



# ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

В. В. ЛИХВАНЦЕВ

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

В обзоре представлены основные направления в анестезиологии, которые, по мнению автора, претерпели наибольшие изменения в последнее десятилетие. Обсуждаются проблемы выбора тактики и качественный состав периоперационной инфузионной терапии. Дается оценка современного этапа изучения феномена анестетического прекодиционирования и проблемы лечения острой сердечной недостаточности. И, наконец, анализируются вызовы и достижения доказательной медицины применительно к анестезиологии.

*Ключевые слова:* анестезиология, периоперационный период, декстраны, альбумин, сердечная недостаточность, левосимendan, анестетическое прекодиционирование

**Для цитирования:** Лихванцев В. В. Основные тенденции развития анестезиологии за последние 10 лет // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 25-33. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-25-33

## MAIN TENDENCIES IN ANESTHESIOLOGY DEVELOPMENT FOR THE LAST 10 YEARS

V. V. LIKHVANTSEV

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article describes the main tendencies in anesthesiology, which have undergone the greatest changes in the last decade, according to the author. The article speculates on the choice of tactics and the qualitative components of peri-operative infusion therapy. The author gives an assessment of the current stage of studying the phenomenon of anesthetic preconditioning and acute heart failure management. And, finally, the challenges and achievements of the evidence-based medicine in anesthesiology are analyzed.

*Key words:* anesthesiology, peri-operative period, dextrans, albumin, cardiac failure, levosimendan, anesthetic preconditioning

**For citations:** Likhvantsev V.V. Main tendencies in anesthesiology development for the last 10 years. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 25-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-25-33

Наверное, стоит признать, что последнее десятилетие не было отмечено знаковыми событиями в анестезиологии, если рассматривать последнюю как науку, изучающую проблему боли и обезболивания [24, 25]. Попутно замечу, что можно не соглашаться с таким определением нашей специальности (и, наверное, это будет правильно), но основное направление, пожалуй, обозначено верно. Действительно, новые анестетики, анальгетики, мышечные релаксанты и гипнотики последние годы не появлялись, равно как и не был достигнут прогресс в области физиологии и фармакологии процессов, происходящих в организме человека во время анестезии и операции [7].

Если взглянуть на нашу специальность шире и согласиться, что анестезиолог – это специалист, осуществляющий комплекс мероприятий по контролю за системами жизнеобеспечения человека во время операции [3], то ситуация выглядит не столь грустной – определенные достижения видны. Но здесь нас подстерегает другая опасность – высокая вероятность субъективного подхода к оценке выбора наиболее значимых тем, и, если кто-то упрекнет меня в этом, я спорить не стану.

**Периоперационная инфузионная терапия.** Первая тема, которая, как представляется, должна быть обсуждена в рамках настоящего обзора, касается существенных изменений наших представлений о периоперационной инфузионной терапии.

Условно «плазмозамещающие растворы» – едва ли не самые популярные медицинские препараты, вводимые внутривенно. Еще совсем недавно анестезиологи считали за правило проводить «фоновую» инфузионную терапию всем пациентам отделений анестезиологии и реанимации, так как практически не видели вреда от использования препаратов данной группы [41]. Действительно, гиповолемия и гипоперфузия тканей являются частыми осложнениями операции и многих критических состояний, а внутривенная инфузия увеличивает интраваскулярный объем, приводит к увеличению сердечного выброса и, соответственно, улучшает органную перфузию и доставку кислорода тканям [40, 47]. Ошибка заключалась в недооценке опасности «избыточной» инфузии [53]. Благодаря исследованиям последних 5–7 лет мы понимаем, что для пациента одинаково опасны и гипо-, и гиперволемиа. Оба состояния приводят к развитию целого ряда неблагоприятных событий, включая острое почечное повреждение (ОПП), острый респираторный дистресс-синдром и гипостатическую пневмонию; увеличивают время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии (ПИТ) и в клинике в целом, стоимость лечения и в конечном итоге летальность [49, 51]. В этой связи последние guidelines рекомендуют ограничить объемную реанимацию восстановлением органной перфузии и коррекцией физиологического дисбаланса – нормализацией

суррогатных показателей органной перфузии: артериального давления, насыщения кислородом гемоглобина смешанной венозной (или полученной из катетера, установленного в верхней полой вене) крови, уровня лактата крови и сердечного выброса, электролитного состава плазмы, рН и показателей эффективности функции почек [13, 47]. Внутривенная инфузия является фактором, вызывающим повреждение гликокаликса и, наряду с операцией, анестезией и экстракорпоральным контуром, рассценивается как основная причина возникновения транскапиллярной утечки жидкости – основного пути образования массивных отеков как первопричины органной дисфункции при критических состояниях. Предупредить или ослабить утечку может лишь поддержание низкого центрального венозного давления (ЦВД) (ограничение инфузий) и низкого трансторакального давления («протективная искусственная вентиляция легких») [56].

Следующая ошибка ранних представлений об эффективности и безопасности инфузионной терапии заключалась в недооценке роли качественного состава используемых препаратов: переоценке роли коллоидных растворов и недооценке различий в достаточно широком ассортименте кристаллоидных растворов.

