



[www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)  
ISSN 1813-9779 (print)  
ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Scientific-and-Practical Journal

**Том 17**

**Volume 17**

**№ 6**

Москва  
Moscow  
**2021**



Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение «Федеральный  
научно-клинический центр реаниматологии  
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

# Симуляционный центр ФНКЦ РР

## Лаборатория перспективных симуляционных технологий

### СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы  
обеспечены баллами НМО  
Возможно формирование  
образовательных циклов  
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77  
[www.fnkcr.ru/edu](http://www.fnkcr.ru/edu)  
[edu@fnkcr.ru](mailto:edu@fnkcr.ru)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

## OBŜAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI на платформе WoS CA, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

**Свидетельство о регистрации:** ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

**Периодичность:** 6 раз в год

**Учредитель:** © Фонд «Медицина критических состояний», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

# GENERAL REANIMATOLOGY

## OBŜHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal  
Since 2005

- It is covering questions of medicine of critical states
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- It is indexed in SCOPUS (Since 2015), РИНЦ, RSCI (WoS CA), DOAJ, it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

**Registration certificate** of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

**Publication Frequency:** 6 numbers per year.

**Founder:**

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

**Издатель:**

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

**Publisher:**

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

### РЕДАКТОРЫ

**В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)**

**А. Н. КУЗОВЛЕВ, зам. гл. ред., д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)**

**В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)**

**Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)**

**В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)**

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)**

**А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)**

**Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)**

**Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Нижегородская государственная медицинская академия (г. Нижний Новгород, Россия)**

**Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)**

**А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)**

**А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)**

**Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)**

### EDITORS

**Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

**Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSc, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

**Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

**Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)**

**Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSc, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

### EDITORIAL BOARD

**Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)**

**Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)**

**Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)**

**Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSc, Professor, Nizhniy Novgorod State Medical Academy (Nizhniy Novgorod, Russia) Jean-Louis VINCEN, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)**

**Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSc, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

**Andrey V. GRECHKO, PhD, DSc, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

**Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSc, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)**

**И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ**, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

**М. Н. ЗАМЯТИН**, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

**Б. ЗАУГЕЛЬ**, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

**Ж.-М. КАВАЙОН**, Европейское общество по изучению шока, Институт Пастера (г. Париж, Франция)

**Н. А. КАРПУН**, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

**М. Ю. КИРОВ**, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)

**И. А. КОЗЛОВ**, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

**П. КОХАНЕК**, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбург (г. Питтсбург, США)

**Дж. ЛАНДОНИ**, профессор, Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

**К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ**, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)

**Д. П. НОЛАН**, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

**С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА**, д. м. н., Балтийский Федеральний университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)

**В. И. РЕШЕТНЯК**, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (г. Москва, Россия)

**Д. М. САБИРОВ**, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)

**Б. Д. САНИОВА**, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

**Н. Д. УШАКОВА**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

**А. М. ЧЕРНЫШ**, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР (г. Москва, Россия)

**М. В. ПИСАРЕВ**, к. м. н., доцент, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, переводчик и редактор английских текстов (г. Москва, Россия)

**И. В. ГОЛУБЕВА**, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, ответственный секретарь (г. Москва, Россия)

**М. Я. ЯДГАРОВ**, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, рецензент методов статистической обработки данных (г. Москва, Россия)

**О. Л. РОМАНОВА**, к. б. н., библиограф, РУДН (г. Москва, Россия)

**Оригинал-макет:** Н. В. Голубева

**Верстка:** С. В. Шишков

**Типография:** «Advanced Solutions», 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. E-mail: om@aov.ru

**Контакты с редакцией:**  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.  
Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru);

сайт: [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

**Доступ к контенту:** под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

**Подписка и распространение:** индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

**Подписано в печать:** 16.12.2021

**Igor B. ZABOLOTSKIИ**, MD, PhD, DSc, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

**Michael N. ZAMYATIN**, MD, PhD, DSc, Professor, Institute of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgery Center (Moscow, Russia)

**Bernd SAUGEL**, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

**Jean-Marc CAVAILLON**, DSc, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

**Nikolai A. KARPUN**, MD, PhD, DSc, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. KIROV**, MD, DSc, Professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

**Igor A. KOZLOV**, MD, PhD, DSc, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

**Patrick M. KOCHANЕК**, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

**Giovanni LANDONI**, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

**Konstantin M. LEBEDINSKY**, MD, DSc, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

**Jerry P. NOLAN**, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

**Svetlana A. PEREPELTSА**, MD, DSc, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

**Vasily I. RESHETNYAK**, MD, PhD, DSc, Professor, Moscow Medical Dental University (Russia)

**Djurabay M. SABIROV**, DSc, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

**Beata D. SANIOVA**, MD, PhD, DSc, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

**Natalia D. USHAKOVA**, MD, PhD, DSc, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

**Alexander M. CHERNYSH**, PhD, DS., Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

**Mikhail V. PISAREV**, Translator and English Text Editor, MD, PhD, associate professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

**Natalya V. GOLUBEVA**, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

**Mikhail Ya. YADGAROV**, Statistical Data Reviewer, MD with advanced diploma in computer science, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

**Olga L. ROMANOVA**, Bibliographer, PhD, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Artwork:** Natalia V. Golubeva

**Page-proof:** Sergey V. Shishkov

**Printing House:**

«Advanced Solutions» 19, Leninsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119071, Russia, E-mail: [om@aov.ru](mailto:om@aov.ru)

**Contacts:**

25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia.

Tel. +7-495-694-17-73.

E-mail: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru);

Web: [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

**Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License**

**Subscription:**

Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

**Signed for printing:** 16.12.2021

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>CONTENTS</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>CLINICAL STUDIES</b>
<p>Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование)  <i>Н. В. Белобородова, А. В. Гречко, М. М. Гуркова, А. Ю. Зурабов, Ф. М. Зурабов, А. Н. Кузовлев, А. Ю. Меглей, М. В. Петрова, В. М. Попова, И. В. Редкин, Н. И. Сергеев, Е. А. Черневская, М. Ю. Юрьев, А. А. Яковлев</i></p>	<p>4 Adaptive Phage Therapy in the Treatment of Patients with Recurrent Pneumonia (Pilot Study)  <i>Nataliya V. Beloborodova, Andrey V. Grechko, Marina M. Gurkova, Alexander Yu. Zurabov, Fedor M. Zurabov, Artem N. Kuzovlev, Anastasiya Yu. Megley, Marina V. Petrova, Valentina M. Popova, Ivan V. Redkin, Nicolay I. Sergeev, Ekaterina A. Chernevskaya, Mikhail Yu. Yuriev, Alexey A. Yakovlev</i></p>
<p>Влияние медикаментозной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование)  <i>В. О. Чураков, А. Ю. Зайцев, О. В. Дьмова, К. В. Дубровин, С. Г. Жукова, Н. А. Матвеева</i></p>	<p>15 Effect of Intraoperative Propofol-Induced Sedation on the Neurotransmitter Levels (Pilot Study)  <i>Vyacheslav O. Churakov, Andrey Yu. Zaitsev, Olga V. Dymova, Kirill V. Dubrovin, Svetlana G. Zhukova, Nadezhda A. Matveeva</i></p>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ</b>	<b>FOR PRACTITIONER</b>
<p>Оценка риска развития гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения с использованием номограммы М (ретроспективное исследование)  <i>Л. Б. Берикашвили, М. Я. Ядгаров, О. Н. Герасименко, Д. Д. Когер, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев</i></p>	<p>20 Risk Assessment of Hemodynamically Significant Arrhythmias after Elective Cardiac Operations with Cardiopulmonary Bypass Using the Modified Nomogram (Retrospective Study)  <i>Levan B. Berikashvili, Mikhail Ya. Yadgarov, Oleg N. Gerasimenko, Daria D. Koger, Kristina K. Kadantseva, Valery V. Likhvantsev</i></p>
<p>Эффективность назогастрального и назоеюнального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита  <i>О. Г. Сивков, А. О., Сивков, И. Б. Попов, Е. Ю. Зайцев</i></p>	<p>27 Efficacy of Nasogastric and Nasojejunal Enteral Feeding in the Early Phase of Acute Pancreatitis  <i>Oleg G. Sivkov, Alexey O. Sivkov, Ivan B. Popov, Evgeniy Yu. Zaitsev</i></p>
<p>Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии  <i>Бейза Кючукѳзташ, Лейла Ййиликчи, Суле Озбильгин, Мукахит Озбильгин, Таркан Унек, Хюля Эллидокуз</i></p>	<p>33 The Effects of Different Pressure Pneumoperitoneum on the Pulmonary Mechanics and Surgical Satisfaction in the Laparoscopic Cholecystectomy  <i>Beyza Kūçūkōztaş, Leyla İyilikçi, Sule Ozbilgin, Mūcahit Ōzbilgin, Tarkan Ūnek, Hūlya Ellidokuz</i></p>
<p>Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция  <i>А. Г. Синенченко, Ч. Б. Батоцѳренов, А. Н. Лодягин, Г. И. Синенченко, А. Л. Коваленко</i></p>	<p>42 Delirium in Acute Poisoning with 1,4-Butanediol and Its Correction  <i>Andrey G. Sinenchenko, Chamit B. Batotsyrenov, Alexey N. Lodyagin, Georgy I. Sinenchenko, Alexey L. Kovalenko</i></p>
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>EXPERIMENTAL STUDIES</b>
<p>Участие рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в формировании профиброзного микроокружения в эпикардиальной области  <i>К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактуйев, Б. Н. Кульбицкий, Е. В. Парфенова</i></p>	<p>49 Involvement of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in the Formation of a Profibrotic Microenvironment in the Epicardial Region  <i>Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolayeva, Irina B. Beloglazova, Yuliya D. Vasilets, Dmitry O. Traktuyev, Boris N. Kulbitsky, Elena V. Parfenova</i></p>
<b>ERRATUM</b>	<b>ERRATUM</b>
56	56

## Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование)

Н. В. Белобородова<sup>1</sup>, А. В. Гречко<sup>1</sup>, М. М. Гуркова<sup>2</sup>, А. Ю. Зурабов<sup>2</sup>, Ф. М. Зурабов<sup>2</sup>, А. Н. Кузовлев<sup>1\*</sup>, А. Ю. Меглей<sup>1</sup>, М. В. Петрова<sup>1,4</sup>, В. М. Попова<sup>2</sup>, И. В. Редкин<sup>1</sup>, Н. И. Сергеев<sup>3</sup>, Е. А. Черневская<sup>1</sup>, М. Ю. Юрьев<sup>1</sup>, А. А. Яковлев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-производственный центр «МикроМир», Россия, 107031, Москва, Нижний Кисельный пер., д. 5/23, стр.1

<sup>3</sup> Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, 117997, г. Москва, Профсоюзная ул., д. 86

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Adaptive Phage Therapy in the Treatment of Patients with Recurrent Pneumonia (Pilot Study)

Nataliya V. Beloborodova<sup>1</sup>, Andrey V. Grechko<sup>1</sup>, Marina M. Gurkova<sup>2</sup>, Alexander Yu. Zurabov<sup>2</sup>, Fedor M. Zurabov<sup>2</sup>, Artem N. Kuzovlev<sup>1\*</sup>, Anastasiya Yu. Megley<sup>1</sup>, Marina V. Petrova<sup>1,4</sup>, Valentina M. Popova<sup>2</sup>, Ivan V. Redkin<sup>1</sup>, Nicolay I. Sergeev<sup>3</sup>, Ekaterina A. Chervenskaya<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Yuriev<sup>1</sup>, Alexey A. Yakovlev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., 2 bldg, 10703 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Research and Production Center «MicroMir», 5/23 Nizhny Kiselny lane, bldg 1, 107031 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, 86 Profsoyuznaya Str., 117997 Moscow, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Str., 117198 Moscow, Russia

**Для цитирования:** Н. В. Белобородова, А. В. Гречко, М. М. Гуркова, А. Ю. Зурабов, Ф. М. Зурабов, А. Н. Кузовлев, А. Ю. Меглей, М. В. Петрова, В. М. Попова, И. В. Редкин, Н. И. Сергеев, Е. А. Черневская, М. Ю. Юрьев, А. А. Яковлев. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-4-14> [На русск. и англ.]

### Резюме

**Цель.** Оценка безопасности и эффективности технологии адаптивной фаготерапии в лечении пациентов с рецидивирующими пневмониями в нейрореаниматологии.

**Материал и методы.** В клиническое исследование включили 83 пациента в хроническом критическом состоянии с тяжелым повреждением головного мозга. У 43 пациентов ингаляционно применили комплексный препарат бактериофагов, адаптированный к госпитальным штаммам данного учреждения. Группу сравнения составили пациенты ( $n=40$ ), получавшие традиционную антибактериальную терапию. Оценивали динамику клинико-лабораторных, инструментальных показателей, биомаркеров, результаты микробиологических и ПЦР-исследований бронхо-альвеолярного лаважа, в том числе — отдельно в подгруппах «фаготерапия с антибиотиками» ( $n=29$ ) и «фаготерапия без антибиотиков» ( $n=14$ ).

**Результаты.** Группы были сопоставимы по основным показателям (возраст, пол, диагноз, степень органических дисфункций по АРАСНЕ II, применение вазоактивных препаратов) и уровню бактериальной колонизации дыхательных путей антибиотикорезистентными штаммами. При ингаляционном введении комплексного препарата бактериофагов наблюдали хорошую переносимость, отсутствие клинически значимых побочных эффектов. По данным компьютерной томографии, к 21-му дню выявили значимое снижение степени повреждения легких. У пациентов, получавших лечение бактериофагами без антибиотиков, значительно снизилась потребность в проведении искусственной вентиляции

Адрес для корреспонденции:

\*Артём Николаевич Кузовлев  
E-mail: artem\_kuzovlev@mail.ru

Correspondence to:

\*Artem N. Kuzovlev  
E-mail: artem\_kuzovlev@mail.ru

легких. Летальность к 28-м сут. значимо не различалась: при фаготерапии — 2/43 (4,7%), в группе сравнения — 2/40 (5%).

**Заключение.** Первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии в лечении хронических реанимационных пациентов в нейрореаниматологии продемонстрировал безопасность ингаляционного введения комплексного препарата бактериофагов. Эффективность технологии подтверждена результатами лечения, полученными в группе фаготерапии, которые не уступали таковым в группе с традиционной антибиотикотерапией, а ряд клинико-лабораторных показателей имел тенденцию к улучшению даже в случаях полного отказа от антибиотиков в пользу бактериофагов.

**Ключевые слова:** антибиотики; резистентность; пневмония; бактериофаги; персонализация; фаготерапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Summary

**Aim.** To evaluate the safety and efficacy of the adaptive phage therapy technique in patients with recurrent pneumonia in neurological critical care.

**Material and methods.** The clinical study included 83 chronically critically ill patients with severe brain damage. The bacteriophage cocktail selected against specific hospital strains was administered by inhalation to 43 patients. The control group included 40 patients who received conventional antimicrobial therapy. The changes in clinical, laboratory and instrumental parameters, levels of biomarkers, microbiological and PCR tests of bronchoalveolar lavage fluid were assessed, including those in the «phage therapy with antibiotics» ( $n=29$ ) and «phage therapy without antibiotics» ( $n=14$ ) subgroups.

**Results.** The groups were comparable in terms of basic parameters (age, sex, diagnosis, organ dysfunction according to APACHE II, use of vasoactive drugs) and the level of airway colonization with antibiotic-resistant bacterial strains. Good tolerability and absence of clinically significant side effects were observed during inhaled administration of the bacteriophage cocktail. Computed tomography on day 21 showed a significant reduction in lung damage in patients who received bacteriophages. Patients treated with bacteriophages without antibiotics had significantly lower need for mechanical ventilation. The mortality rate on day 28 did not differ significantly and was 4.7% (2/43) in the bacteriophage-treated group vs 5% (2/40) in the control group.

**Conclusion.** The first experience of using the adaptive phage therapy technique in chronically critically ill patients in neurological intensive care demonstrated the safety of inhalational administration of the bacteriophage cocktail. The efficacy of the technique was confirmed by the treatment results obtained in the phage therapy group, which were not inferior to those in the group with conventional antibiotic therapy, while several clinical and laboratory parameters tended to improve even in patients who received bacteriophages and did not receive antibiotics.

**Keywords:** antibiotics; resistance; pneumonia; bacteriophages; personalization; phage therapy

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-4-14

## Введение

Пациенты в хронических критических состояниях длительно находятся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требуют проведения комплексного лечения, включающего замещение жизненно-важных функций организма. Все это создает предпосылки для затяжного и рецидивирующего течения пневмоний, связанных с инфицированием госпитальными полирезистентными штаммами бактерий.

На сегодняшний день арсенал антибиотиков для лечения пациентов в хронических критических состояниях практически исчерпан. Лечение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, в том числе продуцентами карбапенемаз, вызывает значительные

трудности из-за крайне ограниченного выбора эффективных препаратов, их лечение характеризуется рядом негативных последствий, среди которых увеличение сроков госпитализации, ухудшение исходов лечения, а также рост прямых и непрямых затрат [1].

Потенциально многообещающей альтернативой применению антибиотиков может являться лечение и профилактика нозокомиальных инфекций с помощью бактериофагов. По своей природе они являются внутриклеточными облигатными паразитами бактерий и играют важную роль регулятора численности бактериальных популяций в природе. В 30–40-е годы XX века бактериофаги активно применяли в нашей стране в различных областях медицины. Однако начало промышленного производства пенициллина и других антибиотиков, а

также необходимость индивидуального подбора бактериофагов под конкретного возбудителя инфекции приостановили проведение крупномасштабных исследований и широкого применения бактериофагов на долгое время. Развитие молекулярно-биологических методов, а также технологий секвенирования геномов способствовали более рациональному подходу к отбору и применению лечебных бактериофагов, что позволило продолжить научные исследования в этом направлении [2, 3].

Накопленный клинический опыт демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечебно-профилактических препаратов с бактериофагами при лечении инфекций в оториноларингологии, хирургии, урологии [4–6].

В систематическом обзоре литературы, опубликованном в 2019 году, обобщены результаты 13 исследований, проведенных в России, США, странах Западной Европы и Азии, в которых бактериофаги применены для лечения и профилактики инфекций у людей. В заключении обзора авторы признают, что благоприятный эффект фаготерапии не вызывает сомнений [7].

Традиционно бактериофаги используют для лечения инфекций, которые вызваны так называемыми «дикими» штаммами с природной антибиотикочувствительностью. В последние годы все больше исследователей и разработчиков противомикробных препаратов сообщают о возможности создавать и применять бактериофаги, активные в том числе против антибиотикорезистентных штаммов, в частности, против широкого ряда клинических изолятов *Staphylococcus aureus*. Экспериментальные работы на лабораторных животных подтверждают эффективность бактериофагов против антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, вызывающих пневмонию и сепсис [8–11]. В клиническом исследовании коллег из Австралии, опубликованном в журнале *Nature Microbiology* в 2020 году, эффективность препарата бактериофагов оценена у 13 пациентов с тяжелыми стафилококковыми инфекциями, включая инфекционный эндокардит и септический шок [12]. Препарат, созданный из трех бактериофагов, вводился внутривенно дважды в день в течение 14 дней под тщательным контролем гематологических и биохимических параметров; отмечена хорошая переносимость, высокая степень безопасности, отсутствие местных и системных побочных реакций. Однако для современных ОРИТ характерна циркуляция нескольких «проблемных» грамтрицательных и грамположительных штаммов одновременно. Более того, в условиях постоянного использования антибиотиков самых последних поко-

лений, с непредсказуемой периодичностью происходит селекция панрезистентных возбудителей, что угрожает вспышками госпитальных инфекций. В этих условиях необходим такой комплексный препарат, который будет содержать набор бактериофагов, активных в отношении всего перечня проблемных возбудителей конкретного ОРИТ. Кроме того, периодически необходимо контролировать активность подобного препарата, и, в случае селекции устойчивых штаммов, дополнять комплексный препарат новыми бактериофагами, другими словами — адаптировать к изменению микробного «пейзажа».

Решение этой непростой задачи осуществляется совместно коллективами ФНКЦ РР и НПЦ «МикроМир». На основе коллекции госпитальных бактерий в количестве 66 антибиотикорезистентных штаммов, выделенных от 40 реанимационных пациентов ФНКЦ РР, разработан комплексный препарат бактериофагов для ингаляционного введения и предложена технология адаптивной фаготерапии.

Комплексный препарат включает около 50 бактериофагов, активных в отношении возбудителей бактериальной инфекций дыхательных путей, преимущественно госпитальных полирезистентных штаммов, таких как *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter kobei*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*. В составе препарата содержится от 3 до 4 вирулентных бактериофагов к каждому из вышеперечисленных возбудителей.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности технологии адаптивной фаготерапии в лечении пациентов с рецидивирующими пневмониями в нейрореаниматологии.

## Материал и методы

**Вид клинического исследования:** проспективное нерандомизированное открытое параллельное исследование.

**Место проведения исследования:** отделения реанимации и интенсивной терапии ФНКЦ РР, в которых проходит лечение пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, преимущественно с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговой травмы (ЧМТ), хирургического лечения опухолей головного мозга, аноксии и др. В данное исследование включали пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, переведенных из реанимационных отделений других лечебных учреждений в ФНКЦ РР для продолжения интенсивной терапии.

Термин «хроническое критическое состояние» применяется для описания пациентов, которые пережили острый период критического состояния (независимо от этиологии), но на длительный период остались пациентами, нуждающимися в методах интенсивного мониторинга и временного замещения жизненно важных функций [13].

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР №4/20 от 22.09.2020.

**Группы пациентов.** В соответствии с Протоколом в исследование проспективно включали взрослых пациентов, поступавших в ФНКЦ РР, при соответствии критериям включения:

1. Возраст пациента >18 лет.
2. Хроническое критическое состояние, лечение в ОРИТ более 2 недель, предшествующая антибиотикотерапия.
3. Перенесенная ранее пневмония с риском рецидива, клинические показания к антимикробной терапии (по данным КТ и др.)
4. Информированное согласие от пациента или ближайших родственников.

**Критерии исключения:**

1. Низкий шанс на выживание, по шкале SAPS II более 65 баллов.
2. Лечение иммуносупрессорами/кортикостероидами.
3. Признаки острой инфекции/сепсиса (критерии Sepsis-3).
4. Уровень прокальцитонина более 2 нг/мл.
5. Кандидемия.

Набор пациентов осуществляли поэтапно.

На первом этапе исследования последовательный набор пациентов, соответствующих критериям, осуществляли пассивно, без вмешательства в лечебный процесс, с фиксацией показателей клинико-лабораторного и микробиологического мониторинга в четырех точках (1-й день поступления, 7, 14-й дни и исход к 28 дню).

На втором этапе пациентам, включенным в исследование, дополнительно к традиционной антимикробной терапии, назначали комплекс бактериофагов (оценка безопасности).

На третьем этапе части пациентов при концентрации прокальцитонина не более 0,5 нг/мл назначали только комплекс бактериофагов без применения антибиотиков.

В исследование включили 83 пациента.

Основную группу 1 составили 43 пациента, получавших комплекс бактериофагов. Эту группу разделили на 2 подгруппы: «фаготерапия с антибиотиками» (антибиотики + комплекс бактериофагов, 1А),  $n=29$  и «фаготерапия без антибиотиков» (только комплекс бактериофагов, 1Б),  $n=14$ .

В группу 2 включили пациентов, получавших традиционную антибактериальную терапию,  $n=40$ .

Пациентам проводили комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий: поддержание функций жизненно важных органов и систем, медикаментозную коррекцию уровня сознания, нутриционно-метаболическую терапию, симптоматическое лечение и др. Лечебные и реабилитационные мероприятия проводились специалистами, не владеющими информацией о включении пациентов в данное исследование.

Для анализа результатов компьютерной томографии органов грудной клетки использовали методику автоматического расчета объема поврежденной легочной ткани по типу матового стекла с помощью программного обеспечения «Ground glass». Проводили сегментацию правого и левого легких и трахеи с порогом -250HU. Внутри легких выделяли области повреждения с плотностями в пользовательском диапазоне (по умолчанию от -785HU до 150HU). С помощью морфологической операции «закрытие» исключили мелкие сосуды, которые были приняты за повреждение.

В ходе исследования пациенты находились под постоянным клинико-лабораторным мониторингом с оценкой объективных показателей состояния сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса, функции органов дыхания, печени, почек, степени органной дисфункции по шкале SOFA. В динамике измеряли содержание биомаркеров сыворотки крови (СРБ, РСТ). Определение концентраций альбумина, мочевины, креатинина и СРБ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter; США) с применением оригинальных реагентов. Определение концентрации прокальцитонина осуществляли на иммунологическом анализаторе VIDAS (bioMerieux SA, Франция).

Независимыми врачами лабораторной диагностики проводились микробиологические исследования бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) с применением культуральных и ПЦР-методов. Для микробиологического исследования забирали утреннюю порцию мокроты в стерильные пробирки с соблюдением правил асептики. Временной интервал после последнего введения антибиотиков и забора мокроты составлял 8–12 часов. Транспортировку нативного клинического образца в бактериологическую лабораторию осуществляли незамедлительно. Идентификацию микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности проводили на автоматизированной системе BD Phoenix-100 (США).

