

Применение терлипрессина для снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах

И.Г. Арустамян^{1✉}, a-irina26@yandex.ru, В.Е. Павлов², Ю.С. Полушин², С.А. Карпищенко², О.А. Станчева², Г.А. Ефименко³

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Вайблаб; 197375, Россия, Санкт-Петербург, пр. Новоколомяжский, д. 21А, пом. 3-Н

Резюме

Введение. Эндоскопическая риносинусохирургия отличается меньшим количеством осложнений по сравнению с открытым оперативным доступом и выраженным симптоматическим улучшением. Однако возникающие проблемы, связанные с местным кровотечением, могут снизить эффективность малоинвазивного оперативного вмешательства. Исследование применения терлипрессина при эндоскопической риносинусохирургии является перспективным направлением, учитывая механизм действия препарата, а также его успешное использование в акушерской практике и других медицинских областях.

Цель. Оценить эффективность терлипрессина в снижении интраоперационной кровоточивости при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах под общей анестезией.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное когортное исследование 170 случаев эндоскопических риносинусохирургических вмешательств. Группа БТ (n = 89) не получала терлипрессин, в то время как группа Т (n = 81) получала 200 мкг терлипрессина во время проведения операции. Интенсивность кровотечения оценивали по 6-балльной шкале. Значения частоты сердечных сокращений, артериального давления, перфузионный индекс, интенсивность кровотечения фиксировали на 10, 30 и 60-й минуте операции (точки исследования). Интенсивность кровотечения 2 балла и более считали значимой.

Результаты. В группе Т во всех точках исследования среднее артериальное давление было статистически значимо выше по сравнению с группой БТ. Показатели перфузионного индекса в группе, получившей терлипрессин, были статистически значимо ниже на всех этапах исследования. ROC-анализ подчеркивает прогностическую ценность перфузионного индекса на 30-й и 60-й минуте операции для предсказания значительного кровотечения. Пороговые значения перфузионного индекса, при которых возрастает вероятность кровотечения, определены как 4,520 на 30-й минуте и 5,040 – на 60-й. Многофакторный анализ позволяет связать интраоперационное введение терлипрессина с вероятностью незначительной интраоперационной кровоточивости.

Заключение. Внутривенное введение терлипрессина в низких дозах (200 мкг) позволяет снижать интенсивность интраоперационного кровотечения без снижения артериального давления при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах в условиях общей анестезии.

Ключевые слова: функциональная эндоскопическая синусохирургия, контроль интенсивности кровотечения, общая анестезия, низкие дозы терлипрессина, перфузионный индекс

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00305, <https://rscf.ru/project/23-25-00305/>.

Для цитирования: Арустамян ИГ, Павлов ВЕ, Полушин ЮС, Карпищенко СА, Станчева ОА, Ефименко ГА. Применение терлипрессина для снижения интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах. *Медицинский совет.* 2024;18(7):122–131. <https://doi.org/10.21518/ms2024-097>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Terlipressin using for intraoperative bleeding reduction during endoscopic rhinosinus surgery

Irina G. Arustamyan^{1✉}, a-irina26@yandex.ru, Vladimir E. Pavlov², Yuri S. Polushin², Sergey A. Karpishchenko², Olga A. Stancheva², George A. Efimenko³

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

³ Vaiblab; 21A, Office 3-H, Novokolomyazhsky Ave., St Petersburg, 197375, Russia

Abstract

Introduction. Endoscopic rhinosinus surgery stands out for its reduced complications and marked symptomatic improvement compared to open surgical approaches. However, local bleeding challenges may compromise the efficacy of minimally invasive procedures. Exploring terlipressin's application in endoscopic rhinosinus surgery is a promising avenue, given its mechanism of action and successful use in obstetric and other medical practices.

Aim. This study aimed to assess terlipressin's efficacy in reducing intraoperative bleeding during endoscopic rhinosinus surgical interventions under general anesthesia.

Materials and methods. A prospective randomized cohort study included 170 cases of endoscopic rhinosinus surgical interventions. The BT group (n = 89) received no terlipressin, while the T group (n = 81) had 200 mcg of terlipressin during surgery. Bleeding intensity was assessed on a 6-point scale. Heart rate, blood pressure, perfusion index, and bleeding intensity were recorded at 10th, 30th, and 60th minute into the operation (study points). Bleeding intensity ≥ 2 points was considered significant.

Results. In the T group, mean BP was significantly higher at all study points than in the BT group. Perfusion index values in the terlipressin group were significantly lower throughout. ROC analysis highlighted perfusion index's prognostic value at 30th and 60th minutes for predicting significant bleeding. Threshold perfusion index values associated with increased bleeding probability were 4.520 at 30th minutes and 5.040 at 60th minute. Multifactorial analysis linked intraoperative terlipressin administration to a lower likelihood of significant intraoperative bleeding.

Conclusion. Intravenous terlipressin (200 mcg) effectively reduces intraoperative bleeding intensity without lowering arterial pressure during endoscopic rhinosinus surgical interventions under general anesthesia.

Keywords: functional endoscopic sinus surgery, control of bleeding intensity, general anesthesia, low dose terlipressin, perfusion index

Acknowledgments. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00305, <https://rscf.ru/project/23-25-00305/>.

For citation: Arustamyan IG, Pavlov VE, Polushin YuS, Karpishchenko SA, Stancheva OA, Efimenko GA. Terlipressin using for intraoperative bleeding reduction during endoscopic rhinosinus surgery. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(7):122–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-097>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическая риносинусхирургия (ЭРСХ) отличается более низкой частотой осложнений и выраженным симптоматическим улучшением по сравнению с открытым оперативным доступом [1–3]. Основные трудности при ЭРСХ связаны с местным кровотечением. Даже небольшие кровотечения могут серьезно снизить видимость в операционном поле и, как следствие, привести к отказу от запланированного объема вмешательства или возникновению осложнений [4, 5]. Усиление местной кровоточивости может произойти при избыточном периферическом кровообращении, связанным с использованием нитроглицерина или увеличением глубины анестезии, особенно ингаляционной [6, 7].