Сегодня существует понимание, что коллоиды не так эффективны, как плазмозаменители: соотношение внутрисосудистого объема к объему вводимого раствора гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК), например, не превышает 1 : 1,2, а то и 1 : 2 [10, 20, 22, 40, 45]. Более того, многие исследования, описавшие существенное снижение потребности в инфузиях при использовании коллоидов, критикуются в настоящее время за предвзятость (BIAS). Считается, что объем инфузионной терапии в исследуемой группе был преднамеренно ограничен клиницистами [20, 45]. Таким образом, преимущества коллоидных растворов перед кристаллоидными если и существуют, то значение их явно не так велико, как представлялось ранее.

### **Гидроксиэтилкрахмалы**

Наибольшие сомнения вызывают сегодня ГЭК. Они же, точнее целесообразность их использования, являются предметом ожесточенной дискуссии в России с 2013 г. Именно тогда Европейское медицинское агентство (PRAC) сочло целесообразным запретить использование ГЭК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, на территории Европейского союза и США ввиду отсутствия доказанных преимуществ и сомнений в безопасности препаратов данной группы [55]. МЗ РФ согласился с мнением вышеупомянутых организаций и оставил единственное показание для применения ГЭК на территории России «острая массивная кровопотеря в сроки до 24 ч от момента возникновения, при условии отсутствия риска развития почечной недостаточности». В 2017 г. МЗ РФ свое решение подтвердил [2].

В 2018 г. Европейское медицинское агентство сочло принятые меры недостаточными и рекомен-

довало полностью воздержаться от выдачи лицензий на торговлю препаратами ГЭК (за исключением проведения рандомизированных клинических исследований – РКИ) «из-за риска возникновения почечной недостаточности и увеличения летальности у некоторых категорий пациентов» (“because of the risk of kidney injury and death in certain patient populations”) [26].

С момента первого ограничения на использование ГЭК прошло около 6 лет, позиция европейских анестезиологов если и меняется, то только в пользу ужесточения. МЗ РФ в 2017 г. подтвердил приверженность той же позиции. Попытка построить защиту ГЭК на поиске малозначимых недостатков в дизайне РКИ (которые действительно имеют место. Не могут не иметь, так как планировались *людьми под конкретные цели и в определенных условиях*), доказывающих отсутствие весомых преимуществ и одновременно небезопасность крахмалов, выглядит все менее убедительной. По-видимому, если когда-нибудь в будущем анестезиология и повернется лицом к коллоидам, то это случится не ранее, чем появится качественно новая модель транскапиллярного обмена жидкости, да и растворы эти вряд ли будут созданы на основе крахмалов.

### **Желатины**

Желатины – синтетические коллоиды с молекулярной массой ~ 35 КДа и коротким периодом полувыведения (около 2–3 ч). Несмотря на то что препарат присутствует на рынке достаточно давно, нет результатов серьезных РКИ об эффективности и безопасности данного класса соединений. Обсервационные исследования и метаанализы, сравнивающие желатин с кристаллоидами, как правило, не находят различий по летальности, частоте развития осложнений со стороны почек и частоте возникновения массивных кровотечений.

Мнения исследователей противоречивы. Так, С. Martin et al. [34] не видят причин, почему стоило бы отказаться от использования желатинов в составе периоперационной инфузионной терапии, тогда как А. Messina et al. [37] считают, что использование обсуждаемого препарата несет все те же риски, что и ГЭК. Остается надеяться, что проводимое в настоящее время крупное международное исследование GENIUS (NCT02715466) позволит найти ответы, по крайней мере, на некоторые вопросы.

### **Декстраны**

Ни европейские [26], ни последние российские рекомендации не содержат запрет на использование декстранов. Однако крайне беспокоит то обстоятельство, что с конца 90-х годов прошлого века декстранам не только было посвящено считанное количество работ, но и их редко включали в группу сравнения. Учитывая отсутствие РКИ за последние 20 лет, трудно высказать хоть сколько-нибудь обоснованное мнение по данной проблеме.

### **Альбумин**

Альбумин – единственный на сегодняшний день натуральный коллоид, используемый для проведе-

ния инфузионной терапии. Кохрановский метаанализ 2013 г. не обнаружил у альбумина отрицательных побочных эффектов [44]. Проблема, однако, состоит в том, что и положительных эффектов в сравнении со стандартной инфузионной терапией кристаллоидами у альбумина не обнаружено [20, 28, 43, 57]. Таким образом, преимущества альбумина на сегодняшний день неочевидны, а высокая стоимость вряд ли позволит рутинно использовать этот препарат в составе периоперационной инфузионной терапии.

### **Кристаллоиды**

В отличие от коллоидных растворов, кристаллоиды расцениваются как препараты первой линии при проведении периоперационной инфузионной терапии. Более того, использование коллоидов допускается только в том случае, если не удается стабилизировать состояние пациента внутривенной инфузией на основе кристаллоидных растворов [35]. Принято выделять «сбалансированные растворы кристаллоидов», под которыми понимают солевые растворы, содержащие ионы Na, K, Mg в концентрациях, соответствующих их содержанию в плазме крови, с добавлением анионов, отличных от хлорида. Из последних (анионов) наименее пригодными считаются растворы, содержащие лактат. Однако причина подобного отношения – не сомнения в безопасности или низкой эффективности подобных растворов, а стремление сохранить возможность определять уровень лактата для контроля органной перфузии [35].