Для оценки таксономического состава БАЛ использовали набор реагентов для выделения ДНК из клинического материала «РИБО-преп» и наборы реагентов для выявления и количественного определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa*, ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus* spp.) и стрептококков (*Streptococcus* spp.). Качественную оценку генов антибиотикорезистентности проводили с использованием наборов реагентов для выявления генов приобретенных карбапенемаз групп KPC и OXA48-подобных (типы OXA48 и OXA162), генов приобретенных карбапенемаз класса МБЛ групп VIM, IMP и NDM («Amplisens»; Россия) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени». Измерения проводили на амплификаторе планшетного типа CFX 96 (BioRad; США).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0. Применяли общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Шапиро–Уилка. Для анализа

Таблица 1. Общая характеристика пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				p 1A+1B vs. 2
	1, n=43		2, n=40		
	1A, n=29	1B, n=14	1A+1B		
Возраст, медиана	62 (39–71)	50 (32–74)	60 (38–72)	64 (54–72)	0,177
Пол муж/жен, n	20/9	10/4	30/13	21/19	0,120
Диагноз, n (%)					
Последствия:					
ОНМК	16 (55)	6 (43)	22 (51)	26 (65)	0,267
ЧМТ	9 (31)	4 (29)	13 (30)	7 (18)	0,206
операции на мозге	1 (4)	2 (14)	3 (7)	4 (10)	0,706
аноксии	3 (10)	2 (14)	5 (12)	3 (7)	0,714
Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, 1-е сут., медиана	12 (8–15)	11 (10–16)	12 (10–15)	10 (8–14)	0,287
Потребность в ИВЛ, в 1-е сут., n (%)	14 (48)	5 (36)	19 (44)	24 (60)	0,189
Число антибиотикорезистентных бактерий в первом образце БАЛ, суммарно (в среднем на 1 пациента)	46/29 (1,6)	25/14 (1,8)	71 (1,7)	72 (1,8)	—

**Примечание.** Для табл. 1–6, рис. 1, 2: «1А» — антибиотики + комплекс бактериофагов; «1Б» — только комплекс бактериофагов; «2» — антибактериальная терапия без комплекса бактериофагов.

ненормально распределенных переменных использовали тест Манна–Уитни. Для сравнительного анализа количественных переменных применили критерий Уилкоксона. Для сравнения долей (частот) использовали точный критерий Фишера. Для сравнения долей в разные моменты времени использовали критерий Мак-Нимара (Табл. 4). Данные представили в виде медианы  $\pm 25$ –75 перцентилей (25–75 IQR). Критический уровень значимости установили на уровне 0,05, при наличии множественных попарных межгрупповых сравнений использовали поправку Бонферрони.

## Результаты

В табл. 1 представили общие характеристики пациентов, включенных в исследование.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии повреждения головного мозга, тяжести состояния по шкалам и потребности в ИВЛ.

Оценку безопасности и эффективности применения комплексного препарата бактериофагов проводили с использованием клинических и лабораторных методов мониторинга.

**Оценка клинических показателей.** Неврологический статус всех пациентов в хроническом критическом состоянии динамики не претерпел. Не регистрировали различий между группами по степени выраженности острой дыхательной недостаточности, также не выявили статистически значимой динамики соотношения  $PaO_2/FiO_2$  в группах. В группе 1А отмечали статистически значимую положительную динамику выраженности повреждения легких по данным компьютерной томографии легких (КТ) (табл. 2). В группе 1Б подобной динамики не наблюдали.

В группе 1Б за время наблюдения на самостоятельное дыхание перевели 1 пациента (6,7%), в группе 1А — 1 пациента (3,1%). Оценка степени органной дисфункции по шкале SOFA в группах не превышала 4–5 баллов во всех группах в течение исследования. Статистиче-

ски значимых различий между группами по частоте применения вазоактивных препаратов не выявили. В рамках исследования не регистрировали каких-либо клинически значимых побочных эффектов применения комплексного препарата бактериофагов. Летальность к 28-м сут. была сопоставима, в группе 1 — 5% (2/43), в группе 2 — 5% (2/40) ( $p=1$ ), следует отметить, что в подгруппе 1Б летальных случаев не было.

В табл. 3 показано, что потребность в проведении ИВЛ имела тенденцию к росту у пациентов, получавших антибиотики (группа 2 и подгруппа 1А) и, напротив, снижалась в подгруппе 1Б, где применяли только бактериофаг. При мониторинге биохимических показателей в группе 2 выявили также статистически значимое снижение концентрации альбумина на 7-е сутки.

В табл. 4 привели сравнение групп по числу выявленных случаев, когда биохимические показатели печеночной или почечной дисфункции у пациентов превышали референсные значения.

Выявили, что в группе 2 и подгруппе 1А, где применяли антибиотики в течение 2-х недель, доля пациентов с повышенными значениями сохранялась или даже возрастала по сравнению с исходной точкой отсчета. В то же время в подгруппе 1Б, где пациентов лечили только бактериофагами без антибиотиков, такой закономерности не наблюдали, напротив, имела место тенденция к снижению числа случаев с повышенными биохимическими показателями, например АЛТ, АСТ, креатинин.

**Динамика содержания биомаркеров.** Одним из маркеров, позволяющих обоснованно отказаться от назначения антимикробной терапии, является прокальцитонин.

У большинства пациентов в хроническом критическом состоянии концентрация прокальцитонина была ниже референсных значений (0,25–0,50 нг/мл) в течение всего периода

**Таблица 2. Динамика степени повреждения легких по данным компьютерной томографии легких.**

Показатель	Сутки	Значение показателей в подгруппах		<i>p</i> (1A vs.1B) сравнение независимых групп Манна-Уитни
		1A, <i>n</i> =22*	1B, <i>n</i> =12*	
Объем легких, мл <sup>3</sup>	1	3198 (2524–4221)	3125 (2580–3441)	0,510
	21	3844 (2341–4503)	2983 (2336–3705)	0,292
<i>p</i> (1 vs 21 сутки) сравнение парных выборок по критерию Уилкоксона		0,485	0,530	—
Объем повреждения легких, %	1	33 (16–40)	30 (18–37)	0,683
	21	22 (10–38)	30 (4–56)	0,736
<i>p</i> (1 vs 21 сутки) сравнение парных выборок по критерию Уилкоксона		0,027	0,859	—

**Примечание.** \* — данные по КТ легких приведены не у всех пациентов, а лишь у 34 из 43 (80%) в связи с тем, что на некоторых снимках метод автоматического расчета объема поврежденной легочной ткани оказался неприменим.

**Таблица 3. Динамика ряда клинико-лабораторных показателей в первые две недели лечения в группах сравнения.**

Клинико-лабораторные показатели	Значения показателей в группах			<i>p</i> 1A+1B vs. 2	
	1, <i>n</i> =43		2, <i>n</i> =40		
	1A, <i>n</i> =29	1B, <i>n</i> =14	1A+1B		
ИВЛ, 1 сутки, <i>n</i> (%)	14/29 (48)	5/14 (36)	19/43 (44)	24/40 (60)	0,189
ИВЛ, 7 сутки, <i>n</i> (%)	18/29 (62)	3/14 (21)	21/43 (49)	25/40 (63)	0,270
ИВЛ, 14 сутки, <i>n</i> (%)	15/27 (56)	2/14 (14)	17/41 (41)	25/39 (64)	0,048
Альбумин, 1 сут., г/л	30 (27–33)	31 (25–35)	30 (26–32)	28 (24–35)	0,549
Альбумин, 7 сут., г/л	30 (28–32)	29 (27–37)	29 (27–31)	26 (24–29)	0,001
Альбумин, 14 сут., г/л	29 (27–31)	31 (25–34)	29 (26–32)	26 (24–30)	0,071

**Таблица 4. Число случаев повышения лабораторных показателей печеночной или почечной дисфункции выше референсных значений к 14 дню лечения по сравнению с данными в 1-й день наблюдения.**

Число случаев превышающих норму биохимических показателей	Число пациентов, <i>n</i> (%)							
	Группа 1				Группа 2			
	1A		1B		<i>p</i> *	1 день		<i>p</i> *
1 день	14 дней	1 день	14 дней	14 дней				
Билирубин	0/29	0/27	0/14	0/14	—	1/40 (2)	1/39 (3)	0,900
АЛТ	7/29 (24)	8/27 (30)	6/14 (43)	2/14 (14)	0,804	10/40 (25)	14/39 (36)	0,424
АСТ	5/29 (17)	4/27 (15)	2/14 (14)	0/14	0,900	6/40 (15)	7/39 (18)	0,900
Мочевина	11/29 (38)	5/27 (18)	4/14 (29)	4/14 (29)	0,021	12/40 (30)	9/39 (23)	0,791
Креатинин	5/29 (17)	5/27 (18)	2/14 (14)	0/14	0,625	12/40 (30)	8/39 (20)	0,424

**Примечание.** \* — критерий Мак-Нимара. Сравнивали доли пациентов с повышенными лабораторными показателями на 1-е и 14-е сутки в обобщенной группе 1 (1 сутки vs. 14 сут., в динамике); аналогично — для группы 2.

**Таблица 5. Концентрация прокальцитонина (PCT) в подгруппах 1A и 1B пациентов, получавших комплекс бактериофагов, в динамике, медиана (интерквартильный размах).**

Сроки исследования, сутки	PCT (нг/мл) в подгруппах		<i>p</i> 1A vs. 1B
	1A	1B	
1	0,08 (0,05–0,36)	0,11 (0,05–0,35)	0,771
7	0,14 (0,08–0,56)	0,14 (0,05–0,51)	0,866
14	0,12 (0,05–0,80)	0,1 (0,05–0,43)	0,525

наблюдения, лишь менее чем у трети пациентов встречали незначительные превышения (0,51–0,80 нг/мл). По данным лабораторного мониторинга в течение двух недель от момента включения в исследование статистически значимых различий в подгруппах не отмечали (табл. 5).

Содержание С-реактивного белка превышало референсные значения (5 мг/л) в десятки раз у всех пациентов. Динамику СРБ оценивали по дельте снижения на тридцать и более процентов по сравнению с исходными значениями. В группе 1 на 7-е сутки снижение концентрации СРБ наблюдали в 40% случаев, в то время как в группе 2 — только в 30% случаев (рис. 1).

**Результаты микробиологического мониторинга.** При оценке динамики микробиологических показателей важно отметить, что на момент включения в исследование в образцах БАЛ рост госпитальных грамотрицательных микроорганизмов наблюдали у пациентов разных групп примерно с равной частотой (табл. 6).

К концу первой недели от момента включения в исследование в группе 2 сохранялась персистенция антибиотикорезистентных штаммов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*. В то же время у пациентов группы 1, получавших комплекс бактериофагов,

наблюдали снижение основных проблемных грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Штаммы *Serratia* spp. встречались реже, но хуже поддавались элиминации, а в группе антибиотикотерапии их количество даже нарастало (табл. 6).

Для отдельных штаммов проблемных госпитальных организмов проводили молекулярно-генетическое типирование методом ПЦР. Результаты определения ДНК *Pseudomonas aeruginosa* и семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*) в БАЛ были сопоставимы с полученными микробиологическими данными и подтверждали отсутствие значительного увеличения случаев идентификации бактерий к 14-м суткам от начала терапии. Увеличение содержания ДНК семейства *Enterobacteriaceae* отметили к 7-м суткам, что, возможно, отражало процесс лизиса этих бактерий на слизистых дыхательных путей (рис. 2).

Содержание ДНК *Staphylococcus* spp., превышающее  $10^3$  копий/мл, выявили лишь у 2-х пациентов в 1 сутки в группе 1А, с последующим снижением к 7 суткам до референсных значений.

ДНК генов металлобетаалактамаз (типы VIM и NDM) и карбапенемаз (КРС и ОХА48)

обнаружили у 60% пациентов в обеих подгруппах на момент включения в исследование. Тенденция к росту антибиотикорезистентности сохранялась в обеих подгруппах, к 14 суткам в подгруппе пациентов 1А ген КРС выявляли в 100%, то есть у всех пациентов, однако у паци-

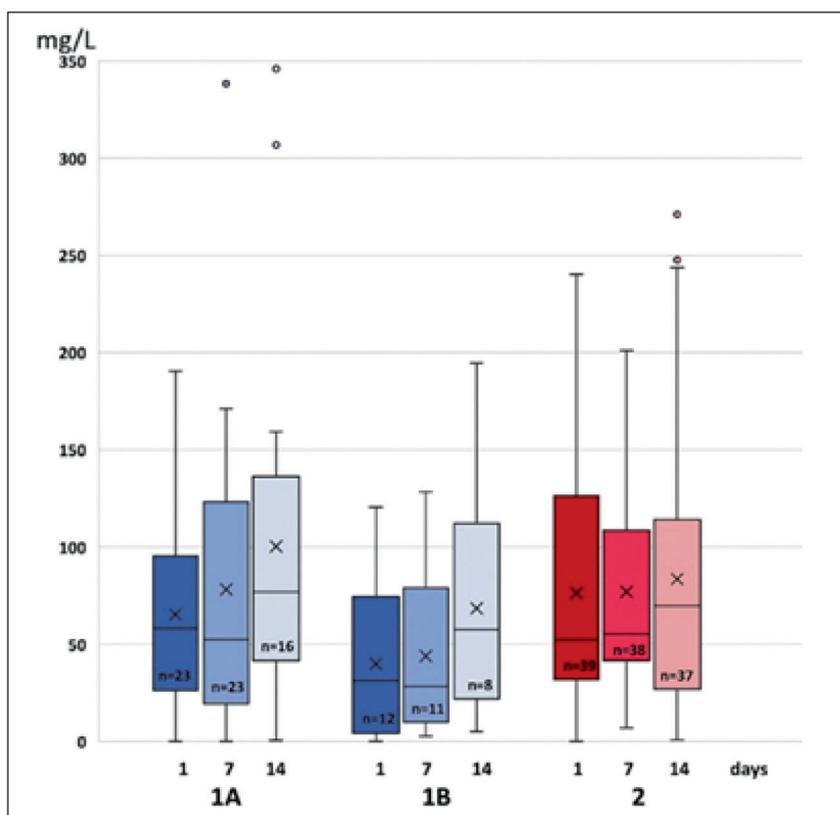


Рис. 1. Содержание С-реактивного белка в подгруппах пациентов, получавших бактериофаг (медиана, интерквартильный размах).

Примечание.

Сроки исследования, сутки	Значения p, при использовании поправки Бонферрони		
	1А vs группа 2	1Б vs группа 2	1А vs 1Б
	1	0,696	0,074
7	0,455	0,049	0,201
14	0,483	0,716	0,452

Таблица 6. Количество случаев выделения микроорганизмов из образцов БАЛ у пациентов в 1-й и 7-й дни от начала лечения в группах сравнения.

Микроорганизмы	Группы					
	1, n=43		2, n=40	1, n=43		2, n=40
	1А, n=29	1Б, n=14		1А, n=29	1Б, n=14	
	1-е сут.			7-е сут.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	4	11	4	8	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	10	26	16	6	25
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	8	3	13	3	2	10
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	—	3	1	—	1
<i>Staphylococcus aureus/haemolyticus</i>	—	—	5	—	—	4
<i>Escherichia coli</i>	5	1	7	3	—	5
<i>Serratia plymuthica/Serratia marcescens</i>	2	3	3	5	4	6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	—	2	2	2	—	3
<i>Proteus mirabilis/vulgaris</i>	2	—	6	5	1	9
<i>Providencia stuartii/alcalifaciens</i>	2	—	4	2	2	2
Другие:						
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1	—	—	—	—	—
<i>Alcaligenes faecalis</i>	—	1	—	—	—	2
<i>Morganella morganii</i>	—	1	—	—	—	—

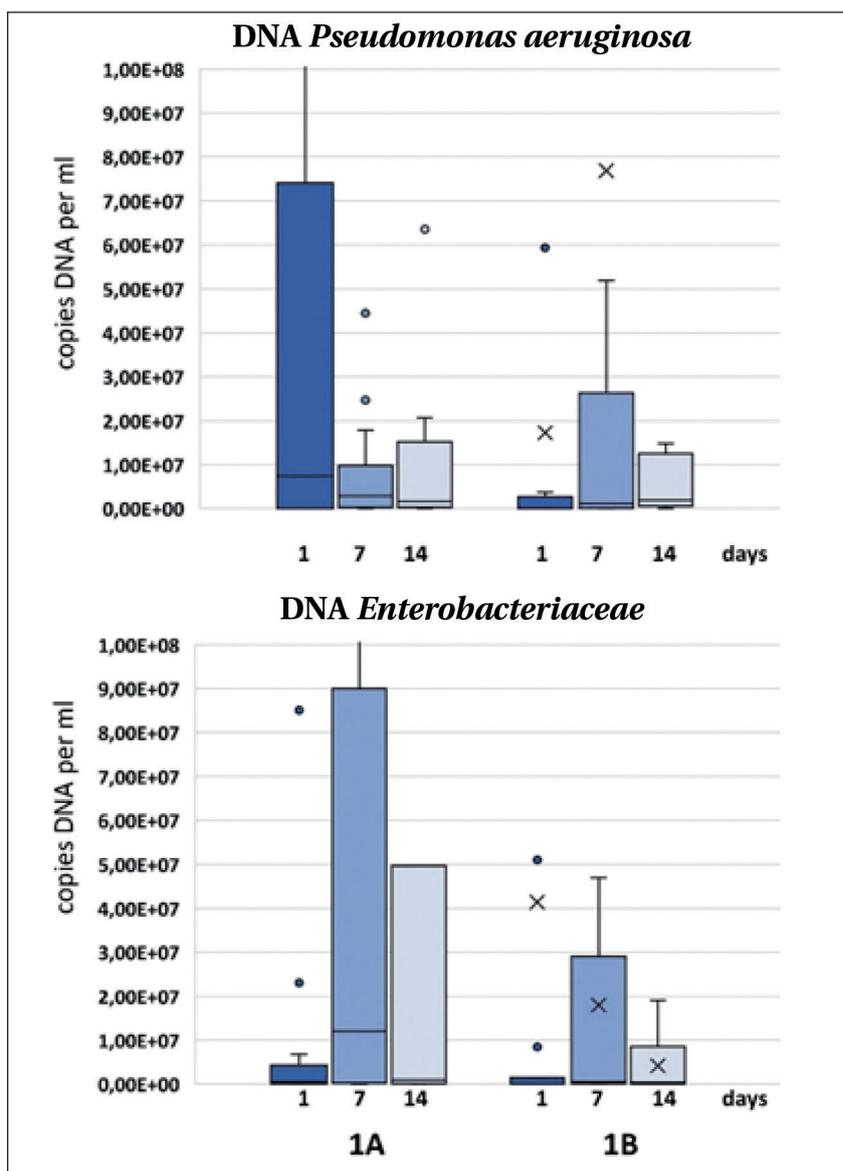


Рис. 2. Содержание ДНК микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и семейства *Enterobacteriaceae* в группе пациентов, получавших комплекс бактериофагов (1А и 1Б подгруппы) (медиана, интерквартильный размах).

Примечание.

Сутки	<i>p</i> , тест Манна-Уитни	
	1А vs 1Б ( <i>P. aeruginosa</i> )	1А vs 1Б ( <i>Enterobacteriaceae</i> )
1	0,122	0,118
7	0,542	0,309
14	0,837	0,595

ентов, получавших только комплекс бактериофагов — в 90%. Детальный анализ в подгруппе пациентов 1А показал, что у пациентов, получающих карбапенемы ( $n=10$ ), наблюдали относительный прирост генов приобретенных карбапенемаз групп КРС и ОХА48 к 7 суткам на 10 и 22%, соответственно. Но у пациентов той же группы, получавших другие антибиотики ( $n=13$ ), происходило снижение частоты выделения генов приобретенных карбапенемаз групп ОХА48 на 22%.

**Клиническое наблюдение 1.** Пациент П., 38 л., пострадал в ДТП (мотоциклист). Сочетан-

ная травма головного мозга и органов брюшной полости, выполнены операции: лапаротомия, спленэктомия, санация, дренирование брюшной полости. Течение заболевания осложнилось присоединением полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночно-клеточной, почечной, белково-энергетической). На 49-е сутки переведен в НИИ Реабилитологии ФНКЦ РР для дальнейшего проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении общее состояние пациента крайней степени тяжести, уровень сознания — вегетативное состояние.

За время госпитализации в ФНКЦ РР пациент трижды перенес НП, последний рецидив НП на 70-е сутки с момента травмы, получал повторные курсы антибиотикотерапии, включая антибиотики последних поколений, основным возбудителем тяжелых инфекционных осложнений был антибиотикоустойчивый штамм *Klebsiella pneumoniae*.

На 80-е сутки с целью профилактики рецидива НП применили комплекс бактериофагов, активных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий, предварительно адаптированный для ФНКЦ РР на основании микробиологических данных биоматериала пациентов отделения ОРИТ. В связи с тяжестью состояния и высоким риском рецидива

пневмонии назначили длительный курс ингаляционного применения комплекса бактериофагов в течение 4-х недель. За период использования комплекса рецидивов НП не отмечали. Концентрация прокальцитонина оставалась ниже референсных значений (менее 0,25 нг/мл). При исследовании бронхоальвеолярного лаважа в динамике титр *Klebsiella pneumoniae* снизился, причем исходный множественно-устойчивый к антибиотикам штамм был элиминирован, а выделенный штамм после курса лечения оказался чувствителен к широкому спектру антибактериальных препаратов.

**Клиническое наблюдение 2.** Пациент Ч., 82 года, перенес операцию на головном мозге — удаление опухоли глубинных отделов левой лобной и теменной доли. В послеоперационном периоде развилось осложнение — двусторонняя полисегментарная пневмония, сепсис, септический шок. Получал множественные повторные курсы антибиотикотерапии. На 84-е сутки переведен в НИИ Реабилитологии ФНКЦ РР для дальнейшего проведения реабилитационных мероприятий. При поступлении общее состояние пациента крайней степени тяжести, уровень сознания — минимальное. Клинически и по результатам компьютерной томографии диагностирован рецидив двусторонней полисегментарной пневмонии. Пациенту назначили комбинацию двух антибиотиков — ванкомицина и меропенема. Однако, несмотря на антибиотикотерапию, отмечали отрицательную клиническую динамику, прогрессирование дыхательной недостаточности, пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме ВІРАР. При микробиологическом исследовании БАЛ выявили полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. На 89-е сутки к лечению НП добавили комплекс бактериофагов, активных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий (содержащего в том числе фаголизаты *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*), предварительно адаптированный для ФНКЦ РР на основании данных микробиологических исследований биоматериала пациентов. По результатам микробиологического исследования на 96-е и повторно на 102-е сутки (то есть после 7 и 14 дней лечения с применением комплекса бактериофагов) в бронхо-альвеолярном лаваже *Klebsiella pneumoniae* не обнаружили, полирезистентный штамм *Acinetobacter baumannii* сохранялся. Учитывая положительную клиническую динамику, к 10-му дню от начала лечения комплексом бактериофага отменили антибактериальный препарат ванкомицин, к 14-у дню отменили меропенем.

Таким образом, начиная с 104-х суток, пациент получал только комплекс бактериофагов. По результатам КТ отметили положительную динамику. С 107-х суток (19 день с момента начала применения комплекса бактериофагов) пациента перевели на самостоятельное дыхание через трахеостомическую канюлю. Аускультативно определяли положительную динамику, выражавшуюся в исчезновении или уменьшении влажных хрипов. Пациент не лихорадил, уровень воспалительных маркеров не повышался. Изменились качественные и количественные характеристики мокроты: мокрота приобрела слизистую

консистенцию и уменьшилась количественно. Концентрация прокальцитонина была ниже референсных значений (менее 0,25 нг/мл), что подтверждало отсутствие бактериальной инфекции. На 109-е сутки (21 день с момента начала применения комплекса бактериофагов) при микробиологическом исследовании БАЛ получены данные об отсутствии роста бактерий, что подтвердило эффективность комплекса бактериофагов.

## Обсуждение

В нашем исследовании применен ингаляционный способ введения препарата, состоящего из десятков бактериофагов, что ранее было практически не изучено. Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный препарат бактериофагов более эффективен, чем отдельные фаги, позволяет расширить бактериолитический спектр и значительно снизить возможность образования фагоустойчивых форм [14]. В ходе исследования при тщательном клинико-лабораторном мониторинге не выявили каких-либо нежелательных явлений при использовании комплекса бактериофагов в режиме ингаляционного введения по 1 дозе 5 мл 2–3 раза в день, не менее 14 дней.

В литературе имеются единичные публикации, в которых описан опыт ингаляционного [15] или внутривенного [12] введения бактериофагов у пациентов с пневмониями, бронхитами, инфекционным эндокардитом и др., авторы которых также констатируют безопасность и отсутствие побочных реакций при применении бактериофагов с лечебной целью.

Практически впервые оценена безопасность применения бактериофагов у тяжелого контингента пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии. Наряду с хорошей переносимостью, отсутствием локальных и общих нежелательных явлений, важно отметить также, что первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии продемонстрировал безопасность в плане риска селекции госпитальных штаммов бактерий. Основные клинические показатели результатов лечения в группе 1 с применением комплекса бактериофагов не уступают таковым при традиционной антибиотикотерапии. Кроме того, в группе комбинированного применения антибиотиков и бактериофагов (1А) отметили снижение выраженности повреждения легких по данным КТ, что отражает эффективность данной лекарственной комбинации в лечении нозокомиальной пневмонии. Характерной особенностью хронического критического состояния является гипертоспаление, характеризующееся высоким уровнем СРБ, превышающим референсные значения более

чем в 10 раз [13, 16]. Одним из эффектов применения бактериофагов может быть уменьшение напряженности воспалительной реакции, сопутствующей бактериальной инфекции, в частности — снижение содержания СРБ [17]. И действительно, в исследовании выявили тенденцию к снижению концентрации СРБ в группе с применением комплекса бактериофагов.