Исследование применения терлипрессина, синтетического аналога вазопрессина, в эндоскопической ринохирургии представляет интерес, учитывая его успешное использование в акушерской практике [8, 9]. Терлипрессин способствует снижению кровотока благодаря сужению артериол, венул и вен висцеральных органов¹ [1]. Кроме того, терлипрессин содействует дозозависимому увеличению прокоагулянтной и фибринолитической активности при внутривенном введении [10]. На текущий момент терлипрессин часто применяется для реализации кровесберегающих технологий в гинекологии, акушерстве и абдоминальной хирургии [8, 11, 12]. Согласно литературным данным, существуют работы по успешному

использованию терлипрессина в целях оказания медицинской помощи при кровотечениях из носа [13, 14], однако отсутствуют сведения о его применении при ЭРСХ.

Цель исследования – анализ возможности использования терлипрессина для снижения интраоперационной кровоточивости при ЭРСХ-вмешательствах в условиях общей анестезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе оториноларингологической клиники Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова проведено проспективное рандомизированное когортное одноцентровое исследование, охватывающее 170 случаев ЭРСХ-вмешательств в условиях общей анестезии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Исследование соответствует высоким стандартам, предусмотренным Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и утверждено локальным этическим комитетом (протокол №262 от 30.05.2022) с участием пациентов, предоставивших информированное добровольное согласие. Оперативные вмешательства проводились в плановом порядке в соответствии с установленным в клинике протоколом.

Критерии включения:

- возраст от 18 лет;
- наличие патологии полости носа и (или) околоносовых пазух с возможностью коррекции при помощи ЭРСХ-вмешательств;
- отсутствие патологии свертывающей системы крови, отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Терлипрессин. Номер регистрации: ЛП-№(003436)-(PF-RU), дата регистрации: 17.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ead5e693-4573-4508-a881-a41d344fc97e.

Критерии не включения:

- неконтролируемая гипертоническая болезнь;
- ишемическая болезнь сердца с частыми болевыми приступами;
- выраженный распространенный атеросклероз;
- прием антикоагулянтов или дезагрегантов;
- клиничко-лабораторные изменения в системе гемостаза;
- системные заболевания, проявляющиеся поражением сосудов (васкулиты, гранулематоз Вегенера и др.).

Все пациенты подвергались общей комбинированной анестезии с инвазивной ИВЛ. Рандомизация методом случайных чисел распределила пациентов на две группы: первая (n = 89) – без интраоперационного введения терлипрессина (группа БТ); вторая (n = 81) – с интраоперационным введением терлипрессина (группа Т), где пациентам вместе с индукцией анестезии было выполнено внутривенное введение терлипрессина в дозе 200 мкг. В группе БТ снижение интенсивности интраоперационного кровотечения достигалось благодаря уменьшению среднего артериального давления (САД) компонентами общей анестезии – повышением минимальной альвеолярной концентрации (МАК) и введением дополнительных доз фентанила (управляемая гипотензия).

В ходе исследования оперативные вмешательства осуществлял один и тот же хирург, не осведомленный о введении терлипрессина. Он оценивал интенсивность кровотечения (ИК) по шкале Fromme – Voezaart, где 0 баллов соответствует отсутствию кровотечения в области операционного поля, а 5 баллов означают тяжелое кровотечение с невозможностью визуализации операционного поля и продолжения оперативного вмешательства [5].

В обеих группах проводили однотипную анестезию, на операционном столе выполняли премедикацию фentanолом 0,002–0,003 мг/кг внутривенно струйно и по показаниям – атропином 0,005 мг/кг внутривенно струйно. Индукцию анестезии осуществляли пропофолом (2–3 мг/кг) внутривенно струйно. Для миорелаксации использовали рокурония бромид (0,4–0,6 мг/кг). После установки ларингеальной маски 1-го поколения (LMA Classic) начинали ИВЛ с дыхательным объемом 6–8 мл/кг с контролем концентрации выдыхаемого углекислого газа при минимальном потоке свежего газа 0,5–1,0 л/мин. Поддержание анестезии обеспечивали десфлюраном (4–12 об. %) до МАК 0,8–1,4. Дополнительно вводили фентанил в дозе 50–100 мкг в зависимости от этапов операции. В начале операции выполняли инфильтрационную анестезию полости носа стандартным раствором артикаина гидрохлорида с эpineфрина гидрохлоридом 1 : 100 000 – 3,4 мл.

Интраоперационный мониторинг включал:

- частоту сердечных сокращений (ЧСС);
- неинвазивное артериальное давление: систолическое (АД_{сисст}), диастолическое (АД_{диаст}), среднее (САД);
- электрокардиографию;
- пульсоксиметрию с регистрацией перфузионного индекса (ПИ).

В послеоперационном периоде всех пациентов наблюдали не менее 2 ч с контролем ЧСС, АД, электрокардиографии и пульсоксиметрии. Значения ЧСС, АД_{сисст},

АД_{диаст}, САД, ПИ, ИК фиксировали на 10, 30 и 60-й минуте операции (точки исследования). При ИК 2 балла и более кровотечение считали значимым (ЗК), в области операционного поля была выражена кровоточивость тканей; ИК 1 балл и менее оценивали как незначимое кровотечение (НК).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.0.6 («Статтех», Россия). Количественные характеристики проверялись на соответствие нормальному распределению с применением теста Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или теста Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отклонения от нормального распределения количественные данные описывались с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁–Q₃). Категориальные данные были описаны с указанием абсолютных значений и процентных соотношений. Для сравнения двух групп по количественному параметру, распределение которого отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности производилось с применением χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для сравнения процентных соотношений при анализе многопольных таблиц сопряженности также применялся критерий χ^2 Пирсона. Статистическая значимость определялась при уровне $p < 0,05$, а доверительные интервалы (ДИ) составляли 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы по клиничко-антропометрическим характеристикам не имели статистически значимых различий. Характер и длительность оперативных вмешательств также не различались. Общая доза интраоперационного фентанила и время пробуждения были меньше в группе Т (табл. 1).