Предлагается использовать сбалансированные растворы кристаллоидов и отказаться от несбалансированных, в первую очередь от т. н. физиологического раствора. Причина – высокое содержание хлоридов, которые вызывают гиперхлоремический ацидоз, представляющий крайне опасное состояние в плане развития почечной недостаточности [46, 58, 59].

Следующей, не менее интересной проблемой представляется лечение **периоперационной сердечной недостаточности**. И здесь трудно переоценить результаты последних исследований применения **левосимендана (ЛС) в кардиохирургии**.

ЛС вряд ли можно назвать совершенно новым препаратом, первые попытки использовать его у кардиохирургических больных относятся к концу 1990-х гг. [27]. Однако особенно интенсивно исследование ЛС в кардиохирургии проводилось в 2010-х гг.

Появление в 2015 г. Европейского консенсуса экспертов по ЛС стало этапным событием в изучении эффективности и безопасности использования препарата в пре- и периоперационном периоде [52]. Авторы данного труда констатировали наличие у ЛС тройного механизма действия, включая кардиопротекцию [17], прекодиционирование [32] и антиишемические эффекты [33]. Также в эксперименте было показано, что ЛС вызывает положительный инотропный эффект без увеличения потребления

кислорода миокардом [18]. Подводя итог раннему периоду исследования ЛС в клинике, консенсус предположил, что «применение левосимендана при декомпенсированной сердечной недостаточности может быть хорошим решением этой тяжелой проблемы в кардиохирургии» [52].

К сожалению, последующие события заставили усомниться в столь радужных оценках. В 2017 г. практически одновременно публикуются результаты трех РКИ, посвященных исследованию эффективности ЛС у кардиохирургических пациентов при лечении синдрома низкого сердечного выброса (LCOS).

Так, в исследовании LEVO-CTS рекрутировано 882 пациента с низкой (35% и менее) фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ). В случайном порядке пациенты попадали в группу плацебо или получали инфузию ЛС перед операцией для профилактики LCOS [36]. В исследовании СНЕЕТАН 506 пациентов с установленным интра- или послеоперационным LCOS и получавших высокие дозы инотропных препаратов или (и) внутриаортальную баллонную контрпульсацию были рандомизированы на 2 группы: получавшие инфузию ЛС или плацебо [31]. И, наконец, в исследовании LICORN 336 пациентов с аортокоронарным шунтированием (АКШ) и ФИЛЖ  $\leq 40\%$  получали инфузию ЛС или плацебо с началом индукции анестезии [12].

С сожалением приходится констатировать, что ни в одном из исследований не продемонстрировано влияния ЛС на периоперационную и 30-дневную летальность или комбинированный исход (заявленные первичные конечные точки). С другой стороны, не обнаружено и отрицательных побочных эффектов препарата, что позволило считать ЛС, по крайней мере, безопасным медикаментом.

Положительными результатами в исследовании LEVO-CTS стали меньшее количество событий LCOS в основной группе (78 против 108;  $p = 0,007$ ), меньшая потребность в инотропной поддержке (235 против 264;  $p = 0,02$ ) и более высокий сердечный выброс ( $2,9 \pm 0,6$  против  $2,7 \pm 0,7$  л/(мин · м<sup>2</sup>);  $p < 0,001$ ). В исследовании LICORN отмечена возможность более раннего прекращения инотропной поддержки в группе с ЛС:  $3,2 \pm 3,6$  против  $4,1 \pm 4,3$  дня ( $p = 0,021$ ). Однако в отсутствие влияния на летальность значение этих находок не позволяет рекомендовать широкое использование ЛС в кардиохирургии.

Post hoc-анализ LEVO-CTS обнаружил снижение летальности в группе ЛС в подгруппе больных с изолированным АКШ: 6/284 (2,1%) против 22/279 (7,9%), ОШ 0,259, 95%-ный ДИ 0,105–0,640 ( $p = 0,0016$ ). А вот это уже серьезно. И хотя анализ в подгруппах уступает по своему значению результатам основного исследования, в целом эти данные могут послужить основанием для проведения нового исследования у больных с ишемической формой сердечной недостаточности.

Некоторый оптимизм придают и результаты post hoc-анализа СНЕЕТАН [60]. Субгруппово-

му анализу подвергнуто 90 пациентов с исходно сниженной клубочковой фильтрацией (менее  $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ ) после операции протезирования митрального клапана. 46 пациентов получили ЛС; 44 – включено в группу плацебо. В послеоперационном периоде ОПП выявлено у 14 (30%) пациентов основной и у 23 (52%) пациентов контрольной группы (абсолютная разница – 21,8%; 95%-ный доверительный интервал 41,7–1,97;  $p = 0,035$ ). Полученный результат позволил сделать заключение, что при митральном протезировании у пациентов с низкой ФИЛЖ ЛС может уменьшить частоту развития острой почечной недостаточности.