Результаты микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга показали, что у ряда пациентов применение комплекса бактериофагов способствовало элиминации основных полирезистентных грамотрицательных бактерий; однако факт повторного обнаружения *Serratia* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* указывает на необходимость контроля и регулярной адаптации состава бактериофагов в комплексном препарате.

Известно, что участие антибиотикорезистентных бактерий значительно отягощает течение нозокомиальной инфекции, повышает количество осложнений и летальность [18]. В настоящее время молекулярные методы являются «золотым стандартом» обнаружения продуцентов карбапенемаз [19]. Наибольшее распространение у энтеробактерий имеют сериновые карбапенемазы молекулярных типов OXA48 и KPC, а также МБЛ типа NDM. Для *P. aeruginosa* характерна продукция МБЛ типов VIM и в меньшей степени IMP [20]. Микробиологический мониторинг с применением ПЦР в исследовании показал, что гены резистентности к карбапенемам обнаруживаются у более чем 60% пациентов, включенных в исследование, уже начиная с первых суток. Такое высокое распространение резистентных штаммов объясняется тяжестью пациентов, продолжительной госпитализацией и массивной антибиотикотерапией, включающей несколько классов антибиотиков. Результаты проведенного исследования показали, что применение комплекса бактериофагов не сопровождается ростом антибиотикорезистентности, накоплением и распространением генов карбапенемаз и металлобеталактамаз.

В организме человека антибиотики, как известно, связываются с белками, подвергаются конъюгации, метаболизируются, активно выводятся органами, что требует энергетических затрат и создает дополнительную нагрузку на организм длительно болеющего человека. При оценке динамики биохимических показателей крови получили интересные данные: при отказе от применения антибиотиков в подгруппе 1Б в течение двух недель случаи активации печеночных ферментов АЛТ и АСТ отсутствовали. Важное преимущество бактериофагов перед традиционной антибиотикотерапией

состоит в том, что при их использовании вместо антибиотиков антимикробный результат достигается «пассивно», без участия клеток макроорганизма, организм «восстанавливается», что очень важно для пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии и нуждающихся в реабилитации [21].

В работе использовали технологию адаптивной фаготерапии, когда набор бактериофагов в препарате строго соответствует потребностям конкретного ОРИТ. Отсутствие необходимости индивидуального подбора антибактериальных средств в зависимости от результатов микробиологического исследования каждого конкретного пациента, в перспективе, при внедрении в практику, позволит сократить время принятия решения при необходимости начать лечение немедленно, тем самым повышая эффективность терапии пациентов в критическом состоянии.

## Заключение

В клиническом исследовании получен первый опыт применения технологии адаптивной фаготерапии в нейрореаниматологии. Продемонстрированы безопасность, отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при ингаляционном введении комплексного препарата бактериофагов в лечении хронических реанимационных пациентов с рецидивирующими пневмониями. Эффективность технологии подтверждена результатами лечения, полученными в группе фаготерапии, которые не уступали таковым в группе с традиционной антибиотикотерапией, а ряд клинико-лабораторных показателей имел тенденцию к улучшению даже в случаях полного отказа от антибиотиков в пользу бактериофагов.

Результаты микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга показали, что применение комплекса бактериофагов не сопровождалось ростом антибиотикорезистентности, накоплением и распространением генов карбапенемаз и металлобеталактамаз. У ряда пациентов на фоне применения комплекса бактериофагов зарегистрирована элиминация основных полирезистентных грамотрицательных бактерий, в то же время сохранение колонизации дыхательных путей некоторыми проблемными микроорганизмами указывает на необходимость контроля и регулярной адаптации бактериофагов в составе комплекса. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, результаты, полученные в данном исследовании, указывают на целесообразность дальнейшего изучения эффектов технологии адаптивной фаготерапии как перспективной альтернативы антибиотикам у пациентов в нейрореаниматологии.

## Литература

- Rello J, Kalwaje Eshwara V, Conway-Morris A, Lagunes L, Alves J, Alp E, Zhang Z, Mer M, TOTEM Study Investigators. Perceived differences between intensivists and infectious diseases consultants facing antimicrobial resistance: a global cross-sectional survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38: 1235–1240. DOI: 10.1007/s10096-019-03530-1. PMID: 30900056
- Kutter E. Phage therapy: Bacteriophages as natural, self-replicating antimicrobials. *Practical Handbook of Microbiology*, Third Edition. CRC Press; 2015. pp. 883–908.
- Merabishvili M, Pirnay J-P, Verbeke G, Chanishvili N, Tediashvili M, Lashkhi N, Glonti T, Krylov V, Mast J, Parys L.V., Lavigne R., Volckaert G., Mattheus W., Verween G., De Corte P, Rose T, Jennes S., Zizi M., De Vos D., Vanechoutte M. Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One*. 2009; 4: e4944. DOI: 10.1371/journal.pone.0004944. PMID: 19300511
- Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Бактериофаготерапия урологической инфекции. *Урология*. 2020; 106–114.
- Ooi M.L., Drilling A.J., Morales S., Fong S., Moraitis S., Macias-Valle L., Vreugde S., Psaltis A.J., Wormald P.-J. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 145: 723–729. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1191. PMID: 31219531
- Liu D., Van Belleghem J.D., de Vries C.R., Burgener E., Chen Q., Mansherob R., Aronson J.R., Amanatullah D.F., Tamma PD., Suh G.A. The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. *Viruses*. 2021; 13. DOI: 10.3390/v13071268. PMID: 34209836
- Saperkin N.V., Kovalishena O.V., Kvashnina D.V., Ruizendaal E., Scholten R. Efficiency of phage therapy in humans: systematic review. *J Infectology*. 2019; 11: 19–30.
- Cheng M., Liang J., Zhang Y., Hu L., Gong P., Cai R., Zhang L., Zhang H., Ge J., Ji Y., Guo Z., Feng X., Sun Ch., Yang Y., Lei L., Han W., Gu J. The Bacteriophage EF-P29 Efficiently Protects against Lethal Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and Alleviates Gut Microbiota Imbalance in a Murine Bacteremia Model. *Frontiers in Microbiology*. 2017. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00837. PMID: 2853657.
- Yang X., Haque A., Matsuzaki S., Matsumoto T., Nakamura S. The Efficacy of Phage Therapy in a Murine Model of *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia and Sepsis. *Frontiers in Microbiology*. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.682255. PMID: 34290683
- Takemura-Uchiyama I., Uchiyama J., Osanai M., Morimoto N., Asagiri T., Ujihara T., Daibata M., Sugiura T., Matsuzaki S. Experimental phage therapy against lethal lung-derived septicemia caused by *Staphylococcus aureus* in mice. *Microbes Infect*. 2014; 16: 512–517. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.02.011. PMID: 24631574
- Anand T., Virmani N., Kumar S., Mohanty A.K., Pavulraj S., Bera B.C., Vaid R.K., Ahlawat U., Tripathi B.N. Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 21: 34–41. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.018. PMID: 31604128
- Petrovic Fabijan A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R., Westmead Bacteriophage Therapy Team. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 465–472. DOI: 10.1038/s41564-019-0634-z. PMID: 32066959
- Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 72–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-72-89
- Zurabov F., Zhilenkov E. Characterization of four virulent *Klebsiella pneumoniae* bacteriophages, and evaluation of their potential use in complex phage preparation. *Virol J*. 2021; 18: 9. DOI: 10.1186/s12985-020-01485-w. PMID: 33407669
- Slopek S., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986. *Arch Immunol Ther Exp*. 1987; 35: 569–583.
- Черневская Е.А., Меглей А.Ю., Буякова И.В., Ковалева Н.Ю., Горшков К.М., Захарченко В.Е., Белобородова Н.В. Таксономический дисбиоз микробиоты и сывороточные биомаркеры как отражение тяжести поражения центральной нервной системы. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020; 5: 58–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.053
- Miedzybrodzki R., Fortuna W., Weber-Dabrowska B., Górski A. A retrospective analysis of changes in inflammatory markers in patients treated with bacterial viruses. *Clin Exp Med*. 2009; 9: 303–312. DOI: 10.1007/s10238-009-0044-2. PMID: 19350363
- van Hecke O., Wang K., Lee J.J., Roberts N.W., Butler C.C. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases. Clin Infect Dis*. 2017; 65 (3): 371–382. DOI: 10.1093/cid/cix233. PMID: 28369247
- Popov D.A., Bakulev A. N. National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Comparative review of the modern methods for carbapenemases detection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 125–133 DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.125-133
- Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3: 15–21. DOI: 10.1177/2049936115621709. PMID: 26862399
- Górski A., Miedzybrodzki R., Zaczek M., Borysowski J. Phages in the fight against COVID-19? *Future Microbiol*. 2020; 15: 1095–1100. DOI: 10.2217/fmb-2020-0082. PMID: 32845164.

Поступила 19.09.21, принята в печать 02.11.21

## Влияние интраоперационной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование)

В. О. Чураков<sup>1\*</sup>, А. Ю. Зайцев<sup>1,2</sup>, О. В. Дымова<sup>2</sup>,  
К. В. Дубровин<sup>1,2</sup>, С. Г. Жукова<sup>1,2</sup>, Н. А. Матвеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б. В. Петровского Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

### Effect of Intraoperative Propofol-Induced Sedation on the Neurotransmitter Levels (Pilot Study)

Vyacheslav O. Churakov<sup>1\*</sup>, Andrey Yu. Zaitsev<sup>1,2</sup>, Olga V. Dymova<sup>2</sup>,  
Kirill V. Dubrovin<sup>1,2</sup>, Svetlana G. Zhukova<sup>1,2</sup>, Nadezhda A. Matveeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

<sup>2</sup> B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery 2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

**Для цитирования:** В. О. Чураков, А. Ю. Зайцев, О. В. Дымова, К. В. Дубровин, С. Г. Жукова, Н. А. Матвеева. Влияние медикаментозной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 15–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-15-19> [На русск. и англ.]

#### Резюме

**Цель исследования** — выявление динамики изменения концентрации различных нейромедиаторов в зависимости от глубины седации пропофолом.

**Материалы и методы.** В проспективное простое слепое исследование включили 24-х пациентов. Всем пациентам выполняли плановое ортопедическое вмешательство с использованием субарахноидальной анестезии и умеренной (группа 1,  $n=12$ ) или глубокой (группа 2,  $n=12$ ) седации пропофолом. Забор периферической крови для определения концентрации нейромедиаторов проводили перед выполнением регионарной блокады (1-й этап), через 35–40 минут после начала седации (2-й этап) и спустя 10–15 минут после окончания седации и восстановления ясного сознания (3-й этап).

**Результаты.** Глубокая седация пропофолом приводила к снижению концентрации норадреналина на 2-м и 3-м этапах. При умеренной седации его концентрация снижалась 2-м этапе и возвращалась к прежним значениям при восстановлении сознания. Исходная концентрация норадреналина (1-й этап) была выше в группе 2.

**Заключение.** Седация пропофолом приводила к снижению концентрации основного стрессорного гормона, что свидетельствует о его вегето-стабилизирующем эффекте.

**Ключевые слова:** пропофол; седация; концентрация нейромедиаторов; норадреналин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансовая поддержка.** Исследование проведено с финансовой поддержкой А. В. Смирновой, ординатора кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

#### Summary

**The aim of the study** was to determine the changes in the levels of various neurotransmitters depending on the depth of propofol-induced sedation.

**Material and methods.** Twenty-four patients were included in a prospective, simple blinded study. All patients underwent elective orthopedic intervention with subarachnoid anesthesia and moderate (group 1,  $n=12$ ) or deep (group 2,  $n=12$ ) propofol-induced sedation. Peripheral blood sampling for measurement of neurotransmitters was performed before regional anesthesia (1st stage), 35–40 minutes after the start of sedation (2nd stage) and 10–15 minutes after the end of sedation and recovery of consciousness (3rd stage).

Адрес для корреспонденции:

\*Вячеслав Олегович Чураков  
E-mail: churakovslava1@gmail.com

Correspondence to:

\*Vyacheslav O. Churakov  
E-mail: churakovslava1@gmail.com

mitter levels was performed before regional blockade (Stage 1), 35–40 min after the start of sedation (Stage 2), and 10–15 min after sedation was terminated and consciousness was recovered (Stage 3).

**Results.** Deep propofol-induced sedation resulted in a decrease in norepinephrine level at stages 2 and 3. Under moderate sedation, its level decreased at Stage 2 and returned to baseline after restoration of consciousness. The initial concentration of norepinephrine (Stage 1) was higher in Group 2.

**Conclusion.** Propofol-induced sedation resulted in reduced level of the main stress hormone, which suggests its stabilizing effect on autonomic nervous system.

**Keywords:** propofol; sedation; neurotransmitter level; norepinephrine

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financial support.** The study was financially supported by A. V. Smirnova, a resident of the Department of Anesthesiology and Critical Care, First Sechenov Moscow State Medical University.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-15-19

## Введение

В настоящее время общепринято считать, что клинические эффекты пропофола связаны с непосредственным воздействием на ГАМК-ергические рецепторы головного мозга, что обуславливает их тормозящее влияние на центральную нервную систему (ЦНС) с развитием медикаментозного сна [1–5]. При этом структуры лимбической системы, в частности, вентролатеральная преоптическая область гипоталамуса, отвечающая за естественный сон, служат одними из основных мишеней для пропофола [6, 7]. Данная область состоит в большей степени из ГАМК-ергических нейронов, 70% из которых — норадреналин (НА)-ингибирующие и 30% — НА-активирующие [8]. Существует мнение, что пропофол, обладая агонистическим действием на ГАМК-рецепторы, ингибирует НА-активирующие нейроны, что приводит к активации НА-ингибирующих нейронов, снижению концентрации НА и, как следствие, к развитию медикаментозного сна и антистрессорному действию [9–12]. Напротив, введение норадреналина в гипоталамическую область у животных ускоряло время пробуждения после анестезии [13].

Другой мишенью пропофола является вентральная покрышка (ВП) среднего мозга, которая служит началом мезокортикального и мезолимбического дофаминовых путей, участвующих в поведенческих реакциях и поддержании состояния бодрствования [14]. Например, в эксперименте повреждение ВП или применение антагонистов дофаминовых рецепторов приводило к увеличению времени пробуждения при использовании пропофола [15, 16].

Однако эффекты интраоперационной седации пропофолом на динамику изменений других нейромедиаторных систем ЦНС (ацетилхолин, серотонин) изучены недостаточно [17]. В то же время именно большинство этих систем также отвечают за развитие различных поведенческих реакций человека, которые сопровождают разного рода психотические состоя-

ния, например, тревожность и депрессию [18–21]. Генез таких состояний изучен недостаточно и может быть напрямую связан с динамикой нейромедиаторов ЦНС [22].

Цель исследования — выявление динамики изменения концентрации различных нейромедиаторов в зависимости от глубины седации пропофолом.

## Материал и методы

Проведение данного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov #NCT04695509.

Выполнили проспективное простое слепое пилотное нерандомизированное клиническое исследование у 24-х пациентов, оперированных в условиях спинальной анестезии. Распределение в экспериментальные группы и данные по уровням седации было неизвестно врачу лабораторной диагностики, проводившему исследование концентрации нейромедиаторов.

Критерии включения в исследование: пациенты от 18 до 70 лет, класс ASA (Американского общества анестезиологов) I–II, которым были выполнены ортопедические вмешательства на нижних конечностях под спинальной анестезией с внутривенной седацией.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании и выполнении регионарной блокады, возраст младше 18 и старше 70 лет, аллергические реакции на пропофол, лидокаин, бупивакаин, беременность, эпилепсия в анамнезе, риск по классификации ASA III и выше, экстренный характер операции, неэффективная спинальная анестезия, психические заболевания, прием антикоагулянтов, психотропных препаратов.

Набор пациентов проводили в ГБУЗ ГКБ № 31 (база ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова). Концентрацию нейромедиаторов плазмы крови исследовали в клинической лаборатории ГНЦ РФ «ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

Пациентов распределили на две группы в зависимости от глубины седации: первая — умеренная ( $n=12$ ), вторая — глубокая седация ( $n=12$ ). Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим признакам.

**Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели обследованных больных, Ме [25, 75].**

Показатели	Значения показателей в группах		
	1, n=12	2, n=12	p
Мужчины, n (%)	6 (50)	3 (25)	0,4
Женщины, n (%)	6 (50)	9 (75)	
Возраст, лет	51,5 [41,0; 60,5]	55,5 [33,0; 50,0]	0,91
HeightПост, см	169,0 [164,5; 182,5]	172,0 [167,5; 175,0]	0,73
Вес, кг	83,5 [63,0; 100,0]	72,5 [62,5; 81,5]	0,31

В операционной перед началом регионарной анестезии устанавливали два внутривенных периферических катетера диаметром 18 или 20 G для проведения инфузионной терапии и забора образцов крови. Перед спинальной анестезией проводили инфузию Стерофундина 6–8 мл/кг.

В асептических условиях под местной анестезией лидокаином на уровне L2–L4 проводили пункция субарахноидального пространства иглой 27 G типом Pencil Point. Критерием верификации субарахноидального пространства служило появление ликвора в павильоне иглы. После выполнения аспирационной пробы вводили 10–15 мг изобарического раствора бупивакаина.

Для оценки сенсорного блока использовали тест утраты тактильной чувствительности (тест «pinprick»), моторного блока — тест Bromage.

Внутривенную инфузию пропофола проводили «Перфузором Спейс» (Б. Браун, Германия) по целевой концентрации (target-controlled infusion, TCI, модель Шнайдер (Shnider)). Для пациентов с умеренной седацией уровень целевой концентрации пропофола составлял 1,5 мкг/мл, с глубокой — 2,5 мкг/мл.

Для оценки глубины седации применяли Ричмондскую шкалу агитации и седации (RASS) и би-спектральный индекс (BIS) (монитор А-2000XP (ЗАО «Медлекпром», Россия). Считали, что для умеренной седации по шкале RASS значения составляли «-2» — «-3» (кратковременное открывание глаз менее 10 секунд или произвольные движения без зрительного контакта в ответ на оклик) и показатели BIS 70–90. Для глубокой седации: шкала RASS «-4» (открывание глаз или произвольные движения в ответ на физическую стимуляцию), BIS — 60–70.

Для обеспечения безопасности пациентов применяли базовый стандарт мониторинга: нАД, ЧСС, ЭКГ, SpO<sub>2</sub>, капнография (монитор InteliiVue MP40, Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH, Германия).

Концентрацию нейромедиаторов определяли на следующих этапах исследования: 1 этап — перед

выполнением регионарной блокады, 2 этап — через 35–40 минут после начала седации, 3 этап — спустя 10–15 минут после окончания седации и восстановления ясного сознания (RASS — «0», BIS — 90–100).

Образцы крови центрифугировали в пробирках 367525 BD (Becton Dickinson) Vacutainer 10 мл с K2 ЭДТА этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) при 4000 об/мин в течение 8 мин, а выделенную плазму аликвотировали в пробирки типа 363706 BD (Becton Dickinson) Microtainer 0,5 мл с K2 этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и замораживали при температуре -20°C до момента проведения анализа. В дальнейшем методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) провели количественное определение дофамина, серотонина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина (АцХ) и норадреналина (НА).

Статистический анализ полученных данных проводили на программах MS Excel и Statistica 12. Количественные значения выражали в виде медиан (Ме) и 25–75% процентилей [25; 75]. Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка.

Анализ категориальных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения количественных переменных между группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Непараметрический тест Фридмана использовали для сравнения на трех этапах. Для множественного попарного сравнения концентрации нейромедиаторов на различных этапах в каждой группе применяли непараметрический тест Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Бонферрони. При парных сравнениях результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,017$ , при межгрупповых —  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ полученных данных показал, что изменение концентрации в плазме крови серотонина, АцХ, дофамина и ГАМК в зависимости от дозы пропофола и связанной с этим медика-

**Таблица 2. Концентрация нейромедиаторов в группах, Ме [25; 75].**

Нейромедиаторы	Значения в группах на этапах исследования					
	1, n=12			2, n=12		
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Норадреналин, пг×мл <sup>-1</sup>	130,3 [24,7; 151,0]##	3,3 [0,2; 17,6]*	73,7 [13,4; 142,2]	189,9 [143,3; 223,7]**	18,4 [1,0; 142,8]#	77,4 [8,5; 161,8]
Ацетилхолин, пг×мл <sup>-1</sup>	36,2 [28,7; 49,4]	49,2 [33,5; 62,6]	35,6 [27,7; 61,1]	53,6 [42,9; 67,7]	51,6 [41,8; 74,3]	47,1 [37,0; 78,9]
ГАМК, мкмоль×л <sup>-1</sup>	0,02 [0,005; 0,025]	0,04 [0,02; 0,06]	0,035 [0,02; 0,06]	0,015 [0,005; 0,04]	0,04 [0,025; 0,055]	0,003 [0,015; 0,045]
Серотонин, нг×мл <sup>-1</sup>	7,5 [3,5; 12,5]	6,2 [5,1; 9,6]	5,0 [4,3; 7,6]	5,0 [4,3; 7,6]	7,7 [5,4; 11,5]	8,3 [6,1; 9,4]
Дофамин, нг×мл <sup>-1</sup>	7,3 [0,92; 1478,1]	1,7 [0,66; 98,4]	3,7 [0,4; 10,2]	0,81 [0,17; 4,0]	3,5 [1,5; 11,2]	1,0 [0,27; 3,9]

**Примечание.** \* —  $p=0,007$  по сравнению с 1-м этапом в 1-й группе; \*\* —  $p < 0,002$  по сравнению с 3-м этапом во 2-й группе; # —  $p < 0,001$  по сравнению с 1-м этапом во 2-ой группе; ## —  $p=0,007$  по сравнению с 1-м этапом во 2-й группе.

ментозным угнетением сознания статистически незначимо (табл. 2).

Однако, динамика изменений концентрации дофамина на всех этапах носила разнонаправленный характер. Вероятнее всего, изучение больших выборок пациентов приведет к более четкому пониманию динамики изменений концентрации дофамина и ее возможных причин.

В то же время в обеих группах отметили снижение концентрации НА в плазме крови при развитии седативного эффекта (2 этап). Снижение концентрации НА не зависело от дозы препарата и глубины седации (нет различий на 2-м и 3-м этапах между группами).

При пробуждении пациентов концентрация НА в плазме крови возрастала и не отличалась от исходных значений в группе 1 ( $p=0,62$ ). В группе с глубокой седацией, когда доза пропофола была, соответственно, больше, концентрация НА при пробуждении была значимо меньше исходных значений ( $p<0,002$ ).

Стоит отметить, что исходные данные концентрации НА различались между группами ( $p=0,007$ ). При этом различия не были связаны с антропометрическими показателями, возрастом и полом.

## Обсуждение

Полученные данные демонстрируют наличие вегето-стабилизирующего действия пропофола вне зависимости от уровня глубины медикаментозной седации. При этом известно, что НА, являясь стрессорным гормоном, выделяется в основном в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы и в меньшей степени — мозговым слоем надпочечников [23–26].

Отсутствие динамики изменения других нейромедиаторов (АцХ и т. д.), которые могут поступать из ЦНС, может показывать невозможность их изучения в плазме крови ввиду низких концентраций. Однако данный вывод требует дополнительных исследований в связи с тем, что указанные медиаторы почти не метаболизируются в ЦНС и могут поступать в системный кровоток отсрочено. Проведение же исследования с забором образцов микродиализной жидкости из структур головного

мозга у человека во время процедурной седации в общехирургической практике технически невозможно [27].

Полученные данные об отсутствии изменений плазменной концентрации дофамина во время седации в группах противоречат ряду исследований на животных, в которых, напротив, описывается снижение его концентрации при инфузии пропофола [28]. В то же время, авторы отмечают, что при прекращении введения пропофола и пробуждении концентрация дофамина возвращалась на начальный уровень [29].

Обращает на себя внимание исходно различные показатели концентрации НА в плазме между группами, что могло быть связано с преобладанием женщин во второй группе и возможностью более выраженной стрессовой реакции [30]. Хотя статистических различий между группами по полу не было выявлено, это требует проведения дальнейших, более глубоких исследований и выявления возможных гендерных различий при развитии предоперационного стресса.

Различная динамика концентрации НА при выходе из седации между группами, вероятнее всего, связана с остаточным действием пропофола и более долгим восстановлением вегетативного ответа на периоперационный стресс в группе с глубокой седацией.

Проведенное исследование является пилотным и, безусловно, не может полностью объяснить особенности динамики нейромедиаторов при применении средств для анестезии, что требует проведения рандомизированных клинических исследований.

## Заключение

Седация пропофолом снижает концентрацию норадреналина в крови, что указывает на его вегето-стабилизирующий эффект.

Вегето-стабилизирующий эффект не зависит от дозы препарата и глубины седации.

Скорость восстановления концентрации норадреналина в крови зависит от дозы пропофола.