Использование фентанила в группе Т требовалось меньше, что связано с более низкой ИК и отсутствием необходимости повышенных дозировок наркотического анальгетика для выраженного снижения АД. Соответственно, время пробуждения также сокращалось в группе Т благодаря меньшему применению фентанила.

Показатели АД_{сисст} в группе Т были значимо выше на 30-й и 60-й минуте операции, но не различались на 10-й. Показатели АД_{диаст} и САД были выше во всех точках исследования после введения терлипрессина. ПИ и ИК были снижены в группе Т с высоким уровнем значимости (табл. 2).

ПИ был ниже в группе Т, так как терлипрессин обладает выраженным вазопрессорным действием на капиллярный кровоток, а ПИ, в свою очередь, отражает интенсивность периферического кровотока. ПИ был выше в группе БТ по причине того, что увеличение дозы фентанила и ингаляционного анестетика (МАК) вызывает периферическую вазоплегию. Показатели ЧСС в группе Т во всех точках исследования были ниже, так как терлипрессин

● **Таблица 1.** Клинико-антропометрические характеристики и интраоперационные показатели пациентов групп исследования, n (%), Me (Q₁–Q₃)

● **Table 1.** Clinical anthropometric measurements and intraoperative values of patients in the study groups, n (%), Me (Q₁–Q₃)

Показатель		Группа		p
		БТ (n = 89)	Т (n = 81)	
Пол	Женский	48 (53,9)	37 (45,7)	0,282
	Мужской	41 (46,1)	44 (54,3)	
Характеристика индекса массы тела	Избыточная масса тела	20 (58,8)	35 (72,9)	0,124
	Ожирение 1-й ст.	14 (41,2)	11 (22,9)	
	Ожирение 2-й ст.	0 (0,0)	2 (4,2)	
Бронхиальная астма	Есть	7 (7,9)	9 (11,1)	0,601
	Нет	82 (92,1)	72 (88,9)	
Септум-операция	Выполнялась	50 (56,2)	48 (59,3)	0,685
	Не выполнялась	39 (43,8)	33 (40,7)	
Индекс массы тела, кг/м ²	Me	24,30	26,59	0,145
	Q ₁ –Q ₃	21,30–27,80	22,04–28,68	
Фентанил	Me	400,00	300,00	<0,001*
	Q ₁ –Q ₃	350,00–500,00	200,00–400,00	
Возраст, лет	Me	38,00	39,00	0,347
	Q ₁ –Q ₃	30,00–56,00	33,00–55,00	
Количество вскрытых пазух	Me	2,00	2,00	0,817
	Q ₁ –Q ₃	1,00–4,00	1,00–4,00	
Время операции, мин	Me	70,00	80,00	0,171
	Q ₁ –Q ₃	65,00–90,00	65,00–90,00	
Время пробуждения, мин	Me	13,00	10,00	<0,001*
	Q ₁ –Q ₃	11,00–14,00	10,00–11,00	

Примечание. БТ – без введения терлипрессина; Т – с введением терлипрессина.

* U-критерий Манна – Уитни.

обладает эффектом снижения ЧСС². Показатели АД_{сисг}, АД_{диастг}, САД в группе Т были выше, так как терлипрессин является вазопрессором. Однако АД_{сисг} на 10-й минуте не имело значимых различий в связи с тем, что максимальный эффект терлипрессина развивается через 20 мин после его внутривенного введения³. Показатели АД в группе БТ были ниже по причине того, что для контроля кровотечения на приемлемом уровне требовалось значительное снижение АД с помощью дополнительных доз наркотических анальгетиков и ингаляционных анестетиков: МАК в группе БТ выше на 30-й и 60-й минуте. ИК была ниже во всех точках исследования в группе пациентов, которым вводился терлипрессин.

Для оценки влияния показателей ПИ на вероятность развития значительного кровотечения был выполнен метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение показателей ПИ в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

При сравнении показателя ПИ₁₀ в зависимости от показателя ИК_{≥2_10} не удалось установить статистически

значимых различий (p = 0,873, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни). Однако при анализе показателя ПИ₃₀ в зависимости от показателя ИК_{≥2_30} были установлены статистически значимые различия (p < 0,001, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни). Площадь под ROC-кривой составила 0,814 ± 0,032 с 95% ДИ 0,751–0,876 (рис. 1А). Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001). Пороговое значение показателя ПИ₃₀ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4,520. НК прогнозировалось при значении показателя ПИ₃₀ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 74,1 и 84,8% соответственно (рис. 2А). При сравнении показателя ПИ₆₀ в зависимости от показателя ИК_{≥2_60} нами были также установлены статистически значимые различия (p < 0,001, используемый метод – U-критерий Манна – Уитни). Площадь под ROC-кривой составила 0,748 ± 0,038 с 95% ДИ 0,672–0,823 (рис. 1Б). Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001). Пороговое значение показателя ПИ₆₀ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5,040. НК прогнозировалось при

² Государственный реестр лекарственных средств. Терлипрессин. Номер регистрации: ЛП-№(003436)-(PF-RU), дата регистрации: 17.10.2023. Режим доступа: https://grls.rsmnizdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=ead5e693-4573-4508-a881-a41d34f4c97e.

³ Там же.

