu B. Pretreatment with xenon protected immature rabbit heart from ischaemia/reperfusion injury by opening of the mitoKATP channel. *Heart Lung Circ*. 2013;22(4):276–283. PMID: 23261327 <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2012.10.016>
15. Mio Y, Shim YH, Richards E, Bosnjak ZJ, Pagel PS, Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. PMID: 19224794 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318192a520>
16. Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic preconditioning: two sides of the same coin. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(5):893–907. PMID: 20615076 <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3360>
17. Weber NC, Toma O, Wolter JJ, Obal D, Müllenheim J, Preckel B, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*. 2005;146(1):123–132. PMID: 15644876 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706063>
18. Weber NC, Toma O, Wolter JJ, Wirthle NM, Schlack W, Preckel B. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol*. 2005;146(3):445–455. PMID: 16086037 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706324>
19. Liu W, Liu Y, Chen H, Liu K, Tao H, Sun X. Xenon preconditioning: molecular mechanisms and biological effects. *Med Gas Res*. 2013;3(1):3. PMID: 23305274 <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-3>
20. Simkhovich BZ, Przyklenk K, Kloner RA. Role of protein kinase C in ischemic "conditioning": from first evidence to current perspectives. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(6):525–532. PMID: 23872508 <https://doi.org/10.1177/1074248413494814>
21. Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JJ, Schlack W, Preckel B. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1–2):1–9. PMID: 16716295 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.054>
22. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, Toma O, Schlack W, Preckel B. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):298–306. PMID: 16793779 <https://doi.org/10.1093/bja/ael153>
23. Weber NC, Frässdorf J, Ratajczak C, Grueber Y, Schlack W, Hollmann MW, et al. Xenon induces late cardiac preconditioning in vivo: a role for cyclooxygenase 2? *Anesth Analg*. 2008;107(6):1807–1813. PMID: 19020121 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818874bf>
24. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Frässdorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108(2):199–207. PMID: 18212564 <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299441.32091.ed>
25. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2003;98(1):6–13. PMID: 12502972 <https://doi.org/10.1097/0000542-200301000-00005>
26. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):463–471. PMID: 17325504 <https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00010>
27. Baumert JH, Roehl AB, Funcke S, Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res*. 2016;6(3):130–137. PMID: 27867480 <https://doi.org/10.4103/2045-9912.191358>
28. Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1327–1332. PMID: 11093973 <https://doi.org/10.1097/0000539-200012000-00003>
29. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(2):198–202. PMID: 15531620 <https://doi.org/10.1093/bja/aei023>
30. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):605–611. PMID: 18344556 <https://doi.org/10.1093/bja/aen050>
31. Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon anaesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. PMID: 26273750 <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000914>
32. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10758. PMID: 29768360 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010758>
33. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001;56(9):829–835. PMID: 11531666 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.02139.x>
34. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, et al. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):406–416. PMID: 23578862 <https://doi.org/10.1093/bja/aet072>
35. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: Phase I study. *Anesthesiology*. 2006;104(3):458–465. PMID: 16508392 <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00012>
36. Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M, Sergeant P, Meyns B, Missant C, et al. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):550–559. PMID: 26385664 <https://doi.org/10.1093/bja/aev303>
37. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare JF. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2017;38:41–46. PMID: 27837691 <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.10.011>
38. Hoffland J, Ouattara A, Fellahi J-L, Gruenewald M, Hazebrucq J, Ecoffey C, et al. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. 2017;127(6):918–933. PMID: 28872484 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001873>

39. Arola O, Saraste A, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M, Bäcklund M, et al. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2652–2660. PMID: 29169472 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1088>
40. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–556. PMID: 11856793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
41. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–2206. PMID: 24237006 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
42. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016;105:88–195. PMID: 27321577 <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>
43. Breuer T, Emontzpohl C, Coburn M, Benstoem C, Rossaint R, Marx G, et al. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015;19:365. PMID: 29623938 <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228757>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпичко Андрей Иванович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;

20%: редактирование первичного материала, подготовка текста к печати

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;

20%: сбор материала, редактирование текста, подготовка текста к печати

Молчанов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ общей реаниматологии ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>, igormol46@mail.ru;

15%: концепция статьи, окончательное утверждение текста

Шабанов Аслан Курбанович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях ФНКЦ РР, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru;

15%: концепция статьи, подготовка текста к печати

Шпичко Надежда Павловна

научный сотрудник лаборатории двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0003-3289-6107>, shpichkonp@rambler.ru;

15%: сбор первичного материала

Каданцева Кристина Кирилловна

научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>, kristina161093@gmail.com;

15%: редактирование текста

Received on 21.11.2019

Accepted on 06.12.2019

Поступила в редакцию 21.11.2019

Принята к печати 06.12.2019

Cardioprotective Properties Of Xenon

A.I. Shpichko^{1*}, O.A. Grebenchikov¹, I.V. Molchanov¹, A.K. Shabanov^{1,2}, N.P. Shpichko¹, K.K. Kadantseva¹

Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation

25, b. 2 Petrovka St., Moscow 107031, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Andrey I. Shpichko, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Email: shpichko.a@yandex.ru

ABSTRACT

The review presents the main aspects of the cardioprotective properties of the xenon inhalation anesthetic. Based on the analysis of publications, the article discusses modern views on the mechanisms of the protective action of xenon, realized using pre- and post-conditioning mechanisms, shows major molecular targets and their effects. The article presents the results of experimental studies in vivo and in vitro, which showed the protective effect of xenon on the myocardium and the results of recent randomized clinical trials. The analysis of studies demonstrates the ability of xenon to increase myocardial resistance to ischemia and reperfusion and opens up good prospects for its use in clinical practice in patients with a high risk of cardiac complications.

Keywords: xenon, cardioprotection, ischemia-myocardial reperfusion, cardiac arrest, non-cardiac surgery, cardiac surgery

For citation Shpichko AI, Grebenchikov OA, Molchanov IV, Shabanov AK, Shpichko NP, Kadantseva KK. Cardioprotective Properties Of Xenon. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):264–272. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272> (in Russ.)

Conflict of interest Author declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Andrey I. Shpichko

Cand. Med. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; <https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
20%: editing primary material, preparing text for printing

Oleg A. Grebenchikov	Dr. Med. Sci., Chief Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0001-9045-6017 , oleg.grebenchikov@yandex.ru ; 20%: collecting material, editing text, preparing text for printing
Igor V. Molchanov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0001-8520-9468 , igormol46@mail.ru ; 15%: article concept, final approval of the text
Aslan K. Shabanov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Clinical Laboratory of Pathophysiology in Critical Conditions of the Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0002-3417-2682 , aslan_s@mail.ru ; 15%: concept of the article, preparation of the text for printing
Nadezhda P. Shpichko	Researcher at the Laboratory of Motor Rehabilitation, Restoration of Swallowing and Speech, Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0003-3289-6107 , shpichkonp@rambler.ru ; 15%: primary material collection
Kristina K. Kadantseva	Researcher at the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0002-6593-8580 , kristina161093@gmail.com ; 15%: text editing

Профилактика ишемического повреждения яичников с учетом особенностей кровоснабжения матки при эндоваскулярном лечении лейомиомы

Л.С. Коков^{1,2*}, М.М. Дамиров^{1,3}, О.Н. Олейникова¹, А.А. Медведев¹, Г.Е. Белозеров¹

Кафедра лучевой диагностики ИПО

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава

России, кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета

Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

* Контактная информация: Коков Леонид Сергеевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: lskokov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) является одним из современных направлений в лечении маточного кровотечения, вызванного лейомиомой матки (ЛМ). Однако неудовлетворительные результаты данного метода лечения наблюдаются в 10–15% случаев. Преимущественно это связано с возникающей ишемизацией ткани яичников после ЭМА.

ЦЕЛЬ

Проанализировать особенности кровоснабжения матки и разработать метод повышения эффективности и безопасности технологии лечения маточного кровотечения, вызванного ЛМ, путем использования разделяющей окклюзии маточных артерий (МА) и применения разных типов эмболов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное обследование и лечение проведено 48 больным, поступившим по поводу ЛМ, осложненной развитием маточного кровотечения. Пациентки с ЛМ были разделены на две группы. В I группе больных (n=29) была выполнена стандартная ЭМА, тогда как пациенткам из II группы (n=19) с диагностированными межартериальными маточно-яичниковыми анастомозами, была применена методика разделяющей окклюзии МА с применением разных типов эмболов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы особенности кровоснабжения матки у больных с ЛМ с позиции эффективности и безопасности выполнения эндоваскулярного вмешательства. Разработана методика проведения ЭМА, которая предполагала поэтапное проведение обзорной аортографии инфраренального отдела аорты (для визуализации яичниковых артерий); тазовой артериографии (для оценки сосудистой анатомии таза и выявления маточно-яичниковых межартериальных анастомозов); селективной артериографии с последующим выполнением ЭМА сначала цилиндрическими эмболами, а затем стандартными эмболами в виде микросфер. Применение разработанной методики не показало нарушения функции яичников как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдений до 18 месяцев ни у одной пациентки из II группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод разделяющей окклюзии МА является безопасным и эффективным способом профилактики ишемического повреждения яичников при наличии выраженных маточно-яичниковых межартериальных анастомозов.

Ключевые слова:

лейомиома матки, маточное кровотечение, эмболизация маточных артерий, маточно-яичниковые анастомозы, оценка результатов лечения

Ссылка для цитирования

Коков Л.С., Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Медведев А.А., Белозеров Г.Е. Профилактика ишемического повреждения яичников с учетом особенностей кровоснабжения матки при эндоваскулярном лечении лейомиомы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):273–280. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-273-280>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ЛМ — лейомиома матки
МА — маточные артерии

ЭМА — эмболизация маточных артерий

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома матки (ЛМ) — самая распространенная опухоль внутренних женских половых органов, которая диагностируется у 10–52% больных [1–4]. Ведущим симптомом ЛМ является маточное кровотечение, а его интенсивность и характер определяют тяжесть состояния больной и мероприятия по оказанию экстренной медицинской помощи [5–8]. Основным методом лечения ЛМ, осложнившейся развитием маточного кровотечения, является хирургический (тотальная или субтотальная гистерэктомия) [9–12]. Больным с данной патологией производится более 50% от числа всех выполненных оперативных вмешательств в гинекологической практике [3, 5, 13]. В последние годы концепция органосохраняющей хирургии у больных с ЛМ становится общепризнанной [14, 15]. В связи с этим крайне актуальным является совершенствование подобных вмешательств у пациенток с ЛМ с целью снижения частоты традиционных хирургических методов лечения.

В последние годы во всем мире отмечается повышенный интерес интервенционных радиологов и акушеров-гинекологов к использованию в клинической практике внутрисосудистых методов лечения [16–19]. Благодаря развитию эндоваскулярных технологий в клинической медицине широкое распространение получил мини-инвазивный, органосохраняющий метод лечения ЛМ — эмболизация маточных артерий (ЭМА) [20–22]. Рентгенэндоваскулярная ЭМА является одним из наиболее современных направлений в лечении маточного кровотечения, вызванного ЛМ. К настоящему времени в мире выполнено более 200 000 ЭМА у больных с различной гинекологической патологией [23, 24].

В литературе преимущественно обсуждается вопрос о проведении ЭМА с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов у больных с ЛМ для осуществления репродуктивных планов женщины [3, 9, 16, 18]. Однако крайне важным показанием для проведения эндоваскулярного вмешательства является наличие обильного маточного кровотечения гинекологического и/или онкологического генеза [5, 21]. Основным показателем эффективности эндоваскулярного гемостаза является прекращение маточного кровотечения.

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ЭМА выполняется с 2000 года. За это время при оказании экстренной медицинской помощи ЭМА была произведена более чем у 500 женщин с различной гинекологической и онкологической патологией [21].

Несмотря на технический прогресс данного мини-инвазивного вмешательства, в 10–15% случаев наблюдаются неудовлетворительные результаты лечения [23]. Отмечено, что попадание эмболов в ветви маточной артерии (МА), кровоснабжающей яичники, приводит к нарушению их функции у 6,6% больных и сопровождается возникновением гипергонадотропной аменореи [25]. Показано, что проведение неселективной ЭМА у пациенток репродуктивного возраста с целью лечения ЛМ может приводить к выраженному снижению функции яичников [25]. Так, было отмечено, что выполнение неселективной ЭМА приводит к уменьшению концентрации анти-Мюллера гормона в 3 раза, ингибина В — более чем в 7,5 раза и образованию овариальных антител (80,8%) в диагностически значимых титрах [25]. Во многом эти изменения связа-

ны с ишемизацией ткани яичников после выполнения ЭМА. В связи с этим для повышения эффективности и безопасности технологии ЭМА целесообразно уточнить особенности кровоснабжения матки и разработать методику устранения подобных осложнений.

Цель данной публикации — проанализировать особенности кровоснабжения матки и разработать метод повышения эффективности и безопасности технологии лечения маточного кровотечения, вызванного ЛМ, путем использования разделяющей окклюзии МА и применения разных типов эмболов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексное общеклиническое, гинекологическое, лабораторное, инструментальное, ангиографическое обследование и лечение было проведено 48 больным, поступившим в отделение острых гинекологических заболеваний НИИ СП им. Н.В. Склифосовского по поводу ЛМ, осложненной развитием маточного кровотечения.

Пациентки с ЛМ были разделены на две группы. Первую (I) группу составили 29 больных (средний возраст $42,3 \pm 4,25$ года); вторую (II) группу образовали 19 больных (средний возраст $44,1 \pm 4,47$ года). Возраст больных варьировал от 31 до 49 лет [22]. Все больные находились в репродуктивном возрасте.

Эхографическое исследование в сочетании с цветной доплерографией проводили на ультразвуковом аппарате LOGIQ P6 (фирмы «GENERAL ELECTRIC», Корея) с использованием трансабдоминального (с частотой 3,5 МГц) и трансвагинального (с частотой 6 МГц) датчиков.

Всем больным было проведено комплексное ангиографическое обследование маточных и яичниковых артерий. Обследование выполняли на ангиографических установках «GE» Advantx (США) и «Siemens Artis» (Германия).

При проведении всех эндоваскулярных операций для доступа в сосудистое русло использовали бедренные артерии. У большинства больных (45–93,8%) выполняли односторонний доступ, а у 3 (6,2%) — двухсторонний. Чаще всего для выполнения ЭМА использовали катетер «Roberts» (Cook, США), диаметр которого не превышал 5F (1F=0,33 мм), а в случаях с двухсторонним доступом — катетер Cobra 5F.

При ангиографическом обследовании у 29 больных (60,4%), которые составили I группу, перед проведением ЭМА визуализировали только МА, без явно выраженных межартериальных точно-яичниковых анастомозов. У 19 пациенток (39,6%), образовавших II группу, были диагностированы маточно-яичниковые артерио-артериальные анастомозы. Только после этого обследования проводили ЭМА.

Результаты ЭМА считались удовлетворительными при полном прекращении кровотока в эмболизируемой артерии. Длительность процедуры колебалась от 30 минут до одного часа (в среднем составляла 45,0 минут). При проведении ЭМА осложнений не было ни у одной больной.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программных пакетов «Excel MS Office Professional» и «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальные особенности кровоснабжения матки у больных с ЛМ могут повлиять на успех про-

димых внутрисосудистых методов лечения. Поэтому целесообразно рассмотреть особенности кровоснабжения матки с позиции выполнения эндоваскулярного вмешательства.

Преимущественно кровоснабжение матки осуществляется из МА (*a. uterina*), которая отходит от внутренней подвздошной артерии с каждой стороны (рис. 1). В литературе приводится большое количество возможных вариантов деления внутренней подвздошной артерии. Чаще всего происходит ее деление на два отдела: передний и задний (77%); три отдела (14%), четыре и более (3%) [26].

Выделяют несколько вариантов отхождения МА и наиболее крупных конечных ветвей внутренней подвздошной артерии (верхней и нижней ягодичных артерий) [27, 28]. Чаще всего МА с обеих сторон являются ветвями передних стволов соответствующих внутренних подвздошных артерий и имеют переднемедиальное направление. В то же время МА может непосредственно отходить от внутренней подвздошной артерии в месте ее разделения на передний и задний стволы и далее направляться кпереди и латерально [27]. В связи с этим предварительная визуализация сосудистого русла с использованием мультиспиральной компьютерной томографии или доплеровского ультразвукового картирования с трехмерной реконструкцией сосудов вполне оправдана и позволяет сократить время операции, которое уходит на поиск необходимой артерии и оптимального доступа к ней.

Длина МА составляет около 15 см, а ее диаметр — до 3 мм. Она имеет извитой ход, проходя по нижнему краю широкой связки матки. Выделяют нисходящий отдел МА, вначале идущий вдоль боковой стенки таза, а затем медиально по ходу главной связки матки. До прободения серозной оболочки матки МА отдает две артерии: мочеточниковую, которая кровоснабжает дистальную часть мочеточника и шейечно-влагалищную, которая кровоснабжает шейку матки и верхнюю часть влагалища. Шеечно-влагалищная артерия непосредственно отходит от внутренней подвздошной артерии в 9% случаев [5, 26].

Делая U-образный изгиб, МА направляется вверх по ребру матки. В восходящей части от МА отходят коллатеральные артерии: интрамуральные маточные и артерии к дну матки. Дистальная часть МА заканчивается в широкой связке матки двумя ветвями: трубной (*r. tubaria*), идущей параллельно маточной трубе в ее брыжейке, и яичниковой (*r. ovarica*) [21, 26].