## Литература

1. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin. Pharmacokinet.* 2018; 12 (57): 1539–1558. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3. PMID: 30019172
2. Сорокина Е.Ю. Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2014; 3 (58): 69–75.
3. Карнаух Э.В., Сулейманов Р.Л. Пропофол — перспективное индукционное неингаляционное наркотическое средство в современной анестезиологии. *European Student Scientific Journal.* 2014; 3: 15.
4. Nishizawa T., Suzuki H. Propofol for gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (6): 801–805. DOI: 10.1177/2050640618767594. PMID: 30023057
5. Tang P., Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res.* 2018; 7: 123. DOI: 10.12688/f1000research.12502.1. PMID: 29445451
6. Tao L., Fan W., Yongxing S., Baoguo W. Detection of electrophysiological activity of amygdala during anesthesia using stereo-EEG: A preliminary research in anesthetized epileptic patients. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 1–9. DOI: 10.1155/2020/6932035. PMID: 33102588
7. Jie Y., Zhuxin L., Yu Z., Yi Z., Yuan W., Song C., Bao F., Hao Y., Lin Z., Wenjing Z., Tian Y. GABAergic ventrolateral pre-optic nucleus neurons are involved in the mediation of the anesthetic hypnosis induced by propofol. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16 (3): 3179–3186. DOI: 10.3892/mmr.2017.7035. PMID: 28765955
8. Liu Y. Histaminergic H1 and H2 receptors mediate the effects of propofol on the noradrenalin-inhibited neurons in rat ventrolateral preoptic nucleus. *Neurochem Res.* 2017; 42 (5): 1387–1393. DOI: 10.1007/s11064-017-2187-y. PMID: 28185047
9. Liu Y.-W., Zuo W., Ye J.-H. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition. *Anesth & Analg.* 2013; 2 (117): 358–363. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318297366e. PMID: 23780420

10. Jung S.M., Cho C.K. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2015; 3 (68): 224. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.3.224. PMID: 26045924
11. Miner J.R., Moore J.C., Plummer D., Gray R.O., Patel S., Ho J.D. Randomized clinical trial of the effect of supplemental opioids in procedural sedation with propofol on serum catecholamines. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (4): 330–337. DOI: 10.1111/acem.12110. PMID: 23701339
12. Mickey B.J., White A.T., Arp A.M., Leonardi K., Torres M.M., Larson A.L., Odell D.H., Whittingham S.A., Beck M.M., Jessop J.E., Sakata D.J., Bushnell L.A., Pierson M.D., Solzbacher D., Kemdrick E.J., Weeks 3rd H.R., Light A.R., Light K.C., Tadler S.C. Propofol for treatment-resistant depression: A pilot study. *Intern. J. Neuropsychopharmacol.* 2018; 21 (12): 1079–1089. DOI: 10.1093/ijnp/nyy085. PMID: 30260415
13. Bao F, Tian Y, Jie Y, Xingrui G, Mazhong Z. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J. Neurochem.* 2017; 130 (6): 862–873. DOI: 10.1111/jnc.13939. PMID: 28092095
14. Hui C., Dan X., Yu Z., Yan Y., JunXiao L., ChengXi L., Wei S., Tian Y., Jin L. Neurons in the Locus Coeruleus Modulate the Hedonic Effects of Sub-Anesthetic Dose of Propofol. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 1–9. DOI: 10.3389/fnins.2021.636901. PMID: 33767609
15. Li K., Zhou Y., Fu B. Dopaminergic D1 receptors in nucleus basalis modulate recovery from propofol anesthesia in rats. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2019.23 (3): 298–302. DOI: 10.22038/IJBMS.2019.37716.8962. PMID: 32440315
16. Pain L., Gobaille S., Schleaf C., Aunis D., Oberling P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (4): 915–919. DOI: 10.1097/00000539-200210000-00022. PMID: 12351267
17. Wang Y., Yu T., Yuan C., Yuan J., Luo Z., Pan Y., Zhang Y. Effects of propofol on the dopamine, metabolites and GABAA receptors in media prefrontal cortex in freely moving rats. *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8 (5): 2301–2308. PMID: 27347337
18. Mineur Y.S., Cahuzac E.L., Mose T.N., Bentham M.P., Plantenga M.E., Thompson D.C., Picciotto M.R. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacol.* 2018; 43 (10): 2118–2125. DOI: 10.1038/s41386-018-0024-x. PMID: 29472646
19. Aggarwal S., Mortensen O.V. Overview of Monoamine Transporters. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017; 1 (79): 12.16.1–12.16.17. DOI: 10.1002/cpph.32. PMID: 29261228
20. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015; 115 (1–2): 52–55. DOI: 10.17116/jnevro20151151252-55
21. Гайнутдинов М.Х., Хакимова Д.М., Калининкова Т.Б., Шагидуллин Р.Р. О роли холинергической системы в стресс-реакции организма и депрессии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019; 1: 93–102. DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-93-102
22. Zhang Y., Yu T., Liu Y., Qian K., Yu B-W. Muscarinic M1 receptors regulate propofol modulation of GABAergic transmission in rat ventrolateral preoptic neurons. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 55 (4): 830–835. DOI: 10.1007/s12031-014-04. PMID: 25294312
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010; 17 (1): 15–17.
24. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасёва Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патогизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2012; 2: 16–21.
25. Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 160: 407–418. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8. PMID: 31277865
26. Elzbieta W.T., Krzysztof O., Zoran S., Szymon B., Hanna M. Choosing the optimal method of anaesthesia in anterior resection of the rectum procedures-assessment of the stress reaction based on selected hormonal parameters. *Endokrynol Pol.* 2018; 69 (4). DOI: 10.5603/EPa2018.0038. PMID: 29952408
27. Moreno-Castilla P., Perez-Ortega R., Violante-Soria V., Balderas I., Bermudez-Ratoni F. Hippocampal release of dopamine and norepinephrine encodes novel contextual information. *Hippocampus.* 2017; 27 (5): 547–557. DOI: 10.1002/hipo.22711. PMID: 28176408
28. Qi C., Shurong L., Yuping H., Xiaohong W., Juan D., Xiaolin W., Bingyin S., Jun L. Toxicological effects of propofol abuse on the dopaminergic neurons in ventral tegmental area and corpus striatum and its potential mechanisms. *J. Toxicol. Sci.* 2020; 45 (7): 391–399. DOI: 10.2131/jts.45.391. PMID: 32612007
29. Yi Z., Huan G., Zikun D., Tian Y., Jie Z., Xiaoli L., Chengxi L. Dopamine D1 Receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat. *Neurochem. Res.* 2021; 46 (6): 1435–1446. DOI: 10.1007/s11064-021-03284-3. PMID: 33683630
30. Liu Y., Zhao J., Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol.* 2018; 9: 2201. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02201. PMID: 30524332

Поступила 02.08.21

## Оценка риска развития гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения с использованием номограммы М (ретроспективное исследование)

Л. Б. Берикашвили<sup>1,2\*</sup>, М. Я. Ядгаров<sup>1</sup>, О. Н. Герасименко<sup>2</sup>,  
Д. Д. Когер<sup>2</sup>, К. К. Каданцева<sup>1</sup>, В. В. Лихванцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского  
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

## Risk Assessment of Hemodynamically Significant Arrhythmias after Elective Cardiac Operations with Cardiopulmonary Bypass Using the Modified Nomogram (Retrospective Study)

Levan B. Berikashvili<sup>1,2\*</sup>, Mikhail Ya. Yadgarov<sup>1</sup>, Oleg N. Gerasimenko<sup>2</sup>,  
Daria D. Koger<sup>2</sup>, Kristina K. Kadantseva<sup>1</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>2</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

**Для цитирования:** Л. Б. Берикашвили, М. Я. Ядгаров, О. Н. Герасименко, Д. Д. Когер, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев. Оценка риска развития гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения с использованием номограммы М (ретроспективное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 20–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-20-26> [На русск. и англ.]

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить возможность использования модифицированной номограммы — «номограммы М» для прогнозирования возникновения новых послеоперационных гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения в течение 30 дней после операции.

**Материалы и методы.** Исследование является ретроспективным когортным. Прогностическую способность модели с использованием ROC-анализа номограммы М оценили на основании медицинской документации 144 пациентов, перенесших плановую кардиальную операцию в условиях искусственного кровообращения.

**Результаты.** Частота развития новых послеоперационных гемодинамически значимых аритмий составила 13,9% (20 из 144 пациентов). Для номограммы М параметр AUC = 0,777 [0,661; 0,892] ( $p < 0,001$ ). Точка отсечения составила 12 баллов (чувствительность — 60,0%, специфичность — 89,52%). Отношение шансов составило 10,26 [95%ДИ: 3,63; 29,06] ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Номограмма М обладает приемлемой прогностической способностью относительно возникновения новых гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения: AUC = 0,777 [0,661; 0,892] ( $p < 0,001$ ), а также является лучшей на данный момент времени моделью для прогнозирования данного исхода.

**Ключевые слова:** кардиальные операции; искусственное кровообращение; номограммы; аритмии; летальность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

\*Леван Бондоевич Берикашвили  
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru

Correspondence to:

\*Levan B. Berikashvili  
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru

## Summary

**Aim of the study** was to evaluate the feasibility of using a modified nomogram (the M nomogram) to predict the occurrence of new postoperative hemodynamically significant arrhythmias after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass within 30 days post operation.

**Materials and methods.** This was a retrospective cohort study. The prognostic value of the model using ROC-analysis of the modified nomogram was estimated based on the medical records of 144 patients who underwent elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Results.** The incidence of new postoperative hemodynamically significant arrhythmias was 13.9% (20 of 144 patients). For the modified nomogram, the AUC was 0.777 [95% CI: 0.661–0.892] ( $P < 0.001$ ); at a cutoff of 12 points, the sensitivity was 60.0% and specificity was 89.52%. The odds ratio was 10.26 (95% CI: 3.63–29.06) ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion.** The modified nomogram has an acceptable prognostic value for the occurrence of new hemodynamically significant arrhythmias after elective cardiac operations with cardiopulmonary bypass based on AUC 0.777 [0.661–0.892] ( $P < 0.001$ ), and is currently the best model for predicting the outcome.

**Keywords:** cardiac surgery; bypass; nomograms; arrhythmias; mortality.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-20-26

## Введение

На данный момент существует множество работ, так или иначе затрагивающих тему впервые возникших послеоперационных нарушений ритма, как в кардиальной [1–7], так и в некардиальной хирургии [1, 6, 8–11]. Известно, что фибрилляция предсердий наблюдается у 15–40% пациентов после аортокоронарного шунтирования, у 37–50% пациентов после операций на клапанах сердца и у 60% пациентов после сочетанных операций на клапанах и коронарных артериях [12–14]. Госпитальная летальность в группе пациентов с устойчивой послеоперационной желудочковой аритмией составляет 50% [1], против 3,4% в общей популяции кардиохирургических больных [15].

Имеется несколько прогностических моделей и шкал, позволяющих оценить риск возникновения данного осложнения в послеоперационном периоде [16–20]. Однако, данные шкалы не всегда позволяют сказать что-либо определенное в отношении гемодинамической значимости прогнозируемой фибрилляции предсердий, что значительно снижает их ценность для врачей отделений реанимации и интенсивной терапии. Более того, представленные прогностические модели учитывают только предоперационные факторы риска, игнорируя важные интраоперационные предикторы фибрилляции предсердий: ишемию миокарда, длительность искусственного кровообращения, степень гемодинамической поддержки и т. д. [21, 22]. Перечисленные недостатки ограничивают возможность выделять среди пациентов тех, кто находится в группе риска развития новой гемодинамически значимой фибрилляции предсердий.

Ранее нами была предложена модифицированная номограмма — «номограмма М» [23], показавшая определенные преимущества для

прогнозирования 30-ти дневной летальности, в сравнение в оригинальном варианте [24] и Euroscore 2. Данная номограмма включает в себя оценку следующих параметров: возраст, пол, индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации, недавний прием антиагрегантов, малая подвижность, стенокардия покоя, фракция выброса левого желудочка, критическое предоперационное состояние, значение VIS в момент поступления в отделение интенсивной терапии и реанимации из операционной.

Цель исследования — оценить возможность использования модифицированной номограммы — «номограммы М» для прогнозирования возникновения новых послеоперационных гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения в течение 30 дней после операции.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Выполнили одноцентровое ретроспективное когортное исследование.

Провели анализ медицинской документации пациентов отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, которым была выполнена операция на сердце в условиях искусственного кровообращения в период с июня 2014 г. по сентябрь 2017 г.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, плановая кардиальная операция в условиях искусственного кровообращения. Критериями исключения были: врожденные пороки сердца, предоперационные нарушения ритма сердца.

Систематизировали и проанализировали следующие данные: возраст, пол, рост, масса тела, скорость клубочковой фильтрации, фракция изгнания левого желудочка, недавний прием антиагрегантов [25], плохая мобильность и тяжесть предоперационного состояния пациентов (согласно критериям E-CABG [26] и Euroscore 2 [27]), наличие стенокардии покоя, застойной сердечной недоста-

точности, инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсульта, транзиторных ишемических атак, постоянного приема бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов, диуретиков, нитратов, статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов в анамнезе, протеинурии, VIS в момент поступления в ОРИТ из операционной.

Первичной конечной точкой определили впервые выявленную послеоперационную гемодинамически значимую аритмию. Под этим термином объединили любые аритмии, потребовавшие либо медикаментозной терапии, либо электроимпульсной терапии, либо установки электрокардиостимулятора.

**Методы статистического анализа.** Для каждого пациента рассчитали значение номограммы M (табл. 1), а также шкал POAF [17], CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [18], ATRIA [20] и HATSH [16]. Затем провели ROC-анализ номограммы M и вышеуказанных шкал с целью оценки их прогностических способностей относительно возникновения гемодинамически значимых аритмий в послеоперационном периоде. После этого определили точку отсечения для номограммы M в баллах, относительно которой сформировали две группы пациентов. Группа 1 — пациенты, набравшие баллов меньше, чем значение точки отсечения, группа 2 — пациенты, набравшие большее или равное значению точки отсечения количество баллов.

Нормальность распределения собранных данных проверили для следующих параметров: возраст, индекс массы тела, креатинин плазмы крови перед операцией, скорость клубочковой фильтрации, фракция выброса левого желудочка, значение VIS в момент поступления в ОРИТ из операционной, номограмма M, оценки по шкалам POAF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ATRIA и HATSH. Нормально распределенные данные представили в виде среднего и стандартного отклонения. Данные, характер распределения которых оказался отличным от нормального, представили в виде медианы и квартилей.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакетов программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc® Statistical Software версии 20.008 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Нормальность распределения оценивали

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов.**

Показатель	Баллы
VIS в момент поступления в ОРИТ (балл)	
<8	0
8–15	2
>15	4
Критическое предоперационное состояние	4,5
Фракция выброса левого желудочка (%)	
>50	0
31–50	1
21–30	5
≤20	6,5
Стенокардия покоя	2
Малая подвижность	3
Недавний прием антиагрегантов	2
MDRD eGFR (класс)	
1	0
2	0
3a	1
3b	4,5
4	7
5	8
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	
15	2
20	2,5
25	3
30	4
35	4,5
40	5
50	6,5
Женский пол	0,5
Возраст (лет)	
20	2
30	3
40	4
50	5
60	6
70	7
80	8

**Примечание.** MDRD eGFR — рассчитанная скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD; VIS — вазоактивная инотропная шкала; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

с помощью теста Шапиро–Уилка. Критическое значение *p*-value принимали равным 0,05. Для оценки предикторной способности различных параметров использовали ROC-анализ с оценкой параметра AUC (площадь под ROC-кривой) и его 95%

**Таблица 2. Предоперационные и ранние послеоперационные данные.**

Показатели	Значения показателей
Средний возраст, лет	59,8±8,1
Число мужчин (%)	112 (77,8%)
Средний индекса массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,2±3,9
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	93,5 [85,3; 104,0]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	82,9 [67,1; 96,1]
Фракция изгнания левого желудочка (%)	59,0 [52,0; 66,8]
Значение вазоактивно-инотропной шкалы (VIS) на момент поступления в ОРИТ из операционной, балл	1,5 [0; 5,0]
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, балл	3,0 [2,0; 3,8]
POAF, балл	1,0 [0; 1,0]
ATRIA, балл	2,0 [1,0; 4,0]
HATSH, балл	3,0 [1,0; 3,0]

**Примечание.** ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. Для табл. 2 и рис. 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий; POAF — шкала оценки риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий; ATRIA — шкала оценки риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий; HATSH — шкала оценки вероятности прогрессирования фибрилляции предсердий из пароксизмальной формы в постоянную.

**Таблица 3. Типы оперативного вмешательства.**

Тип операции	Число пациентов (%)
Аортокоронарное шунтирование	118 (81,95%)
Операция на одном клапане	11 (7,63%)
Аортокоронарное шунтирование и аневризмэктомия	7 (4,85%)
Операция на одном клапане и аневризмэктомия	4 (2,77%)
Аортокоронарное шунтирование и операция на одном клапане	1 (0,7%)
Аортокоронарное шунтирование, операция на одном клапане и аневризмэктомия	1 (0,7%)
Операция на 2 клапанах и аневризмэктомия	2 (1,4%)

**Таблица 4. Типы нарушений ритма.**

Тип аритмии	Число пациентов (%)
Новая послеоперационная фибрилляция предсердий	13 (9,0%)
Новая послеоперационная фибрилляция предсердий в сочетании с АВ-блокадой	1 (0,7%)
Новая послеоперационная фибрилляция предсердий в сочетании желудочковой экстрасистолией	1 (0,7%)
АВ-ритм с частотой менее 60 ударов в минуту	1 (0,7%)
Желудочковая экстрасистолия	2 (1,4%)
Желудочковая тахикардия	1 (0,7%)
Фибрилляция желудочков	1 (0,7%)

**Таблица 5. Частота предоперационного приема различных препаратов.**

Группа препаратов	Пациенты в послеоперационном периоде		p
	без аритмий, n=124	с аритмиями, n=20	
Бета-блокаторы	84 (67,7%)	16(80%)	0,310
Блокаторы кальциевых каналов	24 (19,4%)	2 (10%)	0,530
Ингибиторы АПФ	37 (29,8%)	8 (40%)	0,437
Блокаторы АТ1-рецепторов	13 (10,5%)	1 (5%)	0,693
Диуретики	62 (50%)	11(55%)	0,811
Нитраты	19 (15,3%)	2(10%)	0,738
Статины	60 (48,4%)	10 (50%)	0,999
Антиагреганты	44(35,5%)	7 (35%)	0,999
Антикоагулянты	50 (40,3%)	9 (45%)	0,807

доверительного интервала. Пороговое значение выбрали на основе оптимального соотношения чувствительность/специфичность в соответствии с результатами ROC-анализа (статистика Юдена). Для предикторов рассчитывали чувствительность, специфичность, точность и отношение шансов (OR).

**Участники.** В рамках данного исследования изучили 520 историй болезни. Критериям включения соответствовали 158 пациентов. Среди не вклю-

ченных в исследование пациентов 169 были младше 18 лет, 193 пациента оперировались без искусственного кровообращения. Из 158 пациентов, которые соответствовали критериям включения, 14 пациентов имели критерии исключений — предоперационные нарушения ритма сердца. В итоге в анализ включили 144 пациента (рис. 1).

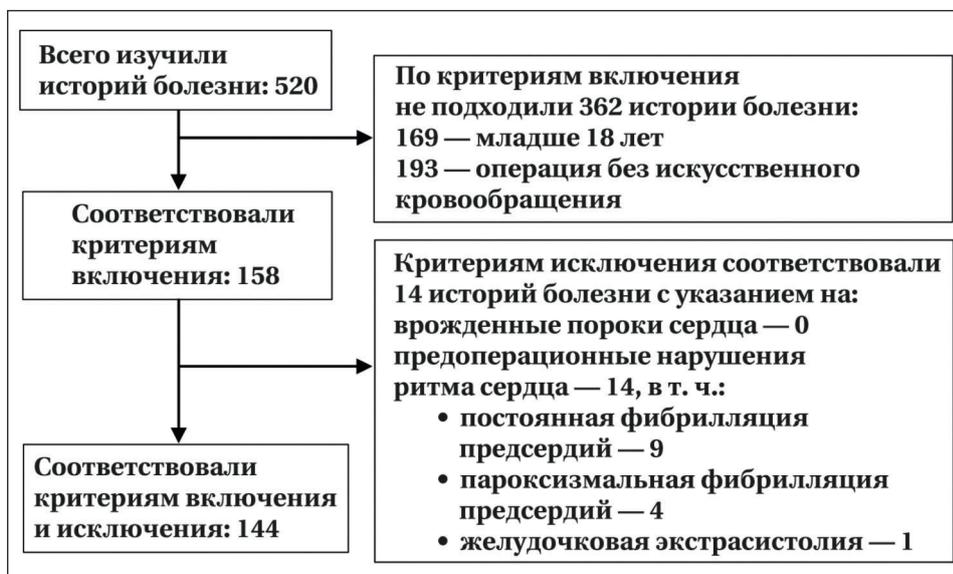
**Описательные данные.** Предоперационные данные отразили в табл. 2.

Типы оперативного вмешательства отразили в табл. 3.

Типы впервые возникших послеоперационных нарушений ритма отразили в табл. 4.

Структуру постоянного предоперационного приема препаратов у пациентов с развитием и без развития гемодинамически значимых нарушений ритма после операции представили в табл. 5.

Медианное значение номограммы M составило 10,0 баллов [IQR: 9,0; 11,4].



**Рис. 1. Схема исследования.**

## Результаты

Общая летальность в исследуемой группе пациентов составила 5,56%, медиана времени пребывания в ОРИТ составила 19,0 часов [17,1; 40,0], диапазон от 12,5 до 334,0 часов.

Частота развития новых послеоперационных гемодинамически значимых аритмий составила 13,9% (20 из 144 пациентов). Летальность в группе пациентов, у которых развились послеоперационные гемодинамически значимые аритмии, составила 35,0% (7 из 20 пациентов), в то время как летальность в группе пациентов без послеоперационных гемодинамически значимых аритмий составила 0,8% (1 из 124 пациентов) ( $p < 0,001$ ). Для номограммы М параметр AUC=0,777 [0,661; 0,892] ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Точка отсечения составила 12 баллов (чувствительность — 60,00% [95%ДИ: 36,05; 80,90], специфичность — 89,52% [95%ДИ: 82,74; 94,30]). Точность прогностической модели составила 85,42% [95%ДИ: 78,58%; 90,74%]. Прогностическая ценность положительного результата составила 48,0% [95%ДИ: 33,0; 63,3], прогностическая ценность отрицательного результата — 93,3% [95%ДИ: 89,0; 96,0]. Абсолютный риск развития послеоперационных гемодинамически значимых аритмий в госпитальном периоде в группе 1 составил 6,25% (7 из 112 пациентов), в группе 2 — 40,63% (13 из 32 пациентов). Отношение шансов группы 2 по отношению к группе 1 составило 10,26 [95%ДИ: 3,63; 29,06] ( $p < 0,001$ ).

Из «конкурентов» только ATRIA продемонстрировала значимый результат: AUC=0,656 [0,539; 0,773] ( $p = 0,026$ ).

При оценке прогностической способности шкал POAF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HATCH относительно развития новых гемодинамически значимых аритмий после кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения, статистически значимых предикторов не выявили:  $p = 0,091$ ,  $p = 0,092$  и  $p = 0,525$  соответственно.

## Обсуждение

Полученные данные позволяют утверждать, что номограмма М обладает приемлемой прогностической способностью относительно возникновения новых гемодинамически значимых аритмий: AUC=0,777 [0,661; 0,892] ( $p < 0,001$ ), а также является лучшей на данный момент времени моделью для прогнозирования данного исхода.

Важно отметить, что отношение шансов развития новых гемодинамически значимых аритмий у пациентов, набравших 12 и более баллов по номограмме М, по отношению к пациентам, набравшим менее 12 баллов (OR) составляет 10,26 [95%ДИ: 3,63–29,06] ( $p < 0,001$ ). Более того, нижняя граница 95% доверительного интервала отношения шансов составляет 3,63, что говорит о действительно существенных различиях в шансах возникновения новых гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения между двумя этими группами.

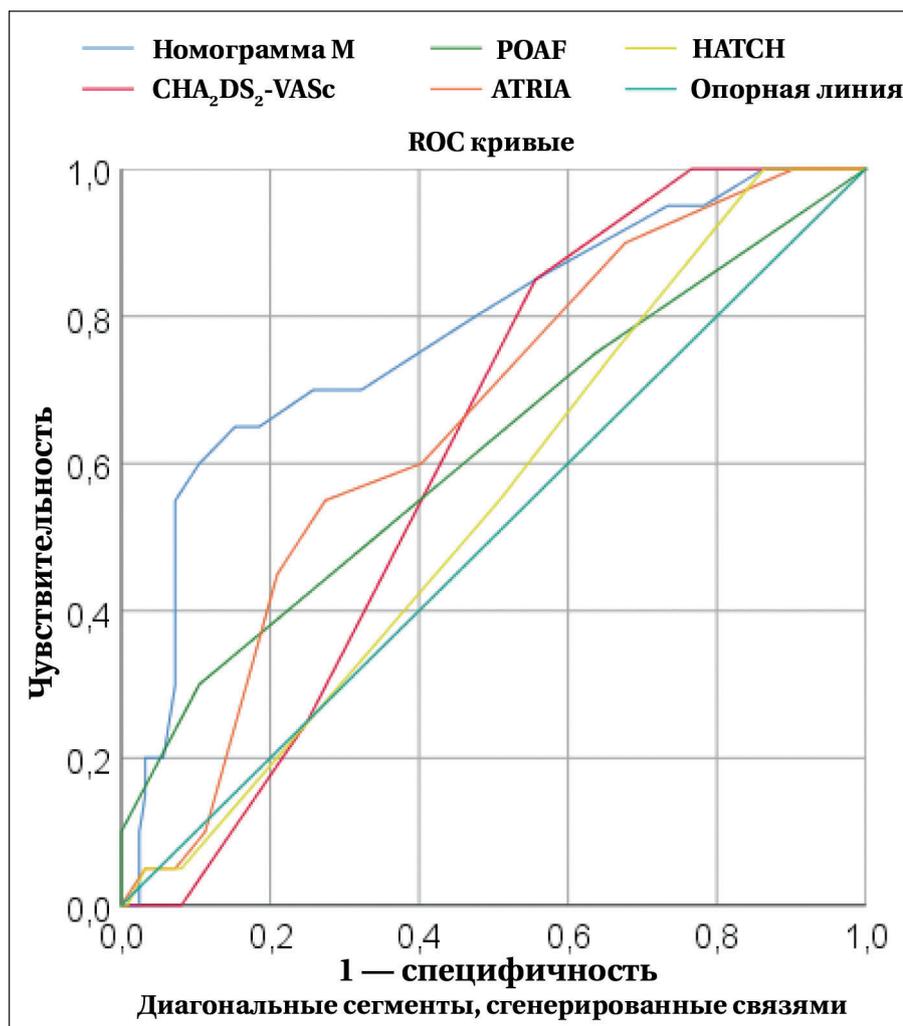


Рис. 2. Оценка качества предикторов возникновения новых гемодинамически значимых аритмий.