Заключая данный раздел обзора, можно сказать, что появление трех (LEVO-CTS; СНЕЕТАН и LICORN) независимых РКИ, посвященных изучению эффективности применения ЛС в кардиохирургии, приостановило процесс неоправданного умножения показаний к периоперационному применению ЛС при лечении синдрома низкого сердечного выброса. Это не означает, однако, что следует отказаться от использования ЛС в анестезиологии и интенсивной терапии. Нельзя исключить, что ЛС найдет свое место в лечении ишемической сердечной недостаточности и в терапии кардиоренального синдрома. Заслуживает внимания и целесообразность использования препарата при подготовке к операции пациентов с LCOS и в некардиальной хирургии [6]. Необходимы новые исследования, которые, хочется верить, подтвердят высказанные предположения, а, возможно, и обозначат новые показания к применению этого, несомненно, интересного препарата.

Видимо, подходит к концу и достаточно длительная эпопея исследования **анестетического прекондиционирования**. Начало работам в данном направлении положило экспериментальное исследование С. Е. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer (1986) [39], в котором показано, что предварительные короткие эпизоды ишемии способствуют ограничению зоны инфаркта миокарда в зоне кровоснабжения окклюзируемой (после предварительной тренировки) коронарной артерии. Феномен получил название «ишемическое прекондиционирование». Когда в 1997 г. подобный же эффект был получен от предварительной экспозиции галогенсодержащих анестетиков, данное явление получило название «анестетическое прекондиционирование» (АП) [11].

Исследование клинической эффективности обнаруженного феномена продолжалось не менее 15–20 лет, и многие отечественные и зарубежные ученые отдали дань этой проблеме [5, 8, 16, 19, 54].

Длительное время существовал примерный паритет: количество работ, подтверждавших клиническую эффективность АП, уравновешивалось не меньшим количеством исследований, в которых преимуществ ингаляционной анестезии не обнаружено [1]. Причем существование самого феномена АП сомнению не подвергалось и не подвергается. Обсуждается лишь возможность воспроизведения

результатов эксперимента в клинике [5]. К середине 2010-х гг. возникла интересная ситуация: в клинических рекомендациях ESA/ESC утверждалось, что «преимущества ингаляционной анестезии не доказаны, поэтому и тотальная внутривенная анестезия, и ингаляционная индукция, и поддержание анестезии в равной степени могут быть использованы для анестезиологического обеспечения в некардиальной хирургии» [29]. Одновременно в других рекомендациях утверждалось, что «использование ингаляционной анестезии позволяет снизить летальность, по крайней мере, при операциях АКШ [30].

Причина подобных отличий, скорее всего, не связана с BIAS (предвзятостью), а определяется готовностью анестезиологов соблюдать некоторые дополнительные условия. АП – процесс весьма чувствительный к ингибирующему эффекту пропофола, бета-блокаторов, некоторых антидиабетических препаратов и т. д. [4, 14]. Кроме того, выраженность эффекта прямо пропорциональна дозе анестетика [4] и может существенно возрастать, если анестезиолог готов работать в диапазоне 2 МАК. Таким образом, ожидать клинической эффективности АП можно только в том случае, если анестезиолог готов отказаться от периоперационного использования ряда весьма эффективных и *удобных* препаратов и использовать концентрации анестетика, весьма близкие к порогу безопасности. Оценка соотношения риск/польза приводит к неутешительному выводу: АП не стало тем инструментом, который позволил бы нам существенно повысить периоперационную безопасность пациента [15].

Означает ли это, что мы должны отказаться от ингаляционной анестезии? Вовсе нет. Профиль безопасности, надежность и удобство в работе гарантируют сево- и десфлурану долгую и «счастливую» жизнь, тем более что «на подходе» не видно конкурентов современным средствам для анестезии. Кроме того, предстоит проверить последние данные о защитном действии галогенсодержащих анестетиков при эндотелиальной дисфункции и SIRS в целом. В случае если экспериментальные данные найдут подтверждение в клинике, это откроет широкие перспективы для использования в том числе и ингаляционной седации в ПИТ. Но это уже совсем другая история.

Последнее (по порядку изложения, но никак не по значению), о чем мне хотелось бы написать в рамках этого обзора – это **современное состояние доказательной медицины**.

Прошло всего около 20 лет с той поры, как группа по «медицине, основанной на доказательствах» предложила новую концепцию для практического применения и преподавания. Суть предложенной концепции состоит в том, что принятие конкретных решений в отношении лечения больного должно базироваться на четких доказательствах эффективности и безопасности существующих методов, полученных в ходе клинических исследований. Важное преимущество доказательной медицины состоит в

том, что этот принцип позволяет найти оптимальные методы для лечения большинства пациентов. Серьезное ограничение заключается в том, что это лечение может оказаться неоптимальным или даже вредным для данного конкретного больного. Это широко известный парадокс доказательной медицины служит источником непрекращающейся критики метода. Беда в том, что «критики» не в состоянии предложить что-либо взамен. Возможно, в перспективе персонализированная медицина придет на смену медицине доказательной, но это вряд ли произойдет завтра, так как пока наука только нащупывает подходы к истинно персонализированной терапии. Тезис «каждому больному свой наркоз» (в широком смысле – «каждому больному свое лечение»), в принципе правильный, не должен оправдывать волюнтаризм слабо образованного специалиста. Эра принятия решений на основе интуиции или исключительно собственного опыта, к счастью, канула в лету.