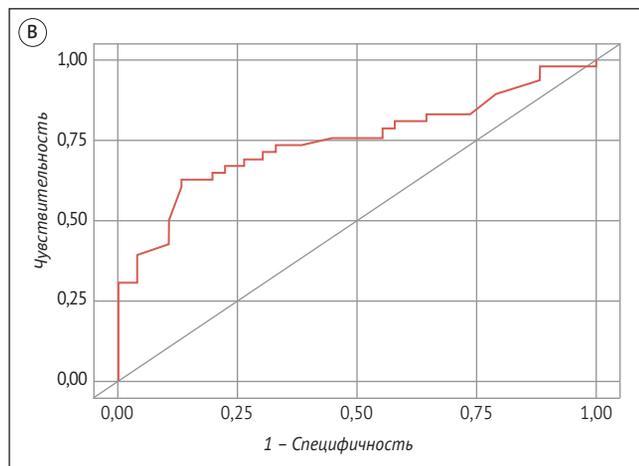
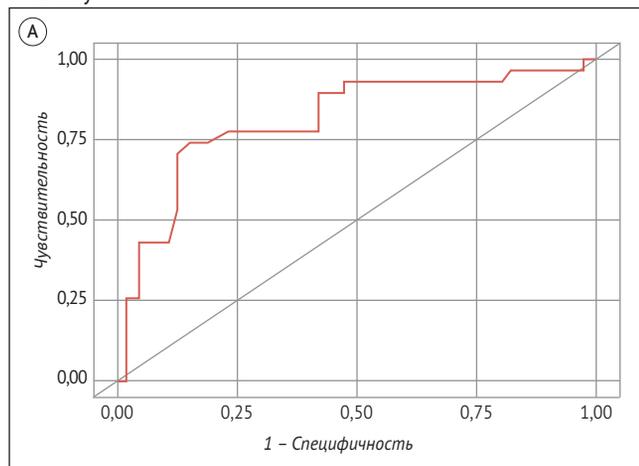
● **Таблица 2.** Интраоперационные показатели гемодинамики, перфузионного индекса и интенсивности кровотечения в точках исследования

● **Table 2.** Intraoperative values of hemodynamics, perfusion index (PI) and bleeding intensity at time points of the study

Показатель		Группа		p
		БТ (n = 89)	Т (n = 81)	
На 10-й минуте операции				
ПИ_10	Me	6,90	4,79	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	5,56-8,30	4,20-5,40	
ЧСС_10	Me	73,00	68,00	0,012*
	Q ₁ -Q ₃	67,00-83,00	63,00-78,00	
АД _{сис} _10	Me	104,00	105,00	0,207
	Q ₁ -Q ₃	96,00-115,00	95,00-121,00	
АД _{диаст} _10	Me	56,00	64,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	52,00-68,00	58,00-73,00	
САД_10	Me	73,33	79,33	0,002*
	Q ₁ -Q ₃	65,67-83,00	72,00-85,33	
МАК_10	Me	0,90	0,90	0,928
	Q ₁ -Q ₃	0,90-1,00	0,90-1,00	
ИК_10	Me	2,00	1,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	1,00-3,00	1,00-2,00	
На 30-й минуте операции				
ПИ_30	Me	7,59	3,60	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	6,35-8,90	2,70-4,59	
ЧСС_30	Me	71,00	62,00	0,002*
	Q ₁ -Q ₃	64,00-78,00	57,00-75,00	
АД _{сис} _30	Me	98,00	110,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	92,00-106,00	105,00-118,00	
АД _{диаст} _30	Me	53,00	62,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	50,00-60,00	55,00-66,00	
САД_30	Me	69,33	77,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	64,67-73,67	72,33-83,33	
МАК_30	Me	1,20	1,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	1,10-1,30	0,90-1,10	
ИК_30	Me	3,00	1,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	2,00-3,00	1,00-2,00	
На 60-й минуте операции				
ПИ_60	Me	10,90	3,70	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	8,40-12,10	2,50-4,70	
ЧСС_60	Me	66,00	62,00	0,013*
	Q ₁ -Q ₃	62,00-75,00	58,00-72,00	
АД _{сис} _60	Me	96,00	107,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	91,00-100,00	99,00-114,00	
АД _{диаст} _60	Me	51,00	64,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	49,00-56,00	59,00-71,00	
САД_60	Me	66,67	78,33	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	63,67-69,67	75,33-82,33	
МАК_60	Me	1,30	1,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	1,20-1,40	1,00-1,00	
ИК_60	Me	2,00	1,00	<0,001*
	Q ₁ -Q ₃	1,00-2,00	1,00-1,00	

Примечание. БТ – без введения терлипрессина; Т – с введением терлипрессина; ПИ – перфузионный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД_{сис} – систолическое артериальное давление; АД_{диаст} – диастолическое артериальное давление; САД – среднее артериальное давление; МАК – минимальная альвеолярная концентрация; ИК – интенсивность кровотечения. * U-критерий Манна – Уитни.

- **Рисунок 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности интенсивности кровотечения от перфузионного индекса
- **Figure 1.** ROC-curve for perfusion index to predict the bleeding intensity



А – показателя ИК \geq 2_30 от показателя ПИ_30; В – показателя ИК \geq 2_60 от показателя ПИ_60.

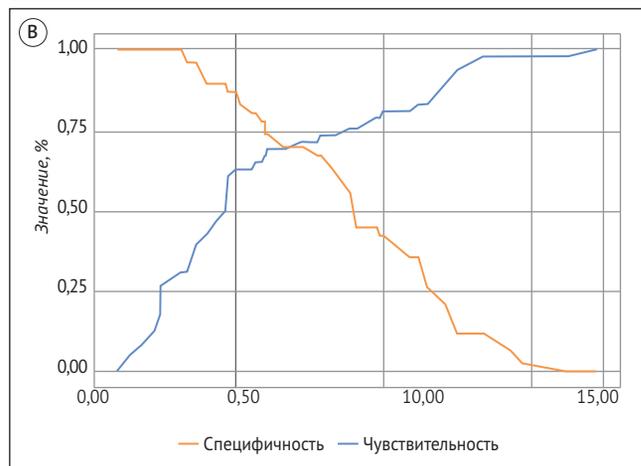
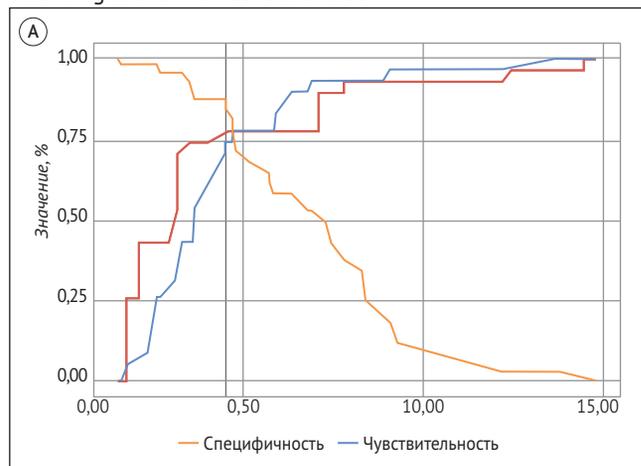
значении показателя ПИ_60 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 62,8 и 86,8% соответственно (рис. 2В).