В целом МА доставляют к матке около 35–40% общего объема крови [5, 27]. Рост узла ЛМ и сопряженная с ним гипертрофия миометрия также ведут к перестройке кровоснабжения. При развитии ЛМ усиленный кровоток в матке сопровождается значительным расширением МА, что облегчает их идентификацию и селективную катетеризацию. Это является одним из условий выполнения ЭМА.

Важное значение в кровоснабжении матки принадлежит артерии яичника (*a. ovarica*), которая берет начало от передней поверхности брюшной аорты, несколько ниже места отхождения почечных артерий (на уровне II–III поясничных позвонков). Ее диаметр составляет 0,8–1,0 мм, поэтому нередко она не контрастируется при аортографии. Артерия яичника может начинаться и общим стволом от аорты (13%), от почечной артерии (10%), а также от средней артерии надпочечника (7%) [21, 29].

При наличии ЛМ одной из особенностей кровоснабжения является увеличение массы миоматозной матки, которое одновременно сопровождается увеличением диаметра маточных и яичниковых артерий. Особенно значительной гипертрофии подвергаются яичниковые артерии. Степень их гипертрофии, особенно у женщин с большой массой опухоли и матки, значительно превышает потребности кровоснабжения самих яичников [31, 32].

Следует учитывать, что при значительном диаметре яичниковых артерий и выраженности анастомозов, питающих узел, при выполнении ЭМА значительно возрастает риск ятрогенного поражения яичников [31].

Примерно у каждой 10-й пациентки МА являются основным источником кровоснабжения яичников [5, 17, 27]. Важным моментом выступает также обнаружение крупных анастомозов между ветвями маточных и яичниковых артерий [20, 25, 29]. Так, в 10–15% наблюдений их диаметр может оказаться достаточным для возникновения рефлюкса эмболизирующих частиц в бассейн яичниковой артерии с последующим поражением органа [21, 23]. С другой стороны, за счет этих анастомозов может сохраняться перфузия матки и узлов ЛМ после выполнения ЭМА [9].

У больных с ЛМ выявляют два артериальных контура в маточно-яичниковой циркуляции (рис. 2) [33]. Основной ствол МА отдает яичниковую ветвь, которая напрямую анастомозирует с овариальной артерией — это нижний контур маточно-яичниковой артериальной циркуляции. Восходящая ветвь МА переходит в трубно-яичниковую ветвь, которая также анастомозирует с яичниковой артерией — это верхний контур маточно-яичниковой артериальной циркуляции. Вены яичника широко анастомозируют, как с венами широкой связки, маточной трубы, собственной связки яичника, так и с венами матки и венами подвешивающей связки яичника [22, 23, 33].

Сосудистая сеть самого яичника также разнообразна и неоднозначна — по сути, яичник можно сравнить с кавернозным телом, в котором находится огром-

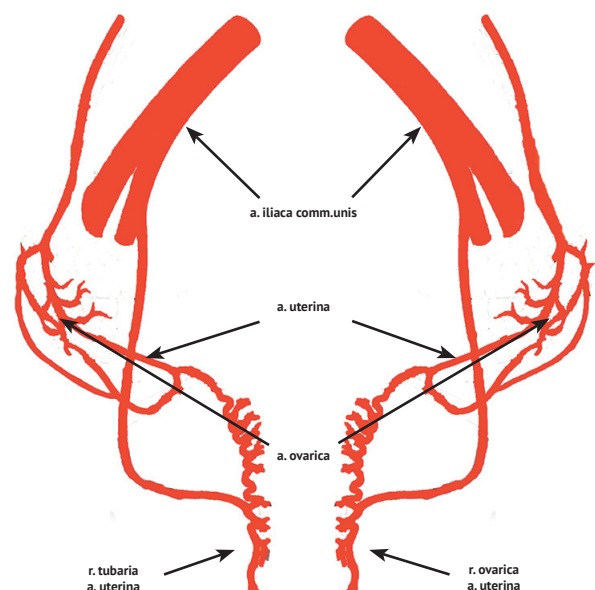


Рис. 1. Артериальное кровоснабжение матки и яичников (схема)

Fig. 1. Arterial blood supply of uterus (scheme)

ное количество артериоло-венулярных анастомозов и шунтов. Особенности маточно-яичниковой циркуляции обуславливаются двумя основными факторами [31]. Первый — это величина давления в основных сосудах контура (маточной и яичниковой артериях), второй — это величина объемного кровотока в этих артериях. Если в артериолах яичниковой ветви МА и яичниковой артерии давления одинаковы, то кровь, попавшая через артериолы в ткань яичника по трубно-яичниковым артериолам, будет устремляться в верхний артериальный контур и через него попадет в матку. Содержание половых гормонов в порциях крови, взятой из трубно-яичниковых артериол, превышает их содержание в локтевой вене в 2–8 раз [32].

Обнаруженные различия концентрации половых гормонов в разных сосудистых контурах являются доказательствами существования механизма противоточного «переноса» гормонов из вен яичника в артериальные сосудистые контуры и яичника, и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних гениталий [31].

При длительном спазме МА и активации кровотока через яичниковые артерии кровь, обогащенная гормонами яичника, может попадать в матку через оба (верхний и нижний) артериальных контура [32]. Механизм «переноса» функционирует следующим образом. Артериальная система яичника и приводящие артериальные сосуды матки, расположенные в ее связочном аппарате, окутаны венозными сплетениями и лимфатическими сосудами. Кроме того, сосуды, питающие матку и яичник, окружены отечной клетчаткой, содержащей небольшие кистозные лакуны. То есть приводящие и отводящие кровь сосуды очень близко контактируют как между собой, так и с межклеточной жидкостью. В условиях выраженных нарушений циркуляции и оттока от матки (присущий матке феномен при развитии в ней ЛМ) из ее венозного русла может «пропотевать» жидкость, содержащая очень высокие концентрации половых стероидов, которая,

в свою очередь, может накапливаться в межклеточной жидкости.

Таким образом, при развитии ЛМ наблюдается гиперплазия сосудов, нарушение циркуляции и оттока от матки, что создает возможность локальной гипергормонемии и стимулирует рост опухоли. Предварительный анализ диагностических ангиограмм позволяет выявить особенности кровоснабжения ЛМ и выбрать оптимальный метод лечения больных с данной патологией.

Нами была разработана методика поэтапного проведения ЭМА, которая предполагала предварительное проведение обзорной аортографии инфраренального отдела аорты — для определения яичниковых артерий; тазовой ангиографии — для оценки сосудистой анатомии таза и визуализации маточно-яичниковых межартериальных анастомозов. Только после такого обследования проводили селективную ангиографию и эмболизацию МА.

Перед началом эндоваскулярной окклюзии крайне важно определить тип маточно-яичниковых анастомозов и оценить риск ишемического повреждения яичников или непреднамеренного рефлюкса эмболизирующих частиц из МА — через маточно-яичниковые анастомозы — в брюшную аорту. На наличие таких анастомозов указывает рефлюкс рентгеноконтрастного вещества в яичниковые артерии. При наличии расширенных яичниковых артерий и выраженной сети артериальных анастомозов между маточными и яичниковыми артериями эндоваскулярную окклюзию МА следует начинать с введения через катетер, установленный в ее просвете, цилиндрических эмболов (диаметром 500–700 мкм, длиной до 10 мм), вплоть до прекращения рефлюкса рентгеноконтрастного вещества из МА в яичниковые артерии. Цилиндрические эмболы не способны преодолеть маточно-яичниковые межартериальные анастомозы и окклюдировать только русло МА. Таким образом, выполнение данной методики ЭМА носит характер окклюзии, разделяющей маточные и яичниковые артерии. После этого следует

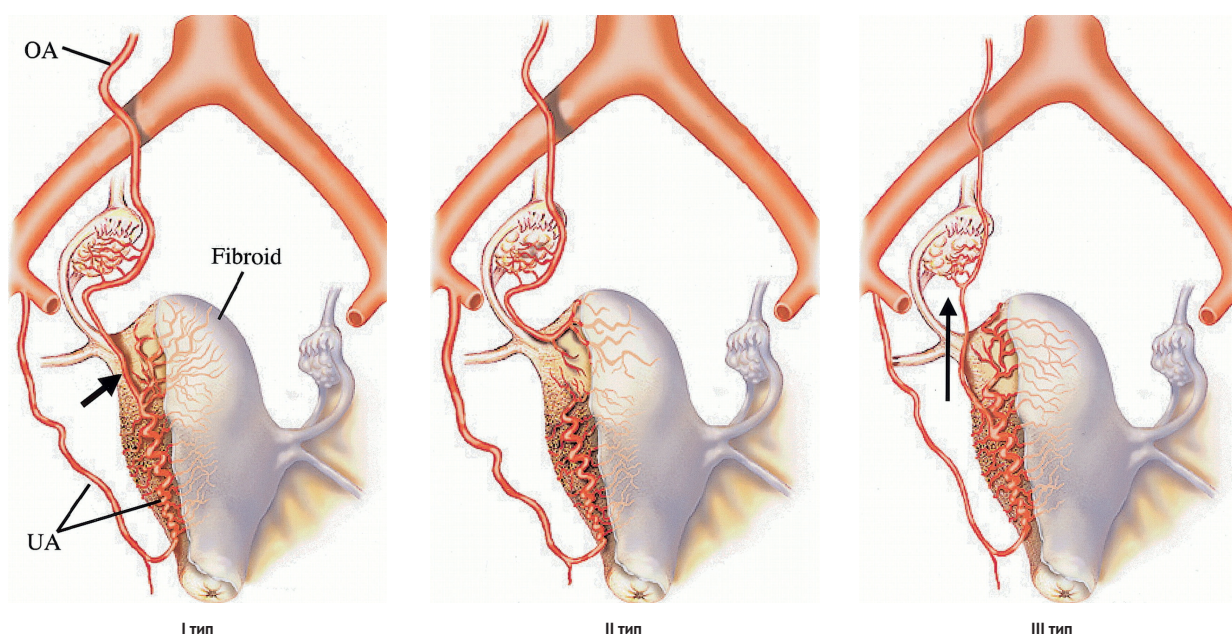


Рис. 2. Типы маточно-яичниковых артериальных анастомозов (M.K. Razavi, K.A. Wolanske, G.L. Hwang et al., 2002)

Fig. 2. Types of utero-ovarian artery anastomoses (M.K. Razavi, K.A. Wolanske, G.L. Hwang et al., 2002)

переходить на введение стандартных эмболов в виде микросфер диаметром 500–700 мкм до появления симптома «стояния контраста» в просвете начальных отделов МА.

У всех 48 пациенток с ЛМ проведено комплексное ангиографическое обследование яичниковых и маточных артерий, включавшее обзорную ангиографию инфраренального отдела и бифуркации аорты, подвздошных сосудов.

При ангиографическом обследовании у 29 больных I группы перед проведением ЭМА визуализировали только МА без явно выраженных межартериальных маточно-яичниковых анастомозов. У 19 пациенток II группы были выявлены выраженные маточно-яичниковые артерио-артериальные анастомозы. Следует отметить, что во II группе с выявленными маточно-яичниковыми артерио-артериальными анастомозами у 11 больных (57,9% от всех выявленных анастомозов) были обнаружены анастомозы I типа (рис. 3). После проведения этого обследования больным выполняли ЭМА.

Пациенткам I группы (29 человек) была выполнена стандартная ЭМА с использованием сферических микроэмболов PVA, размером 500–700 мкм (Cook, США), сферических эмболов из гидрогеля «Эмбокс» (Пластис-М, Россия) и микросфер «Embosphere» (Merit Medical, США) размерами 500–700 мкм. В трех наблюдениях у больных этой группы в конце эндоваскулярной окклюзии МА развился рефлюкс рентгеноконтрастного вещества в дистальные отделы яичниковых артерий. На этом процедура ЭМА была прекращена.

У больных II группы (19 пациенток) из-за обнаружения на диагностическом этапе межартериальных маточно-яичниковых анастомозов в целях исключения непреднамеренной окклюзии яичниковых артерий при ЭМА были использованы цилиндрические эмболы «Эмбокс» (Пластис-М, Россия) длиной 10 мм, диаметром 500–700 мкм. Эти эмболы окклюдировали только русло МА и были не способны преодолеть

маточно-яичниковые межартериальные анастомозы. Для окклюзии каждой МА требовалось от 20 до 40 цилиндрических эмболов. Завершали ЭМА при помощи стандартных эмболов в виде микросфер.

На первый взгляд, парадоксальным может показаться развитие аменореи в постэмболизационном периоде у 3 больных (10,3%) I группы, у которых не были диагностированы выраженные маточно-яичниковые анастомозы. Однако появление рефлюкса рентгеноконтрастного вещества на завершающем этапе проведения стандартной ЭМА, отмеченное у этих больных, как раз и указывало на наличие таких анастомозов. Только раскрытие этих анастомозов произошло уже после окклюзии основных ветвей МА, кровоснабжающих ЛМ, что, вероятно, и привело к ишемизации ткани яичников. В то же время ни у одной пациентки из II группы, которым выполняли разделяющую ЭМА, не было выявлено нарушения функции яичников. В период амбулаторного наблюдения до 18 месяцев ни у одной из этих пациенток не было отмечено развития искусственной аменореи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанный метод разделяющей окклюзии маточных артерий является эффективным и безопасным в отношении профилактики ишемического повреждения яичников при выявлении выраженных маточно-яичниковых артериальных анастомозов. Для проведения разделяющей окклюзии маточных артерий целесообразно выполнять данную методику сначала с помощью цилиндрических эмболов «Эмбокс» (Пластис-М, Россия), а затем стандартными эмболами в виде микросфер. Применение данной методики не сопровождалось интраоперационными осложнениями, а в отдаленном периоде наблюдений до 18 месяцев ни у одной пациентки не было отмечено нарушения функции яичников.

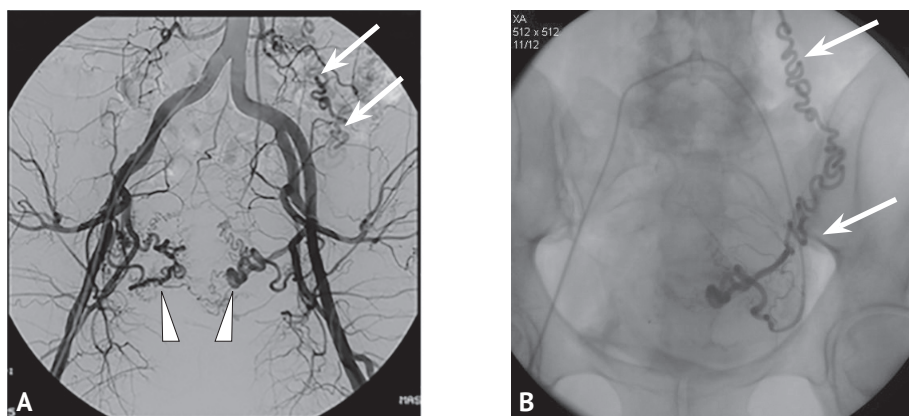


Рис. 3. Ангиограммы больной Д. с лейомиомой матки: А — аортограмма; видны расширенные и извитые маточные артерии (конические стрелки) и расширенная и извитая яичниковая артерия (стандартные стрелки); В — селективная ангиограмма; через артерио-артериальные анастомозы I типа ретроградно контрастируется расширенная и извитая левая яичниковая артерия (стандартные стрелки)

Fig. 3. Angiograms of a female patient D. with uterine leiomyoma: A — aortogram; the dilated and convoluted uterine arteries (conical arrows) and the dilated and tortuous ovarian artery (standard arrows) are visualized; B — selective arteriogram; through arterio-arterial anastomoses of type I, the dilated and tortuous left ovarian artery retrogradely contrasts (standard arrows)