Логичным следствием концепции доказательной медицины стало создание теперь уже многочисленных клинических рекомендаций (guidelines), основанных на критическом анализе существующих исследований в данной области. Институт Медицины США (The American Institute of Medicines) назвал пять основных задач клинических рекомендаций [21]:

- 1) помощь практикующим специалистам и пациентам (NB!) в процессе принятия решений;
- 2) помощь в процессе обучения;
- 3) оценка и обеспечение качества медицинской помощи;
- 4) распределение ресурсов здравоохранения;
- 5) снижение риска юридической ответственности за халатность или ненадлежащее оказание помощи.

Однако некоторое время спустя процесс создания новых клинических рекомендаций достиг неконтролируемых размеров. Например, the Guidelines International Network ([www.g-i-n.net/about-g-i-n](http://www.g-i-n.net/about-g-i-n)), которая была создана в 2012 г., в настоящее время содержит более 6 400 guidelines по различным разделам медицины. The US National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) и US Trip Medical Database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)) насчитывают около 1 500 и 3 000 медицинских guidelines соответственно. Помимо этих основных игроков и ведущих научных организаций, появляется все больше самостоятельных научных групп, предлагающих собственные guidelines, нередко содержащие конфликтные рекомендации. Это может внести и вносит сумятицу в умы практикующих анестезиологов и порождает сомнения в эффективности и полезности клинических рекомендаций как таковых [48, 50].

Для решения возникшей проблемы Европейское общество анестезиологов предложило ряд основополагающих принципов, которые необходимо соблюдать в процессе создания новых guidelines [9]. Неплохо было бы, чтобы им следовали и создатели отечественных клинических рекомендаций. Итак:

1) полная прозрачность принятия решений и финансирования;

2) обязательное декларирование конфликта интересов. Большинство членов экспертного сообщества и обязательно председатели и заместители председателей комитетов не должны иметь «конфликта интересов»;

3) помимо признанных экспертов в обсуждаемой области, в состав рабочей группы необходимо включать специалистов в области доказательной медицины (для проверки правильности методического подхода к оценке доказательств); статистиков, практикующих врачей и приглашать (при наличии) представителей конфликтующих сторон и заинтересованного населения;

4) необходимо проводить систематический синтез имеющихся доказательств в соответствии с имеющимися стандартами, такими как Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [38] и рекомендациями Cochrane Collaboration [23]; при создании рекомендаций использовать систему оценок и методологию GRADE ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org));

5) использовать легкие для чтения блок-схемы и другие средства, которые могут способствовать распространению информации;

6) публиковать (и заказывать, стимулировать появление) внешние отзывы на рекомендации и

7) регулярно проводить обновление рекомендаций с использованием новых данных.

Хотелось бы обсудить еще некоторые проблемы, которые беспокоят международное сообщество и, как представляется, не должны обойти стороной и наше отечество. И здесь прежде всего следует указать на большое количество методически не выверенных, недостаточно просчитанных (недостаточно «мощных» для доказательства исследуемой гипотезы), содержащих BIAS работ, которые «замусоривают» специальные журналы. Сама постановка задач в некоторых работах содержит BIAS. Так, автор, поставивший своей целью «доказать эффективность какой-то методики», самой формулировкой цели подтверждает наличие предвзятого подхода, так как следует не «доказывать», а «изучать эффективность...». Кочующая из диссертации в диссертацию *цель* «улучшить результаты лечения...» не предполагает возможности получения отрицательного результата. Возникает закономерный вопрос: «Зачем же исследовать то, что уже известно?» Авторы «обречены» на получение положительного результата, а следовательно, здесь нет никакой науки.

Как правило, и главные редакторы, и многоопытная редколлегия прекрасно понимают научную и практическую «ценность» такого рода статей, но продолжают публиковать их из опасений остаться с «пустым портфелем» либо обидеть «неопытных» коллег, или, обратная ситуация, – опытных коллег, прикрывающих своим «громким» именем беспомощное исследование. Я сам прекрасно понимаю эти резоны и не вижу простого и быстрого выхода

из сложившейся ситуации. Наверное, ключевую роль здесь могла бы сыграть ФАР или иная (иные) общественная организация методами обучения и пропаганды современной научной методологии исследований.

Теперь о методически грамотных исследованиях. Последнее время мы, возможно, излишне увлеклись методами статистического анализа, применяем все более изощренные математические методы и абсолютизируем значение статистической значимости ( $p$ ) [9]. Не исключено, что истинным критерием значимости полученных результатов могла бы стать (и должна была бы быть) их воспроизводимость. К сожалению, не более половины научных результатов, полученных даже в рамках академических исследований, может быть воспроизведена при переходе к производству [42]. Отсюда отчасти происходит запуск в производство медицинских препаратов сомнительной эффективности и безопасности.