Согласно полученным данным, мы отметили, что на 10-й минуте не установлено зависимости ИК от ПИ, что, вероятно, связано со временем развития эффектов терлипрессина (20–30 мин согласно инструкции). Однако спустя 30 мин от начала операции при повышении ПИ более 4,5 возрастает вероятность развития значительного кровотечения. На 60-й минуте увеличивается вероятность возникновения ЗК при повышении ПИ более 5.

Для выявления других возможных факторов, кроме введения терлипрессина, влияющих на ИК, была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития значительного кровотечения. По результатам исследования был выполнен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В прогностическую модель включили показатели ЧСС, САД, ПИ на 10, 30 и 60-й минуте операции, а также факт интраоперационного введения терлипрессина (рис. 3).

Во всех точках исследования интраоперационное применение терлипрессина являлось значимым фактором, влияющим на вероятность незначительной

- **Рисунок 2.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений перфузионного индекса
- **Figure 2.** Analysis of the model sensitivity and specificity according to the PI threshold values



А – показателя ПИ_30; В – показателя ПИ_60.

интраоперационной кровоточивости. На 60-й минуте, помимо этого показателя, выявлен ещё один – уровень САД (обратная зависимость), что согласуется с данными литературы по управляемой гипотонии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнений необходимость контроля интенсивности локальной кровоточивости тканей во время ЭРСХ-вмешательств в условиях общей анестезии [4–7, 15].

Существует несколько известных способов снижения ИК:

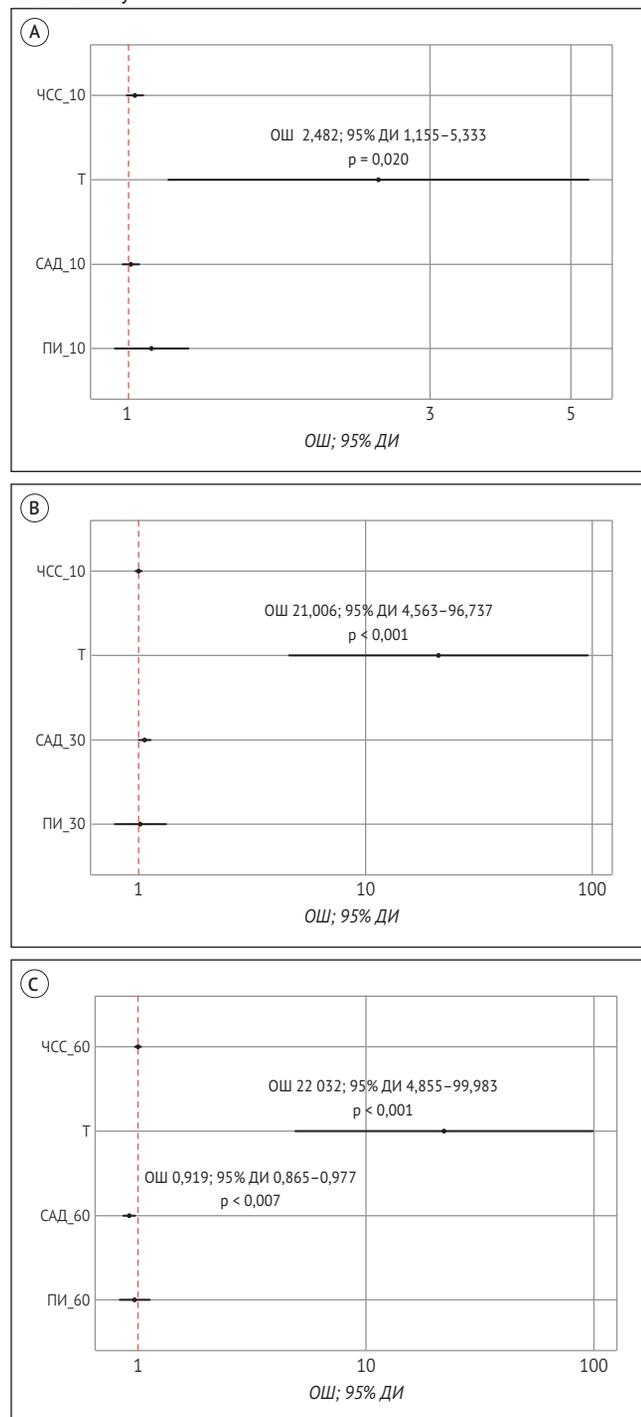
- периоперационная гемостатическая терапия [16, 17];
- управляемая гипотония [3, 7, 18];
- применение бета-адреноблокаторов [18–20];
- применение глюкокортикоидов [21, 22].

В клинической практике терлипрессин обычно применяется для остановки кровотечений: желудочно-кишечных, из мочевыводящих и половых путей, при гепаторенальном синдроме, а также связанных с хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости и малого таза⁴. Известно также об эффективности

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Терлипрессин. Номер регистрации: ЛП-№(003436)-(ПГ-РУ), дата регистрации: 17.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ead5e693-4573-4508-a881-a41d34f4c97e.