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. *Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки*. Москва: МЕДпресс-информ; 2004.
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. (ред.) *Гинекология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
3. Адамьян Л.В. (ред.) *Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных* (проект). Москва, 2015.
4. Schwartz SM, Marshall LM. Uterine leiomyomata. In: Goldman M.B., Hatch M.C. (eds.) *Women and Health*. San Diego (CA): Academic Press; 2000. с. 240–252.
5. Дамиров М.М. *Лейомиома матки: диагностика и лечение в экстренной гинекологии*. Москва: БИНОМ; 2016.
6. Серов В.Н. (ред.) *Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство*. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
7. Пирлман М., Тинтинalli Дж., Дин П. (ред.) *Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: диагностика и лечение*. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2009.
8. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. *Ургентная гинекология* (практическое руководство для врачей). Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ; 2004.
9. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В. *Доброкачественные заболевания матки*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
10. Айламазян Э.К. (ред.) *Гинекология от пубертата до постменопаузы* (практическое руководство для врачей). 3-е изд., доп. Москва: МЕДпресс-информ; 2007.
11. Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P. *Textbook of gynaecological oncology*. Gunes publishing; 2011.
12. Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. The appropriateness of recommendations for hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(2):199–205. PMID: 10674580 [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00519-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00519-0)
13. Серов В.Н., Кир Е.Ф. (ред.) *Гинекология: руководство для врачей*. Москва: Литтерра; 2008.
14. Радзинский В.Е. (ред.) *Женская консультация: руководство*. 3-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
15. Тихомиров А.Л., Лубнин Б.М. *Миома матки*. Москва: МИА; 2006.
16. Адамьян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С., Мышенкова С.А. Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении больных миомой матки. *Проблемы репродукции*. 2005;11(1):43–46.
17. Гришин И.И. *Эмболизации маточных артерий. Технологии в оперативной гинекологии и акушерстве*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2015.
18. Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Капранов С.А., Бобров Б.Ю., Аксенова В.Б., Шевченко Н.А., и др. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки. *Акушерство и гинекология*. 2006; (3): 26–30.
19. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А., Коваленко М.В. Эмболизации маточных артерий: спорные и нерешенные проблемы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(3):80–85.
20. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. (ред.) *Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов*: в 3-х т. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2013. Т. 1. Рентгеноэндоваскулярная хирургия заболеваний магистральных сосудов.
21. Коков Л.С., Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., Олейникова О.Н., Титова Г.П. *Диагностика и эндоваскулярное лечение осложнений лейомиомы матки* (практическое руководство для врачей). Москва: БИНОМ; 2018.
22. Дамиров М.М., Коков Л.С., Белозеров Г.Е., Трофимова Е.Ю., Олейникова О.Н., Титова Г.П. Эндоваскулярный гемостаз при маточном кровотечении у больных лейомиомой матки. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;(1):24–29.
23. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. (ред.) *Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога*. Москва: Литтерра; 2011.
24. McLucas B, Adler L. Re: Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vase Interv Radiol*. 2004;15(7):773–774. PMID: 15231894 <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000133553.34889.56>
25. Грачев, Г.А. *Отдаленные результаты лечения миомы матки путем эмболизации маточных артерий у пациенток репродуктивного возраста*: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012.
26. Коков Л.С. (ред.) *Атлас сравнительной рентгенохирургической анатомии*. Москва: Радиология-Пресс; 2012.
27. Капранов С.А., Бреусенко В.Г., Доброхотова Ю.Э., Аксенова В.Б., Арютин Д.Г., Бобров Б.Ю. и др. Эмболизация маточных артерий: современный взгляд на проблему. Ч. I: Общие вопросы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2007; 1(1): 72–87.
28. Ravina JH, Aymard A, Ciraru-Vigneron N, Clerissi J, Merland JJ. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31(7–8):597–605. PMID: 14563603 [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(03\)00188-7](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(03)00188-7)
29. Лужа Д. *Рентгеновская анатомия сосудистой системы*. Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии; 1973.
30. Pelage J, Le Dref O, Soyer P, Jacob D, Kardache M, Dahan H, et al. Arterial anatomy of the female genital tract: Variations and relevance to transcatheter embolization of the uterus. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(4):989–994. PMID: 10587133 <https://doi.org/10.2214/ajr.172.4.10587133>
31. Савицкий Г.А. *Миома матки*. Санкт-Петербург: Путь; 1994.
32. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. *Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии)*. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2000.
33. Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology*. 2002;224(3):707–712. PMID: 12202703 <https://doi.org/10.1148/radiol.2243011513>
14. Radzinskiy VE. (ed.) *Zhenskaya konsul'tatsiya*. 3rd ed, ed. and add. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (In Russ.)
15. Tikhomirov AL, Lubnin BM. *Mioma матки*. Moscow: MIA Publ.; 2006. (In Russ.)
16. Adamyan LV, Murvatov KD, Obel'chak IS, Myshenkova SA. Rol' i mesto embolizatsii matichnykh arteriy v lechenii bol'nykh miomoy матки. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2005; 11(1):43–46. (In Russ.)
17. Grishin II. *Embolizatsii matichnykh arteriy. Tekhnologii v operativnoy ginekologii i akusherstve*: Dr. Med. Sci. Diss. Synopsis. Moscow, 2015. (In Russ.)
18. Breusenko VG, Krasnova IA, Kapranov SA, Bobrov BYu, Aksanova VB, Shevchenko NA, et al. Some controversial issues of uterine arterial embolization in myoma of the uterus. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2006;(3):26–30. (In Russ.)
19. Davydov AI, Lebedev VA, Pashkov VM, Klindukov IA, Kovalenko MV. Embolization of the uterine arteries: controversial and unsolved problems. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009;8(3):80–85. (In Russ.)
20. Rentgenoendovaskulyarnaya khirurgiya zabolevaniy magistral'nykh sosudov. Vol. 1. In: Bokeriya LA, Alekya BG (eds.) *Rukovodstvo po rentgenoendovaskulyarnoy khirurgii serdtsa i sosudov: in 3 vol*. Moscow: NTSsKh im. A.N. Bakuleva; 2013. (In Russ.)
21. Kokov LS, Damirov MM, Belozеров GE, Oleynikova ON, Titova GP. *Diaagnostika i endovaskulyarnoe lechenie oslozhneniy leyomiomy матки*. Moscow: BINOM Publ.; 2018. (In Russ.)
22. Damirov MM, Kokov LS, Belozеров GY, Trofimova EY, Oleynikova ON, Titova GP. Endovascular Hemostasis in Uterine Bleeding in Patients With Uterine Leiomyoma. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2017;6(1):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-1-24-29>

23. Dobrokhotova YuE., Kapranov SA. (eds.). *Embolizatsiya matochnykh arteriy v praktike akushera-ginekologa*. Moscow: Litterra Publ.; 2011. (In Russ.)
24. McLucas B, Adler L. Re: Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vase Interv Radiol*. 2004;15(7):773–774. PMID: 15231894 <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000133553.34889.56>
25. Grachev GA. *Otdalennyye rezul'taty lecheniya miomy matki putem embolizatsii matochnykh arteriy u patsientok reproduktivnogo vozrasta: Cand. med. sci. diss. synopsis*. Moscow, 2012. (In Russ.)
26. Kokov LS (ed.). *Atlas sravnitel'noy rentgenokhirurgicheskoy anatomii*. Moscow: Radiologiya-Press Publ.; 2012. (In Russ.)
27. Kapranov SA, Breusenko VG, Dobrokhotova YuE, Kurtser MA, Bobrov BYu, Krasnova IA. Embolization of uterine arteries: a present-day view of the problem. Part1: General problems. *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2007;1(1):72–87. (In Russ.)
28. Ravina JH, Aymard A, Ciraru-Vigueron N, Clerissi J, Merland JJ. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31(7–8):597–605. PMID: 14563603 [https://doi.org/10.1016/s1297-9589\(03\)00188-7](https://doi.org/10.1016/s1297-9589(03)00188-7)
29. Luzha D. *Rentgenovskaya anatomiya sosudistoy sistemy*. Budapest: Izd-vo Akademii nauk Vengrii Publ.; 1973.
30. Pelage J, Le Dref O, Soyer P, Jacob D, Kardache M, Dahan H, et al. Arterial anatomy of the female genital tract: Variations and relevance to transcatheter embolization of the uterus. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(4):989–994. PMID: 10587133 <https://doi.org/10.2214/ajr.172.4.10587133>
31. Savitskiy GA. *Mioma matki*. Sankt-Peterburg: Put'; 1994. (In Russ.)
32. Savitskiy GA, Savitskiy AG. *Mioma matki (problemy patogeneza i patogeneticheskoy terapii)*. Saint Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2000. (In Russ.)
33. Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology*. 2002;224(3):707–712. PMID: 12202703 <https://doi.org/10.1148/radiol.2243011513>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коков Леонид Сергеевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3167-3692>, lskokov@mail.ru;

45%: значительный вклад в концепцию и дизайн исследования

Дамиров Михаил Михайлович

профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ;
damirov@inbox.ru;

30%: подготовка текста статьи

Олейникова Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
oleinikovaon@sklif.mos.ru;

10%: получение данных для анализа и анализ полученных данных

Медведев Александр Александрович

заведующий отделением острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
medvedevaa@sklif.mos.ru;

10%: получение данных для анализа и анализ полученных данных

Белозеров Георгий Евгеньевич

профессор, доктор медицинских наук, консультант отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
belozerovge@sklif.mos.ru;

5%: обзор публикаций по теме статьи

Received on 21.06.2019

Accepted on 24.03.2020

Поступила в редакцию 21.06.2019

Принята к печати 24.03.2020

Prophylaxis of Ischemic Damage to the Ovaries, Taking Into Account Peculiarities of Blood Supply to the Uterus During Endovascular Treatment of Le Yo Fibroids

L.S. Kokov^{1,2}, M.M. Damirov^{1,3}, O.N. Oleinikova¹, A.A. Medvedev¹, G.Y. Belozyorov¹

Department of Diagnostic Radiology IVE

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

8 b. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russian Federation, the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry

20 b. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russian Federation

* **Contacts:** Leonid S. Kokov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: lskokov@mail.ru

SUMMARY Uterine arteries embolization (UAE) is one of the modern trends in the treatment of uterine bleeding caused by uterine leiomyomas (UL). However, unfavourable results of this method of treatment are observed in 10–15% of cases. This is primarily concerned with the emerging ischemia of ovarian tissue after embolization.

MATERIAL AND METHODS Complex examination and treatment was performed in 48 patients admitted with UL complicated by the development of uterine bleeding. Patients with UL were divided into two groups. In the Group I of patients (n=29) standard embolization was performed, while the patients of the Group II (n=19) with diagnosed interarterial utero-ovarian anastomosis underwent separating technique of UA occlusion using different types of emboli.

RESULTS AND DISCUSSION The features of the uterine blood supply in patients with UL were analyzed from the perspective of the efficacy and safety of endovascular intervention. A methodology of staged EUA was developed, which involved the staged aortography of the infrarenal aorta (for visualization of the ovarian arteries); pelvic arteriography (for evaluating the vascular anatomy of the pelvis and identifying utero-ovarian interarterial anastomoses); selective

arteriography followed by UAE first with cylindrical emboli, and then with standard emboli in the form of microspheres. The application of the developed technique did not show dysfunction of the ovaries in both the short and long-term follow-up period up to 18 months in the Group II.

CONCLUSION The separating UA occlusion is a safe and effective way of preventing ischemic damage in the presence of significant utero-ovarian inter-arterial anastomoses.

Keywords: uterine leiomyoma, uterine bleeding, uterine artery embolization, utero-ovarian anastomoses, evaluation of treatment results

For citation Kokov LS, Damirov MM, Oleinikova ON, Medvedev AA, Belozyorov GY. Prophylaxis of Ischemic Damage to the Ovaries, Taking Into Account Peculiarities of Blood Supply to the Uterus During Endovascular Treatment of Le Yo Fibroids. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):273–280. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-273-280> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Leonid S. Kokov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; Head of the Department of Diagnostic Radiology IVE, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); https://orcid.org/0000-0002-3167-3692 , lskokov@mail.ru ; 45%: significant contribution to research concept and design
Mikhail M. Damirov	Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Acute Gynecological Diseases, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russian Federation; damirov@inbox.ru ; 30%: preparation of the text of the article
Olga N. Oleynikova	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Acute Gynecological Diseases, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; oleinikovaon@sklif.mos.ru ; 10%: obtaining data for analysis and analysis of the data
Aleksander A. Medvedev	Head of the Department of Acute Gynecological Diseases, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; medvedevaa@sklif.mos.ru ; 10%: obtaining data for analysis and analysis of the data
Georgy E. Belozyorov	Professor, Doctor of Medical Sciences, Consultant of the Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; belozyorovge@sklif.mos.ru ; 5%: review of publications on the topic of the article

Клиническое наблюдение тонкокишечной непроходимости при множественных диоспиробезоарах желудочно-кишечного тракта

А.С. Арутюнян^{1, 2*}, В.Д. Левитский¹, В.В. Киселев¹, П.А. Ярцев^{1, 2}, А.В. Водясов¹, Н.В. Шаврина¹

Кафедра общей и неотложной хирургии

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

* Контактная информация: Анжелика Сергеевна Арутюнян, аспирант кафедры общей и неотложной хирургии РМАНПО.

Email: moiseyshkaa@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Острая кишечная непроходимость (ОКН) составляет 3–4% от всех неотложных заболеваний брюшной полости. Тонкокишечная непроходимость, обусловленная безоарами, встречается достаточно редко (2–4%) и выявляется, в основном, у пациентов с предрасполагающими факторами риска, такими как: нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, психиатрические заболевания, ферментативная недостаточность, перенесенные бариатрические операции, сахарный диабет и гипотиреоз, осложненные гастропарезом. Ведущую роль в верификации тонкокишечной непроходимости у пациентов без оперативных вмешательств на органах брюшной полости в анамнезе следует отдавать компьютерной томографии. Летальность при ОКН, вызванной безоарами, может достигать, по данным литературы, 30%. Мы представляем необычный клинический случай рецидивирующей тонкокишечной непроходимости с тяжелой степенью кишечной недостаточности и исходом в септический шок, вызванной множественными фитобезоарами и отягощенной псевдомембранозным колитом тяжелой степени. При этом, по нашему мнению, лапароскопический доступ может быть использован как с диагностической, так и с лечебной целью у пациентов с острой тонкокишечной непроходимостью.

Ключевые слова:

безоар, диоспиробезоар, лапароскопия, обтурационная кишечная непроходимость, псевдомембранозный колит, кишечная недостаточность

Ссылка для цитирования

Арутюнян А.С., Левитский В.Д., Киселев В.В., Ярцев П.А., Водясов А.В., Шаврина Н.В. Клиническое наблюдение тонкокишечной непроходимости при множественных диоспиробезоарах желудочно-кишечного тракта. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(2):281–291. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-281-291>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
ВБД — внутрибрюшное давление
ВРКВ — водорастворимое рентгеноконтрастное вещество
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ОКН — острая кишечная непроходимость

КТ — компьютерная томография
МНО — международное нормализованное отношение
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
УЗИ — ультразвуковое исследование
СРБ — С-реактивный белок

ВВЕДЕНИЕ

Острая кишечная непроходимость (ОКН) составляет 3–4% от всех неотложных заболеваний органов брюшной полости и встречается у 33–42% больных, перенесших операцию на органах брюшной полости. Наиболее часто этиологическими причинами ее развития являются спаечная болезнь (64%), а также странгуляционная (29%) и обтурационная (7%) формы непроходимости кишечника. Среди случаев последней формы острая тонкокишечная непроходимость, вызванная безоарами пищеварительного тракта, встречается достаточно редко (2–4%) и выявляется, в основном, у пациентов с предрасполагающими факторами риска: нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), психиатрические заболевания, ферментативная недостаточность, перенесенные бариатрические операции,

сахарный диабет и гипотиреоз, осложненные гастропарезом [1, 2].

Существует четыре типа безоаров, которые являются причиной ОКН: фитобезоары, трихобезоары, фармакобезоары и лактобезоары. Среди фитобезоаров в литературе наиболее часто сообщается о диоспиробезоарах, формирующихся из хурмы, которая содержит большое количество смолистых веществ (шибуолов), претерпевающих коагуляцию под воздействием желудочного сока и способствующих слипанию частей хурмы в плотную массу. Фитобезоары состоят, в основном, из растительного материала и неперевариваемой клетчатки овощей или фруктов, особенно хурмы, в которой повышено содержание целлюлозы, лигнина и танина — мономера, который полимеризуется в при-

сутствии желудочной кислоты и затем действует как «ядро» для создания безоара [3–5]. Скорость образования безоаров зависит от их органической природы и, по мнению многих авторов, варьирует от 1–5 дней до нескольких лет [6–9].

Клиническая картина ОКН, развившейся в результате кишечного безоара, характеризуется интермиттирующим течением, что можно объяснить изменениями формы и положения безоара по мере продвижения его по тонкой кишке. Также это зависит от природы, размера, массы, локализации, давности формирования безоара и нервно-психического состояния больного [10]. При сборе анамнеза и клиническом осмотре тонкокишечная непроходимость, вызванная безоаром, характеризуется как общими, так и относительно патогномоничными симптомами непроходимости кишечника, которые встречаются со следующей частотой: анамнестические данные о приеме в пищу хурмы, боярышника, мармелада — 82,9%, перенесенные ранее операции в гастродуоденальной зоне — 54,3%, другие оперативные вмешательства на органах брюшной полости — 8,6%, случайное проглатывание зубных протезов или зубов — 74,3%, боль в животе — 65,7%, вздутие живота — 100%, тошнота и рвота — 42,9%, отсутствие отхождения газов и стула — 34,3%, лихорадка — 20%, пальпаторное определение опухолеподобного образования в брюшной полости — 25,7%, симптомы раздражения брюшины — 25,7% [11].

Ведущим методом инструментальной диагностики ОКН, вызванной безоарами, является рентгенологический, в том числе с применением рентгеноконтрастных веществ. В частности, по данным литературы, для определения количества и размеров инородных тел в желудке и в тонкой кишке используют бариевую взвесь. При рентгенографии желудка удается выявить дефект наполнения округлой или овальной формы. Большинство безоаров различной формы и размеров смещаются при изменении положения тела больного. В некоторых случаях, если безоар плотно прилежит к слизистой оболочке и не смещается, требуется проведение дифференциального диагноза с опухолью желудка. При безоарах, сместившихся в кишечник и вызвавших ОКН, определяется нарушение пассажа, рентгеноконтрастного вещества, при этом выявляются дефекты наполнения в просвете кишки овальной формы, которые чаще имеют сетчатое строение [12–14]. У 18% пациентов с фитобезоарами при обычной рентгенографии брюшной полости определяется типичная картина образования с четкими контурами и наличием пестрых вкраплений газа вследствие присутствия захваченного воздуха внутри него [15].