И, наконец, несколько слов о т. н. заказных обзорах, тенденциозно представляющих достижения современной медицины в угоду продукции какой-либо фармацевтической компании. Это реальная беда современной анестезиологии. Тенденциозные оригинальные статьи позволяют делать на их основе и тенденциозные обзоры. Если автор обзорной статьи, сравнивая конкурирующие мнения, «забывает» указать, что за одной стороной – мультицентровое РКИ, а за другой – недобросовестное «пилотное» исследование, то у читателя может возникнуть впечатление, что и в самом деле обсуждаемая проблема недостаточно изучена, или сравниваемые лекарственные препараты эквивалентны, или, более того, имеется преимущество у

того препарата, за «спиной» которого нет ничего, кроме сомнительных публикаций. Выстраивается крайне неустойчивая пирамида: в основе ее недобросовестные (или добросовестные, но содержащие BIAS) исследования, в центре – тенденциозный или неквалифицированный аналитический обзор, а на вершине (увы и ах!) клиническая рекомендация, дающая «дорогу в жизнь» сомнительному препарату или методике [9].

И совсем уже последнее. Один автор, будь он хоть семи пядей во лбу, не в состоянии опубликовать 3 и более качественные статьи в год. Ограниченные научные коллективы могут заканчивать 2–3 исследования в год только в том случае, если они (исследования) нерепрезентативны. Результаты таких исследований солидные журналы не публикуют.

Серьезное клиническое исследование (будь оно одно- или мультицентровое) продолжается не год и не два. Оно предполагает серьезное финансирование и хорошую материально-техническую базу (специальная аппаратура, хорошие медикаменты). Требовать результаты ежемесячно, ежеквартально, ежегодно – значит толкать людей на выполнение никому не нужных, методически неграмотных работ. Может быть поэтому принято оценивать научную состоятельность сотрудника не по абсолютному количеству статей, а по рейтингам журналов, в которых они публикуются, и по количеству статей, в которых цитируются его результаты. В итоге публикация в журнале с низким рейтингом не повышает, а снижает позицию, которую занимает исследователь в научном сообществе. Я только «за» серьезные клинические исследования, но они не появляются «по требованию начальства» и «из ниоткуда».

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The author state that he has no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лихванцев В. В. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии. – М.: МИА, 2013. – 320 с.
2. Лихванцев В. В. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 66–74.
3. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Борисов К. Ю. и др. Общие анестетики: определение и механизм действия // Медицинский алфавит: неотложная медицина – 2013. – № 3. – С. 18–24.
4. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шмельёва Е. А. и др. Анестетическое пре кондиционирование: почему данные, полученные в эксперименте, не всегда подтверждаются в клинике? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 9–14.
5. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А. и др. Ишемическое и фармакологическое пре кондиционирование // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 61–66.
6. Лихванцев В. В., Ломиворотов В. В., Марченко Д. Н. и др. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 11, № 3 – С. 61–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3>.
7. Лихванцев В. В. Анестезия, анальгезия, ноцицепция – как совместить теорию и практику? Комментарий к статье А. Е. Карелова, К. М. Лебе-

## REFERENCES

1. Likhvantsev V.V. *Ingalyatsionnaya induktsiya i podderzhanie anestezi*. [Inhalation induction and anesthesia support]. Moscow, MIA Publ., 2013, 320 p.
2. Likhvantsev V.V. Infusion therapy in the peri-operative period. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 66-74. (In Russ.)
3. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu. et al. General anesthetics: definitions and mechanism of action. *Meditsinskiy Alfavit: Neotlozhnaya Meditsina*, 2013, no. 3, pp. 18-24. (In Russ.)
4. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmelyova E.A. et al. Anesthetic pre-conditioning: why the data received in the experiment are not always confirmed in the clinic. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 9-14. (In Russ.)
5. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A. et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obschaya Reanimatologiya*, 2012, vol. VIII, no. 1, pp. 61-66. (In Russ.)
6. Likhvantsev V.V., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. et al. Pre-operative prevention of cardiac failure in non-cardiac surgery. *Obschaya Reanimatologiya*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. 61-69. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3>.
7. Likhvantsev V.V. Anesthesia, analgesia, nociception – how can one combine theory and practice? Comments on the article by A.E. Karelov, K.M. Lebedinskiy,