● **Рисунок 3.** Модель влияния терлипрессина и гемодинамических показателей на вероятность развития значимого кровотечения в точках исследования

● **Figure 3.** Model of effects of terlipressin and hemodynamic values on the probability of major bleeding at time points of the study



А – на 10-й минуте операции; Б – на 30-й минуте операции; С – на 60-й минуте операции.

и безопасности терлипрессина при эндобронхиальных кровотечениях [23], в составе комбинированного фармакологического и эндоскопического гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом [12], во время экстренного коронарного шунтирования [24]. Терлипрессин в первую очередь обладает выраженным сосудосуживающим эффектом, снижает интенсивность перфузии мягких

тканей. Описан также прокоагулянтный эффект, который проявляется через улучшение агрегации тромбоцитов, индукции высвобождения факторов свертывания. В центральной нервной системе в результате связывания метаболитов терлипрессина с рецепторами V1a происходит снижение сердечного выброса⁵ [25].

Согласно инструкции и сообщениям о клиническом применении, средние дозы терлипрессина внутривенно для лечения и профилактики кровотечений варьируют от 200 до 1000 мг⁶ [9–12, 23–25]. В нашем исследовании при сравнении групп низкие дозировки терлипрессина (200 мкг) обеспечивали выраженный кровеостанавливающий и сосудосуживающий эффект (табл. 2). В группе Т во всех точках исследования САД было статистически значимо выше по сравнению с группой БТ. В группе Т показатели АД_{сист} не отличались на 10-й минуте исследования, а на 30-й и 60-й минуте были значимо выше, однако АД_{диаст} было убедительно выше начиная с 10-й минуты операции, что может говорить о начале сосудосуживающего эффекта. Отсутствие значимого повышения АД_{сист} в группе Т на 10-й минуте операции, возможно, было обусловлено эффектом терлипрессина снижать сердечный выброс при связывании с V1a-рецепторами в центральной нервной системе [25].

Показатели ПИ в группе Т были статистически значимо ниже на всех этапах исследования (табл. 2). Медиана показателей ПИ в группе Т на 10-й минуте была меньше на 44%, на 30-й – на 111%, а на 60-й – на 195%. Эти результаты соответствуют фармакологическим свойствам терлипрессина: максимальная концентрация активных субстанций наблюдается в период между 60-й и 120-й минутой после введения⁷. Несмотря на это, значения ПИ в группе Т не опустились ниже нормальных значений (менее 1%). Известно, что при введении терлипрессина возникает выраженная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, что обусловлено его сосудосуживающим действием⁸ [24, 25]. Согласно литературным данным, при длительном применении высоких дозировок терлипрессина описаны случаи стойкого обширного цианоза и некроза кожи и слизистых оболочек внутренних органов, связанных с его сосудосуживающим эффектом [26, 27]. В нашем исследовании достаточный гемостатический эффект наблюдался при однократном введении малых доз терлипрессина (200 мкг). В группе БТ для контроля ИК прибегали к увеличению МАК и введению дополнительных доз фентанила для снижения АД, что в свою очередь вызывало избыточную вазоплегию и повышение показателей ПИ (табл. 2). Результаты ряда исследований показали, что применение нитроглицерина и повышенных дозировок анестетиков для снижения АД во время ЭРХС может приводить не к снижению ИК, а к ее повышению из-за увеличения периферического кровотока [18, 28].

Несмотря на более высокие цифры АД, на протяжении всех этапов наблюдения ИК была ниже

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Терлипрессин. Номер регистрации: ЛП-№(003436)-(ПГ-РУ), дата регистрации: 17.10.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ead5e693-4573-4508-a881-a41d34f4c97e.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

в группе Т, но наиболее значимые отличия наблюдали на 30-й и 60-й минуте операции в период максимального развития сосудосуживающего и прокоагулянтного эффекта терлипрессина.

ROC-анализ подчеркивает прогностическую ценность ПИ на 30-й и 60-й минуте операции для предсказания ЗК. Пороговые значения ПИ, при которых возрастает вероятность кровотечения, определены как 4,520 на 30-й минуте и 5,040 – на 60-й, обеспечивая чувствительность и специфичность модели. Многофакторный анализ позволяет связать интраоперационное введение терлипрессина с вероятностью НК.

В доступной литературе мы нашли ряд сообщений по системному применению вазопрессоров при развитии кровотечений из полости носа [13, 29]. В британском руководстве указывается на статистически значимое преимущество внутривенного введения терлипрессина по сравнению с плацебо при остром носовом кровотечении, когда не было обнаружено локального источника [14]. В одном из ранних исследований внутривенно вводили по 0,04; 0,2 и 1 мг терлипрессина для оценки кровотока в слизистой оболочке полости носа. Было показано, что возникает дозозависимое снижение кровотока слизистой оболочки полости носа после как внутривенного, так и местного применения, однако при местном применении для достижения того же эффекта требовались дозы примерно в 50 раз больше, чем при внутривенном введении [30]. Однократное применение низких доз

терлипрессина является безопасным и не вызывает при- сущих ему серьезных побочных эффектов – некроза кожи, слизистых оболочек внутренних органов [8, 12, 31]. В нашем исследовании не отмечено побочных эффектов или осложнений после применения терлипрессина. По нашему мнению, применение низких доз терлипрессина может стать одним из наиболее безопасных способов снижения интенсивности интраоперационной кровоточивости при ЭРСХ-вмешательствах, так как не сопровождается серьезными побочными эффектами, присущими другим методам (гемостатическая терапия, управляемая гипотензия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение терлипрессина в низких дозах (200 мкг) позволяет снизить интенсивность интраоперационного кровотечения без снижения АД при ЭРСХ-вмешательствах в условиях общей анестезии. Низкие дозы терлипрессина обеспечивают достаточный гемостатический эффект, сохраняя при этом стабильные значения ПИ. ROC-анализ подчеркивает прогностическую значимость ПИ на 30-й и 60-й минуте для предсказания ЗК. Многофакторный анализ выявляет влияние терлипрессина и уровня АД_{сист} на вероятность интраоперационной кровоточивости.