В литературе редко встречаются публикации о полезности рутинного использования ультразвука в диагностике безоара кишечника, так как возможна визуализация изображений, характерных для других патологических состояний. Копролит в кишке при ультразвуковом исследовании (УЗИ) может имитировать изображение безоара, но при компьютерной томографии (КТ) он соответствует пузырькам газа в твердых частицах, расположенных в удлиненной форме большей длины и менее компактной природы, чем безоары. Типичная картина безоара по данным УЗИ — внутрипросветная гипэхогенная структура овальной формы, окруженная гиперэхогенной каймой с выраженной акустической тенью [16–18].

В ряде публикаций для диагностики желудочно-кишечных безоаров при наличии тонкокишечной непроходимости без предшествующих оперативных вмешательств на органах брюшной полости представлено использование метода КТ. При этом имеется возможность визуализировать безоар в виде внутрипросветной массы в obturated сегменте кишечника. Масса также может выглядеть «пестрой» из-за присутствия воздуха внутри нее. Характерным признаком безоаров также являются плотные включения неперевариваемой клетчатки (семян растений). Данный метод может обнаружить несколько безоаров, границы их расположения. Компьютерная томография позволяет визуализировать степень обструкции и точно определяет существующую ишемию стенки кишки, состояние артериального кровотока или возможные альтернативные заболевания кишечника. Чувствительность и специфичность метода, по различным данным, составляют 73–95% и 65–100% соответственно [12, 13, 19–20].

В литературе описано множество различных вариантов лечения безоарной ОКН. Для уменьшения размера фитобезоаров используют препараты ферментов целлюлазы и папаина [12]. Исследователи из Японии утверждают, что газированные напитки, такие как кока-кола, эффективны в растворении фитобезоаров в 91,3% случаев. Другие варианты лечения включают применение фармакологических препаратов: парентеральное введение метоклопрамида и N-ацетилцистеина. Эндоскопические методы эффективно используют при безоарах, находящихся в желудке и двенадцатиперстной кишке. Для облегчения извлечения безоар фрагментируют на более мелкие части с помощью механического литотриптера или эндопетли. При локализации безоара в тонкой кишке хирургический метод лечения (в том числе минимально инвазивный) является эффективным в 98,3% случаев. Также хирургический метод не имеет альтернативы при явлениях ОКН или перфорации кишки [3, 21–26]. Лапароскопический доступ при безоарной непроходимости сопровождается всеми общеизвестными преимуществами метода по сравнению с открытой операцией [27].

При длительном нахождении безоара в ЖКТ могут возникать различные достаточно тяжелые осложнения. Наиболее частое из них — кровотечение из изъязвленной слизистой оболочки желудка. Редкими осложнениями являются: миграция безоара в кишечник с obturацией тонкой кишки и развитием ОКН, некроз и перфорация стенки желудка или кишки с развитием перитонита. Рецидивы ОКН характерны для трихобезоаров и встречаются преимущественно у лиц с определенными психическими отклонениями, практически не описаны в литературе [19].

Летальность при ОКН, вызванной безоаром, может достигать, по данным литературы, 30% [28, 29].

Мы представляем необычный клинический случай рецидивирующей тонкокишечной непроходимости с тяжелой степенью кишечной недостаточности и исходом в септический шок, вызванной множественными фитобезоарами и отягощенной псевдомембранозным колитом тяжелой степени.

Цель — на основании всестороннего анализа клинических наблюдений проанализировать современные возможности диагностики и дифференциальной диагностики тонкокишечной непроходимости, вызванной фитобезоаром.

Клинический пример

Пациентка Г., 27 лет, поступила в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского через 34 часа от начала заболевания с жалобами на задержку отхождения стула и газов, вздутие живота, боли схваткообразного характера во всех отделах живота, чувство тошноты, нарастающую общую слабость. Накануне в течение нескольких дней больная употребляла в пищу только хурму, (пациентка — «фруктоед», употребляет до 15 плодов хурмы за сутки). Однако после поступления в приемное отделение и госпитализации в хирургическое отделение больная категорически отрицала прием в пищу потенциально опасных продуктов. Анамнез был уточнен только после оперативного вмешательства, когда был повторно задан тот же вопрос, что являлось важным анамнестическим фактом. Хирургические вмешательства на органах брюшной полости пациентке ранее не выполнялись. Стационарное лечение или наблюдение специалистами амбулаторного звена отрицала.

При осмотре в приемном отделении состояние больной — средней степени тяжести. Язык сухой, обложен белым налетом. Пульс — 82 уд./мин, артериальное давление (АД) — 120/70 мм рт. ст. Живот вздут, напряженный, при пальпации болезненный в мезогастральной и гипогастрической областях, больше слева. Перитонеальные симптомы отрицательные. Перистальтические шумы выслушивались, единичные, ослабленные. Определялся «шум плеска» (положительный симптом Склярова). Ректальное исследование: тонус сфинктера сохранен, на высоте пальца патологии не выявлено, ампула прямой кишки пустая.

Лабораторные показатели при поступлении: лейкоцитоз — $15,4 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 132 г/л, гематокрит — 41,2%, тромбоциты — $156 \cdot 10^9/\text{л}$; общий белок — 72,13 г/л, альбумин — 42,87 г/л, креатинин — 71,46 мкмоль/л; мочевины — 5,91 ммоль/л, общий билирубин — 11,20 мкмоль/л, глюкоза — 4,86 ммоль/л; коагулограмма: международное нормализованное отношение (МНО) — 1,01, протромбиновый индекс по Квику — 98,0%.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки в легких патологии не выявлено. На обзорной рентгенограмме брюшной полости свободного газа не выявлено; желудок вздут, с горизонтальным уровнем жидкости; петли тонкой кишки пневматизированы, преимущественно справа и слева в мезогастрии — с наличием горизонтальных уровней жидкости в просвете и образованием чаш и пологих арок, кишечные петли расширены в диаметре до 4 см; имеется небольшое количество содержимого в правых отделах толстой кишки. Заключение: признаки тонкокишечной непроходимости.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: наличие межпетельной жидкости, свободная жидкость в брюшной полости — до 0,6–0,7 см, содержимое анэхогенное; признаки тонкокишечной непроходимости (петли тонкой кишки во всех отделах расширены до 3,0 см, стенка 0,5 см с визуализацией складок Керкринга, перистальтика не прослеживается, определяется маятникообразное движение кишечного содержимого; в желудке умеренное количество гетерогенного содержимого) (рис. 1).

Учитывая клинические, инструментальные и лабораторные данные, на момент поступления у больной нельзя было исключить острую тонкокишечную непроходимость. Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение для проведения динамического наблюдения и консервативного лечения — назогастральная интубация для выполнения желудочного лаважа и декомпрессии, инфузионная и спазмолитическая терапия. Выполнена очистительная клизма — без положительного эффекта.

Спустя 2 часа от начала лечения состояние больной ухудшилось — отмечались усиление болевого синдрома, нарастание явлений интоксикации. Выполнено контрольное рентгенологическое исследование — сохранение признаков тонкокишечной непроходимости без значимой динамики. Было принято решение выполнить исследование пассажа водорастворимого рентгеноконтрастного вещества — ВРКВ (омнипак) по ЖКТ по принятой в Институте методике.

При рентгенологическом исследовании через 4 часа от начала пассажа: основная масса контраста сохраняется в желудке; петли тонкой кишки с уровнями жидкости, контрастное вещество продвинулось до уровня крестцово-подвздошного сочленения справа. Диаметр петель тонкой кишки — до 3,6 см.

При ретроспективной оценке рентгенограмм (после анализа исходной картины на момент госпитализации) выявлено наличие инородных тел в желудке на первичных рентгенологических снимках, которые не были должным образом интерпретированы (рис. 2).

Лабораторные показатели в динамике через 6 часов: лейкоцитоз — $14,15 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов — 1%; лимфоциты — 7%, тромбоциты — $272,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 135 г/л, гематокрит — 39,0%.

Учитывая отрицательную клиническую картину и нарушение сроков пассажа ВРКВ по ЖКТ, были установлены показания к экстренной операции. Выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии желудок умеренно растянут содержимым, на расстоянии 2,5 м проксимальнее илеоцекального перехода визуализировано внутрипросветное образование мягкоэластической консистенции, обтурирующее просвет тонкой кишки, частично смещаемое при инструментальной тракции, которое верифицировано как безоар. Дистальные области препятствия тонкая кишка в спавшемся состоянии, проксимальнее — расширена до 4 см в диаметре, стенка кишки отечна, гиперемирована, в корне брыжейки определяются множественные лимфатические узлы, увеличенные до 1,5 см в диаметре. Межпетельно умеренное количество серозного выпота, париетальная брюшина не изменена. Произведена лапароскопическая ревизия желудка на предмет наличия множественных безоаров — убедительных данных за их наличие не получено. Была выполнена попытка лапароскопического низведения безоара в толстую кишку — без эффекта: отечность стенок тонкой кишки, контактная кровоточивость и высокая плотность безоара представляли

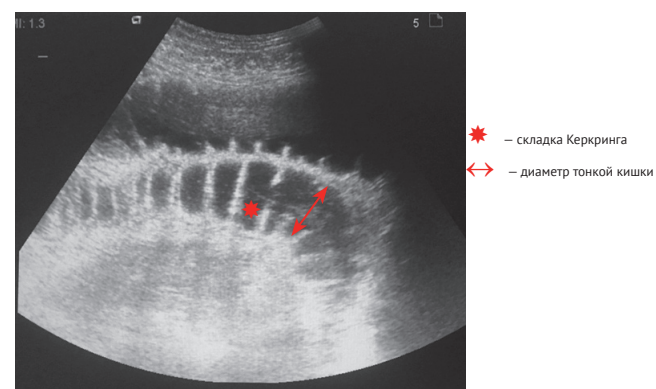


Рис. 1. Ультрасонограмма брюшной полости пациентки Г. Заключение: признаки тонкокишечной непроходимости
Fig. 1. Ultrasonogram of the abdominal cavity of patient G. Conclusion: signs of small bowel obstruction

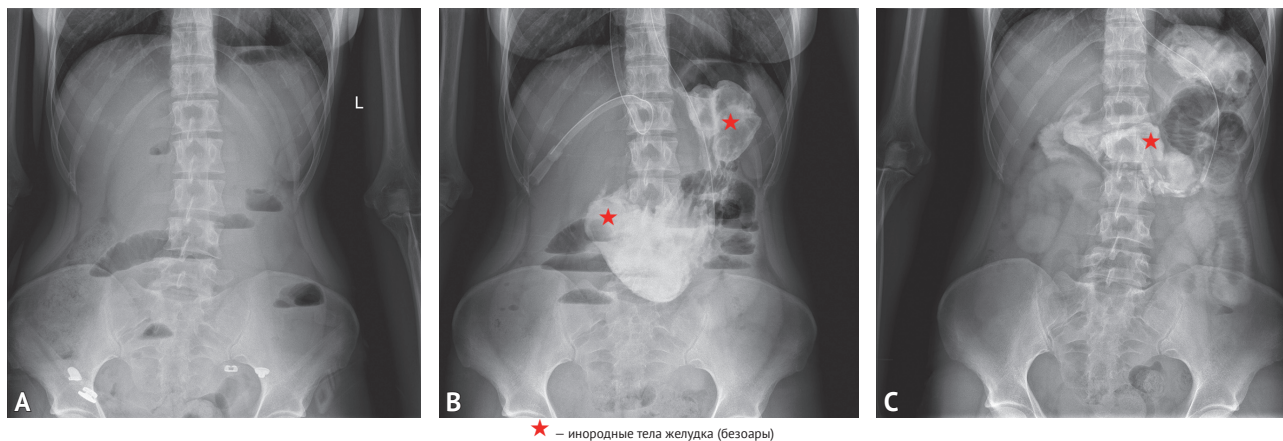


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости (А); В — начало исследования пассажа водорастворимого рентгеноконтрастного вещества по желудочно-кишечному тракту; С — через 4 часа от начала исследования
Fig. 2. Plan X-ray image of the abdominal organs (A); B — the beginning of the study of the passage of a water-soluble X-ray contrast agent along the gastrointestinal tract; C — 4 hours after the beginning of the study

высокий риск ятрогенного повреждения. Ввиду малой смещаемости безоара было принято решение о выполнении косого переменного мини-лапаротомного доступа в правой подвздошной области, протяженностью 8,0 см. Из последнего была экстраперитонизирована тонкая кишка, выполнена ее ревизия, безоар мануально фрагментирован и низведен в толстую кишку. Брюшная полость осушена. Раны ушиты. Послеоперационный период гладкий: после оперативного вмешательства больная переведена в хирургическое отделение, где была активизирована в первые 2 часа. Наблюдалась нормотермия, у больной отошли газы, был однократный стул. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на 2-е сутки после оперативного вмешательства.

Через 2 суток после выписки из стационара и 4 дня после операции пациентка поступила в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского повторно менее чем через 24 часа от начала появления новых симптомов. Предъявляла жалобы на боли схваткообразного характера во всех отделах живота, чувство тошноты, вздутие живота и общую слабость. Данные симптомы появились через 12–24 часа от момента выписки из стационара после приема минимального количества жидкой пищи. Позже был жидкий стул, отошли газы. Однако в связи с ухудшением общего состояния, сохранением болевого синдрома самостоятельно обратилась за помощью в приемное отделение.

При поступлении состояние средней степени тяжести. АД — 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 116 уд./мин. Язык сухой, обложен беловатым налетом. Температура тела — 38,5°C. Живот вздут, мягкий, при пальпации болезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтические шумы выслушивались, единичные, вялые. Определялся «шум плеска». За 2 часа до обращения был неоформленный стул.

При рентгенологическом исследовании брюшной полости: свободного газа в брюшной полости не выявлено. Желудок умеренно вздут. Пневматизированные петли тонкой кишки слева в мезогастрии с горизонтальными уровнями жидкости с образованием чаш и арок диаметром до 4 см с незначительным отеком складок слизистой. В толстой кишке газ и содержимое отсутствуют. Заключение: рентгенологические признаки острой тонкокишечной непроходимости.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: разобщения листков брюшины под печенью — до 5 мм, межпетельно — до 6 мм и в полости малого таза до 15 мм; петли тонкой кишки расширены до 4 см, толщина стенки — 0,3–0,4 см, перистальтика маятникообразная, содержимое гетерогенное, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Заключение: признаки тонкокишечной непроходимости (рис. 3).

Лабораторные показатели при поступлении: лейкоцитоз $19,9 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 134 г/л, гематокрит — 39,8 %, тромбоциты — $241,0 \cdot 10^9/\text{л}$; общий белок — 46,0 г/л, альбумин — 20,8 г/л, креатинин — 94,84 мкмоль/л; мочевины — 5,3 ммоль/л, общий билирубин — 15,9 мкмоль/л; коагулограмма: МНО — 2,75, протромбиновый индекс по Квику — 35,9%, активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время — нет коагуляции.

После исключения показаний к экстренной операции пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение, где ей проводили консервативное лечение с одновременным исследованием пассажа ВРКВ (урографии) по ЖКТ. На фоне лечения клиническая картина без значимого улучшения. Через 8 часов от начала терапии при рентгенологическом контроле отмечены признаки тонкокишечной непроходимости без значимой динамики по сравнению с

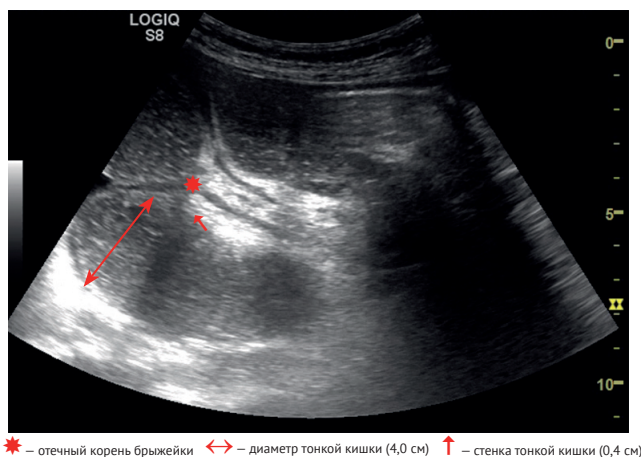


Рис. 3. Ультрасонограмма пациентки Г. с тонкокишечной непроходимостью при повторном поступлении
Fig. 3. Ultrasonogram of patient G. with small bowel obstruction upon repeated admission

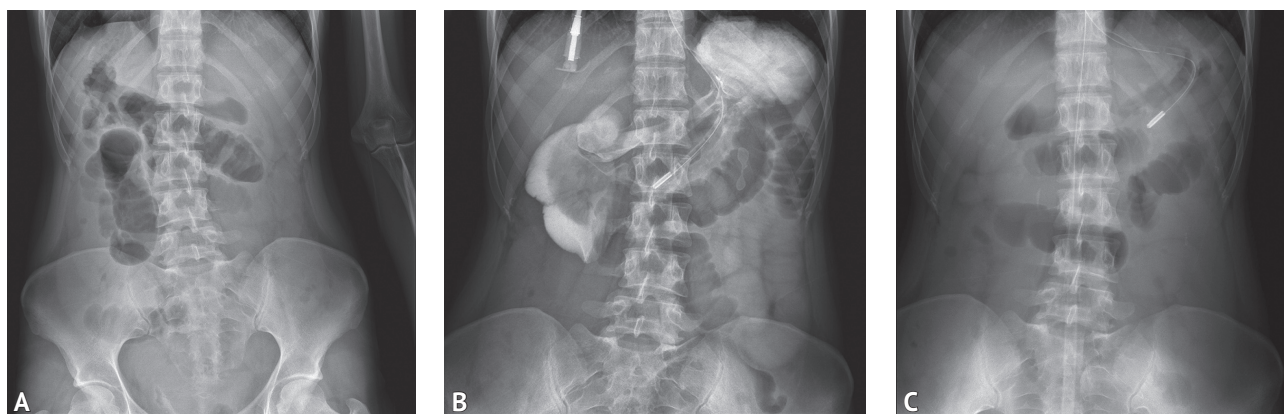


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости (А); В — в начале исследования пассажа водорастворимого контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту; С — через 4 часа от начала исследования

Fig. 4. Plan X-ray of the abdominal organs (A); B — at the beginning of the study of the passage of a water-soluble contrast agent along the gastrointestinal tract; C — 4 hours after the start of the study

предыдущими рентгенограммами, сохранялись множественные пневматизированные петли тонкой кишки, больше справа, до 3,0 см в диаметре, с множественными горизонтальными уровнями жидкости в просвете, с формированием тонкокишечных арок и чаш, больше справа, с отеком складок слизистой, со снижением тонуса петель. Толстая кишка газа практически не содержала (рис. 4).