- динского, В. И. Буравцова «Анестетик, анальгетик, гипнотик – важны ли термины?» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 11-15.
8. Шевченко Ю. Л., Гороховатский Ю. И., Азизова О. А. и др. Севофлуран в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 58-65.
  9. Afshari A., De Hert S. Pitfalls of clinical practice guidelines in the era of broken science // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35. – P. 903-906.
  10. Brunkhorst F. M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 125-139.
  11. Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits // *Anesthesiology.* – 1997. – Vol. 87. – P. 1182-1190.
  12. Cholley B., Caruba T., Grosjean S. et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318. – P. 548-556.
  13. de Backer D., Donadello K., Taccone F. S. et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy // *Ann. Intens. Care.* – 2011. – Vol. 1. – P. 27.
  14. de Hert S. Cardioprotection by volatile anesthetics: What about noncardiac surgery? // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2011. – Vol. 25. – P. 899-901.
  15. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? // *J. Cardioth. Vascular Anesthesia.* – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 1135-1136.
  16. de Hert S. G., Turani F., Mathur S. et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1584-1593.
  17. du Toit E. F., Genis A., Opie L. H. et al. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea-pig heart // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 154. – P. 41-50.
  18. Eriksson O., Pollesello P., Haikala H. Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 316-321.
  19. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning // *Pharmacol. Rev.* – 2007. – Vol. 59. – P. 418-458.
  20. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2247-2256.
  21. Graham R., Mancher M., Miller Wolman D. et al. Clinical practice guidelines we can trust, Institute of Medicine Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Washington, DC, USA: National Academies Press. 2011.
  22. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 464.
  23. Higgins J. P. T., Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011; [Updated March 2011]. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
  24. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/anaesthesiology>.
  25. <https://www.britannica.com/science/anesthesiology>.
  26. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation [Internet] (Accessed 25 November 2018). Available from: <https://www.ema.europa.eu/news/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-to-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation>.
  27. Jamali I. N., Kersten J. R., Pagel P. S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 85. – P. 23-29.
  28. Jiang L., Jiang S., Zhang M. et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e114666.
  29. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. 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. – Vol. 31, № 10. – P. 517-573.
  - VI. Buravtsov Anesthetic, analgesic, hypnotic – are the terms important? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 11-15. (In Russ.)
  8. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatskiy Yu.I., Azizova O.A. et al. Sevoflurane in cardiac surgery. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 58-65. (In Russ.)
  9. Afshari A., De Hert S. Pitfalls of clinical practice guidelines in the era of broken science. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, pp. 903-906.
  10. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 358, pp. 125-139.
  11. Cason B.A., Gamperl A.K., Slocum R.E. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*, 1997, vol. 87, pp. 1182-1190.
  12. Cholley B., Caruba T., Grosjean S. et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017, vol. 318, pp. 548-556.
  13. de Backer D., Donadello K., Taccone F.S. et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann. Intens. Care*, 2011, vol. 1, pp. 27.
  14. de Hert S. Cardioprotection by volatile anesthetics: What about noncardiac surgery? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2011, vol. 25, pp. 899-901.
  15. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? *J. Cardioth. Vascular Anesthesia*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1135-1136.
  16. de Hert S.G., Turani F., Mathur S. et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.*, 2005, vol. 100, pp. 1584-1593.
  17. du Toit E.F., Genis A., Opie L.H. et al. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea-pig heart. *Br. J. Pharmacol.*, 2014, vol. 154, pp. 41-50.
  18. Eriksson O., Pollesello P., Haikala H. Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2004, vol. 44, pp. 316-321.
  19. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol. Rev.*, 2007, vol. 59, pp. 418-458.
  20. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, pp. 2247-2256.
  21. Graham R., Mancher M., Miller Wolman D. et al. Clinical practice guidelines we can trust, Institute of Medicine Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Washington, DC, USA, *National Academies Press*, 2011.
  22. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, pp. 464.
  23. Higgins J.P.T., Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011; [Updated March 2011]. Available: <http://handbook.cochrane.org>.
  24. <https://en.oxforddictionaries.com/definition/anaesthesiology>.
  25. <https://www.britannica.com/science/anesthesiology>.
  26. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended – CMDh endorses PRAC recommendation [Internet] (Accessed 25 November 2018). Available: <https://www.ema.europa.eu/news/hydroxyethyl-starch-solutions-infusion-to-be-suspended-cmdh-endorses-prac-recommendation>.
  27. Jamali I.N., Kersten J.R., Pagel P.S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 85, pp. 23-29.
  28. Jiang L., Jiang S., Zhang M. et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, pp. e114666.
  29. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. 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, vol. 31, no. 10, pp. 517-573.