Поступила / Received 29.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024
Принята в печать / Accepted 19.02.2024

Список литературы / References

- Dessouky O, Hopkins C. Surgical versus medical interventions in CRS and nasal polyps: comparative evidence between medical and surgical efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(11):66. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0566-5>.
- Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol.* 2006;20(5):506–519. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2923>.
- Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD006990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006990.pub2>.
- Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD006623. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006623.pub3>.
- Павлов ВЕ, Карпищенко СА. Внутривенное применение лидокаина в составе общей комбинированной анестезии в ринохирургии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018;24(3):4–8. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1k7-xG-uC33-EnCF1-jOfTn9phL2jHfUL/>.
- Pavlov VE, Karpishchenko SA. Implantable technologies in the rehabilitation of patients with congenital malformations of external and middle ear. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2018;24(3):4–8. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/1k7-xG-uC33-EnCF1-jOfTn9phL2jHfUL/>.
- Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1042–1046. <https://doi.org/10.1097/00005537-200406000-00016>.
- Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee AR. Re: Moderate controlled hypotension with sodium nitroprusside does not improve surgical conditions or decrease blood loss in endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth.* 2001;13(4):319–320. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(01\)00247-1](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(01)00247-1).
- Александрович ЮС, Ростовцев АВ, Кононова ЕС, Пшениснов КВ, Акименко ТИ. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(4):78–84. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84>.
- Aleksandrovich YuS, Rostovtsev AV, Kononova ES, Pshenishnov KV, Akimenko TI. Efficacy of low doses of terlipressin to prevent intraoperative blood loss in obstetrics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(4):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84>.
- Пасечник ИН, Скобелев ЕИ. Кровосберегающие технологии в хирургии: новые возможности. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(12):36–40. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/krovosberegayushchie_tekhnologii_v_khirurgii_novye_vozmozhnosti.html.
- Pasechnik IN, Skobelev EI. Blood-saving techniques in surgery: new opportunities. *Effective Pharmacotherapy.* 2015;(12):36–40. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/krovosberegayushchie_tekhnologii_v_khirurgii_novye_vozmozhnosti.html.
- Голубева МГ, Григорьева МЕ. Влияние нейрогипофизарных гормонов и их модифицированных форм на гемостаз. *Нейрохимия.* 2008;25(1-2):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ijikift>.
- Golubeva MG, Grigorieva ME. Effect of neurohypophysial peptides and their modified forms on some parameters of haemostasis system. *Neurochemical Journal.* 2008;25(1-2):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ijikift>.
- Самсоныя ЭХ, Курганов ИА, Богданов ДЮ. Современные представления о хирургических методах лечения больных с варикозно-расширенными венами пищевода и желудка. *Эндоскопическая хирургия.* 2016;22(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/endoskop201622543-48>.
- Samsonyan EK, Kurganov IA, Bogdanov DY. Present-day views on surgical treatment of patients with esophageal and gastric varices. *Endoscopic Surgery.* 2016;22(5):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop201622543-48>.
- Сухомлин АК, Кузьмин-Крутецкий МИ, Беседина НК, Назаров ВЕ. Комбинированный (фармакологический эндоскопический) гемостаз как возможная альтернатива оперативному лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений у больных острым коронарным синдромом. *Скорая медицинская помощь.* 2014;15(2):54–60. Режим доступа: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/11>.