Лабораторные показатели в динамике: лейкоцитоз — $12,97 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоформулы до миелоцитов — 1% и метамиелоцитов — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 28%, сегментоядерные нейтрофилы — 62%; лимфоциты — 2%, гемоглобин — 152 г/л, гематокрит — 43,0%, тромбоциты — $342,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Учитывая отсутствие клинического эффекта от лечения и отрицательную инструментальную картину, были установлены показания к экстренной операции. Произведена диагностическая лапароскопия. При ревизии в брюшной полости серозный выпот межпетельно и в области малого таза, висцеропариетальная брюшина не гиперемированы. Петли тонкой кишки на всем протяжении умеренно и равномерно расширены до 4 см в диаметре, гиперемированы, отечны, инфильтрированы, что затрудняло ревизию тонкой кишки (контактная кровоточивость, десерозирование при тракции). В корне брыжейки тонкой кишки множественные увеличенные гиперемированные лимфатические узлы — до 1,5 см в диаметре. При ревизии на расстоянии 1 м от илеоцекального перехода определяется безоар, полностью обтурирующий просвет тонкой кишки. Дистальнее этого участка — спавшаяся тонкая кишка. При дальнейшем осмотре выявлено еще два безоара, расположенные на расстоянии 50 см и 1 м соответственно проксимальнее зоны обтурации. Учитывая высокий риск ятрогенных осложнений, был выполнен мини-лапаротомный доступ в правой подвздошной области в месте произведенного ранее разреза. Произведены мануальная фрагментация безоаров и их низведение в толстую кишку. Интраоперационно эндоскопически в тонкую кишку установлен силиконовый двухканальный неприсасывающийся назоинтестинальный зонд диаметром 25 мм, который заведен на расстояние 40 см за дуоденоюнальный переход. Через зонд эвакуировано около 1 л кишечного содержимого и газа. Брюшная полость осушена. Раны послойно ушиты.

После операции пациентка в тяжелом состоянии переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии

(ОРИТ), при поступлении в которое тяжесть состояния больной составила 9 баллов по шкале *APACHE II*.

В ОРИТ была продолжена антибактериальная терапия (периоперационно было введено 2,0 цефтриаксона и 500 мг метронидазола внутривенно), начата интенсивная инфузионная и спазмолитическая терапия.

В раннем послеоперационном периоде состояние пациентки с отрицательной динамикой: гипертермия до $38,5^\circ\text{C}$, нарастание уровня лактата до 7,1 ммоль/л, нестабильная гемодинамика поддерживалась введением норадреналина со скоростью 1,2–1,5 мкг/кг/мин.

При эхокардиографии выявлены признаки снижения общей сократимости миокарда левого желудочка, нарушение сократимости передней стенки, межжелудочковой перегородки, фракция выброса 35–37 Тх, выявлено разобщение листков перикарда в диастолу до 0,7–0,8 см. В анализе крови регистрировалось повышение уровня тропонина до 2,2 мкг/л к 3-м послеоперационным суткам. На электрокардиограмме отмечался незначительный однократный подъем сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V2–V6. Консультирована кардиологом — убедительных данных за острый инфаркт миокарда не получено, клиническая картина обусловлена острым миокардитом с формированием систолической дисфункции левого желудочка.

С первых послеоперационных суток у больной имел место обильный многократный стул. Нарушения водно-электролитного баланса со снижением в сыворотке крови уровня калия и ионизированного кальция. Пациентке были проведены сеансы селективной сорбции липополисахаридов — 5 часов и продленная вено-венозная гемофильтрация длительностью 11 часов. К терапии добавлена заместительная иммунотерапия — иммуноглобулин человеческого 100 мл через день — 2 дня. К вазопрессорной поддержке добавлен допамин — 8–10 мкг/кг/мин.

На фоне проводимой терапии отмечено нарастание интоксикационного синдрома: лейкоцитоз увеличился до $19,9 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом до юных форм палочкоядерных нейтрофилов — 46%, сегментоядерных нейтрофилов — 32%, прокальцитонин — 10,5 нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) — 255 мг/л, лактат — 10,4 ммоль/л, лимфопения — до 2%. Динамика всех описанных лабораторных показателей представлена на рис. 5.

Тяжесть состояния пациентки по шкале *APACHE II* составила 10 баллов, по шкале *SOFA* — 1 балл.

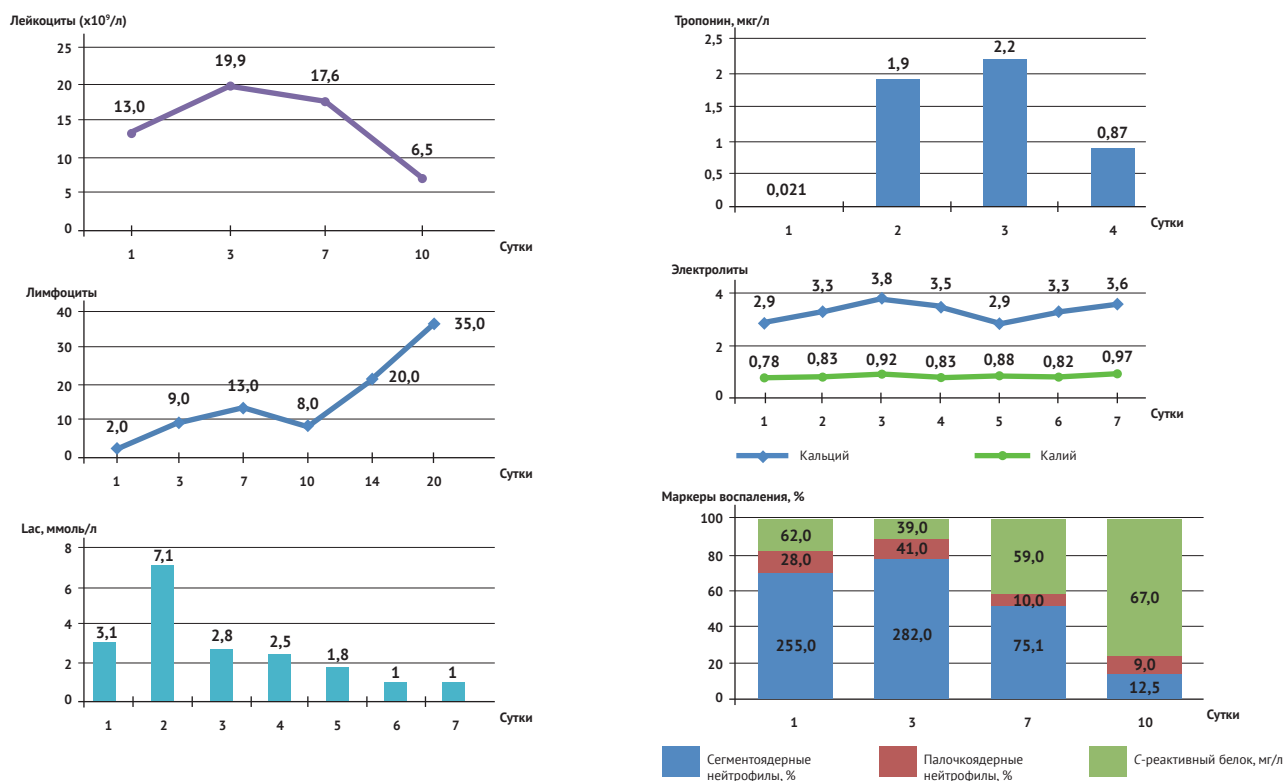


Рис. 5. Динамика основных лабораторных показателей пациентки Г. в послеоперационном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии

Fig. 5. The dynamics of the main laboratory parameters of patient G. in the postoperative period in the intensive care unit

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика, содержание СРБ в динамике уменьшилось до 141 мг/л на 3-и сутки, до 75,1 мг/л — на 5-е сутки и до 12,5 мг/л — на 7-е сутки после операции.

При рентгенологическом исследовании брюшной полости в динамике определялись множественные пневматизированные петли тонкой кишки, больше справа, до 3,0 см в диаметре, с множественными горизонтальными уровнями жидкости в просвете, с формированием тонкокишечных арок и чаш, больше справа, с отеком складок слизистой, со снижением тонуса петель. Толстая кишка практически не содержала газа (рис. 6, 7).

При УЗИ в динамике визуализировались петли тонкой кишки в правых отделах брюшной полости диаметром 2,4–2,7 см, толщина стенки кишки — 4–5 мм, слизистая утолщена, повышенной эхогенности, в просвете гипоэхогенное жидкостное содержимое, активной перистальтики не отмечено. Слева петли тонкой кишки — диаметром 2,5–3,0 см, толщина стенки — 3–4 мм, складки высокие, в просвете жидкостное содержимое и газ с маятникообразным движением кишечного содержимого. Ободочная кишка была расширена в правых отделах, диаметром 4,5 см, толщина стенки — 3 мм, повышенной эхогенности, в просвете гетерогенное жидкостное и плотное содержимое. Нисходящий отдел диаметром 2,5–3,5 см с жидкостным содержимым, сигмовидная кишка и ректосигмоидный отдел расширены — неравномерное расширение просвета от 2,5 до 5,5 см стенки, 3 мм в просвете жидкостное содержимое (рис. 8).

Ухудшение общего состояния, нестабильность гемодинамики, водно-электролитные нарушения и нарастание симптомов интоксикации были обусловлены прогрессирующим синдромом кишечной недостаточности, кото-



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма брюшной полости пациентки Г. — признаки тонкокишечной непроходимости

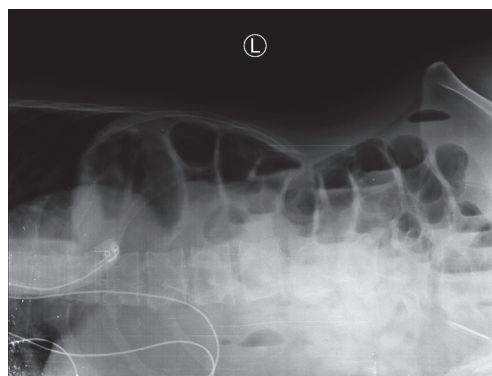


Рис. 7. Латерограмма брюшной полости пациентки Г. — признаки тонкокишечной непроходимости

рый развился на фоне тонкокишечной непроходимости. Нарушение моторики и эвакуационной функции кишечника, угнетение всасывания привело к скоплению жидкости и газа в просвете кишки. Все эти факторы обуславливали растяжение петель тонкой кишки, что подтверждалось инструментальными методами. Прогрессирующее растяжение петель кишечника привело к повышению внутрибрюшного давления (ВБД). У больной ко 2-м суткам послеоперационного периода ВБД было 19 мм рт.ст., что соответствует II степени интраабдоминальной гипертензии согласно шкале, предложенной Всемирным обществом по изучению интраабдоминальной гипертензии (WSACS).

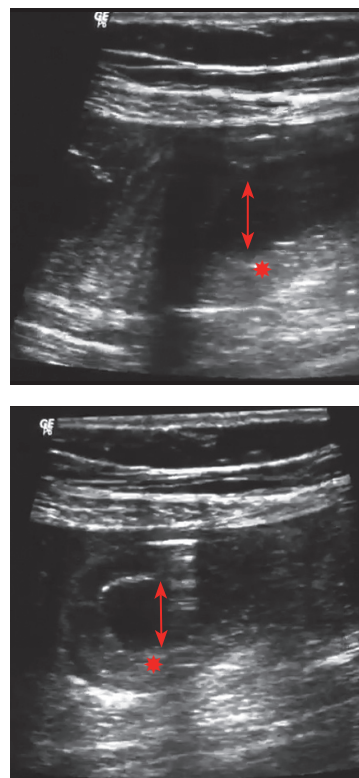
Для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и купирования синдрома кишечной недостаточности было начато введение в назоинтестинальный зонд солевого электролитного раствора в объеме от 500 до 1500 мл в сутки со скоростью 6–10 мл/мин и раствора интестинамина в объеме 500 мл с 1-х и по 3-и сутки включительно. На 3-и сутки проведено исследование пассажа ВРКВ по ЖКТ, пассаж прослежен до толстой кишки. После этого назоинтестинальный зонд был удален. С 4-х по 8-е сутки после операции больная получала бактерицидный пектиновый энтеросорбент «Пектовит», по одному саше 3 раза в день.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, не наблюдалось положительной динамики в стабилизации АД, на основании чего пациентка была консультирована врачом-эндокринологом, выявлено септическое поражение надпочечников с развитием относительной острой надпочечниковой недостаточности. После этого был назначен препарат «Кортинефф» в дозировке 0,1 мг один раз в день утром. Спустя 3 суток стабилизации АД не наблюдалось, в связи с чем была увеличена дозировка препарата до 0,2 мг. На 8-е сутки от начала проведения заместительной терапии удалось отменить введение норадреналина, к 10-м суткам отмечено восстановление стабильной гемодинамики. В дальнейшем под контролем врача-эндокринолога проводили коррекцию терапии до полной отмены Кортинеффа спустя 1 месяц после выписки.

На 5-е сутки после операции у больной появились признаки тяжелого псевдомембранозного колита: частый жидкий стул — до 10–12 раз в сутки, лейкоцитоз — $20,9 \cdot 10^9/\text{л}$, гипертермия — до 39°C .

При УЗИ брюшной полости: свободная жидкость в брюшной полости (разобщение листков брюшины под печенью — 1,5–4,0 см, в правом латеральном канале — 0,8–1,4 см, в малом тазу — 2,5–5,0 см, слева в латеральном канале — 2,7 см в виде анэхогенных зон), нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, застойный желчный пузырь, воспалительные изменения стенок ободочной кишки (ободочная кишка в правых отделах диаметром 3,7 см, стенка толщиной до 1 см, повышенной эхогенности, в просвете гетерогенное жидкостное содержимое). Поперечно-ободочная кишка пневматизирована, нисходящий и ректосигмоидный отделы с отечными стенками, в ректосигмоидном отделе стенки толщиной 1,0 см, в просвете — жидкостное гетерогенное содержимое).

По данным КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением и пероральной подготовкой: признаки свободной жидкости в брюшной полости под диафрагмой с обеих сторон, вокруг печени и селезенки, по латеральным каналам и между петлями тонкой кишки с распространением в малый таз; определяется диффузное утолщение стенок ободочной кишки до жидкостных значений, стенки ободочной кишки неровные, просвет



↔ — утолщение складок тонкой кишки ★ — утолщение стенки тонкой кишки

Рис. 8. Ультрасонограмма брюшной полости пациентки Г. — признаки тонкокишечной непроходимости

Fig. 8. Ultrasonogram of the abdominal cavity of patient G. — signs of small bowel obstruction

неравномерно расширен; выраженная пневматизация петель толстой и тонкой кишки с формированием уровней жидкости, петли тонкой кишки неравномерно расширены. Заключение: признаки асцита, колита, параколита с обеих сторон в области восходящей и нисходящей кишки (рис. 9).

Произведен анализ кала на токсины *C. Difficile* — определены положительные токсины А и В. Была начата этиотропная антибактериальная терапия ванкомицином в дозировке 500 мг 4 раза в сутки перорально в течение 10 дней. Также были использованы сорбенты на основе диоктаэдрического смектита в течение 3 дней, а для восполнения белковых потерь — внутривенное введение 20% раствора альбумина по 50 мл 2 раза в день в течение 3 суток. При этом отмечались снижение уровня общего белка до 45,0 г/л и альбумина — до 20,6 г/л, а также нарастание асцита, двусторонний гидроторакс, отечность и пастозность конечностей, передней брюшной стенки. Адекватное восполнение белковых и электролитных потерь позволило консервативно ликвидировать гидроторакс, а ранняя активизация больной, сеансы лечебной физкультуры, щелочные ингаляции и постуральный дренаж предупредили развитие нозокомиальной двусторонней пневмонии на фоне гиповентиляции.

На 12-е сутки после операции и стабилизации состояния пациентка переведена в госпитальное отделение, где ей было продолжено консервативное лечение. Больная выписана на 24-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии.