Наличие значения нижней границы 95% доверительного интервала для чувствительности ниже 50%, а также значения прогностической ценности положительного результата менее 50%, указывает на то, что на основании номограммы М возможна только односторонняя интерпретация результатов. Номограмма М позволяет с высокой долей вероятности выявлять группу пациентов с низким риском развития гемодинамически значимых аритмий в послеоперационном периоде (пациенты, набравшие менее 12 баллов). В то же время, при значениях номограммы М 12 и более баллов, нельзя с уверенностью судить о вероятности развития гемодинамически значимой аритмии. Тем не менее, это позволяет выявить группу пациентов, требующих более тщательного послеоперационного наблюдения.

Также стоит отметить, что частота выявления аритмий составила 13,9%, в то время как в работах других авторов, проводивших валидацию вышеуказанных различных шкал — варьирует от 21,0% [16] до 33,8% [19]. Возможно, это связано с преобладанием в нашем исследовании АКШ — достаточно специфической кардиальной операции.

При этом летальность пациентов с гемодинамически-значимыми аритмиями составила 35,0%, тогда как в исследованиях сторонних авторов данный показатель варьирует от 3,6% [20] до 9,0% [16]. Данное различие, вероятно, является следствием того, что оценивались близкие, но не тождественные явления: в настоящем исследовании — «впервые возникшие гемодинамически значимые аритмии», в цитируемых публикациях — «впервые выявленная фибрилляция предсердий». Таким образом, здесь можно говорить лишь о сравнении «по аналогии», а не о сопоставлении частоты идентичных явлений.

В проведенном сравнении прогностической значимости номограммы М с широко используемыми с этой целью шкалами POAF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HATCH и ATRIA — все, за исключением последней, оказались неинформативны.

Ранее сообщалось о достаточной значимости обсуждаемых шкал в плане прогнозирования фибрилляции предсердий [16, 17, 19, 20]. Выше уже было предложено возможное объяснение причин несоответствия результатов выполненного исследования и данных литературы:

1. Оценивали новые гемодинамически значимые аритмии, тогда как в цитируемых работах критерием включения была фибрилляция предсердий. Очевидно, что не все эпизоды фибрилляции предсердий гемодинамически значимы;

2. Гемодинамически значимые желудочковые нарушения ритма подлежали включению в настоящее исследование и не подлежали — в цитируемых работах; и наконец,

3. Рассматривали пациентов оперированных именно в условиях искусственного кровообращения.

Трудно сказать, что более важно оценивать с точки зрения практической медицины, фибрилляцию предсердий или гемодинамически значимые аритмии. Учитывая более высокий риск развития летального исхода, преимущество следует отдать более широкому понятию. С точки зрения специфичности воздействия, возможно, следует предпочесть фибрилляцию предсердий. В любом случае номограмма М представляется надежным инструментом прогнозирования неблагоприятных событий после кардиохирургических операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

**Внешняя валидность.** Производили оценку медицинской документации, а не экспериментальных моделей, что говорит о высокой внешней валидности исследования. Вместе с тем, ограничение выборки условиями искусственного кровообращения, отсутствием врожденных пороков сердца и предоперационных нарушений ритма, в действительности, снижает внешнюю валидность данного исследования, так как делает затруднительным экстраполяцию его результатов на иные группы пациентов.

**Ограничения.** Исследование является одноцентровым ретроспективным когортным, что снижает его значимость относительно проспективных исследований в рамках доказательной медицины. 81,95% пациентов — это пациенты с АКШ, что снижает достоверность экстраполяции заключения на иные типы оперативных вмешательств. Возможность только односторонней интерпретации результатов номограммы М снижает прогностические возможности данной модели относительно возникновения гемодинамически значимых аритмий.

## Заключение

Номограмма М обладает приемлемой прогностической способностью относительно возникновения новых гемодинамически значимых аритмий после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения: AUC=0,777 [0,661; 0,892] ( $p<0,001$ ), а также является лучшей на данный момент времени моделью для прогнозирования данного осложнения в послеоперационном периоде.

## Литература

- Bessissow A., Khan J., Devereaux P.J., Alvarez-Garcia J., Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 Suppl 1: S304-12. DOI: 10.1111/jth.12974. Erratum in: *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (11): 2134. PMID: 26149040.
- Baeza-Herrera L.A., Rojas-Velasco G., Márquez-Murillo M.F., Portillo-Romero A.D.R., Medina-Paz L., Álvarez-Álvarez R., Ramos-Enríquez A., Baranda-Tovar F.M. Atrial fibrillation in cardiac surgery. *Arch Cardiol Mex.* 2019; 89 (4): 348–359. English. DOI: 10.24875/ACM.19000134. PMID: 31834314.
- Ferreira A.F., Saraiva A.F., Moreira R., Cerqueira J.R., Amorim J.M., Pinho P., Lourenço P.A., Leite-Moreira F.A. Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2017; 24 (3–4): 129. PMID: 29701361.
- Eikelboom R., Sanjanwala R., Le M.L., Yamashita M.H., Arora R.C. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111 (2): 544–554. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.104. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32687821.
- Brock M.A., Coppola J.A., Reid J., Moguillansky D. Atrial fibrillation in adults with congenital heart disease following cardiac surgery in a single center: Analysis of incidence and risk factors. *Congenit Heart Dis.* 2019; 14 (6): 924–930. DOI: 10.1111/chd.12857. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31633868.
- Lin M.H., Kamel H., Singer D.E., Wu Y.L., Lee M., Ovbigele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke.* 2019; 50 (6): 1364–1371. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023921. Epub 2019 May 2. PMID: 31043148.
- Ehrlich M.P., Osorio-Jaramillo E., Aref T., Coti I., Andreas M., Laufer G., Ad N. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Electrophysiological Mechanism and Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109 (6): 1765–1772. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.069. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32061589.
- Siontis K.C., Gersh B.J., Weston S.A., Jiang R., Kashou A.H., Roger V.L., Noseworthy P.A., Chamberlain A.M. Association of New-Onset Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery With Subsequent Stroke and Transient Ischemic Attack. *JAMA.* 2020; 324 (9): 871–878. DOI: 10.1001/jama.2020.12518. PMID: 32870297; PMCID: PMC7489856.
- Koren O, Hakim R, Israeli A, Rozner E, Turgeman Y. Postoperative New-Onset Atrial Fibrillation following Noncardiac Operations: Prevalence, Complication, and Long-Term MACE. *Cardiol Res Pract.* 2020; 2020: 8156786. DOI: 10.1155/2020/8156786. PMID: 33123378; PMCID: PMC7582072.
- Joshi K.K., Tiru M., Chin T., Fox M.T., Stefan M.S. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing non-cardiac non-thoracic surgery: A practical approach for the hospitalist. *Hosp Pract (1995).* 2015; 43 (4): 235–244. DOI: 10.1080/21548331.2015.1096181. PMID: 26414594; PMCID: PMC4724415.
- Higuchi S., Kabeya Y., Matsushita K., Arai N., Tachibana K., Tanaka R., Kawachi R., Takei H., Suzuki Y., Kogure M., Imanishi Y., Moriyama K., Yorozu T., Saito K., Abe N., Sugiyama M., Kondo H., Yoshino H. Incidence and complications of perioperative atrial fibrillation after non-cardiac surgery for malignancy. *PLoS One.* 2019; 14 (5): e0216239. DOI: 10.1371/journal.pone.0216239. PMID: 31063466; PMCID: PMC6504100.
- Peretto G., Durante A., Limite L.R., Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014: 615987. DOI: 10.1155/2014/615987. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24511410; PMCID: PMC3912619.
- Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001; 135 (12): 1061–1073. DOI: 10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010. PMID: 11747385.
- Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56 (3): 539–549. DOI: 10.1016/0003-4975 (93)90894-n. PMID: 8379728.
- Mazzeffi M., Zivot J., Buchman T., Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of hospital care unit and hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97 (4): 1220–1225. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.040. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24360878.
- Burgos L.M., Seoane L., Parodi J.B., Espinoza J., Galizia Brito V., Ben-zadón M., Navia D. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157 (6): 2279–2286. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.091. Epub 2018 Oct 28. PMID: 31307140.
- Mariscalco G., Biancari F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccoccini M., Banach M., Beghi C., Angelini G.D. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (2): e000752. DOI: 10.1161/JAHA.113.000752. PMID: 24663335; PMCID: PMC4187480.
- Krishna V.R., Patil N., Nileshwar A. Prospective evaluation of the utility of CHA2DS2-VASc score in the prediction of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass surgery - An observational study. *Ann Card Anaesth.* 2020; 23 (2): 122–126. DOI: 10.4103/aca.ACA\_161\_18. PMID: 32275023; PMCID: PMC7336967.
- Cameron M.J., Tran D.T.T., Abboud J., Newton E.K., Rashidian H., Dupuis J.Y. Prospective External Validation of Three Preoperative Risk Scores for Prediction of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2018; 126 (1): 33–38. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002112. PMID: 28514319.
- Uysal D., Aksoy F., Ibrişim E. The Validation of the ATRIA and CHA2DS2-Vasc Scores in Predicting Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020; 35 (5): 619–625. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0274. PMID: 33118725; PMCID: PMC7598961.
- Koletsis E.N., Prokakis C., Crockett J.R., Dedelias P., Panagiotou M., Panagopoulos N., Anastasiou N., Dougenis D., Apostolakis E. Prognostic factors of atrial fibrillation following elective coronary artery bypass grafting: the impact of quantified intraoperative myocardial ischemia. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 127. DOI: 10.1186/1749-8090-6-127. PMID: 21967892; PMCID: PMC3193816.
- Hashemzadeh K., Dehdilani M., Dehdilani M. Postoperative Atrial Fibrillation following Open Cardiac Surgery: Predisposing Factors and Complications. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013; 5 (3): 101–107. DOI: 10.5681/jcvtr.2013.022. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24252985; PMCID: PMC3825396.
- Берикашвили Л.Б., Кузовлев А.Н., Ядгаров М.Я., Овезов А.М., Рябова Е.В., Каданцева К.К., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Влияние пред- и интраоперационных факторов на госпитальную летальность после плановых кардиальных операций в условиях искусственного кровообращения. Ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2021; 2: 128–135. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-128-135
- Dominici C., Salsano A., Nenna A., Spadaccio C., Barbato R., Mariscalco G., Santini F., Biancari F., Chello M. A Nomogram for Predicting Long Length of Stay in The Intensive Care Unit in Patients Undergoing CABG: Results From the Multicenter E-CABG Registry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (11): 2951–2961. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.06.015. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32620494.
- Milojevic M., Pisano A., Sousa-Uva M., Landoni G. Perioperative Medication Management in Adult Cardiac Surgery: The 2017 European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33 (2): 304–306. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.09.029. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30385193.
- Biancari F., Ruggieri V.G., Perrotti A., Svenarud P., Dalén M., Onorati F., Faggian G., Santarpino G., Maselli D., Dominici C., Nardella S., Musumeci F., Gherli R., Mariscalco G., Masala N., Rubino A.S., Mignosa C., De Feo M., Della Corte A., Bancone C., Chocron S., Gatti G., Gherli T., Kinnunen E.M., Juonen T. European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study Protocol for a Prospective Clinical Registry and Proposal of Classification of Postoperative Complications. *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 90. DOI: 10.1186/s13019-015-0292-z. PMID: 26123033; PMCID: PMC4485338.
- Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41 (4): 734–744; discussion 744–745. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22378855.

Поступила 22.07.21

## Эффективность назогастрального и назоюнального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита

О. Г. Сивков<sup>1\*</sup>, А. О. Сивков<sup>2</sup>, И. Б. Попов<sup>2</sup>, Е. Ю. Зайцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новоуренгойская центральная городская больница  
Россия, 629300, ЯНАО, г Новый Уренгой, ул. Геологоразведчиков, д. 7

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть «Нефтяник»,  
Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1

### Efficacy of Nasogastric and Nasojejunal Enteral Feeding in the Early Phase of Acute Pancreatitis

Oleg G. Sivkov<sup>1\*</sup>, Alexey O. Sivkov<sup>2</sup>, Ivan B. Popov<sup>2</sup>, Evgeniy Yu. Zaitsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novourenгой Central City Hospital,  
7 Geologorazvedchikov Str., 629300 Novy Urenгой, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia

<sup>2</sup> Medical and Sanitary Unit «Neftyanik»,  
8 Yuri Semovskikh Str., Bldg. 1, 625000 Tyumen, Russia

**Для цитирования:** О. Г. Сивков, А. О. Сивков, И. Б. Попов, Е. Ю. Зайцев. Эффективность назогастрального и назоюнального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 27–32. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-27-32> [На русск. и англ.]

#### Резюме

Энтеральное питание в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения может быть осуществлено через назогастральный или назоюнальный зонд. Оценить, какой способ наиболее эффективен с позиции суточного баланса, введенного энтерально питания и остаточного желудочного объема в ранний период тяжелого и среднетяжелого острого панкреатита, является актуальной проблемой.

**Цель** — оценить эффективность назогастрального и назоюнального раннего энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения.

**Материалы и методы.** Выполнили проспективное одноцентровое рандомизированное исследование. Набор материала осуществили с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г. В исследование вошли 64 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения. Рандомизацией определяли назогастрально (группа 1) или назоюнально (группа 2) будет проведено энтеральное питание в последующие четверо суток. Объем энтерального питания в первые сутки составил 250 мл/сут, в каждые последующие сутки он увеличивался на 250 мл/сут. При формировании групп учитывали форму заболевания и путь введения нутриентов. По разнице между введенным энтерально и остаточным желудочным объемом рассчитывали суточный баланс. Статистическую обработку материала провели с помощью пакета программ SPSS-23. Нулевую гипотезу отвергли при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Объем введенного за 4 суток энтерально питания не отличался между сформированными группами. Пациенты с тяжелой формой острого панкреатита при постпилорическом введении нутриентов за 4 суток усвоили статистически значимо ( $p = 0,001$ ) больше ( $1,63 \pm 0,98$  л/сут), чем при назогастральном ( $0,55 \pm 0,29$  л/сут) питании. При умеренно тяжелом панкреатите объем усвоенного питания за 4 суток не отличался ( $p = 0,107$ ) между группами с назогастральным ( $2,06 \pm 0,87$  л/сут) и назоюнальным ( $2,6 \pm 0,45$  л/сут) питанием.

**Заключение.** Начинать энтеральное питание пациентам с тяжелой формой острого панкреатита предпочтительней в назоюнальный зонд. При умеренно тяжелом остром панкреатите инициировать питание можно в желудок и только при его непереносимости следует перейти на назоюнальный метод введения нутриентов.

**Ключевые слова:** острый панкреатит; назогастральное; назоюнальное; питание; остаточный желудочный объем

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

\*Олег Геннадьевич Сивков  
E-mail: sivkovog@mail.ru

Correspondence to:

\*Oleg G. Sivkov  
E-mail: sivkovog@mail.ru

## Summary

Enteral nutrition in the early phase of predicted severe acute pancreatitis can be administered via a nasogastric or nasojejunal tube. Finding the most effective method in terms of daily balance, the volume of feeding and residual gastric volume in the early period of moderate and severe acute pancreatitis is a current challenge.

**The aim of the study** was to estimate the efficacy of nasogastric and nasojejunal early enteral feeding during the early phase of predicted severe acute pancreatitis.

**Material and methods.** The study was prospective, single-center, and randomized. The data were collected from November 2012 to October 2018. The study included 64 ICU patients in the early period of acute pancreatitis exhibiting predictors of severity. During randomization, the patients were assigned to either nasogastric (group 1) or nasojejunal (group 2) feeding for the next four days. The volume of enteral feeding on Day 1 was 250 ml/day, and on each successive day it was increased by 250 ml/day. During group allocation, the disease severity and the way of nutrient administration were taken into account. Daily balance was calculated using the difference between enterally administered and residual gastric volume. Statistical analysis was performed using SPSS v.23 software package. The null hypothesis was rejected at  $P < 0.05$ .

**Results.** The volume of enteral nutrition administered over 4 days did not differ between the study groups. Patients with severe acute pancreatitis had significantly better nutrient absorption over 4 days when the postpyloric route was used ( $1.63 \pm 0.98$  l/d) vs the nasogastric one ( $0.55 \pm 0.29$  l/d) ( $P = 0.001$ ). In moderate pancreatitis, the enteral nutrition absorption over 4 days did not differ ( $P = 0.107$ ) between the groups with nasogastric ( $2.06 \pm 0.87$  l/day) and nasojejunal ( $2.6 \pm 0.45$  l/day) feeding.

**Conclusion.** Nasojejunal route is the preferred way to start enteral feeding in patients with severe acute pancreatitis. In moderate acute pancreatitis, feeding can be initiated via the gastric route and only in case of intolerance it should be switched to the nasojejunal one.

**Keywords:** acute pancreatitis; nasogastric feeding; nasojejunal feeding; nutrition; residual gastric volume

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-27-32

## Введение

Развитие острого панкреатита (acute pancreatitis — AP) может сопровождаться нарушением моторной, секреторной, пищеварительной, барьерной функций кишечника, которые объединены в понятие — острое повреждение желудочно-кишечного тракта (gastrointestinal tract — GIT). Эти изменения могут стать причиной синдрома непереносимости питания — feeding intolerance syndrome (FI), состояния, при котором невозможно провести адекватное энтеральное питание по какой-либо клинической причине (рвота, высокие остаточные желудочные объемы (gastric residual volume — GRV), диарея, желудочно-кишечное кровотечение, наличие кишечных свищей и т. д.) [1]. На данный момент нет единого, четко сформулированного симптомокомплекса, а также количественных характеристик, способных верифицировать и ранжировать FI. Известно, что энтеральное питание (enteral nutrition — EN) при лечении тяжелого острого панкреатита (severe acute pancreatitis — SAP) связано со значительным снижением летальности [2, 3]. Энтеральная доставка нутриентов может быть осуществлена через назогастральный (nasogastric — NG) или назоюнальный (nasojunal — NJ) зонд. Ряд небольших проспективных рандомизированных исследований показали, что NG питание не уступает NJ с точки зрения инфекционных осложнений,

изменения концентрации маркеров воспаления и частоты использования анальгетиков [4, 5]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств о превосходстве, недостатках и эквивалентности назогастрального или назоюнального режимов энтерального зондового питания при SAP [6], поэтому приемлемым являются оба пути. После инициации энтерального питания встает вопрос о возможности систематического повышения его объема для достижения целевых значений. Необходимо учитывать, что целью является корректное повышение объема EN, а не строгое соблюдение протокола с ненадлежащим увеличением количества без учета его переносимости. В современной клинической практике определение GRV остается самым простым и доступным способом оценки возможности энтерального питания, не смотря на то, что выполнение этого теста считается не обязательным для принятия решения о начале или прекращении энтерального питания, особенно, если остаточный объем менее 500 мл [7]. Большинство работ, посвященных раннему энтеральному питанию при AP выполнено до выделения в 2012 г новой формы AP — умеренно тяжелой (moderately severe acute pancreatitis — MSAP) [8]. Отсутствие информации о том, как усваивается раннее энтеральное питание у больных с острым панкреатитом с предикторами тяжелого течения, в зависимости от форм заболевания и путей доставки нутриентов при систематическом

протокольном повышении вводимых объемов определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность назогастрального и назоеюнального раннего энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита с предикторами тяжелого течения.

## Материал и методы

Выполнили рандомизированное одноцентровое исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени в период с ноября 2012 г. по октябрь 2018 г. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. Критерии исключения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии. Диагноз острого панкреатита устанавливали по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [8]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм АР принимали С-реактивный белок (C-reactive protein — CRP) > 150 мг/л, балл по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и балл по Sepsis-related Organ Failure (SOFA) > 2 [9]. Принадлежность к группе определяли в ходе рандомизации методом «конвертов». Первую группу составили 33 пациента, получивших раннее (первые 12–24 ч от момента поступления) EN в назогастральный зонд. Вторую группу — 31 пациент с ранним EN только в назоеюнальный зонд, установленный эндоскопически. Из данных табл. 1 видно, что сформированные группы сопоставимы по возрасту, тяжести полиорганной недостаточности (multiple organ dysfunction — MOD), концентрации CRP в плазме крови в впервые сутки и спустя 48 ч от момента поступления.

В дальнейшем регистрировали, в какой форме протекало заболевание, согласно принятой в 2012 г. классификации [8]. В сформированных группах пациентам с SAP присваивали литер «S», а с MSAP — «M» (табл. 1). Провели парное сравнение сформированных групп.

Питание было представлено стандартной изокалорической смесью, обогащенной пищевыми волокнами (BBraun Nutricomp Standard Fiber, страна производитель Германия). Продолжительность наблюдения составила четверо суток. Во второй группе назоеюнальный зонд дополняли назогастральным. Питательную смесь в зонд вводили непрерывно, капельно. При назогастральном питании каждые 6 ч проводили декомпрессию желудка. Во второй группе декомпрессия желудка была постоянной. Начальная скорость введения питания составляла 15 мл/ч, затем каждые последующие сутки ее увеличивали на 15 мл/ч. Должный объем энтерального питания для первых суток составил 250 мл/сут, в каждые последующие сутки его увеличивали на 250 мл/сут в зависимости от переносимости. При появлении тошноты, рвоты, усиления болевого синдрома, сброса по назогастральному зонду >500 мл/час, скорость уменьшали наполовину или прекращали питание, если вышеуказанные симптомы не проходили. В дальнейшем, после купирования симптомов непереносимости питания, скорость постепенно увеличивали до прежней. По суточному объему введенного энтерального питания и GRV рассчитывали баланс усвоенного питания.

Статистическую обработку материала выполнили пакетом программ SPSS -23. После проверки на нормальность распределения, с применением критерия Шапиро-Уилка, результат представили в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением  $M \pm \sigma$  или медианы с квартилями  $Me$ , (Q25; Q75). Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические критерии. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты за 4-о суток лечения больных в ОРИТ представили в табл. 2–4: в табл. 2 — суточный объем введенного питания в кишечник, в табл. 3 — суточный GRV, в табл. 4 — баланс между введенным энтеральным питанием и GRV.

**Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения.**

Показатель	Значения показателей в группах								
	1, n=33	2, n=31	S, n=31	M, n=33	S1, n=16	M1, n=17	S2, n=15	M2, n=16	p
Пол, м/ж	20/13	19/12	21/10	18/15	11/5	9/8	10/5	9/7	—
Возраст, лет	43±11	46 (34; 58)	41 (35; 57)	42±12	42±13	42±10	47±13	45±15	0,667
Критерий Шапиро-Уилка	0,86	0,04	0,032	0,062	0,094	0,264	0,122	0,132	—
APACHE-II, балл	5,1±2,8	6 (4; 10)	7,3±4,0	4 (2; 5)	6,5±2,9	3,6±2,1	5,5±4,9	5,4±3,6	0,002
Критерий Шапиро-Уилка	0,169	0,027	0,301	0,001	0,239	0,333	0,575	0,11	—
SOFA, балл	2 (1; 2)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	3 (1; 4)	1 (1; 2)	0,369
Критерий Шапиро-Уилка	0,02	0,01	0,001	0,001	0,007	0,013	0,007	0,002	—
CRP24, мг/л	80,1±58,5	89,7±57,8	87,6±51,8	78 (23; 136)	72,8±54,8	85,6±64,7	101,2±47,8	77,2±67,6	0,934
Критерий Шапиро-Уилка	0,057	0,173	0,334	0,015	0,225	0,171	0,144	0,055	—
CRP48, мг/л	183	181	181	181	182,4±50,2	195	175	181	1,0
	(146; 203)	(155; 203)	(160; 200)	(141; 203)		(130; 207)	(155; 203)	(152; 189)	
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,003	0,011	0,001	0,434	0,002	0,043	0,033	—

**Примечание.** Для табл. 1–4: 1 — группа 1, питание в назогастральный зонд; 2 — группа 2, питание в назоеюнальный зонд; S/M — число пациентов с тяжелым/умеренно тяжелым течением острого панкреатита; подстрочные индексы — номера групп; p — значения, критерий Краскела-Уоллиса; APACHE — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA — Sepsis-related Organ Failure; CRP — C-реактивный белок.