30. Landoni G., Augoustides J. G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference // *Acta Anaesth. Scand.* – 2011. – Vol. 55. – P. 259–266.
31. Landoni G., Lomivorotov V. V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2021–2031.
32. Lepran I., Pollesello P., Vajda S. et al. Preconditioning effects of evosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 148–152.
33. Levijoki J., Pollesello P., Kaheinen P. et al. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 419. – P. 243–248.
34. Martin C., Cortegiani A., Gregoretti C. Choice of fluids in critically ill patients // *BMC Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 18. – P. 200.
35. Marx G., Schindler A. W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 1–34.
36. Mehta R. H., Leimberger J. D., van Diepen S. et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2032–2042.
37. Messina A., Greco M., Cecconi M. Fluids in shock. Fluid management during shock from physiology to bedside // *ICU management and practice.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 233–240.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – P. b2535.
39. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1124–1136.
40. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1901–1911.
41. Myburgh J. A., Mythen M. G. Resuscitation Fluids // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1243–1251.
42. Niven D. J., McCormick T. J., Straus S. E. et al. Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review // *BMC Med.* – 2018. – Vol. 16, № 26. – P. 124–132.
43. Patel A., Laffan M. A., Waheed U. et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. g4561.
44. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 3. – CD000567.
45. Perner A., Haase N., Guttormsen A. B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 124–134.
46. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C. et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 90. – P. 1265–1270.
47. Schindler A. W., Marx G. Evidence-based fluid management in the ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 158–165.
48. Shaneyfelt T. M., Centor R. M. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 868–869.
49. Shin C. H., Long D. R., McLean D. et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267. – P. 1084–1092.
50. Sniderman A. D., Furberg C. D. Why guideline-making requires reform // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 429–431.
51. Thacker J. K. M., Mountford W. K., Ernst F. R. et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 263. – P. 502–510.
52. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion // *Int. J. Cardiology.* – 2015. – Vol. 184. – P. 323–336.
53. Von Heymann C., Sander M., Spies C. D. Protocols, physiology, and trials of hydroxyethyl starch // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1265–1267.
54. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection // *Europ. J. Anest.* – 2005. – Vol. 22, № 9. – P. 647–657.
30. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesth. Scand.*, 2011, vol. 55, pp. 259–266.
31. Landoni G., Lomivorotov V.V., Alvaro G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 2021–2031.
32. Lepran I., Pollesello P., Vajda S. et al. Preconditioning effects of evosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006, vol. 48, pp. 148–152.
33. Levijoki J., Pollesello P., Kaheinen P. et al. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 419, pp. 243–248.
34. Martin C., Cortegiani A., Gregoretti C. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiology*, 2018, vol. 18, pp. 200.
35. Marx G., Schindler A.W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 33, pp. 1–34.
36. Mehta R.H., Leimberger J.D., van Diepen S. et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 2032–2042.
37. Messina A., Greco M., Cecconi M. Fluids in shock. Fluid management during shock from physiology to bedside. *ICU Management and Practice*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 233–240.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009, vol. 339, pp. b2535.
39. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, vol. 74, pp. 1124–1136.
40. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 1901–1911.
41. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation Fluids. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, pp. 1243–1251.
42. Niven D.J., McCormick T.J., Straus S.E. et al. Reproducibility of clinical research in critical care: a scoping review. *BMC Med.*, 2018, vol. 16, no. 26, pp. 124–132.
43. Patel A., Laffan M.A., Waheed U. et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*, 2014, vol. 349, pp. g4561.
44. Perel P., Roberts I., Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011, vol. 16, no. 3, CD000567.
45. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 124–134.
46. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C. et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*, 1999, vol. 90, pp. 1265–1270.
47. Schindler A.W., Marx G. Evidence-based fluid management in the ICU. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2016, vol. 29, pp. 158–165.
48. Shaneyfelt T.M., Centor R.M. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 868–869.
49. Shin C.H., Long D.R., McLean D. et al. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes: a hospital registry study. *Ann. Surg.*, 2018, vol. 267, pp. 1084–1092.
50. Sniderman A.D., Furberg C.D. Why guideline-making requires reform. *JAMA*, 2009, vol. 301, pp. 429–431.
51. Thacker J.K.M., Mountford W.K., Ernst F.R. et al. Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations. *Ann. Surg.*, 2016, vol. 263, pp. 502–510.
52. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiology*, 2015, vol. 184, pp. 323–336.
53. Von Heymann C., Sander M., Spies C.D. Protocols, physiology, and trials of hydroxyethyl starch. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 1265–1267.
54. Weber N.C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection. *Europ. J. Anest.*, 2005, vol. 22, no. 9, pp. 647–657.

55. Wiedermann C. J., Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European medicines agency // *J. Pharm. Policy Pract.* – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 64–68.
56. Woodcock T. E., Woodcock T. M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy // *Brit. J. Anaesthesia.* – 2012. – Vol. 108, № 3. – P. 384–394.
57. Xu J.-Y., Chen Q.-H., Xie J.-F. et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 702–712.
58. Yunos N., Bellomo R., Glassford N. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis // *Int. Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 257–264.
59. Yunos N. M., Bellomo R., Hegarty C. et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P. 1566–1572.
60. Zangrillo A., Alvaro G., Belletti A. et al. Effect of Levosimendan on renal outcome in cardiac surgery patients with chronic kidney disease and perioperative cardiovascular dysfunction: a substudy of a multicenter randomized trial // *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia.* – 2018. – Vol. 32. – P. 2152–2159.
55. Wiedermann C.J., Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European medicines agency. *J. Pharm. Policy Pract.*, 2017, vol. 10, no. 12, pp. 64–68.
56. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Brit. J. Anaesthesia*, 2012, vol. 108, no. 3, pp. 384–394.
57. Xu J.Y., Chen Q.H., Xie J.F. et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 702–712.
58. Yunos N., Bellomo R., Glassford N. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Int. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 257–264.
59. Yunos N.M., Bellomo R., Hegarty C. et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 2012, vol. 308, pp. 1566–1572.
60. Zangrillo A., Alvaro G., Belletti A. et al. Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial. *J. Cardioth. Vasc. Anesthesia*, 2018, vol. 32, pp. 2152–2159.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

**Лихванцев Валерий Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
отделения реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ  
им. М. Ф. Владимирского»,  
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии  
Первого Московского государственного медицинского  
университета им. И. М. Сеченова.  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел./факс: 8 (495) 681–52–92, 8 (495) 681–94–58.  
E-mail: lik0704@gmail.com

**FOR CORRESPONDENCE:**

**Valery V. Likhvantsev**

M.D., Professor, Head of Anesthesiology  
and Intensive Care Department,  
Moscow Regional Research and Clinical Institute,  
Professor Anesthesiology and Intensive Care Department  
Sechenov First Moscow State Medical University  
61/2 Shepkina st.,  
Moscow, Russia, 129110.  
Phones: +7 (495) 681–52–92, +7 (495) 681–94–58.  
E-mail: lik0704@gmail.com