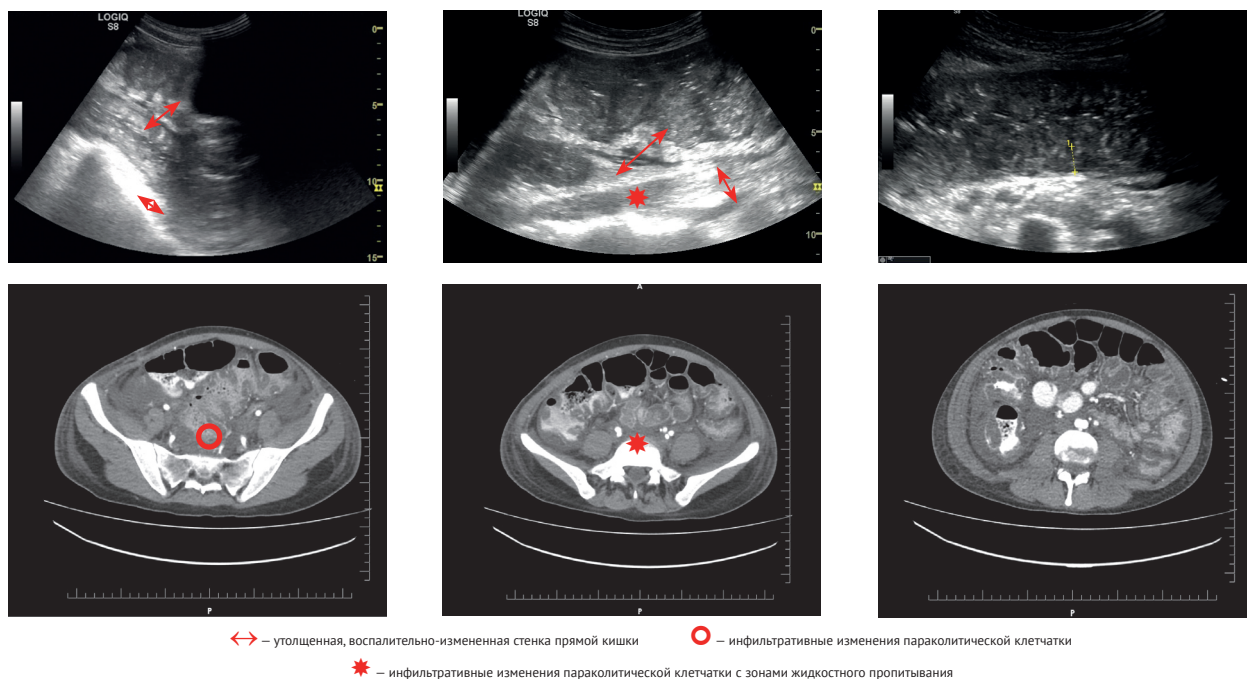


Рис. 9. Ультрасонограммы и КТ-изображения органов брюшной полости компьютерной томографии пациентки Г. — признаки тяжелого псевдомембранозного колита

Fig. 9. Ultrasonograms and CT images of abdominal organs of patient G. — signs of severe pseudomembranous colitis

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав данный клинический случай, считаем, что для дифференциальной диагностики тонкокишечной непроходимости, вызванной фито-безоаром, необходимы комплексное применение рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических методов исследования, а также компьютерная томография. По данным литературы, в верификации тонкокишечной непроходимости у пациентов без оперативных вмешательств на органах брюшной полости, отрицающих анамнестически употребление потенциально опасных продуктов, предпочтительна компьютерная томография органов брюшной полости. В литературе описаны случаи верификации безоаров тонкой кишки по данным ультрасонографии, однако обращает на себя внимание, что в нашем наблюдении по ее результатам выявлены лишь неспецифические признаки кишечной непроходимости. Также ультразвуковое исследование используют для динамического

наблюдения за состоянием тонкой и толстой кишки на фоне проводимой терапии в послеоперационном периоде. Рентгенологическое исследование с контрастным веществом позволяет выявить дефект наполнения и заподозрить наличие инородных тел в желудочно-кишечном тракте. Считаем необходимым рутинное выполнение эзофагогастродуоденоскопии при наличии в анамнезе употребления потенциально опасных продуктов и/или наличие отягощающих факторов для формирования безоара. Это связано с тем, что возможно наличие проксимальных несформированных фитобезоаров, которые в раннем послеоперационном периоде могут явиться причиной рецидива тонкокишечной непроходимости. Лапароскопический доступ может быть использован как с диагностической, так и с лечебной целью у пациентов с острой безоарной тонкокишечной непроходимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salemis N, Panagiotopoulos N, Sdoukos N, Niakas E. Acute surgical abdomen due to phytobezoar-induced ileal obstruction. *J Emerg Med.* 2013;44:e21–23. PMID: 22040770 <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.06.059/>
2. Kement M, Ozlem N, Colak E, Kesmer S, Gezen C, Vural S. Synergistic effect of multiple predisposing risk factors on the development of bezoars. *World J Gastroenterol.* 2012;18:960–964. PMID: 22408356 <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.960>.
3. Sheikh AB, Akhtar A, Nasrullah A, Haq S, Ghazanfar H. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Surgical Abdomen Secondary to Phytobezoars. *Cureus.* 2017;9(6):e1363. PMID: 28721331 <https://doi.org/10.7759/cureus.1363>
4. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(2):169–173. PMID: 23252775 <https://doi.org/10.1111/apt.12141/>
5. Krausz MM, Moriel EZ, Ayalon A, Pode D, Durst AL. Surgical aspects of gastrointestinal persimmon phytobezoar treatment. *Am J Surg.* 1986;152(5):526–530. PMID: 3777332 [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90221-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90221-7).
6. Деденков О.А., Узакбаева Д.И., Смирнов Н.В., Добровольский С.Р. Редкая причина кишечной непроходимости. *Анналы хирургии.* 2005;(4):71–72.
7. Деметрашвили З.М., Магалашвили Р.Д., Лабаури Л.З. Острая кишечная непроходимость, вызванная безоарами. *Анналы хирургии.* 2006;(4):63–65.
8. Петров В.П., Ерюхин И.А. *Кишечная непроходимость.* Москва: Медицина; 1989.
9. Пипия И.К., Телиа А.В. *Клиника и лечение безоаров желудка и кишок у людей.* Тбилиси; 1972.
10. Алиджанов Ф.Б., Жамилев У.Р., Саметдинов Н.Ю., Хаджибаев А.М. Безоары как причина кишечной непроходимости. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2009;(3):69–73.
11. Wang PY, Wang X, Zhang L, Li HF, Chen L, Wang X, et al. Bezoar-induced small bowel obstruction: Clinical characteristics and diagnostic value of multi-slice spiral computed tomography. *World J Gastroenterol.* 2015;21(33):9774–9784. PMID: 26361425 <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9774>.
12. Окунев Н.А., Окунева А.И., Первова Н.А., Шилов А.А. Кишечная непроходимость вследствие диоспиробезоаров желудочно-кишечного тракта у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2018;8(1):62–65.

13. Левченко С.В., Гащак И.А. Беоар как причина диспепсического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(11):52–53.
14. Бабаева А.А. Рентгенологическая диагностика беоаров в желудочно-кишечном тракте. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2017;(3):129–134.
15. Verstandig AG, Klin B, Bloom RA, Hadas I, Libson E. Small bowel phytobezoars: detection with radiography. *Radiology*. 1989;172(3):705–707. PMID: 2772176 <https://doi.org/10.1148/radiology.172.3.2772176>.
16. Ripollés T, García-Aguayo J, Martínez MJ, Gil P. Gastrointestinal bezoars: sonographic and CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1):65–69. PMID: 11418400 <https://doi.org/10.2214/ajr.177.1.1770065/>
17. Lynch KA, Feola PG, Guenther E. Gastric trichobezoar: an important cause of abdominal pain presenting to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19(5):343–347. PMID: 14578835.
18. Marilina D, Gaetana C, Eugenio R, Massimo Z. A non-occlusive bezoar of caecum in a 7-year-old child: ultrasound detection and multimodality imaging management. *J Ultrasound*. 2015;19(3):223–226. PMID: 27635158 <https://doi.org/10.1007/s40477-015-0165-2>.
19. Ho TW, Koh DC. Small-bowel obstruction secondary to bezoar impaction: a diagnostic dilemma. *World J Surg*. 2007;31(5):1072–1078. PMID: 17420961 <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0619-y>
20. Oh SH, Namgung H, Park MH, Park DG. Bezoar-induced small bowel obstruction. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(2):89–93. PMID: 22606648 <https://doi.org/10.3393/jksc.2012.28.2.89>
21. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment of gastric bezoar. *JSLs*. 2010;14(2):263–267. PMID: 20932381 <https://doi.org/10.4293/108680810X12785289144566/>
22. Kannan NL, Singaraju H, Sim SW. Laparoscopic-assisted removal of gastric trichobezoar: a novel technique to reduce operative complications and time. *J Pediatr Surg*. 2013;48(8):1826–1827. PMID: 23932631 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.05.069/>
23. Javed A, Agarwal AK. A modified minimally invasive technique for the surgical management of large trichobezoars. *J Minim Access Surg*. 2013;9(1):42–44. PMID: 23626422 <https://doi.org/10.4103/0972-9941.107142>.
24. Nirasawa Y, Mori T, Ito Y, Tanaka H, Seki N, Atomi Y. Laparoscopic removal of a large gastric trichobezoar. *J Pediatr Surg*. 1998;33(4):663–665. PMID: 9574777 [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90342-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90342-6).
25. Gong EJ, Jung HY, Kim do H, Lim H, Song KB. Intraoperative endoscopic removal of a duodenal bezoar in a patient with intestinal malrotation. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(2):346. PMID: 24726265 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.028>.
26. Park SE, Ahn JY, Jung HY, Na S, Park SJ, Lim H, et al. Clinical outcomes associated with treatment modalities for gastrointestinal bezoars. *Gut Liver*. 2014;8(4):400–407. PMID: 25071905 <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.400>.
27. Neff M, Schmidt B. Laparoscopic treatment of a postoperative small bowel obstruction. *JSLs*. 2010;14(1):133–136. PMID: 20529539 <https://doi.org/10.4293/108680810X12674612015148>.
28. Тарасенко С.В., Афтаев В.Б., Маркова А.В. Редкая форма рецидивирующей острой кишечной непроходимости. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2006;165(5):82–83.
29. Добровольский С.Р., Узакбаева Д.И., Абушайбех Л.Г., Садовый П.Г. Редкая причина тонкокишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2005;(7):53–54.
1. Salemis N, Panagiotopoulos N, Sdoukos N, Niakas E. Acute surgical abdomen due to phytobezoar-induced ileal obstruction. *J Emerg Med*. 2013;44:e21–23. PMID: 22040770 <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.06.059/>
2. Kement M, Ozlem N, Colak E, Kesmer S, Gezen C, Vural S. Synergistic effect of multiple predisposing risk factors on the development of bezoars. *World J Gastroenterol*. 2012;18:960–964. PMID: 22408356 <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.960>.
3. Sheikh AB, Akhtar A, Nasrullah A, Haq S, Ghazanfar H. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Surgical Abdomen Secondary to Phytobezoars. *Cureus*. 2017;9(6):e1363. PMID: 28721331 <https://doi.org/10.7759/cureus.1363>
4. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):169–173. PMID: 23252775 <https://doi.org/10.1111/apt.12141/>
5. Krausz MM, Moriel EZ, Ayalon A, Pode D, Durst AL. Surgical aspects of gastrointestinal persimmon phytobezoar treatment. *Am J Surg*. 1986;152(5):526–530. PMID: 3777332 [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90221-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90221-7).
6. Dedenkov OA, Uzakbayeva DI, Smirnov NV, Dobrovolsky SR. A rare cause of ileus. *Annals of Surgery (Russia)*. 2005;(4):71–72. (In Russ.)
7. Demetrashvili ZM, Magalashvili RD, Labauri LZ. Acute bowel obstruction caused by bezoars. *Annals of Surgery (Russia)*. 2006;(4):63–65. (In Russ.)
8. Petrov VP, Eryukhin IA. *Kishechnaya neprokhodimost'*. Moscow: Meditsina Publ.; 1989. (In Russ.)
9. Pipia IK, Telia AV. *Klinika i lechenie bezoarov zheludka i kishok u lyudey*. Tbilisi; 1972. (In Russ.)
10. Alidjanov FB, Djamilov UM, Sametdinov NY, Khadjibaev AM. Acute bowel impassability caused by Bezoars. *Vestnik Khirurgicheskoy Gastroenterologii*. 2009;(3):69–73. (In Russ.)
11. Wang PY, Wang X, Zhang L, Li HF, Chen L, Wang X, et al. Bezoar-induced small bowel obstruction: Clinical characteristics and diagnostic value of multi-slice spiral computed tomography. *World J Gastroenterol*. 2015;21(33):9774–9784. PMID: 26361425 <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i33.9774>.
12. Okunev N.A., Okuneva A.I., Pervova N.A., Shilov A.A. Intestinal Obstruction Due to Gastro-Intestinal Diospyrobezoars in Children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018;8(1):62–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-1-62-65>
13. Levchenko SV, Gashchak IA. A Bezoar as a Cause of Dyspeptic Syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2013;(11):52–53. (In Russ.)
14. Babaeva AA. X-Ray Diagnosis of Bezoars in the Gastrointestinal Tract. *Journal of New Medical Technologies, Edition*. 2017;(3):129–134. (In Russ.)
15. Verstandig AG, Klin B, Bloom RA, Hadas I, Libson E. Small bowel phytobezoars: detection with radiography. *Radiology*. 1989;172(3):705–707. PMID: 2772176 <https://doi.org/10.1148/radiology.172.3.2772176>.
16. Ripollés T, García-Aguayo J, Martínez MJ, Gil P. Gastrointestinal bezoars: sonographic and CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1):65–69. PMID: 11418400 <https://doi.org/10.2214/ajr.177.1.1770065/>
17. Lynch KA, Feola PG, Guenther E. Gastric trichobezoar: an important cause of abdominal pain presenting to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19(5):343–347. PMID: 14578835.
18. Marilina D, Gaetana C, Eugenio R, Massimo Z. A non-occlusive bezoar of caecum in a 7-year-old child: ultrasound detection and multimodality imaging management. *J Ultrasound*. 2015;19(3):223–226. PMID: 27635158 <https://doi.org/10.1007/s40477-015-0165-2>.
19. Ho TW, Koh DC. Small-bowel obstruction secondary to bezoar impaction: a diagnostic dilemma. *World J Surg*. 2007;31(5):1072–1078. PMID: 17420961 <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0619-y>
20. Oh SH, Namgung H, Park MH, Park DG. Bezoar-induced small bowel obstruction. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(2):89–93. PMID: 22606648 <https://doi.org/10.3393/jksc.2012.28.2.89>
21. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment of gastric bezoar. *JSLs*. 2010;14(2):263–267. PMID: 20932381 <https://doi.org/10.4293/108680810X12785289144566/>
22. Kannan NL, Singaraju H, Sim SW. Laparoscopic-assisted removal of gastric trichobezoar: a novel technique to reduce operative complications and time. *J Pediatr Surg*. 2013;48(8):1826–1827. PMID: 23932631 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.05.069/>
23. Javed A, Agarwal AK. A modified minimally invasive technique for the surgical management of large trichobezoars. *J Minim Access Surg*. 2013;9(1):42–44. PMID: 23626422 <https://doi.org/10.4103/0972-9941.107142>.
24. Nirasawa Y, Mori T, Ito Y, Tanaka H, Seki N, Atomi Y. Laparoscopic removal of a large gastric trichobezoar. *J Pediatr Surg*. 1998;33(4):663–665. PMID: 9574777 [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90342-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90342-6).
25. Gong EJ, Jung HY, Kim do H, Lim H, Song KB. Intraoperative endoscopic removal of a duodenal bezoar in a patient with intestinal malrotation. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(2):346. PMID: 24726265 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.028>.
26. Park SE, Ahn JY, Jung HY, Na S, Park SJ, Lim H, et al. Clinical outcomes associated with treatment modalities for gastrointestinal bezoars. *Gut Liver*. 2014;8(4):400–407. PMID: 25071905 <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.400>.
27. Neff M, Schmidt B. Laparoscopic treatment of a postoperative small bowel obstruction. *JSLs*. 2010;14(1):133–136. PMID: 20529539 <https://doi.org/10.4293/108680810X12674612015148>.
28. Тарасенко SV, Афтаев VB, Маркова AV. Редкая форма рецидивирующей острой кишечной непроходимости. *Греков's Bulletin of Surgery*. 2006;165(5):82–83. (In Russ.)
29. Добровольский SR, Узакбаева DI, Абушайбек LG, Садовы PG. Редкая причина тонкокишечной непроходимости. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2005;(7):53–54. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнян Анжелика Сергеевна	врач-хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», аспирант кафедры общей и неотложной хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; https://orcid.org/0000-0001-8522-9792 , moiseyshkaa@yandex.ru ; 40%: хирургическое лечение больной, обзор литературы, написание статьи
Левитский Владислав Дмитриевич	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-1100-486X , vdlevitsky@yandex.ru ; 20%: хирургическое лечение больной, обработка материала
Киселев Владимир Валерьевич	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-0170-7775 , kiselevvv@sklif.mos.ru ; 10%: реанимационное лечение больной, обработка материала
Ярцев Петр Андреевич	профессор, заведующий научным отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , peter-yartsev@yandex.ru ; 10%: хирургическое лечение больной, структура работы, корректорская правка
Водясов Антон Вячеславович	врач-хирург хирургического отделения № 1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3645-4309 , vodyasovav@sklif.mos.ru ; 10%: обработка материала
Шаврина Наталья Викторовна	научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-3766-4674 , shavrinanv@sklif.mos.ru ; 10%: обработка материала

Received on 14.08.2019

Поступила в редакцию 14.08.2019

Accepted on 27.10.2019

Принята к печати 27.10.2019

Clinical Case of a Patient with Small Bowel Obstruction and Multiple Diospirobsoaras of the Gastrointestinal Tract

A.S. Harutyunyan^{1,2*}, V.D. Levitsky¹, V.V. Kiselev¹, P.A. Yartsev^{1,2}, A.V. Vodyasov¹, N.V. Shavrina¹

Department of General and Emergency Surgery

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department,

3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

2/1, b. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

* **Contacts:** Angelika S. Harutyunyan, a graduate student of the Department of General and Emergency Surgery Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education. Email: moiseyshkaa@yandex.ru

ABSTRACT Small bowel obstruction (SBO) is 3-4% of all abdominal acute diseases. Small bowel obstruction due to bezoars is rare (2-4%), and is detected mainly in patients with predisposing risk factors: gastrointestinal motility disorders, psychiatric diseases, enzymatic insufficiency, previous bariatric surgery, diabetes mellitus and hypothyroidism complicated by gastroparesis. The leading role in the verification of small bowel obstruction in patients without surgical interventions on the abdominal organs should be given to computed tomography. According to the literature, the mortality from SBO due to bezoar may reach 30%. We present an unusual clinical case of recurrent small bowel obstruction with severe intestinal disease and septic shock induced by multiple phytobezoars and complicated with severe pseudomembranous colitis. Moreover, in our opinion, laparoscopic access can be used both for diagnostic and therapeutic purposes in patients with acute small bowel obstruction.