**Таблица 2. Объем введенного энтерального питания у пациентов с предикторами тяжелого течения острого панкреатита.**

Показатель	Значения показателей в группах											
	1, n=33	2, n=31	p	S, n=31	M, n=33	p	S1, n=16	M2, n=17	p	S2, n=15	M2, n=16	p
1-е сутки	0,25 (0,25;0,30)	0,25 (0,25;0,27)	0,775	0,25 (0,25;0,30)	0,25 (0,25;0,25)	0,656	0,25 (0,25;0,30)	0,25 (0,25;0,25)	0,557*	0,25 (0,25;0,25)	0,25 (0,25;0,30)	0,984
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,005	0,001	—	0,001	0,001	—
2-е сутки	0,5 (0,5;0,5)	0,5 (0,5;0,5)	0,260	0,5 (0,5;0,5)	0,5 (0,5;0,5)	0,691	0,5 (0,5;0,5)	0,5 (0,5;0,5)	0,986	0,5 (0,5;0,5)	0,5 (0,5;0,6)	0,599
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,001	0,004	—	0,001	0,018	—
3-е сутки	1,0 (0,8;1,0)	1,0 (0,8;1,0)	0,811*	0,8 (0,5;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,002*	0,8 (0,6;1,0)	1,0 (0,8;1,0)	0,309	0,8 (0,5;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	0,004
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,002	0,003	—	0,028	0,001	—
4-е сутки	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,3)	0,376*	1,0 (0,95;1,3)	1,3 (1,0;1,5)	0,019*	1,0 (1,0;1,5)	1,3 (1,0;1,5)	0,444*	1,0±0,3	1,2 (0,1;1,5)	0,037*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,012	—	0,017	0,001	—	0,023	0,002	—	0,552	0,001	—
Суммарно за все сутки	2,8±0,6	2,8±0,5	0,766*	2,6±0,5	3,0±0,5	0,014**	2,7±0,6	2,9±0,6	0,399**	2,5±0,5	2,9±0,6	0,002**
Критерий Шапиро-Уилка	0,284	0,281	—	0,236	0,262	—	0,76	0,646	0,001	0,487	0,577	—

**Примечание.** Для табл. 2-4: \* — критерий Манна-Уитни; \*\* — критерий Стьюдента; # — учитывая то, что равенство дисперсий Ливиня меньше 0,05 используется критерий Манна-Уитни.

**Таблица 3. Суточный остаточный объем желудка при раннем энтеральном питании у пациентов с предикторами тяжелого течения острого панкреатита.**

Показатель	Значения показателей в группах											
	1, n=33	2, n=31	p	S, n=31	M, n=33	p	S1, n=16	M2, n=17	p	S2, n=15	M2, n=16	p
1-е сутки	0,1 (0,1;0,4)	0,1 (0,0;0,2)	0,035*	0,2 (0,1;0,4)	0,0 (0,0;0,1)	0,001*	0,4 (0,8;0,5)	0,1 (0,0;0,2)	0,014*	0,1 (0,1;0,2)	0 (0,0;0,0)	0,019*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,035	0,001	—
2-е сутки	0,3 (0,2;0,5)	0,2 (0,0;0,3)	0,034*	0,3 (0,2;0,5)	0,2 (0,1;0,5)	0,234*	0,3 (0,2;0,5)	0,2 (0,1;0,5)	0,168*	0,3 (0,0;0,4)	0,2 (0,1 (0,3)	0,711*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,039	0,001	—	0,007	0,001	—	0,04	0,008	—
3-е сутки	0,5 (0,15;0,8)	0,1 (0,0;0,5)	0,004*	0,5 (0,2;0,8)	0,1 (0,0;0,4)	0,001*	0,8 (0,5;1,0)	0,2 (0,05;0,5)	0,001*	0,2 (0,0;0,2)	0,0 (0,0;0,2)	0,049*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,008	0,001	—
4-е сутки	0,1 (0,0;0,3)	0,0 (0,0;0,1)	0,062*	0,2 (0,0;0,3)	0,0 (0,0;0,0)	0,001*	0,4±0,4	0,0 (0,0;0,1)	0,001*	0,1 (0,0;0,2)	0,0 (0,0;0,0)	0,119*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,002	0,001	—	0,073	0,001	—	0,004	0,001	—
Суммарно за все сутки	1,3 (0,7;1,9)	0,6 (0,25;1,1)	0,001*	1,4 (0,8;2,0)	0,6 (0,3;1,1)	0,001*	2,2±1,3	0,8±0,6	0,001**	0,9±0,2	0,3 (0,1;0,7)	0,119*
Критерий Шапиро-Уилка	0,003	0,001	—	0,01	0,005	—	0,169	0,263	—	0,435	0,01	—

**Таблица 4. Суточный баланс между введенным энтерально питанием и остаточным желудочным объемом у пациентов с предикторами тяжелого течения острого панкреатита.**

Показатель	Значения показателей в группах											
	1, n=33	2, n=31	p	S, n=31	M, n=33	p	S1, n=16	M2, n=17	p	S2, n=15	M2, n=16	p
1-е сутки	0,2 (-0,1;0,3)	0,2 (0,1;0,3)	0,13*	0,2 (-0,2;0,3)	0,2 (0,2;0,3)	0,012*	0,0 (-0,2;0,3)	0,2 (0,1;0,3)	0,074*	0,1±0,2	0,3 (0,2;0,3)	0,232*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,007	—	0,001	0,001	—	0,001	0,022	—	0,267	0,04	—
2-е сутки	0,2 (-0,1;0,3)	0,3±0,3	0,032*	0,2 (0,1;0,3)	0,3 (0,1;0,4)	0,155*	0,0±0,4	0,3 (0,0;0,4)	0,231*	0,3±0,3	0,3±0,3	0,704**
Критерий Шапиро-Уилка	0,01	0,379	—	0,038	0,001	—	0,126	0,02	—	0,361	0,226	—
3-е сутки	0,5 (0,0;0,7)	0,8 (0,3;0,1)	0,023*	0,3 (-0,1;0,5)	0,9 (0,6;1,0)	0,001*	0,2 (-0,2;0,4)	0,6 (0,5;0,9)	0,001*	0,4±0,5	1,0 (0,8;1,0)	0,004*
Критерий Шапиро-Уилка	0,001	0,001	—	0,001	0,001	—	0,001	0,018	—	0,544	0,001	—
4-е сутки	1,0±0,4	1,0±0,3	0,434**	0,8±0,4	1,2 (1,0;1,5)	0,001*	0,7±0,4	1,2 (1,0;1,5)	0,001*	0,9±0,3	1,1 (1,0;1,4)	0,001*
Критерий Шапиро-Уилка	0,069	0,123	—	0,777	0,001	—	0,909	0,022	—	0,776	0,041	—
Суммарно за все сутки	1,3±1,3	2,1±0,9	0,007**	1,1±1,2	2,3±0,8	0,001**	0,56±0,3	2,1±0,9	0,001**	1,63;1,0	2,6±0,4	0,009**
Критерий Шапиро-Уилка	0,376	0,133	—	0,829	0,306	—	0,335	0,768	—	0,814	0,554	—

## Обсуждение

Объем введенного питания статистически значимо не отличался между пациентами, получавшими его NG (1-я группа) или NJ (2-я группа) (табл. 2). Сброс по назогастральному зонду был статистически значимо больше в группе с NG питанием, чем при NJ (табл. 3). Это отразилось на балансе усвоенного питания за 4 суток, который был статистически значимо больше в группе при постпилорическом методе введения нутриентов (табл. 4).

Таким образом, за счет меньшего GRV при постпилорическом питании объем усвоенного питания был больше, чем при NG методе. Исходя из результатов, представленных в табл. 4, начиная с третьих суток и суммарно за все время наблюдения, пациенты с MSAP усваивали статистически значимо больше питания, чем при SAP. Объем введенного назогастрально питания не отличался между группами с SAP и MSAP (табл. 2), но в группе с MSAP, начиная с третьих суток и суммарно за весь период наблюдения суточный GRV был статистически значимо меньше (табл. 3) за счет этого пациенты группы MSAP усвоили больший объем питания (табл. 4). Таким образом, при назогастральном питании больные с MSAP начиная с третьих суток, усваивали больше питания (табл. 4), чем пациенты с SAP за счет меньшего GRV (табл. 3, 4). При NJ питании в группе больных с MSAP наоборот, начиная с третьих суток, с учетом переносимости удавалось ввести питания больше (табл. 2), а GRV при постпилорическом питании статистически значимо не отличался между группами с MSAP и SAP (табл. 3).

Таким образом, можно утверждать, что пациенты с MSAP усваивали больший объем питания при постпилорическом пути введения за счет лучшей переносимости его протокольного увеличения объема. Известно, что основной функцией желудка является перемешивание и продвижение пищи в тонкий кишечник со скоростью, оптимальной для всасывания питательных веществ, за счет увеличения времени их контакта со слизистой оболочкой. Механизмы, приводящие к нарушению моторики GIT при критическом состоянии сложны [10]. Активность гладких мышц желудка регулируются внутренней миогенной активностью, сигналами от парасимпатической и симпатической энтеральной нервной системы,

также некоторыми гормонами [11]. Основным механизмом, приводящим к этим нарушениям, является первичная двигательная дисфункция желудка с нарушением координации между его проксимальным и дистальным отделом [12, 13] в результате дисбаланса гормонов, секретируемых GIT, таких как грелин [14], холецистокинин, пептид YY [15], мотилин [16]. У пациентов в критическом состоянии задержка опорожнения желудка возрастает по мере прогрессирования тяжести заболевания [17].

Таким образом, снижение способности усваивать введенное энтеральное питание при SAP, вероятно, связано с более тяжелым состоянием больных этой группы в первую неделю заболевания [18] за счет более длительного периода полиорганной недостаточности [19]. Учитывая, что на выживаемость пациента в критическом состоянии влияет то количество энергии и белка, которой он получит с питанием [20], очень важно знать имеет ли преимущество тот или иной вид введения нутриентов, если известно в какой форме будет протекать заболевание. В группе с SAP баланс усвоенного питания при его постпилорическом введении был статистически значимо ( $p=0,001$ ) в три раза больше, чем при назогастральном. Полученный нами результат согласуется с существующим исследованием, в котором доказано, что чем тяжелее состояние, тем предпочтительнее является постпилорический способ питания, в сравнении с назогастральным, за счет большего объема усваиваемого питания [21]. У пациентов с MSAP баланс усвоенного питания за четверо суток статистически значимо не отличался ( $p=0,107$ ) между NJ ( $2,6\pm 0,5$  л/сут) и NG ( $2,1\pm 0,9$  л/сут) питанием.

## Заключение

Начинать энтеральное питание пациентам с тяжелой формой острого панкреатита предпочтительней в назоеюнальный зонд в связи с большим объемом усваиваемого питания по сравнению с NG методом. При умеренно тяжелом остром панкреатите инициировать питание можно в желудок и только при его непереносимости следует перейти на назоеюнальный метод введения нутриентов.

### Литература

1. Reintam Blaser A., Malbrain M.L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S.M., De Waele J., Braun J.P., Poeze M., Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 384–394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y
2. Petrov M.S., van Santvoort H.C., Besselink M.G., van der Heijden G.J., Windsor J.A., Gooszen H.G. Enteral nutrition and the risk of mortality

- and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 2008; 143 (11): 1111–1117. DOI: 10.1001/archsurg.143.11.1111
3. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P., Lévy P., Maraví-Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Siriwardena A.K., Uomo G., Whitcomb D.C., Windsor J.A.; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012; 256 (6): 875–880. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778

4. Singh N., Sharma B., Sharma M., Sachdev V., Bhardwaj P., Mani K., Joshi Y.K., Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012; 41 (1): 153–159. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8
5. Eatock F.C., Chong P., Menezes N., Murray L., McKay C.J., Carter C.R., Imrie C.W. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (2): 432–439. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x
6. Dutta A.K., Goel A., Kirubakaran R., Chacko A., Tharyan P. Nasogastric tubes versus nasojejunal tube for feeding people with severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3 (3): CD010582. DOI: 10.1002/14651858.CD010582.pub2
7. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
8. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
9. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (9): 1400–1415; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218
10. Ladopoulos T., Giannaki M., Alexopoulou C., Proklu A., PEDIADITIS E., KONDILI E. Gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31 (3): 273–281. DOI: 10.20524/aog.2018.0250
11. Rostas J.W. 3rd, Mai T.T., Richards W.O. Gastric motility physiology and surgical intervention. *Surg Clin North Am*. 2011; 91 (5): 983–999. DOI: 10.1016/j.suc.2011.06.012
12. Chapman M., Fraser R., Vozzo R., Bryant L., Tam W., Nguyen N., Zacharakis B., Butler R., Davidson G., Horowitz M. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut*. 2005; 54 (10): 1384–1390. DOI: 10.1136/gut.2005.065672
13. Nguyen N.Q., Fraser R.J., Bryant L.K., Chapman M., Holloway R.H. Diminished functional association between proximal and distal gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (7): 1246–1255. DOI: 10.1007/s00134-008-1036-5
14. Luttkhold J., de Ruijter F.M., van Norren K., Diamant M., Witkamp R.F., van Leeuwen P.A., Vermeulen M.A. Review article: the role of gastrointestinal hormones in the treatment of delayed gastric emptying in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38 (6): 573–583. DOI: 10.1111/apt.12421
15. Toumadre J.P., Barclay M., Fraser R., Dent J., Young R., Berce M., Jury P., Fergusson L., Burnett J. Small intestinal motor patterns in critically ill patients after major abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (8): 2418–2426. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03951.x
16. Nguyen N.Q., Fraser R.J., Bryant L., Burgstad C., Chapman M., Clarke S., Holloway R. Abnormalities in plasma motilin response to small intestinal nutrient stimulation in critically ill patients. *Gastroenterology*. 2010; 138: S405. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)61865-3
17. Hsu C.W., Sun S.F., Lee D.L., Lin S.L., Wong K.E., Huang H.H., Li H.J. Impact of disease severity on gastric residual volume in critical patients. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (15): 2007–2012. DOI: 10.3748/wjg.v17.i15.2007
18. Johnson C.D., Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004; 53 (9): 1340–1344. DOI: 10.1136/gut.2004.039883
19. Talukdar R., Clemens M., Vege S.S. Moderately severe acute pancreatitis: prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012; 41 (2): 306–309. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318229794e. PMID: 22015971
20. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4
21. Huang H.H., Chang S.J., Hsu C.W., Chang T.M., Kang S.P., Liu M.Y. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding route on clinical outcomes in patients with critical illness. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112 (8): 1138–1146. DOI: 10.1016/j.jand.2012.04.013

Поступила 25.03.21

## Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии

Б. Кючюкёзташ<sup>1</sup>, Л. Ийиликчи<sup>2</sup>, С. Озбилгин<sup>2\*</sup>, М. Озбилгин<sup>2</sup>, Т. Унек<sup>2</sup>, Х. Эллидокуз<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет Эге, медицинский факультет, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Üniversite Cad. №: 9 Борнова — 35100, Турция

<sup>2</sup> Университет Докуз Эйлул, медицинский факультет, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, İnciraltı Mah. Mithatpaşa Cad. №: 1606 Sok. İnciraltı — 35340 Измир, Турция

### The Effects of Different Pressure Pneumoperitoneum on the Pulmonary Mechanics and Surgical Satisfaction in the Laparoscopic Cholecystectomy

Beyza Küçüköztaş<sup>1</sup>, Leyla İyilikçi<sup>2</sup>, Sule Ozbilgin<sup>2\*</sup>, Mücahit Özbilgin<sup>2</sup>, Tarkan Ünek<sup>2</sup>, Hülya Ellidokuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ege University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Üniversite Cad. No: 9 Bornova — 35100, Turkey

<sup>2</sup> Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care, İnciraltı Mah. Mithatpaşa Cad. No: 1606 Sok. İnciraltı — 35340 İzmir, Turkey

**Для цитирования:** Б. Кючюкёзташ, Л. Ийиликчи, С. Озбилгин, М. Озбилгин, Т. Унек, Х. Эллидокуз. Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 33–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-33-41> [На русск. и англ.]

#### Резюме

При лапароскопической хирургии в зависимости от объема пневмоперитонеума и положения пациента происходят изменения дыхания, гемодинамики и метаболизма.

**Цель исследования** — оценить влияние повышения внутрибрюшного давления на основе пневмоперитонеума с применением CO<sub>2</sub> при лапароскопических операциях на гемодинамические и дыхательные параметры, а также удовлетворенность хирурга и обзор операционного поля.

**Материалы и методы.** В данное проспективное исследование включили 116 пациентов I–III класса ASA в возрасте 18–70 лет, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. Проанализировали данные 104 пациентов. Пациентов разделили на две группы: группу низкого давления (<12 мм рт. ст., НД), *n*=53, и группу стандартного давления (>13 мм рт. ст., СД), *n*=51. В качестве метода обезболивания в обеих группах применяли тотальную внутривенную анестезию. Во всех группах использовали стандартный и TOF-мониторинг. Используемые методы анестезии в обеих группах документировали. До, во время и после инсуффляции газа в брюшную полость регистрировали параметры вентиляции и гемодинамические показатели. Адекватность пневмоперитонеума, обзор органов ЖКТ и операционного поля оценивал и регистрировал оперирующий хирург.

**Результаты.** Значимых различий в насыщении кислородом периферической крови между группами НД и СД не выявили, с учетом дыхательного объема, частоты дыхательных движений, содержания CO<sub>2</sub> в конце выдоха, среднего и пикового инспираторного давления, а также минутной вентиляции. При сравнении гемодинамических показателей, сразу после интубации и перед экстубацией трахеи отметили, что в группе НД значения систолического, диастолического и среднего артериального давления были выше. Значимых различий в частоте сердечных сокращений в исследуемые периоды между группами не наблюдали. Не отмечали и значимых различий между группами с точки зрения удовлетворенности хирургическим вмешательством и обзором операционного поля.

**Заключение.** Пневмоперитонеум с низким давлением обеспечивает эффективную механику дыхания и стабильную гемодинамику при лапароскопической холецистэктомии. Кроме того, подобный пневмоперитонеум обеспечивает хирургу достаточное пространство для манипуляций. Анестезиологическое пособие (общая внутривенная анестезия в сочетании с нервно-мышечной блокадой) при использовании пневмоперитонеума с низким давлением обеспечивает хорошую визуализацию операционного поля.

Адрес для корреспонденции:

\*Суле Озбилгин  
E-mail: ozbilginsule@gmail.com

Correspondence to:

\*Sule Ozbilgin  
E-mail: ozbilginsule@gmail.com

**Ключевые слова:** лапароскопическая холецистэктомия; пневмоперитонеум; операционное поле; удовлетворенность операцией; низкое давление; глубокая нервно-мышечная блокада

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Тезисы данного исследования были частично представлены на конгрессе Euroanaesthesia 2016 в Лондоне.

## Summary

**Objectives.** Inspiratory, hemodynamic and metabolic changes occur in laparoscopic surgery depending on pneumoperitoneum and patient position. This study aims to evaluate the effects of intra-abdominal pressure increase based on CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum in laparoscopic operations on hemodynamic parameters and respiratory dynamics and satisfaction of surgeon and operative view.

**Materials and Methods.** A total of 116 consecutive, prospective, ASA class I–III cases aged 18–70 years undergoing laparoscopic cholecystectomy were enrolled in this study. Data of 104 patients were analysed. Patients were divided into two groups as the group Low Pressure (<12 mmHg) (Group LP) ( $n=53$ ) and the group Standard Pressure (>13 mmHg) (Group SP) ( $n=51$ ). In this study administration of general anaesthesia used total intravenous anaesthesia in both groups. All groups had standard and TOF monitorization applied. The anaesthesia methods used in both groups were recorded. Before, during and after peritoneal insufflation, the perioperative ventilation parameters and hemodynamic parameters were recorded. The adequacy of pneumoperitoneum, gastric and the operative view were evaluated by the operating surgeon and recorded.

**Results.** The peripheral oxygen saturation showed no significant difference between the low and standard pressure pneumoperitoneum in view of tidal volume, respiratory rate, end tidal CO<sub>2</sub>, mean and peak inspiratory pressure, and minute ventilation values. In terms of hemodynamics, when values just after intubation and before extubation were compared, it was observed that in the LP group systolic, diastolic and mean blood pressure values were higher. In terms of heart rate, no significant difference was observed in determined periods between groups. There was no significant difference between the groups in terms of surgical satisfaction and vision.

**Conclusion.** Low pressure pneumoperitoneum provides effective respiratory mechanics and stable hemodynamics for laparoscopic cholecystectomy. It also provides the surgeon with sufficient space for hand manipulations. Anaesthetic method, TIVA and neuromuscular blockage provided good surgery vision with low pressure pneumoperitoneum.

**Keywords:** laparoscopic cholecystectomy; pneumoperitoneum; surgical vision; surgery satisfaction; low pressure; deep neuromuscular blockage

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest. Abstract of this study was presented partly at the Euroanaesthesia Congress 2016, London.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-33-41

## Введение

Холелитиаз — распространенное заболевание пищеварительной системы, которое лечится хирургическими способами. С развитием лапароскопии лапароскопическая холецистэктомия стала общепринятым методом лечения. Данное вмешательство признано золотым стандартом лечения холелитиаза во всем мире благодаря таким преимуществам, как менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, небольшой размер разреза, более короткое пребывание в стационаре и более быстрое возвращение к повседневной жизни. Указанный минимально инвазивный метод снижает частоту осложнений и смертность и считается весьма надежным и эффективным [1–3].

Ежегодно у 2–4% лиц с желчными камнями развиваются симптомы желчной колики, острого холецистита, обструктивной желтухи

и желчнокаменного панкреатита [4, 5]. Каждый год в Америке выполняется более 1,5 млн. холецистэктомий [6]. Частота встречаемости желчных камней среди взрослого населения на Западе составляет около 10–15% [5–8].

Давление инсuffляции при лапароскопической холецистэктомии обычно составляет 12–15 мм рт. ст. В обзоре базы данных Cochrane Grusamy et al. [7] определили в качестве стандартного давление в диапазоне между 12 и 16 мм рт. ст., низкого — менее 12 мм рт. ст., а высокого — более 17 мм рт. ст. Согласно проведенным исследованиям, давление более 15 мм рт. ст. не способствует дальнейшему расширению обзора операционного поля [8]. Пневмоперитонеум обеспечивает достаточную визуализацию брюшной полости и позволяет манипулировать лапароскопом. По некоторым данным, пневмоперитонеум с низким давлением при лапароскопической холецистэктомии сопровождается уменьшением болевого синдрома.

**Таблица 1. Демографические характеристики пациентов.**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	НД, n=53	СД, n=51	
*Возраст, годы	53,00 (38,50–61,00)	50,00 (37,00–62,00)	0,543
Пол женский/мужской, n	40/13	32/19	0,160
*Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,80 (25,50–30,55)	26,90 (23,40–31,20)	0,390
Класс ASA 1/2/3, n	14/29/10	19/28/4	0,191
*Длительность анестезии, мин	95,00 (80,00–117,50)	100,00 (90,00–120,00)	0,351
*Длительность инсuffляции, мин	60,00 (45,00–70,00)	60,00 (45,00–80,00)	0,181

**Примечание.** Для табл. 1, 2: \* — привели медианные значения (25–75 процентиля).

Тем не менее, эти выводы подвергаются сомнению, поскольку было обнаружено, что различные клинические исследования, подробно описывающие преимущества данного вмешательства, были методологически необъективны и отличались неадекватным «ослеплением» [2].

Рандомизированные клинические исследования использования пневмоперитонеума с низким давлением показали уменьшение частоты нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [9], жалоб на боли в плече [10], а также выраженности болевого синдрома и потребности в анальгетиках [10, 11]. Важным аспектом пневмоперитонеума с низким давлением являются безопасность и обеспечение достаточного хирургического обзора.

В исследовании проводили сравнение респираторных и гемодинамических параметров у пациентов, подвергающихся лапароскопической холецистэктомии при стандартном давлении по сравнению с аналогичным вмешательством с низким давлением. Кроме того, мы поставили перед собой цель — изучить и обсудить последствия такого вмешательства с точки зрения удовлетворенности хирурга и качества обзора операционного поля.

## Материал и методы

Данное исследование провели после получения разрешения от Этического комитета в области неинтервенционных методов медицинского факультета Университета Докуз Эйлюль (протокол № 1538-GOA от 29.05.2014, решение № 2014/21-07) и информированного согласия пациентов. В проспективное наблюдательное исследование включили 116 пациентов классов I–III ASA в возрасте 18–70 лет, подвергшиеся плановой лапароскопической холецистэктомии.

Изучили истории болезни пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию в течение 3-х месяцев. Согласно записям, пневмоперитонеум с низким давлением применялся у 53 пациентов, а стандартный пневмоперитонеум — у 51 пациента. Затем продолжили оценку в двух соответствующих группах, сформированных на основании давления пневмоперитонеума: с низким давлением (< 12 мм рт. ст., НД), n=53, и стандартным давлением (> 13 мм рт. ст., СД), n=51. Исследование провели у 116 пациентов, при этом общее число пациентов, чьи данные проанализировали, составило 104.

Четыре пациента в группе НД и 8 пациентов в группе СД перенесли открытую лапаротомию и были исключены из исследования.

Критерии исключения:

1. Острый холецистит
2. Снижение эластичности легких или повышение сопротивления воздушных путей (хронические заболевания легких)
3. Морбидное ожирение (ИМТ>35)
4. Злокачественные новообразования или хронические воспалительные заболевания
5. Заболевания печени или почек
6. Заболевания эндокринной или иммунной системы
7. Прием иммуносупрессивной терапии
8. Проведение открытой лапаротомии
9. Любое сопутствующее хирургическое вмешательство помимо холецистэктомии
10. Хирургические вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе.