- Suchomlin AK, Kuzmin-Krutetskiy MI, Besedina NK, Nazarov VE. Combined (pharmacological + endoscopic) hemostasis as a possible alternative operative treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding in patients with acute coronary syndrome. *Emergency Medical Care*. 2014;15(2):54–60. (In Russ.) Available at: <https://smp.spb.ru/jour/article/view/11>.
13. Bertrand B, Eloy P, Rombaux P, Lamarque C, Watelet JB, Collet S. Guidelines to the management of epistaxis. *B-ENT*. 2005;(Suppl. 1):27–41. Available at: <http://b-ent.be/Content/files/sayilar/89/2005-1-51-027-Bertrand.pdf>.
 14. Vinayak BC, Birchall MA, Donovan B, Stafford ND. A randomized double-blind trial of glypressin in the management of acute epistaxis. *Rhinology*. 1993;31(3):131–134. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8256082/>.
 15. Павлов ВЕ, Полушин ЮС, Колотиллов ЛВ. Анестезиологические возможности контроля интраоперационного кровотечения при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(1):75–81. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81>.
 16. Pavlov VE, Polushin YuS, Kolotilov LV. Anesthesiological possibilities of intraoperative bleeding control during endoscopic rhinosinusoidal interventions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(1):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-75-81>.
 17. Dongare DH, Saundattikar GY. Comparison of intraoperative bleeding and surgical fields with and without tranexamic acid in Functional endoscopic sinus surgery. *Indian J Clin Anaesth*. 2018;5(2):233–236. <https://doi.org/10.18231/2394-4994.2018.0043>.
 18. Pundir V, Pundir J, Georgalas C, Fokkens WJ. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery – a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2013;51(4):291–297. <https://doi.org/10.4193/Rhino.13.042>.
 19. Sieskiewicz A, Drozdowski A, Rogowski M. Ocena korelacji średniego ciśnienia tętniczego z krwawieniem śródoperacyjnym przy wolnej czynności serca w trakcie endoskopowej chirurgii zatok przynosowych. *Otolaryngol Pol*. 2010;64(4):225–228. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(10\)70020-2](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(10)70020-2).
 20. Kim DH, Lee J, Kim SW, Hwang SH. The Efficacy of Hypotensive Agents on Intraoperative Bleeding and Recovery Following General Anesthesia for Nasal Surgery: A Network Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021;14(2):200–209. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00584>.
 21. Srivastava U, Dupargude AB, Kumar D, Joshi K, Gupta A. Controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery: comparison of esmolol and nitroglycerine. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(Suppl. 2):440–444. <https://doi.org/10.1007/s12070-013-0655-5>.
 22. Fraire ME, Sanchez-Vallecillo MV, Zernotti ME, Paoletti OA. Effect of pre-medication with systemic steroids on surgical field bleeding and visibility during nasosinus endoscopic surgery. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2013;64(2):133–139. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2012.09.009>.
 23. Hwang SH, Seo JH, Joo YH, Kang JM. Does the Preoperative Administration of Steroids Reduce Intraoperative Bleeding during Endoscopic Surgery of Nasal Polyps? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(6):949–955. <https://doi.org/10.1177/0194599816663455>.
 24. Breuer HW, Charchut S, Worth H, Trampisch HJ, Glänzer K. Endobronchial versus intravenous application of the vasopressin derivative glypressin during diagnostic bronchoscopy. *Eur Respir J*. 1989;2(3):225–228. <https://doi.org/10.1183/09031936.93.02030225>.
 25. Кричевский ЛА, Дворядкин АА, Рыбаков ВЮ, Тихонов АВ, Саханов ЕИ, Поляков ДА и др. Терапия терлипрессином вазоплегического синдрома при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(4):34–40. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104134>.
 26. Krichesky LA, Dvoryadkin AA, Rybakov VYu, Tikhonov AV, Sakhanov EI, Polyakov DA et al. Terlipressin treatment for vasoplegic syndrome after on-pump cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(4):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104134>.
 27. Jain G, Chandran P, Patnaik I, Patel NB. Terlipressin-induced skin necrosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(11):e246678. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246678>.
 28. Kulkarni AV, Kumar P, Rao NP, Reddy N. Terlipressin-induced ischaemic skin necrosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e233089. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233089>.
 29. Ozel Coskun BD, Karaman A, Gorkem H, Buğday I, Poyrazoğlu OK, Senel F. Terlipressin-induced ischemic skin necrosis: a rare association. *Am J Case Rep*. 2014;15:476–479. <https://doi.org/10.12659/AJCR.891084>.
 30. Di Mauro R, Lucci F, Martino F, Silvi MB, Gidaro E, Di Lorenzo S et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(11):1246–1253. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12401-1>.
 31. Hajimohamadi F, Hosseini J, Heidari F, Alvandi S, Bastaninezhad S, Ghasiasah A, Tajdini A. Desmopressin effects on bleeding during functional endoscopic sinus surgery on patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103024. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103024>.
 32. Bende M, Bake B, Flisberg K, Löth S, Ohlin P, Olsson P, Pipkorn U. Effects of glypressin on human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1986;102(5-6):488–493. <https://doi.org/10.3109/00016488609119435>.
 33. Распопин ЮС, Пылаева НЮ, Шифман ЕМ, Белинина АА, Молчанова ИВ. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертонзивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое всенаправленное когортное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(3):46–54. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203146>.
 34. Raspopin YuS, Pylaeva NYu, Shifman EM, Belinina AA, Molchanova IV. Safety of terlipressin in prevention of postpartum hemorrhage in pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy: a multiple-center cohort study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(3):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203146>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, Ю.С. Полушин, С.А. Карпищенко, О.А. Станчева, Г.А. Ефименко
 Концепция и дизайн исследования – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, Ю.С. Полушин, С.А. Карпищенко, О.А. Станчева, Г.А. Ефименко
 Написание текста – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, О.А. Станчева, Г.А. Ефименко
 Сбор и обработка материала – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, С.А. Карпищенко
 Обзор литературы – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, О.А. Станчева
 Анализ материала – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, Ю.С. Полушин, С.А. Карпищенко, О.А. Станчева, Г.А. Ефименко
 Статистическая обработка – И.Г. Арустамян, В.Е. Павлов, Г.А. Ефименко
 Редактирование – Ю.С. Полушин, С.А. Карпищенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.С. Полушин, С.А. Карпищенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Yury S. Polushin, Sergey A. Karpishchenko, Olga A. Stancheva, George A. Efimenko
 Study concept and design – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Yury S. Polushin, Sergey A. Karpishchenko, Olga A. Stancheva, George A. Efimenko
 Text development – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Olga A. Stancheva, George A. Efimenko
 Collection and processing of material – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Sergey A. Karpishchenko
 Literature review – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Olga A. Stancheva
 Material analysis – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, Yury S. Polushin, Sergey A. Karpishchenko, Olga A. Stancheva, George A. Efimenko
 Statistical processing – Irina G. Arustamyan, Vladimir E. Pavlov, George A. Efimenko
 Editing – Yury S. Polushin, Sergey A. Karpishchenko
 Approval of the final version of the article – Yury S. Polushin, Sergey A. Karpishchenko

Информация об авторах:

Арустамян Ирина Григорьевна, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела патофизиологии голоса и речи, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; <https://orcid.org/0000-0003-1874-8095>; a-irina26@yandex.ru

Павлов Владимир Евгеньевич, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>; pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Полушин Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор, акад. РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>; polushin1@gmail.com

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>; karpischenkos@mail.ru

Станчева Ольга Андреевна, к.м.н., врач-оториноларинголог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>; olga.stancheva@yandex.ru

Ефименко Георгий Алексеевич, генеральный директор, Вайблаб; 197375, Россия, Санкт-Петербург, пр. Новоколомяжский, д. 21А, пом. 3-Н; <https://orcid.org/0000-0001-9224-1300>; efimenkogeorge@gmail.com

Information about the authors:

Irina G. Arustamyan, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Department of Pathophysiology of Voice and Speech, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1874-8095>; a-irina26@yandex.ru

Vladimir E. Pavlov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>; pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Yury S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation, Head of the Scientific and Clinical Center for Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>; polushin1@gmail.com

Sergey A. Karpishchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>; karpischenkos@mail.ru

Olga A. Stancheva, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2172-7992>; olga.stancheva@yandex.ru

George A. Efimenko, General Director, Vaiblab; 21A, office 3-N, Novokolomyazhsky Ave., St Petersburg, 197375, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9224-1300>; efimenkogeorge@gmail.com