Keywords: bezoar, diospirobsoar, laparoscopy, obturation intestinal obstruction, pseudomembranous colitis, intestinal failure

For citation Harutyunyan AS, Levitsky VD, Kiselev VV, Yartsev PA, Vodyasov AV, Shavrina NV. Clinical Case of a Patient with Small Bowel Obstruction and Multiple Diospirobsoaras of the Gastrointestinal Tract. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):281–291. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-281-291> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Angelika Sergeyevna Harutyunyan	Surgeon of the Surgical Department No.1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, postgraduate student of the Department of General and Emergency Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health; https://orcid.org/0000-0001-8522-9792 , moiseyshkaa@yandex.ru ; 40%, surgical treatment of the patient, literature review, article writing
Vladislav D. Levitsky	Cand. Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0003-1100-486X , vdlevitsky@yandex.ru ; 20%, surgical treatment of the patient, material processing

Vladimir V. Kiselev	Cand. Med. Sci., Leading Researcher of the Department of Emergency Surgery, Intensive Care and Endoscopy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-0170-7775 , kiselevvv@sklif.mos.ru ; 10%: resuscitation treatment of the patient, material processing
Petr A. Yartsev	TProfessor, Head of the Department of Emergency Surgery, Intensive Care and Endoscopy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/orcid.org/0000-0003-1270-5414 , peter-yartsev@yandex.ru ; 10%: surgical treatment of the patient, work structure, proofreading
Anton V. Vodyasov	Surgeon of the Surgical Department No.1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-3645-4309 , vodyasovav@sklif.mos.ru ; 10%: material processing
Natalia V. Shavrina	Researcher of the Department of Emergency Surgery, Intensive Care and Endoscopy, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-3766-4674 , shavrinanv@sklif.mos.ru ; 10%: material processing

Клинические случаи энцефалопатии Вернике

Г.Р. Рамазанов*, Э.А. Ковалева, В.Н. Степанов, Х.В. Коригова, Е.В. Шевченко,
Я.В. Забродская, С.С. Петриков

Научное отделение неотложной неврологии и восстановительного лечения

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

* Контактная информация: Рамазанов Ганипа Рамазанович, кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: ramazanovGR@sklif.mos.ru

РЕЗЮМЕ

В данной статье будут обсуждены причины возникновения энцефалопатии Вернике, диагностика, лечение и клинические примеры данного заболевания.

Ключевые слова:

энцефалопатия Вернике, алкоголизм, тиаминовая недостаточность, трансплантация печени

Ссылка для цитирования

Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Степанов В.Н., Коригова Х.В., Шевченко Е.В., Забродская Я.В. и др. Клинические случаи энцефалопатии Вернике. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(2):292–297. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
СМП — скорая медицинская помощь

ЧСС — частота сокращений сердца
ШКГ — шкала комы Глазго
ЭВ — энцефалопатия Вернике
ADC — измеряемый коэффициент диффузии на МРТ
DWI — режим диффузионно-взвешенных изображений на МРТ
T2 FLAIR — режим МРТ с гипointенсивным сигналом

ВВЕДЕНИЕ

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — жизнеугрожающее заболевание, вызванное острым или хроническим дефицитом тиамина, сопровождающееся отеком ствола головного мозга с развитием общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики. Впервые заболевание описано Карлом Вернике в 1881 г. под названием острого верхнего геморрагического полиоэнцефалита. Характерна триада клинических симптомов: офтальмопарез с нистагмом, атаксия, количественное и/или качественное изменение сознания [1–6]. Самой частой причиной ЭВ является хроническое злоупотребление алкоголем. Помимо хронического алкоголизма причиной тиаминовой недостаточности и, как следствие, ЭВ могут быть злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), деструктивный острый панкреатит, заболевания печени, гипертиреоз, неукротимая рвота, алиментарная недостаточность, хронический гемодиализ, синдромы иммунодефицита и др. [2, 7–10]. На основании данных аутопсии распространенность ЭВ составляет 1–3% на 100 000 населения в год [11–13]. Соотношение мужчин и женщин при ЭВ составляет 1:1,7, а средний возраст заболевания варьирует от 30 до 50 лет [3, 11, 14]. По данным G. Zuccoli et al. (2009), количественное и качественное изменение сознания было выявлено у 89%, офтальмопарез с нистагмом — у 75%, атаксия — у 54% пациентов с ЭВ [15]. В настоящее время магнитно-резонансную томографию (МРТ) рассматривают как

наиболее ценный диагностический инструмент ЭВ. При МРТ головного мозга у 80% пациентов выявляют симметричное повышение МР-сигнала на изображениях T2 FLAIR в перивентрикулярных областях таламуса и третьего желудочка, у 45% — в сосцевидных телах гипоталамуса, у 59% — в области водопровода головного мозга, у 7% — перивентрикулярно в области четвертого желудочка, у 36% — в области четверохолмной пластинки [6]. В режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI) зоны повреждения часто имеют высокий сигнал, а измеряемый коэффициент диффузии (ADC) может быть нормального, увеличенного или уменьшенного значения [13, 14]. Высокий сигнал на DWI изображениях и нормальные или повышенные значения ADC указывают на наличие вазогенного отека, характеризующегося повышенной диффузией молекулы воды из-за относительного увеличения жидкости во внеклеточном пространстве, тогда как высокий сигнал на DWI изображениях со снижением значений ADC отражает картину цитотоксического отека мозга с ограничением диффузии молекул воды [16–18]. Дифференциальная диагностика заболеваний с симметричными очаговыми изменениями медиальных отделов таламуса на МРТ должна быть проведена с тромбозом вены Галена, ишемическим инсультом с окклюзией артерии Першерона, вирусным энцефалитом, острым рассеянным энцефаломиелитом, болезнью Маркиафавы–Биньями и метронидазол-инду-

цированной энцефалопатией [11]. В основе лечения ЭВ лежит восполнение дефицита тиамина. Для лечения ЭВ применяют внутривенное введение тиамина гидрохлорида в суточной дозе до 1000 мг [19–22]. Исследования показали, что неврологические проявления значительно регрессировали в течение первых двух дней введения препарата. Применение тиамина гидрохлорида в течение 7 суток нормализовало концентрацию тиамина в сыворотке крови, а повторная МРТ головного мозга выявляла уменьшение гиперинтенсивных очагов на *T2 FLAIR* изображениях [18, 23–25]. По данным исследования *M. Victor et al.* (1971), исход заболевания был неблагоприятным у большинства пациентов — инвалидизация наступила у 84% больных, а полное восстановление нарушенных функций наблюдали только у 16% обследованных [26]. Благоприятный исход ЭВ зависит от ранней диагностики и своевременного начала терапии. При отсутствии лечения ЭВ может приводить к грубым когнитивным нарушениям, тяжелой инвалидизации и смертельному исходу [7, 11, 26].

Цель исследования: повысить осведомленность о методах диагностики и лечения ЭВ, так как несвоевременно начатая терапия данного заболевания может приводить к необратимым изменениям головного мозга, тяжелой инвалидизации, а в 20% случаев — к смертельному исходу.

С января 2015 по июнь 2018 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского зарегистрированы 7 случаев ЭВ, подтвержденных результатами МРТ. Ниже мы приводим три клинических примера наиболее показательных с клинической и диагностической точки зрения.

Клинический пример 1.

Пациентка П., 32 лет, доставлена в приемное отделение Центра лечения острых отравлений НИИ СП им. Н.В. Склифосовского бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в связи с подозрением на отравление неизвестными веществами. Родственники больной сообщили, что за 5 дней до госпитализации пациентка злоупотребляла алкоголем. В течение 3 дней до поступления в стационар была сонлива. В день госпитализации пациентка обнаружена родственниками дома без сознания. При поступлении в неврологическом статусе — снижение уровня бодрствования до сопора, по шкале комы Глазго (ШКГ) —

9 баллов, расходящееся косоглазие по вертикали, диффузное снижение тонуса в мышцах конечностей. Дыхание самостоятельное, артериальное давление (АД) 110/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 уд./мин. Химико-токсикологическое исследование крови и мочи отклонений не выявило. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз ($12,8 \cdot 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови — гипергликемия (14,07 ммоль/л), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (110,27 Ед/л), аланинаминотрансферазы (235,91 Ед/л), амилазы (324,86 Ед/л), общего билирубина (19,69 мкмоль/л), креатинина (129,97 мкмоль/л) и мочевины (16,06 ммоль/л). Компьютерная томография (КТ) головного мозга не выявила участков патологической рентгеновской плотности. В цереброспинальной жидкости — повышение содержания лактата до 8,8 ммоль/л при нормальном цитозе. Учитывая длительную алкоголизацию пациентки, а также данные неврологического статуса (угнетение уровня сознания до сопора и глазодвигательные нарушения в виде расходящегося по вертикали косоглазия), выставлен предварительный диагноз ЭВ. С целью верификации диагноза назначена МРТ в режимах *DWI* и *T2 FLAIR*. Превентивно назначена внутривенная инфузия раствора тиамина в суточной дозе 1000 мг. МРТ головного мозга выявила симметричное повышение сигнала от медиальных отделов таламуса и пластинки четверохолмия при исследовании в режиме *T2 FLAIR* и слабо гиперинтенсивный сигнал — в режиме *DWI* от данных областей, что является патогномоничным для радиологической картины ЭВ (рис. 1). На 3-и сутки лечения тиамином отмечено восстановление уровня бодрствования до поверхностного оглушения, на 5-е сутки — ясное сознание с сохранением расходящегося по вертикали косоглазия, выявлена дисфагия.

На фоне терапии тиамином на 6-е сутки отмечена положительная динамика в виде восстановления ясного сознания, регресса глазодвигательных, координаторных нарушений и дисфагии. На 7-е сутки пациентка без неврологического дефицита выписана домой.

Клинический пример 2.

Пациентка Л., 63 лет, доставлена в приемное отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с жалобами на боль в животе, тошноту, рвоту. В анамнезе у пациентки в 1979 г. химический ожог пищевода с последующим формированием его стриктуры. В 1982 и 1983 гг. выполнены резек-

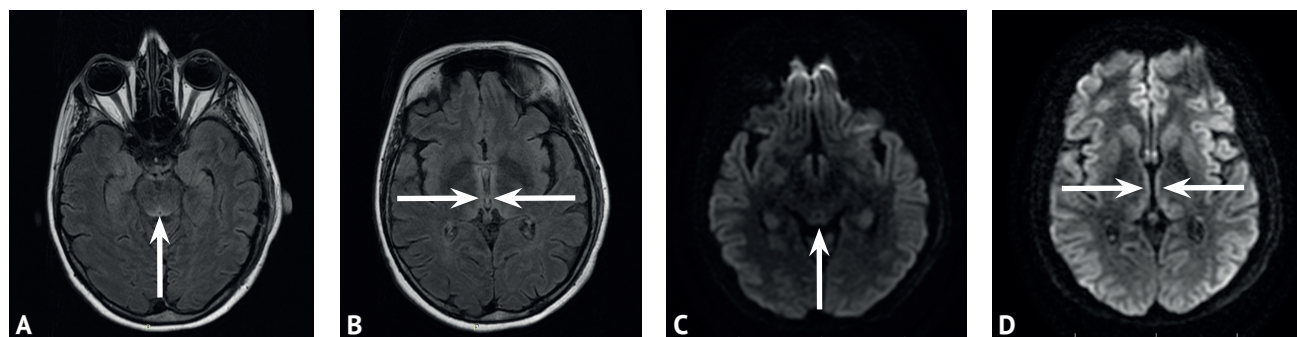


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки П. *T2-FLAIR* изображения, аксиальные срезы: А — стрелкой показана зона высокого сигнала в области пластинки четверохолмия; В — указаны характерные для энцефалопатии Вернике симметричные области повышенного сигнала от медиальных отделов таламуса; *DWI* изображения, аксиальные срезы: С — стрелкой отмечена зона слабо гиперинтенсивного сигнала от пластинки четверохолмия, специфичная для энцефалопатии Вернике; D — стрелками обозначена область слабо гиперинтенсивного сигнала от медиальных отделов таламуса

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of patient P. *T2 FLAIR*-images, axial sections: A — the arrow indicates the high signal area in the region of the quadrigeminal plate; B — symmetric areas of increased signal from the medial parts of the thalamus are specific for Wernicke encephalopathy; *DWI*-images, axial sections: C — the arrow indicates the area of weakly hyperintense signal from the quadrigeminal plate, specific for Wernicke encephalopathy; D — arrows indicate the area of weak hyperintense signal from the medial thalamus

ция желудка, холецистэктомия и формирование искусственного загрудинного пищевода из правой половины толстой кишки. Также пациентка страдала ревматоидным полиартритом, по поводу чего длительно принимала кортикостероиды, самостоятельно по дому не передвигалась. С подозрением на стеноз искусственного пищевода пациентка госпитализирована в отделение торакальной хирургии. На момент госпитализации: сознание ясное, дыхание самостоятельное, ЧСС 84 уд./мин, АД 130/80 мм рт.ст. В клиническом анализе крови отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови: общий белок — 57,72 г/л, общий билирубин — 38,60 мкмоль/л, прямой билирубин — 14,97 мкмоль/л, непрямой билирубин — 26,63 мкмоль/л. В неврологическом статусе: сенсомоторная афазия, парез зрения вправо, крупноразмашистый горизонтальный нистагм. В связи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) пациентке выполнили КТ головного мозга — патологии не выявлено. Учитывая клинические проявления в виде пареза зрения вправо и крупноразмашистого нистагма при отсутствии на КТ головного мозга признаков ОНМК у пациентки заподозрена ЭВ. С целью верификации диагноза выполнена МРТ головного мозга в режимах *DWI* и *T2 FLAIR*. Были выявлены симметричные участки повышенного сигнала при исследовании в режиме *T2 FLAIR* в медиальных отделах обоих таламусов, в области четверохолмной пластинки среднего мозга, а также в сосцевидных телах гипоталамуса. В режиме *DWI* изображений данные участки имели симметричный высокий сигнал, которому соответствовал низкий сигнал на *ADC* картах (рис. 2), что является характерным для ЭВ. Назначена внутривенная инфузия раствора тиамин в суточной дозе 1000 мг. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, и на 107-е сутки на фоне дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, вторичных инфекционных осложнений и геморрагического синдрома пациентка скончалась.

Клинический пример 3.