Демографические характеристики пациентов представили в табл. 1.

Пациентам в группах с НД и СД проводили стандартные обследования (неинвазивное измерение АД, ЭКГ, насыщение периферической крови кислородом), а также контроль нейромышечной функции с помощью монитора TOF-Guard (Biometer International A.S. DENMARK) перед введением анестезии.

В обеих группах для индукции анестезии вводили ремифентанил в дозе 0,2–0,5 мкг/кг/мин в течение двух минут, затем внутривенно пропофол в дозе 1–2 мг/кг и внутривенно рокуроний в дозе 0,5 мг/кг. После индукции пациентам давали 100% кислород со скоростью 6 л/мин с помощью лицевой маски для вентилизации.

Для поддержания анестезии применяли 50% смесь кислорода и воздуха и внутривенную инфузию ремифентанила в дозе 0,1–0,4 мкг/кг/мин и пропофола в дозе 50–150 мкг/кг/мин (3–9 мг/кг/час). Во время хирургического вмешательства при возникновении судорожной реакции и наличии индекса TOF>1 вводили 0,1–0,15 мг/кг дозы нервно-мышечного блокаатора рокурония. Для снятия нервно-мышечной блокады при достижении значения посттетанического коэффициента (ПТС) 1–2 вводили сугаммадекс в дозе 4,0 мг/кг внутривенно.

Искусственное дыхание с положительным давлением начинали со скоростью потока 2–4 л/мин и контролем FiO<sub>2</sub> на уровне 0,5 для обеспечения дыхательного объема 6–8 мл/кг с частотой 10–12 дыханий/мин. Режим РЕЕР не использовали, а соотношение вдох:выдох составило 1:2. Для искусственного дыхания использовали наркозный аппарат Dräger, Zeus Infinity Empowered (Dräger Medical AG&Co. KG, Германия).

**Таблица 2. Характеристика особенностей хирургических вмешательств при инсуффляции O<sub>2</sub>.**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	НД, n=53	СД, n=51	
Попытки введения иглы Вереша (1/2/3), n	52/0/3	50/1/0	1,00
*Исходное внутрибрюшное давление, мм рт. ст.	12,0 (11,0–12,0)	14,0 (13,0–15,0)	0,297
*Объем инсуффляции CO <sub>2</sub> , л	3,2 (2,5–5,1)	3,6 (2,5–5,8)	0,388
Степень обзора, n			
1	1	0	0,781
2	8	8	
3	23	24	
4	21	19	

В периоперационном периоде измеряли параметры вентиляции (пиковое давление в дыхательных путях, среднее давление в дыхательных путях, концентрация углекислого газа в конце спокойного выдоха, дыхательный объем, минутный объем вентиляции) и гемодинамики (систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений) в 4 различных момента времени: через 2 минуты после интубации трахеи (Т1), через 10 минут после инсуффляции брюшины (Т2), перед десуффляцией (Т3) и перед экстубацией трахеи (Т4).

Значения давления при пневмоперитонеуме определялись хирургической бригадой, при этом значения 12 мм рт. ст. и ниже относили к группе НД, а 13 мм рт. ст. и выше — к группе СД (7). Сразу после внутрибрюшного лапароскопического вмешательства и непосредственно перед окончанием инсуффляции брюшины, оценивали растяжение желудка по шкале 0–10 (где 0 — пустой желудок, 10 — выраженное растяжение, мешающее обзору операционного поля) хирургом, «ослепленным» в отношении используемого устройства для поддержания вентиляции легких [12].

Для оценки удовлетворенности хирургов оценивали качество обзора хирургического поля. С этой целью хирург выставял баллы от 1 до 4 (1 — плохо, 2 — приемлемо, 3 — хорошо, 4 — отлично) [13]. Все хирургические процедуры выполняла одна и та же хирургическая бригада, и качество обзора оценивалось в баллах той же бригадой.

Регистрировались продолжительность анестезии, оперативного вмешательства и длительность пребывания пациентов в стационаре. В послеоперационном периоде по телефону узнавали и записывали время возвращения пациентов к физической активности или к работе.

**Статистический анализ.** Данные, полученные в ходе исследования, внесли в базу данных в программе SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 15.0, с помощью которой провели статистический анализ. Данные по непрерывным переменным и подгруппам представили в виде среднего значения со стандартным отклонением или медианы с процентилем, а категориальные переменные — в виде частоты и процентной доли. Расчет объема выборки проводили с помощью программы «OpenEpi». Предел ошибки составил 5%, предел надежности — 95%, а частота была принята равной 50%, если была изначально неизвестна. Минимальное число наблюдений для получения достоверного результата составило 73 случая, но мы включили в исследование 104 пациента.

Для использования методов сравнительной статистики провели анализ нормальности распределения изученных переменных. Для сравнения независимых групп использовали тест Манна–Уитни. Парные группы с множественными параметрами анализировали с помощью теста Фридмана. Категориальные переменные представили в диагональных таблицах в виде частоты и процента, а распределение сравнивали с помощью метода  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия признавали при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Значимой разницы между группами в плане удовлетворенности хирургическим вмешательством и степенью обзора поля не выявили (табл. 2). Медианы значений степени растяжения желудка (25–75 процентиля) составили 3,00 (2,00–5,00) в группе НД и 3,00 (2,00–4,00) в группе СД в течение 10 минут после инсуффляции (Т2). Медиана значений растяжения желудка (25–75 процентиля) достигла 3,00 (2,00–4,00) в группе НД и 3,00 (2,00–4,00) в группе СД перед десуффляцией (Т3). В обеих группах через 10 минут после инсуффляции (Т2) ( $p=0,546$ ) и перед десуффляцией (Т3) ( $p=0,855$ ) не выявили статистически значимой разницы в степени растяжения желудка.

Значимых различий между пациентами, которым проводилась лапароскопическая холецистэктомия с пневмоперитонеумом с низким или стандартным давлением, по показателям насыщения периферической крови кислородом, дыхательного объема, частоты дыхательных движений, концентрации углекислого газа в конце выдоха, среднего и пикового давления в дыхательных путях и минутной вентиляции не отметили. Сравнение параметров вентиляции между группами представили в табл. 3.

При оценке гемодинамических показателей между временными точками сразу после интубации (Т1) и перед экстубацией трахеи (Т4) отметили, что значения систолического, диастолического и среднего артериального давления в группе с низким давлением были выше. При сравнении этих показателей после инсуффляции и перед десуффляцией углекислоты значимых различий между двумя группами не

Таблица 3. Сравнение вентиляционных параметров между группами на разных этапах исследования (медианы и 25–75 процентиля).

Показатели	Значения показателей в группах											
	Через 2 минуты после интубации T1			Через 10 минут после инсуффляции T2			Перед десуффляцией T3			Перед экстубацией T4		
	НД	СД	НД	СД	НД	СД	НД	СД	НД	СД	НД	СД
Дыхательный объем, мл	465,0 (422,5–500,0)	460,0 (425,0–550,0)	480,0 (415,0–540,0)	480,0 (430,0–550,0)	480,0 (402,0–540,0)	490,0 (430,0–580,0)	480,0 (415,0–535,0)	480,0 (415,0–535,0)	480,0 (415,0–535,0)	480,0 (415,0–535,0)	480,0 (415,0–535,0)	490,0 (430,0–560,0)
Минутный объем выдоха, л/мин	5,76 (4,82–6,42)	5,72 (5,04–6,72)	6,00 (5,05–6,84)	5,94 (5,20–6,72)	6,00 (5,22–7,00)	6,30 (5,40–7,50)	6,00 (5,18–6,88)	6,00 (5,18–6,88)	6,00 (5,18–6,88)	6,00 (5,18–6,88)	6,00 (5,18–6,88)	6,00 (5,04–7,20)
Частота дыхательных движений, в мин	12,0 (12,0–12,0)	12,0 (12,0–13,0)	12,0 (12,0–13,5)	12,0 (12,0–13,0)	13,0 (12,0–14,0)	13,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)	12,0 (12,0–14,0)
ETCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	31,0 (28,00–33,00)	31,0 (29,0–34,0)	32,0 (28,5–34,5)	32,0 (30,0–34,0)	33,0 (31,0–36,0)	34,0 (32,0–36,0)	31,0 (30,00–32,50)	31,0 (30,00–32,50)	31,0 (30,00–32,50)	31,0 (30,00–32,50)	31,0 (30,00–32,50)	32,0 (31,0–34,0)
Пиковое давление дыхательных путей, см вод. ст.	20,0 (16,0–22,0)	18,0 (15,0–22,0)	23,0 (19,0–25,0)	21,0 (19,0–24,0)	22,0 (19,0–25,0)	21,0 (18,0–24,0)	20,0 (17,00–22,50)	20,0 (17,00–22,50)	20,0 (17,00–22,50)	20,0 (17,00–22,50)	20,0 (17,00–22,50)	18,0 (16,0–22,0)
Среднее давление дыхательных путей, см вод. ст.	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	9,0 (8,0–10,0)	9,0 (8,0–10,0)	9,0 (8,0–10,0)	9,0 (8,0–10,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)
SpO <sub>2</sub>	100,0 (99,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)

**Примечание.**  $p > 0,05$ ; SpO<sub>2</sub> — насыщение периферической крови кислородом; ETCO<sub>2</sub> — концентрация углекислого газа в конце выдоха.

наблюдали. В отношении частоты сердечных сокращений в указанные периоды значимых отличий не выявили. Сравнение параметров гемодинамики между группами представили на рисунке.

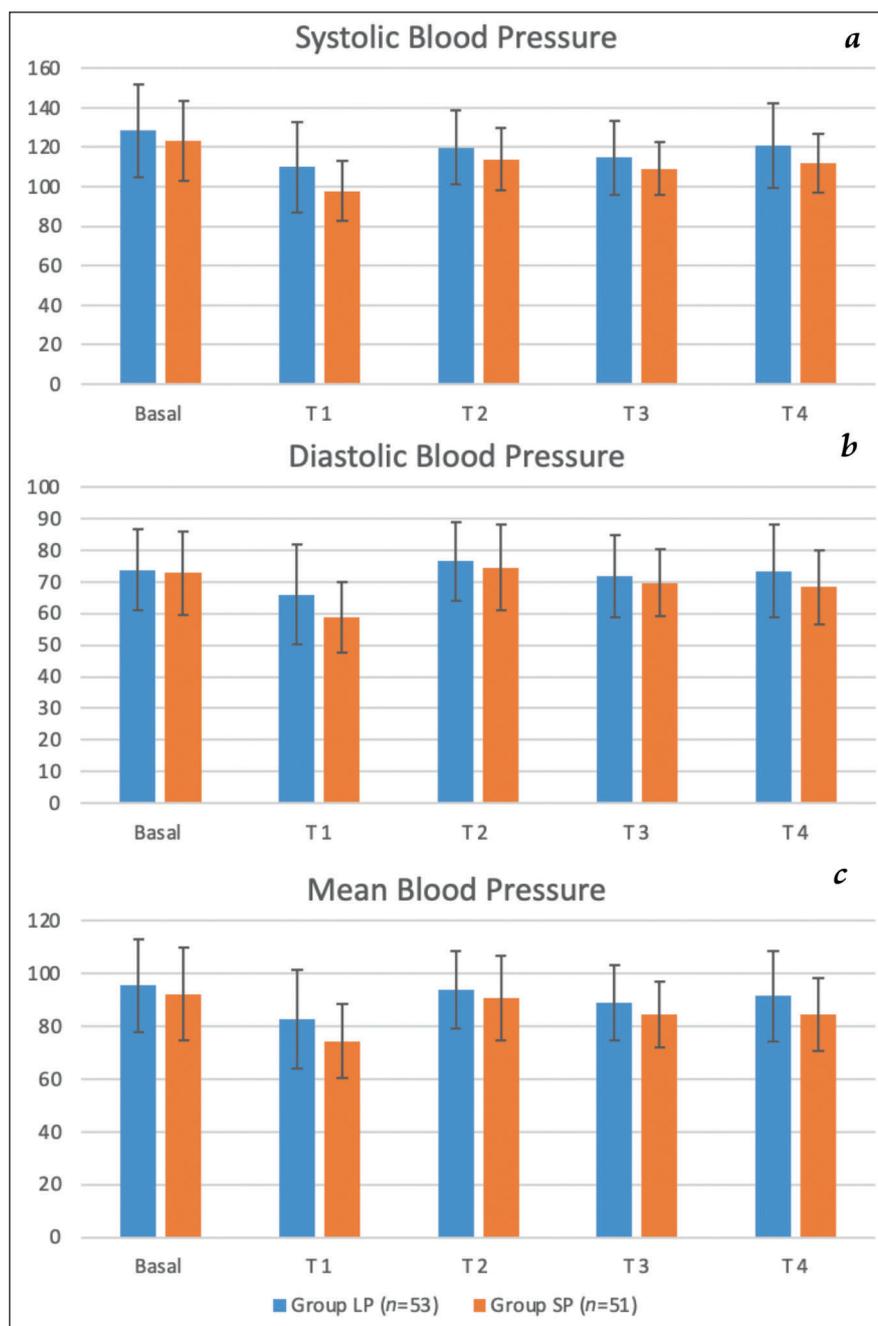
Средний койко-день составил  $1,51 \pm 0,80$  дня в группе НД и  $1,47 \pm 1,00$  дня в группе СД. К своей повседневной деятельности пациенты смогли приступить в среднем через  $3,13 \pm 1,09$  дня в группе НД и  $3,25 \pm 1,07$  дня в группе СД. К работе пациенты приступили в среднем через  $7,06 \pm 4,17$  дней в группе НД и  $6,19 \pm 1,67$  дней в группе СД после операции. При сравнении пациентов по срокам пребывания в стационаре, началу повседневной деятельности и началу работы в послеоперационном периоде не выявили статистически значимой разницы между группами низкого и стандартного давления ( $p = 0,389$ ,  $p = 0,518$ ,  $p = 0,847$ , соответственно).

Не выявили также значимой разницы в респираторных показателях между пациентами, подвергшимися лапароскопической холецистэктомии при пневмоперитонеуме с низким и стандартным давлением. Однако в отношении параметров гемодинамики в группе низкого давления сразу после интубации и перед экстубацией трахеи обнаружили более высокие значения систолического, диастолического и среднего АД. С точки зрения удовлетворенности хирургов и качества обзора операционного поля, значимой разницы между группами не выявили.

## Обсуждение

Grusamy и соавт. [7] в обзоре базы данных Cochrane обнаружили в общей сложности 15 клинических исследований и проанализировали эффекты пневмоперитонеума с низким и стандартным давлением. В данном исследовании стандартным считали давление от 12 до 16 мм рт. ст., низким — менее 12 мм рт. ст., а высоким — 17 мм рт. ст. и более. Не было отмечено различий между двумя группами с точки зрения частоты и характера послеоперационных осложнений, смертности, а также частоты перехода к открытой холецистэктомии [7].

В ситуациях, когда невозможно четко определить значимые анатомические структуры или при отсутствии прогресса в ходе вмешательства, а также при наличии неконтролируемого кровотечения и проблем с желчными протоками, которые не могут быть решены лапароскопически, операцию следует перевести в открытую. Частота перехода от лапароскопической холецистэктомии к открытой операции составляет в среднем 5% [13–15]. В нашем исследовании частота перехода к открытым операциям составила 10,34%.



**Рис. 1.** Систолическое АД (a), диастолическое АД (b) и среднее АД (c) в исследуемых группах.

**Примечание.** Systolic/diastolic/mean blood pressure — систолическое/диастолическое/среднее АД; basal — исходно; parameters Group LP/SP — показатели в группе НД/СД.

В обзоре Grusamy и соавт. [7] было показано, что продолжительность операции в группе с низким давлением в среднем на 2 минуты больше. В отличие от этого исследования, результаты работы Sarli и соавт. [10] показали, что пневмоперитонеум с низким давлением не увеличивает продолжительность операции и не вызывает пери- и послеоперационных осложнений. Авторы пришли к выводу, что методика пневмоперитонеума с низким давлением является достаточной для успешной опе-

рации. Однако такие результаты могут варьировать в зависимости от опыта хирурга. В то же время они могут быть связаны с такими факторами риска со стороны пациента, как ожирение и оперативные вмешательства в анамнезе. В исследовании Singla и соавт. [16], посвященном изучению эффектов пневмоперитонеума с низким (7–8 мм рт. ст.) и стандартным (12–14 мм рт. ст.) давлением, было показано, что продолжительность операции была одинаковой в обеих группах. По мнению авторов, такой результат свидетельствует о том, что пневмоперитонеум низкого давления не оказывает негативного влияния на успех операции, а длительность лапароскопической холецистэктомии при этом не увеличивается. Мы исключили такие факторы со стороны пациента, как ожирение и операции в анамнезе, и не наблюдали статистически значимой разницы между длительностью анестезии и продолжительностью инсуффляции CO<sub>2</sub>, что совпадает с результатами предыдущего исследования. Не выявили также значимых различий с точки зрения продолжительности анестезии и инсуффляции между группами низкого и стандартного давления.

Grusamy и соавт. [7] сообщили об отсутствии значимой разницы между средним сроком пребывания в стационаре и удовлетворенностью пациентов между группами с низким и стандартным давлением. В нашем исследовании не было отмечено существенной разницы между группами по срокам пребывания в стационаре. Не существует клинических исследований, в которых бы сообщалось о времени возвращения пациентов к нормальной деятельности или работе и удовлетворенности хирургов. При изучении времени возвращения

пациентов к нормальной деятельности и работе значимых различий между двумя группами не обнаружили.

Ранее были получены данные о том, что в обеих группах не было необходимости в дополнительном порте во время операции, а в группе с низким давлением требования к повышению внутрибрюшного давления для обеспечения достаточного хирургического обзора были выше [17–19]. В нашем исследовании в обеих группах также не было необходимости в дополнительном порте. Однако в группе с низким давлением отмечали необходимость в повышении внутрибрюшного давления. Изначально, из-за недостаточного хирургического обзора у пациентов, включенных в группу с низким давлением, повышение внутрибрюшного давления потребовалось в общей сложности 7 пациентам. Эти данные согласуются с полученными в ранее проведенных исследованиях [17–19].

Во время проведения пневмоперитонеума создание высокого внутрибрюшного давления может негативно повлиять на респираторные параметры [20–22]. Makinen и соавт. [23] отметили, что пневмоперитонеум с давлением  $\text{CO}_2$  12 мм рт. ст. снижает податливость легких (комплајнс) на 30%, а Luis и соавт. [24] сообщили о ее снижении на 40%. Kendal и соавт. [25] показали, что пневмоперитонеум с давлением 15 мм рт. ст. снизил дыхательный комплајнс на 49%. В другом исследовании Makinen и соавт. [26] сообщили о снижении динамической податливости легких на 50% при увеличении пикового давления и давления плато. После десуффляции пневмоперитонеума они выявили снижение базальных значений легочного комплајнса и давления в дыхательных путях. В нашем исследовании в группах низкого и стандартного давления наблюдали увеличение значений пикового и среднего давления в период инсуффляции, а после десуффляции значимой разницы между базальными значениями обоих показателей не выявили. При сравнении групп низкого и стандартного давления не обнаружили статистически значимых различий между группами по показателям пикового и среднего давления.

Потенциальным преимуществом пневмоперитонеума с низким давлением является снижение частоты сердечно-легочных осложнений. При изучении литературы можно отметить, что во многих исследованиях, посвященных эффективности пневмоперитонеума с разным давлением, не сообщалось о сердечно-легочных осложнениях. Было выявлено, что пациенты, включенные в эти исследования, относились к категории ASA I и II [7, 17, 19]. В серии исследований, включающей 400 пациентов, частота сердечно-легочных осложнений

составила 0,5%, при этом 70% пациентов были в группе низкого анестезиологического риска [9]. В нашем исследовании при сравнении групп после интубации и перед экстубацией трахеи значения систолического, диастолического и среднего АД были выше в группе с низким давлением. Такие результаты могут быть связаны с тем, что в исследование были включены пациенты с ASA III.

Rishimani и соавт. [27] в исследовании, включавшем 30 пациентов, которым была проведена лапароскопическая холецистэктомия с низкими (6 мм рт. ст.) и высокими (14 мм рт. ст.) значениями внутрибрюшного давления, установили, что в группе с высоким давлением у 10 пациентов частота сердечных сокращений увеличилась на 8–20/мин, у 7 пациентов снизилась на 6–12/мин, а у 13 пациентов не изменилась. Было также выявлено снижение сердечного индекса на 15–30%. Среднее артериальное давление после инсуффляции увеличилось в среднем на 41,15% по сравнению с давлением до инсуффляции. После десуффляции наблюдалось повышение показателя на 24,94% по сравнению с давлением до инсуффляции. Частота сердечных сокращений не изменилась. Мы регистрировали только артериальное давление и частоту сердечных сокращений, измерений сердечного индекса не проводили. Joris и соавт. [28] сообщили о снижении сердечного индекса на 20%, что соответствует повышению среднего АД на 35%. В том же исследовании было обнаружено, что общее периферическое сопротивление увеличилось на 65%, а легочное сосудистое сопротивление повысилось на 90%, при этом изменения ЧСС не наблюдалось. Marshall и соавт. [29] показали, что гемодинамические показатели изменялись в зависимости от повышения внутрибрюшного давления, при этом инсуффляция  $\text{CO}_2$  вызывала повышение ЧСС, среднего АД и общего периферического сосудистого сопротивления, снижение ударного объема и симпатической стимуляции.

Пневмоперитонеум может вызывать различные аритмии, среди которых АВ диссоциация, АВ узловой ритм, синусовая брадикардия и асистолия. Такая реакция обусловлена вагусным сердечно-сосудистым рефлексом, который связан с повышением давления в брюшине. Гиперкапния может усиливать такие эффекты. При сравнении частоты сердечных сокращений различий между группами не выявили. Данный результат может быть связан с тем, что скорость инсуффляции  $\text{CO}_2$  была постоянной у всех пациентов.

Не наблюдали также различий при сравнении групп по степени удовлетворенности хирургов. Этот результат может быть свя-

зан с отсутствием разницы между группами при оценке степени растяжения желудка. Растяжение желудка негативно влияет на обзор операционного поля и манипуляции с троакарами. Растяжение желудка оценивалось по шкале от 1 до 10 баллов через 10 минут после инсуффляции и перед десуффляцией хирургом, «ослепленным» по отношению к группам. Статистически значимой разницы между группами не было.

В исследовании Dubois и соавт. [30] изучалось влияние глубокой нервно-мышечной блокады на операционные условия у пациентов, подвергающихся лапароскопической гистерэктомии. При фиксированном давлении пневмоперитонеума (13 мм рт. ст.) качество обзора операционного поля оценивал хирург, и был сделан вывод, что у пациентов с глубокой нервно-мышечной блокадой качество хирургического обзора было лучше [31, 32]. Staehr-Rye и соавт. [33] в исследовании случаев лапароскопической холецистэктомии с пневмоперитонеумом низкого давления (8 мм рт. ст.) сравнили влияние глубокой и умеренной нервно-мышечной блокады на качество обзора операционного поля и пришли к выводу, что глубокая блокада обеспечивает лучшие условия обзора. Martini и соавт. [31] в исследовании по оценке влияния глубокой нервно-мышечной блокады на условия хирургического вмешательства при лапароскопических операциях обнаружили, что значение глубокой нервно-мышечной блокады было большим, поскольку она обеспечивала достаточную площадь рабочей зоны в пределах операционного поля и повышала качество его обзора.

В нашем исследовании, несмотря на низкое давление инсуффляции, небольшую продолжительность операции, качество операционного поля и риск осложнений не увеличились, что может быть связано со стандартизацией нервно-мышечной блокады и мониторингом TOF во время индукции анестезии и ее поддержания.

Выполненное исследование обладает некоторыми недостатками, к которым относится определение низкого давления инсуффляции как 12 мм рт. ст. и ниже, что превышает его значение в других исследованиях [10, 16, 34, 35]. Указанное значение было определено на основании опыта команды хирургов нашей больницы. Дополнительные инвазивные кардиологические обследования, включая измерение сердечного индекса, длительное мониторирование артериального давления и газового состава крови, не проводили. Отсутствовали также данные по сопутствующим заболеваниям.

## Заключение

Пневмоперитонеум с низким давлением обеспечивает эффективную механику дыхания и стабильную гемодинамику при лапароскопической холецистэктомии. Кроме того, подобный пневмоперитонеум обеспечивает хирургу достаточное пространство для манипуляций. Анестезиологическое пособие (общая внутривенная анестезия в сочетании с нервно-мышечной блокадой) при использовании пневмоперитонеума с низким давлением обеспечивает хорошую визуализацию операционного поля.