Больная М., 66 лет, находилась на лечении в отделении пересадки печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом: «Первичный билиарный цирроз, дисфункция печеночного трансплантата». На 6-е сутки после ортотопической трансплантации печени, после проведения ретроградной холангиопанкреатографии на фоне повышенного

АД до 230/110 мм рт.ст. пациентка стала дезориентированной. В неврологическом статусе: ясное сознание, оценка по ШКГ — 15 баллов, дезориентирована во времени, горизонтальный нистагм. КТ головного мозга признаков ОНМК не выявила. В клиническом анализе крови: снижение содержания гемоглобина (80,0 г/л), незначительная эритропения ($3,28 \cdot 10^{12}/л$) и выраженное снижение гематокрита (25,7%). В биохимическом анализе крови: гипоальбуминемия (27,22 г/л) и значительное повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (646,66 Ед/л). Анализ цереброспинальной жидкости выявил увеличение клеточного состава (11 в мкл), высокий уровень лактата (3,6 ммоль/л) и глюкозы (6 ммоль/л). На 15-е сутки у пациентки сформировались сходящийся страбизм за счет левого глазного яблока и атаксия. Учитывая неврологические проявления, была заподозрена ЭВ, назначена МРТ головного мозга, которая показала симметричное повышение сигнала при исследовании в режимах *T2 FLAIR* и *DWI* в области четверохолмной пластинки и водопровода, что характерно для данного заболевания (рис. 3). Назначена внутривенная инфузия раствора тиамин в суточной дозе 1000 мг. На 36-е сутки отмечена положительная динамика — достигнуто более длительное удержание внимания и регресс атаксии, однако дезориентация во времени и в пространстве сохранялась. На 50-е сутки пациентка с сохраняющимися глазодвигательными и когнитивными нарушениями переведена в реабилитационный центр для дальнейшего наблюдения и лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Энцефалопатия Вернике — жизнеугрожающее состояние. Неблагоприятный исход ЭВ зачастую связан с поздней диагностикой и несвоевременно начатым лечением. Острое возникновение общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики характерно не только для ОНМК и требует тщательного анализа анамнестических сведений, клинических проявлений и радиологической картины, которые являются ключом к правильному диагнозу. В нашей серии наблюдений мы столкнулись с ЭВ алкогольного генеза, а также с ЭВ возникшей на фоне заболеваний ЖКТ, которые сопровождались тиаминовой недостаточностью. Ранняя диагностика и превентивное назначение высоких доз тиамин — единственное

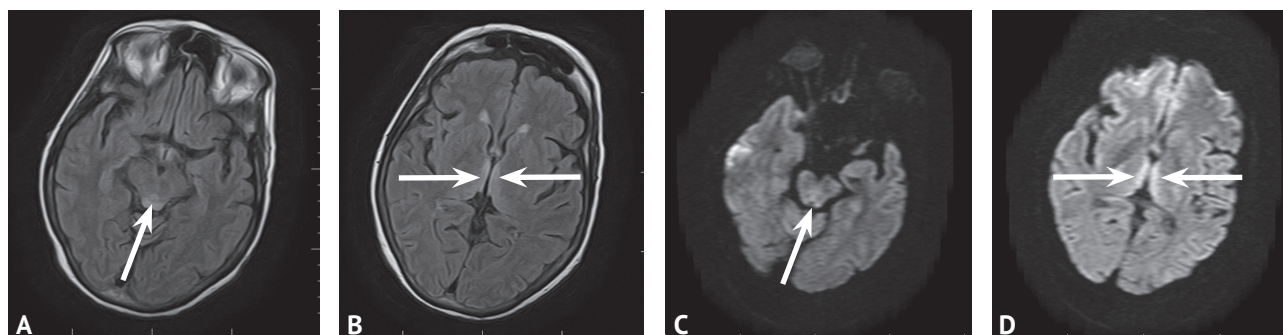


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Л. *T2 FLAIR* изображения, аксиальные срезы: А — показана зона повышенного сигнала в области четверохолмной пластинки среднего мозга, характерная для энцефалопатии Вернике; В — стрелками указаны симметричные области высокого сигнала от медиальных отделов таламуса; *DWI* изображения, аксиальные срезы: С — отмечена зона гиперинтенсивного сигнала от пластинки четверохолмия; D — стрелками обозначена область гиперинтенсивного сигнала от медиальных отделов таламуса, специфичная для энцефалопатии Вернике Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of patient L. *T2 FLAIR*-images, axial sections: A — the arrow indicates the high signal area in the region of the quadrigeminal plate, specific for Wernicke encephalopathy; B — symmetric areas of increased signal from the medial parts of the thalamus; *DWI*-images, axial sections: C — the arrow indicates the area of hyperintensive signal from the quadrigeminal plate; D — arrows indicate the area of hyperintensive signal from the medial thalamus, specific for Wernicke encephalopathy

правильное решение при подозрении на данное заболевание. Кроме того, наличие сопутствующей соматической патологии, обусловившей развитие тиаминовой недостаточности и, как следствие, ЭВ, даже при своевременном лечении не гарантирует благоприятного исхода заболевания. Следует помнить о том, что в состав смесей для парентерального питания могут не входить витамины группы В, в частности, тиамин. В связи с этим у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства на ЖКТ и находящихся длительное время на парентеральном питании, с целью профилактики развития ЭВ необходимо рассмотреть добавление к терапии витаминов группы В с учетом суточной потребности в них.

ВЫВОДЫ

1. В условиях многопрофильного хирургического стационара у пациентов с факторами риска энцефалопатии Вернике при возникновении острой общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики и исключении острого нарушения мозгового кровообращения необходимо экстренное выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга в режимах *DWI* и *FLAIR* для подтверждения данного диагноза.

2. В случае невозможности проведения магнитно-резонансной томографии превентивное назначение высоких доз тиамина считается оправданным. Основными клиническими признаками, которые позволяют заподозрить энцефалопатию Вернике, являются офтальмопарез с нистагмом, атаксия и нарушение сознания.

ЛИТЕРАТУРА

- Александровский В.Н., Остапенко Ю.Н., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М., Карева М.В. Острое отравление этиловым алкоголем (алкогольная кома). *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018;7(4):357–365. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>
- Крылов В.В., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Солодов А.А. *Нейро-реаниматология: практическое руководство*. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy: [updated 2018 Nov 14]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL2019. PMID: 29261914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/> [Accessed May 19, 2020].
- Thorarinsson BL, Olafsson E, Kjartansson O, Blöndal H. Wernicke's encephalopathy in chronic alcoholics. *Laeknabladid*. 2011;97(1):21–29. PMID: 21217196 <https://doi.org/10.17992/lbl.2011.01.338>
- Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*. 2012;53(6):507–516. PMID: 23157990 <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>
- Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):171–176. PMID: 18945789 <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1280>
- Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2000;35(1):2–7. PMID: 11304071 https://doi.org/10.1093/alcalc/35.supplement_1.2
- Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42(4):488–494. PMID: 22104258 <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.076>
- Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2875–2890. PMID: 29225466 <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
- Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publ; 1976; 28(Pt. II): 243–270.
- Kim WJ, Kim MM. Wernicke's Encephalopathy Presenting with Bilateral Complete Horizontal and Downward Gaze Palsy in a Malnourished Patient. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(4):372–374. PMID: 28682019 <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0014>
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):341–345. PMID: 3701343 <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
- Lapergue B, Klein I, Olivot JM, Amarenco P. Diffusion weighted imaging of cerebellar lesions in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroradiol*. 2006;33(2):126–128. PMID: 16733427 [https://doi.org/10.1016/s0150-9861\(06\)77243-1](https://doi.org/10.1016/s0150-9861(06)77243-1)
- Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, Hallam DK, Cramer SC. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. *Neurology*. 2002;58(4):655–657. PMID: 11865152 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.655>
- Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadà TC, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1328–1331. PMID: 17698536 <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0544>
- Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, Setälä K, Kallela M. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful. *Neuroradiology*. 2003;2(2):141–145. PMID: 12861431 <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1043-8>
- Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *J Intern Med*. 2014;44(9):911–915. PMID: 25201422 <https://doi.org/10.1111/imj.12522>
- Loh Y, Watson WD, Verma A, Krapiva P. Restricted diffusion of the splenium in acute Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging*. 2005;15(4):373–375. PMID: 16254404 <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2005.tb00339.x>
- Kim JE, Kim TH, Yu IK, Lee BR, Lee SJ, Oh GS. Diffusion-weighted MRI in recurrent Wernicke's encephalopathy: a remarkable cerebellar lesion. *J Clin Neurol*. 2006;2(2):141–145. PMID: 20396499 <https://doi.org/10.3988/jcn.2006.2.2.141>
- Yucebilgin S, Cirpan T, Sanhal CY, Ozan E, Acar T, Ozsener S. Wernicke's encephalopathy: a case report and MRI findings. *JBR-BTR*. 2011;94(1):24–25. PMID: 21466059 <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.480>
- Moritani T, Smoker WR, Sato Y, Numaguchi Y, Westesson PA. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(2):216–228. PMID: 15709116 <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78785-3>

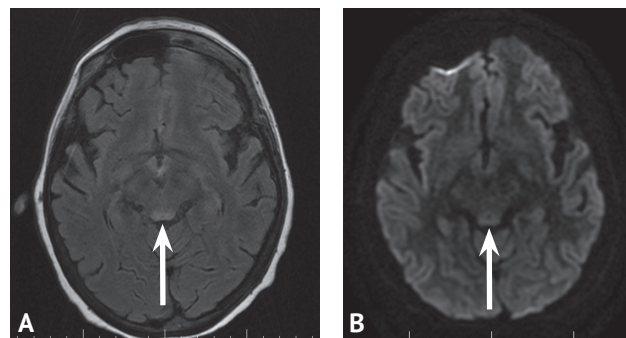


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки М. А — T2 FLAIR изображения, аксиальный срез, стрелкой показана зона высокого сигнала в области четверохолмной пластинки; В — DWI изображения, аксиальные срезы, стрелкой отмечена зона слабо гиперинтенсивного сигнала от пластинки четверохолмия, специфичная для энцефалопатии Вернике
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of patient M. A — T2 FLAIR-images, axial section, the arrow indicates the high signal area in the region of the quadrigeminal plate; B — DWI-images, axial sections, the arrow indicates the area of weakly hyperintense signal from the quadrigeminal plate, specific for Wernicke encephalopathy

22. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. Wernicke's Encephalopathy: Role of Thiamine. *Practical Gastroenterol.* 2009;33(6):21–30.
23. Degnan AJ, Levy LM. Neuroimaging of rapidly progressive dementias, part 2: prion, inflammatory, neoplastic, and other etiologies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(3):424–431. PMID: 23413251 <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3455>

REFERENCES

1. Alexandrovsky VN, Ostapenko YN, Goldfarb YS, Potshkveriya MM, Kareva MV. Acute Poisoning with Ethyl Alcohol (Alcoholic Coma). *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2018;7(4):357–365. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365>
2. Krylov VV, Petrikov SS, Ramazanov GR, Solodov AA. *Neyroreanimatologiya.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (In Russ.)
3. Vasan S, Kumar A. Wernicke Encephalopathy: [updated 2018 Nov 14]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL2019. PMID: 29261914 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470344/> [Accessed May 19, 2020].
4. Thorarinnsson BL, Olafsson E, Kjartansson O, Blöndal H. Wernicke's encephalopathy in chronic alcoholics. *Laeknabladid.* 2011;97(1):21–29. PMID: 21217196 <https://doi.org/10.17992/lbl.2011.01.338>
5. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics.* 2012;53(6):507–516. PMID: 23157990 <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.04.008>
6. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(1):171–176. PMID: 18945789 <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1280>
7. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke–Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl.* 2000;35(1):2–7. PMID: 11304071 https://doi.org/10.1093/alcac/35.supplement_1.2
8. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med.* 2012;42(4):488–494. PMID:22104258 <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.076>
9. Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2875–2890. PMID: 29225466 <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
10. Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: North-Holland Publ; 1976; 28(Pt. II): 243–270.
11. Kim WJ, Kim MM. Wernicke's Encephalopathy Presenting with Bilateral Complete Horizontal and Downward Gaze Palsy in a Malnourished Patient. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(4):372–374. PMID: 28682019 <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0014>
12. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(4):341–345. PMID: 3701343 <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.341>
13. Lapergue B, Klein I, Olivot JM, Amarenco P. Diffusion weighted imaging of cerebellar lesions in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroradiol.* 2006;33(2):126–128. PMID: 16733427 [https://doi.org/10.1016/s0150-9861\(06\)77243-1](https://doi.org/10.1016/s0150-9861(06)77243-1)
14. Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, Hallam DK, Cramer SC. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy. *Neurology.* 2002;58(4):655–657. PMID: 11865152 <https://doi.org/10.1212/wnl.58.4.655>
15. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadàs TC, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;28(7):1328–1331. PMID: 17698536. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0544>
16. Halavaara J, Brander A, Lyytinen J, Setälä K, Kallela M. Wernicke's encephalopathy: is diffusion-weighted MRI useful. *Neuroradiology.* 2003;2(2):141–145. PMID: 12861431 <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1043-8>
17. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *J Intern Med.* 2014;44(9):911–915. PMID: 25201422 <https://doi.org/10.1111/imj.12522>
18. Loh Y, Watson WD, Verma A, Krapiva P. Restricted diffusion of the splenium in acute Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging.* 2005;15(4):373–375. PMID: 16254404 <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2005.tb00339.x>
19. Kim JE, Kim TH, Yu IK, Lee BR, Lee SJ, Oh GS. Diffusion-weighted MRI in recurrent Wernicke's encephalopathy: a remarkable cerebellar lesion. *J Clin Neurol.* 2006;2(2):141–145. PMID: 20396499 <https://doi.org/10.3988/jcn.2006.2.2.141>
20. Yucebilgin S, Cirpan T, Sanhal CY, Ozan E, Acar T, Ozsener S. Wernicke's encephalopathy: a case report and MRI findings. *JBR-BTR.* 2011;94(1):24–25. PMID: 21466059 <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.480>
21. Moritani T, Smoker WR, Sato Y, Numaguchi Y, Westesson PA. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(2):216–228. PMID: 15709116 <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78785-3>
22. Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. Wernicke's Encephalopathy: Role of Thiamine. *Practical Gastroenterol.* 2009;33(6):21–30.
23. Degnan AJ, Levy LM. Neuroimaging of rapidly progressive dementias, part 2: prion, inflammatory, neoplastic, and other etiologies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(3): 424–431. PMID: 23413251 <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3455>
24. Bae SJ, Lee HK, Lee JH, Choi ChG, Suh DCh. Wernicke's Encephalopathy: Atypical Manifestation at MR Imaging. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1480–1482. PMID: 11559494
25. Semple D, Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
26. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with postmortem examinations. *Contemp Neurol Ser.* 1971;7:1–206. PMID: 5162155

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рамазанов Ганипа Рамазанович

кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, ramazanovgr@sklif.mos.ru;

15%: анализ клинических данных, подготовка иллюстративного материала, подготовка рукописи, редактирование рукописи, утверждение рукописи, ответы на вопросы рецензентов

Ковалева Элла Александровна

кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-8490-1417>, elissent@mail.ru;

15%: анализ клинических данных, подготовка иллюстративного материала, подготовка рукописи, редактирование рукописи, утверждение рукописи, ответы на вопросы рецензентов

Степанов Валентин Николаевич

врач-рентгенолог центра радиохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-0007-8054>, stepanovvn@sklif.mos.ru;

15%: подготовка иллюстративного материала, подготовка рукописи

Коригова Хеди Валерьевна	врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0002-9788-592X , khadi.korigova@mail.ru; 15%: анализ клинических данных, подготовка иллюстративного материала, подготовка рукописи
Шевченко Евгений Владимирович	заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0001-9750-3509 , shevchenkov@sklif.mos.ru; 15%: анализ клинических данных, подготовка рукописи
Забродская Яна Владимировна	заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-2012-9461 , zabrodskeyayv@sklif.mos.ru; 15%: анализ клинических данных, подготовка рукописи
Петриков Сергей Сергеевич	член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 10%: анализ клинических данных, подготовка рукописи, редактирование рукописи, утверждение рукописи

Received on 19.09.2019

Accepted on 06.02.2020

Поступила в редакцию 19.09.2019

Принята к печати 06.02.2020

Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy

G.R. Ramazanov*, E.A. Kovaleva, V.N. Stepanov, H.V. Korigova, E.V. Shevchenko, Y.V. Zabrodsкая, S.S. Petrikov

Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department
3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

* **Contacts:** Ganipa R. Ramazanov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: ramazanovgr@sklif.mos.ru

ABSTRACT This article will discuss the causes of Wernicke encephalopathy, diagnosis, treatment and clinical examples of this disease.

Keywords: Wernicke encephalopathy, alcoholism, thiamine deficiency, liver transplantation

For citation Ramazanov GR, Kovaleva EA, Stepanov VN, Korigova HV, Shevchenko EV, Zabrodsкая YV, et al. Clinical Cases of Wernicke Encephalopathy. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(2):292–297. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-292-297> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Ganipa R. Ramazanov	Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramazanovgr@sklif.mos.ru; 15%: analysis of clinical data, preparation of illustrations, preparation of manuscript, editing of manuscript, approval of manuscript, answers to questions from reviewers
Ella A. Kovaleva	Cand. Med. Sci., Neurologist at the Neurological Department for Patients with Acute Cerebrovascular Event with Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0002-8490-1417 , elissent@mail.ru; 15%: analysis of clinical data, preparation of illustration material, preparation of manuscript, editing of manuscript, approval of manuscript, answers to questions from reviewers
Valentin N. Stepanov	Radiologist, Center for Radiosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0003-0007-8054 , stepanovvn@sklif.mos.ru; 15%: preparation of illustrations, preparation of manuscript
Khedi V. Korigova	Neurologist, Neurological Department for Patients with Acute Cerebrovascular Event with Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0002-9788-592X , khadi.korigova@mail.ru; 15%: analysis of clinical data, preparation of illustrations, preparation of manuscript
Evgeny V. Shevchenko	Head of the Neurological Department for Patients with Acute Cerebrovascular Event with Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0001-9750-3509 , shevchenkov@sklif.mos.ru; 15%: clinical data analysis, manuscript preparation
Yana V. Zabrodsкая	Head of the Intensive Care Unit for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0003-2012-9461 , zabrodskeyayv@sklif.mos.ru; 15%: Clinical Data Analysis, Manuscript Preparation
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru; 10%: analysis of clinical data, preparation, editing and approval of the manuscript