## Литература

1. Bittner R. The standard of laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2004; 389: 157–163. DOI: 10.1007/s00423-004-0471-1. PMID: 15188083
2. Gin E., Lowen D., Tacey M., Hodgson R. Reduced Laparoscopic Intra-abdominal Pressure During Laparoscopic Cholecystectomy and Its Effect on Post-operative Pain: a Double-Blinded Randomised Control Trial. *J Gastrointest Surg.* 2021 Feb 9. DOI: 10.1007/s11605-021-04919-0. PMID: 33565010
3. Raval A.D., Deshpande S., Koufopoulou M., Rabar S., Neupane B., Iheanacho I., Bash L.D., Horrow J., Fuchs-Buder T. The impact of intra-abdominal pressure on perioperative outcomes in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2020; 34 (7): 2878–2890. DOI: 10.1007/s00464-020-07527-2. PMID: 32253560
4. Halldestam L., Enell E.L., Kullman E., Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *The British Journal of Surgery.* 2004; 91 (6): 734–8. DOI: 10.1002/bj.s.4547. PMID: 15164444
5. Attili A.F., De Santis A., Capri R., Repice A.M., Maselli S. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. The GREPCO group. *Hepatology.* 1995; 21 (3): 655–660. DOI: 10.1002/hep.1840210309. PMID: 7875663
6. NIH. NIH consensus statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. <http://consensus.nih.gov/1992/1992GallstonesLaparoscopy090html.htm> 1992
7. Gurusamy K.S., Samraj K., Davidson B.R. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2: 1–50. DOI: 10.1002/14651858.CD007060.pub2. PMID: 19370671.
8. Russell R.C. General surgery: Biliary surgery. *BMJ.* 1993; 307 (6914): 1266–9. DOI: 10.1136/bmj.307.6914.1266. PMID: 8281063.
9. Dexter S.P.L., Martin I.G., Marton J., McMahon M.J. Long operation and the risk of complications from laparoscopic cholecystectomy. *The British Journal of Surgery.* 1997; 84: (4): 464–466. PMID: 9112893.
10. Sarli L., Costi R. Prospective randomized trial of lowpressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *The British Journal of Surgery* 2000; 87 (9): 1161–1165. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01507.x. PMID: 10971421
11. Goel A., Gupta S., Bhagat T.S., Garg P. Comparative Analysis of Hemodynamic Changes and Shoulder Tip Pain Under Standard Pressure Versus Low-pressure Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019; 9 (1): 5–8. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1287. PMID: 31988859
12. Beylaccq L., Bordes M., Semjen E., Cross A.-M. The I-gel, a single-use supraglottic airway device with a non-inflatable cuff and an esophageal vent: an observational study in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 376–379. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01869.x. PMID: 19243322.
13. Williams M.T., Rice I., Ewen S.P., Elliott S.M. A comparison of the effect of two anaesthetic techniques on surgical conditions during gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia.* 2003; 58 (6): 574–578. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2003.03150.x. PMID: 12846625
14. Khaitan L., Apeltgren K., Hunter J., Traverso L.W. A report on the Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES) outcomes initiative. *Surg Endosc.* 2003; 17: 65–70. DOI: 10.1007/s00464-002-8844-4. PMID: 12469242
15. Kelly M.D. Laparoscopic retrograde (fundus first) cholecystectomy. *BMC Surgery.* 2009; 9: 19–27. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02291.x. PMID: 19761450.
16. Singla S., Mittal G., Mittal R. Pain Management after Laparoscopic Cholecystectomy-A Randomized Prospective Trial of Low Pressure and Standard Pressure Pneumoperitoneum. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8 (2): 92–94. PMID: 24701492. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7782.4017
17. Perrakis S., Vezakis A., Velimezis G., Savanis G., Deverakis S., Antoniadis J., Sagkana E. Randomized comparison between different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2003; 13: (4): 245–249. DOI: 10.1097/00129689-200308000-00004. PMID: 12960786
18. Ibraheim O.A., Samarkandi A.H., Alshehry H., Faden A., Farouk E.O. Lactate and acid base changes during laparoscopic cholecystectomy.

- Middle East Journal of Anesthesiology*. 2006; 18: (4): 757–768. PMID: 16749570.
19. *Barczynski M., Herman R.M.* A prospective randomized trial on comparison of low pressure (LP) and standard-pressure (SP) pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 2003; 17 (4): 533–538. DOI: 10.1007/s00464-002-9121-2. PMID: 12582754.
  20. *Barrio J., Errando C.L., García-Ramón J., Sellés R., San Miguel G., Gallego J.* Influence of depth of neuromuscular blockade on surgical conditions during low-pressure pneumoperitoneum laparoscopic cholecystectomy: A randomized blinded study. *J Clin Anesth.* 2017; 42: 26–30. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.005. PMID: 28803124
  21. *Gerges F.J., Kanazi G.E., Jabbour-Khoury S.I.* Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clinl Anesth.* 2006; 18 (1): 67–78. DOI: 10.1016/j.jclinane.2005.01.013. PMID: 16517337
  22. *Odeberg-Wernerman S.* Laparoscopic surgery – effects on circulatory and respiratory physiology: an overview. *Eur J Surg Suppl.* 2000; 585: 4–11. PMID: 10885548
  23. *Makinen M.T., Yli-Hankala A.* Respiratory compliance during laparoscopic hiatal and hernia repair. *Can J Anaesth.* 1998; 45 (9): 865–870. DOI: 10.1007/BF03012221. PMID: 9818110.
  24. *Luiz T., Huber T., Hartung H.J.* Ventilatory changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesist.* 1992; 41 (9): 520–526. DOI: 10.1007/BF03012221. PMID: 9818110.
  25. *Kendall A.P., Bhatt S., Oh T.E.* Pulmonary consequences of carbon dioxide insufflation for laparoscopic cholecystectomies. *Anaesthesia.* 1995; 50 (4): 286–289.
  26. *Makinen M-T., Yli-Hankala A.* The effect of laparoscopic cholecystectomy on respiratory compliance as determined by continuous spirometry. *J. Clin Anesth.* 1996; 8: 119–122. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb04600.x. PMID: 7747841.
  27. *Rishimani A.S., Gautam S.C.* Hemodynamic and Respiratory Changes During Laparoscopic Cholecystectomy with High and Reduced Intraabdominal Pressure. *Surgical Laparoscopy and Endoscopy.* 1996; 6: (3): 201–204. PMID: 8743363.
  28. *Joris J., Noiroot D.P., Legrand M.J., Jacquet N.J., Lamy M.L.* Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1993; 76: 1067–1071. PMID: 8743363.
  29. *Marshall R.L., Jepson P.R.J., Devie I.T, Scott B.* Circulatory effects of peritoneal insufflation with nitrous oxide. *Br J Anaesth.* 1992; 44: 1183–1187. DOI: 10.1093/bja/44.11.1183. PMID: 4647113.
  30. *Dubois Philippe E., Putz L., Jamart J., Marotta M.-L.; Gourdin M., Donnez O.* Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: A randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology.* 2014; 31: (8): 430–436. DOI: 10.1097/EJA.000000000000094. PMID: 24809482.
  31. *Martini C.H., Boon M., Bevers R.F., Aarts L.P., Dahan A.* Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2014; 112 (3): 498–505. DOI: 10.1093/bja/aet377. PMID: 24240315.
  32. *Koo B.W., Oh A.Y., Seo K.S., Han J.W., Han H.S., Yoon Y.S.* Randomized Clinical Trial of Moderate Versus Deep Neuromuscular Block for Low-Pressure Pneumoperitoneum During Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg.* 2016; 40 (12): 2898–2903. DOI: 10.1007/s00268-016-3633-8. PMID: 27405749
  33. *Stæhr-Rye A.K., Rasmussen L.S., Rosenberg J., Juul P., Gätke M.R.* Optimized surgical space during low-pressure laparoscopy with deep neuromuscular blockade. *Dan Med J.* 2013; 60 (2): 579. PMID: 23461992.
  34. *Ibraheim O.A., Samarkandi A.H., Alshehry H., Faden A., Farouk E.O.* Lactate acid base changes during laparoscopic cholecystectomy. *Mej Anesth.* 2006; 18 (4): 757–768. PMID: 16749570.
  35. *Hasukic S.* Postoperative changes in liver function tests randomized comparison of low- and high-pressure laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2005; 19 (11): 1451–1455. DOI: 10.1007/s00464-005-0061-5. PMID: 16206003.

Поступила 09.02.21, принята в печать 11.11.21

## Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция

А. Г. Синенченко<sup>1\*</sup>, Ч. Б. Батоцыренов<sup>2</sup>, А. Н. Лодягин<sup>1</sup>,  
Г. И. Синенченко<sup>3</sup>, А. Л. Коваленко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России,

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>4</sup> Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России,  
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

## Delirium in Acute Poisoning with 1,4-Butanediol and Its Correction

Andrey G. Sinenchenko<sup>1\*</sup>, Chamit B. Batotsyrenov<sup>2</sup>, Alexey N. Lodyagin<sup>1</sup>,  
Georgy I. Sinenchenko<sup>3</sup>, Alexey L. Kovalenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,

3 Budapeshtskaya Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Academician Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,

6–8 Lev Tolstoy Str., 197022 Str. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Kirov Military Medical Academy,

6 Academician Lebedev Str., 194044 St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Institute of Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia,

1 Bechtereva Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

**Для цитирования:** А. Г. Синенченко, Ч. Б. Батоцыренов, А. Н. Лодягин, Г. И. Синенченко, А. Л. Коваленко. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 42–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-42-48> [На русск. и англ.]

### Резюме

Делирий, как осложнение систематического употребления психоактивных веществ, остается одной из актуальных проблем реаниматологии, токсикологии и психиатрии. На сегодняшний день патогенетические механизмы формирования постинтоксикационного делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом остаются малоизученными.

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом, а также оценить изменения системной гемодинамики, системы внешнего дыхания, жидкостных секторов организма на фоне проводимой терапии.

**Материал и методы.** Провели проспективное (рандомизация по методу лечения) исследование. Число пациентов мужского пола, в возрасте от 20 до 45 лет, с делирием при остром отравлении 1,4-бутандиолом составило 48 человек. Из них 24 пациентам в схеме лечения использовали сукцинат-содержащий препарат на основе янтарной кислоты в суточной дозе 40 мл, 24 пациента получали стандартную терапию без использования субстратных антигипоксантов. Изучали динамику течения делириозного синдрома, изменения показателей анаэробного метаболизма, системной гемодинамики, функции внешнего дыхания, объема жидкостных секторов. В диагностике использовали метод импедансометрии. Учитывали чувствительность прибора к помехам.

**Результаты.** На «пике» делирия (1–3-и сутки) диагностировали гипердинамический тип кровообращения, повышение системного артериального тонуса, разовой производительности сердца, усиление напряжения функции внешнего дыхания, метаболический лактат-ацидоз. Снижение объема общей жидкости и объема внеклеточной жидкости отчетливо наблюдали в период 1-х суток постинтоксикационного делирия на фоне повышенной проницаемости клеточных мембран. На 3-е сутки делирия отмечали уменьшение объема внутриклеточной жидкости и повышение объема внеклеточной жидкости. На фоне использования цитофлавина диагностировали уменьшение длительности постинтоксикационного делирия до 7,5 [6; 8] дней, более быструю коррекцию лактат-ацидоза, стабилизацию системы внешнего дыхания и стабилизацию проницаемости клеточных мембран к 5-м суткам. В группе сравнения делирий имел длительное (пролонгированное) течение до 14 [11; 15] суток ( $z=-5,9$ ;  $p=1,1 \times 10^{-4}$ ), чаще наблюдали развитие осложнений в виде нозокомиальной пневмонии ( $\chi^2=8,4$ ,  $p<0,001$ ).

Адрес для корреспонденции:

\*Андрей Георгиевич Синенченко  
E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Correspondence to:

\*Andrey G. Sinenchenko  
E-mail: andreysin2013@yandex.ru

**Заключение.** Выраженность делириозного синдрома при острых отравлениях 1,4-бутандиолом обусловливали метаболический лактат-ацидоз, изменения показателей системной гемодинамики и системы внешнего дыхания. Установлено положительное влияние включения в интенсивную терапию субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты на показатели кардио-респираторной системы, проницаемость клеточных мембран, водный баланс за счет ликвидации тканевой гипоксии и своевременного переключения тканей на аэробный метаболизм.

**Ключевые слова:** острое отравление, делириозный синдром, 1,4-бутандиол, гипоксия, цитофлавин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не являлось инициатором проведения исследования и не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

## Summary

Delirium complicating regular use of psychoactive substances remains one of the major issues of critical care, toxicology, and psychiatry. However, the pathogenetic mechanisms of delirium development in patients with 1,4-butanediol poisoning have been poorly studied until now.

**The aim of the study** was to reveal specific patterns of delirium in patients with 1,4-butanediol poisoning as well as to study the changes in systemic hemodynamic parameters, respiratory function, and body fluid compartments during the treatment.

**Material and methods.** The study was prospective and treatment-randomized. Forty-eight male patients aged 20 to 45 years with delirium and acute 1,4-butanediol poisoning were enrolled. Of them, 24 patients were administered with succinate-containing drug 40 ml daily, 24 patients received standard treatment without antihypoxic agents. We studied the evolution of delirium, changes in anaerobic metabolism parameters, systemic hemodynamics, respiratory function, and the volume of fluid compartments. Impedance measurement method adjusted for interference was used in the study.

**Results.** At the «peak» of delirium (days 1–3), the hyperdynamic circulation, increased systemic arterial tone, stroke output, respiratory function parameters, and metabolic lactate acidosis were recorded. A decrease in total fluid volume and extracellular fluid volume was clearly observed during day 1 of intoxication delirium along with increased permeability of cell membranes. On day 3 of delirium, a decrease in intracellular fluid volume and increase in extracellular fluid volume were noted. After the cytoflavin administration, shorter delirium duration (7.5 [6; 8] days), more rapid correction of lactate acidosis, stabilization of respiratory parameters and stabilization of cell membrane permeability by day 5 were found. In the control group, delirium persisted for up to 14 [11; 15] days ( $z=-5.9$ ;  $P=0.00011$ ) with more frequent development of complications such as nosocomial pneumonia ( $\chi^2=8.4$ ,  $P<0.001$ ).

**Conclusion.** The severity of delirium in acute poisoning with 1,4-butanediol was associated with metabolic lactate acidosis, changes in systemic hemodynamics and pulmonary function. A positive effect of adjunctive antihypoxic therapy with succinate-containing agent on cardio-respiratory parameters, cell membrane permeability, water balance due to elimination of tissue hypoxia and prompt switching to tissue aerobic metabolism has been found.

**Keywords:** acute poisoning, delirium, 1,4-butanediol, hypoxia, cytoflavin

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. NTFF POLYSAN LLC did not initiate the study and had no influence on the study design, analysis of the obtained data, interpretation of the results and writing the manuscript.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-42-48

## Введение

Постинтоксикационный делирий (ПД) является тяжелым осложнением систематического употребления психоактивных веществ и одним из основных факторов повышенного риска летального исхода, что обуславливает актуальность работы [1–6].

Исследования показали, что ПД, в первую очередь, обусловлен нарушением функции нейромедиаторов, на что указывает корреляционная связь между высоким уровнем дофамина в крови у больных с интенсивностью основных симптомов делирия [7–9]. В свою очередь, с чрезмерным выбросом нейромедиатора уче-

ные связывают и гипоксию тканей, определяющую тяжесть соматического состояния [10, 11]. Несмотря на то, что нейромедиаторной теории придерживается большинство авторов, полного понимания механизмов формирования делирия нет [12].

На сегодняшний день особое внимание при изучении особенностей течения ПД отводится больным с хроническим алкоголизмом, о чем свидетельствуют литературные данные [13–15].

Современная реальность, демонстрируя появление на «нелегальном рынке» новых веществ с наркотическим эффектом и их прекурсоров, закономерно указывает и на увеличение количества случаев острых отравле-

ний веществами данного класса [16–18]. В настоящее время в мегаполисах преобладают отравления прекурсорами гамма-гидроксиоксимасляной кислоты (ГОМК) (1,4-бутандиолом (1,4-БД), гамма-бутиролактоном), доступные к приобретению через интернет-ресурсы [19, 20].

1,4-БД относится к промышленным спиртам [21]. Последствия систематического употребления 1,4-БД приводят к широкому спектру психических и соматических расстройств, резистентных к стандартным методам терапии и психотропным препаратам [22–24].

На наш взгляд, для разработки эффективных методов лечения больных с отравлением 1,4-БД, осложненным ПД, необходимо учитывать изменения системной гемодинамики, функции внешнего дыхания и жидкостных секторов. Наиболее доступным и доказанным методом их диагностики остается биоимпедансный анализ, основанный на измерении электрической проводимости различных тканей тела и импедансометрическом определении кровотока [25, 26]. Следует заметить, что в доступной литературе отсутствуют сведения о применении данного метода диагностики у больных с отравлением 1,4-БД, осложненным делирием на фоне проводимой терапии, что определяет новизну настоящего исследования.

Цель исследования — выявить особенности клинического течения делирия у больных с отравлением 1,4-бутандиолом, а также оценить изменения системной гемодинамики, системы внешнего дыхания, жидкостных секторов организма на фоне проводимой терапии.

## Материал и методы

Провели проспективное (рандомизация по методу терапии) исследование. В исследование вошли пациенты отделения реанимации интенсивной терапии (ОРИТ) мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет (основная группа) ( $n=48$ ) с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием.

Пациентов основной группы разделили на две группы в зависимости от тактики проводимого лечения. В первую группу I ( $n=24$ ) вошли пациенты, в интенсивную терапию которых был включен цитофлавин (ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) по 20 мл два раза в сутки в разведении на 10% растворе глюкозы, с промежуточком введения равном 10 часов. Во вторую группу II ( $n=24$ ) включили пациентов, в стандартную схему лечения которых не входил цитофлавин и другие субстратные антигипоксанты. Медианный возраст больных I группы составил 29,5 [26; 35], II — 31,5 [26; 37] лет.

Исследования больных проводили в период 1-х, 3-х, 5-х и 7-х суток с момента диагностики ПД в утреннее время. Инструментальные методы включали: определение наличия ГОМК в биологических средах по данным газового хроматографа с масс-спектрометрическим детектором GCMS-QP2010 SE (Shi-

madzu, Япония); измерение системной гемодинамики с оценкой ударного и сердечного индексов (УИ, СИ), коэффициента резерва (КР), отражающего минутный объем кровообращения, показателя системного артериального тонуса (КИТ), показателя напряженности дыхания (ПНД), индекса тяжести (ИТ), отражающего проницаемость клеточных мембран (ПКМ) методом интегрально-торакальной реографии по М. И. Тищенко (1973) и Б. Б. Шрамеку (1994); электрических эквивалентов объемов общей жидкости (ООЖ), внеклеточной жидкости (ВнекЖ) и внутриклеточной жидкости (ВнуткЖ) методом интегральной двухчастотной импедансометрии с помощью компьютеризированного аппаратно-программного комплекса «Диамант — v.11.06.2018 г.» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург). Индекс тяжести рассчитывали исходя из должных значений импедансов на применяемых частотах, как процент-отношение импеданса на частоте 28 КГц/115 КГц (при значениях ИТ равных 83,3% и меньше ПКМ рассматривали как высокую, при 88,3% и выше — как низкую). Режим кровообращения по показателю КР устанавливали: нормодинамический (от 90 до 110%), гипердинамический ( $>110\%$ ) и гиподинамический ( $<90\%$ ).

Лабораторные методы включали в себя оценку газового и кислотно-основного состояния артериальной крови с помощью анализатора — COBAS B221 (Roche, Германия), концентрации лактата в капиллярной крови с использованием портативного биохимического анализатора Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Германия).

Уровень сознания оценивали по шкале комы Глазго (Teasdale G. M., Jennett B. J., 1974), тяжесть ПД — по данным психометрической шкалы DRS-R-98 (Trzepacz и др., 1988). Диагноз ПД соответствовал международной классификацией болезни 10 пересмотра (WHO, 1992).

Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом института (протокол № 1 от 07.02.2020 г.).

**Статистический анализ.** Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica for Windows (версия 10). Данные представили в виде медианы ( $Me$ ), 25–75 перцентилей [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для изучения динамики изменений параметров внутри групп использовали непараметрический метод — критерий Уилкоксона, для проведения межгрупповых сравнений использовали непараметрический критерий —  $U$ -критерий Манна-Уитни. Различия между изучаемыми признаками считали значимыми, если  $p$  составлял 95 и более процентов ( $p<0,05$ ). Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический корреляционный анализ ( $\rho$ -Спирмена). Качественные признаки сравнивали с помощью критерия Пирсона Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой на непрерывность. Для связи между определенным исходом и фактором риска применяли расчет отношения шансов (OR) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (95%CI).

## Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния больных с острым отравлением 1,4-БД при поступлении обуслав-

**Таблица 1. Влияние вида терапии на системную гемодинамику и функционирование системы внешнего дыхания больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].**

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
УИ, мл×м <sup>-2</sup>	I	50,6 [43,1; 51,6]	53,7 [45,5; 57,5] <i>p</i> =0,02*	44,8 [33,7; 47,1] <i>p</i> =0,001*; <i>p</i> =0,02#	40,7 [38,1; 49,2] <i>p</i> =0,001*; <i>p</i> =0,03#
	II	49,8 [43,3; 54,1]	56,9 [46,2; 51,3] <i>p</i> =0,001*	50,3 [42,6; 51,1] <i>p</i> =0,03*	44,4 [40,8; 50,1] <i>p</i> =0,001*
СИ, л×мин <sup>-1</sup> ×м <sup>-2</sup>	I	4,5 [2,9; 6,1]	4,8 [2,5; 6,5]	3,9 [2,4; 4,3] <i>p</i> =0,02*; <i>p</i> =0,03#	3,4 [3,2; 3,9] <i>p</i> =0,02*
	II	4,3 [3,2; 5,6]	4,5 [3,2; 5,4]	4,2 [2,3; 5,1]	3,6 [3,7; 4,1] <i>p</i> =0,03*
КР, %	I	119,1 [101,1; 123,1]	124,1 [117,5; 134,1] <i>p</i> =0,04*	105,6 [97,9; 106,3] <i>p</i> =0,03*; <i>p</i> =0,001#	109,2 [98,2; 104,4] <i>p</i> =0,03*
	II	116,7 [111,1; 121,1]	129,4 [108,1; 136,7] <i>p</i> =0,04*	112,3 [95,4; 116,6]	110,7 [104,5; 117,7] <i>p</i> =0,04*
КИТ, у. е.	I	82,9 [76,2; 83,3]	80,7 [80,2; 80,8] <i>p</i> =0,04*; <i>p</i> =0,03#	75,6 [74,1; 78,4] <i>p</i> =0,01*; <i>p</i> =0,001#	77,7 [76,1; 75,3] <i>p</i> =0,02*; <i>p</i> =0,04#
	II	82,6 [74,2; 83,2]	83,4 [82,1,4; 84,6] <i>p</i> =0,04*	81,8 [76,1; 82,7]	79,5 [76,6; 80,4] <i>p</i> =0,02*
ПНД, у. е.	I	44,2 [27,5; 54,8]	54,5 [29,7; 51,1] <i>p</i> =0,001*; <i>p</i> =0,04#	28,8 [21,4; 29,6] <i>p</i> =1,4×10 <sup>-4</sup> *; <i>p</i> =0,04#	24,3* [24,1; 25,9] <i>p</i> =1,2×10 <sup>-4</sup> *; <i>p</i> =0,03#
	II	43,5 [24,6; 53,9]	56,7 [34,6; 64,6] <i>p</i> =0,002*	30,8 [24,6; 31,9] <i>p</i> =1,4×10 <sup>-4</sup> *	30,6 [24,1; 31,5] <i>p</i> =1,4×10 <sup>-4</sup> *

**Примечание.** УИ, СИ — ударный и сердечный индексы; КР — коэффициент резерва; КИТ — коэффициент интегральной тоничности; ПНД — показатель напряженности дыхания; \* — статистически значимые различия внутри группы; # — статистически значимые различия между I и II группами.

**Таблица 2. Влияние вида терапии на водно-электролитный баланс больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].**

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
ВнуКЛ, %	I	+2,1 [+1,1; +2,7]	-3,3 [-2,3; -3,9]	+1,1 [-0,7; +1,9]	+0,8 [+0,1; +2,2]
	II	+2,7 [+1,7; +2,9]	-3,5 [-2,2; -4,1]	-3,9 [-2,3; -4,5]	+0,2 [-0,8; +2,6]
ВнеКЖ, %	I	-3,8 [-0,8; -4,9]	+3,9 [+4,8; +3,2]	+1,5 [+1,5; +1,8]	+1,3 [+0,8; +1,7]
	II	-3,7 [-1,1; -4,5]	+4,1 [+4,5; +3,8]	+0,2 [-5,1; +3,4]	+1,1 [+1,3; +1,7]
ООЖ, %	I	-4,9 [-2,2; -5,1]	-2,7 [-2,1; -3,9]	+1,2 [+1,1; +2,1]	+2,6 [+1,3; +3,1]
	II	-4,6 [-1,5; -4,8]	-3,1 [-2,7; -4,4]	-0,7 [-4,3; +1,1]	+0,5 [+0,3; +3,1]
ОК, мОсм/л	I	278,5 [272,5; 281,2]	279,5 [273,5; 284,7]	279,4 [272,5; 282,3]	286,7 [279,5; 289,2] <i>p</i> =0,02*
	II	275,5 [272,5; 281,2]	276,3 [269,1; 283,2]	275,2 [274,5; 284,5]	281,2* [270,1; 281,3] <i>p</i> =0,002*
Cl, ммоль/л	I	98,1 [95,1; 100,5]	94,3 [94,7; 97,7] <i>p</i> =0,04*	98,9 [95,1; 99,1]	98,4 [95,7; 99,1]
	II	96,6 [94,1; 99,4]	95,3 [94,9; 96,6] <i>p</i> =0,04*	97,2 [95,6; 97,4] <i>p</i> =0,03*	98,1 [96,4; 99,7] <i>p</i> =0,03*
K, ммоль/л	I	3,5 [3,2; 3,9]	3,5 [3,1; 4,0]	4,7 [3,6; 4,9] <i>p</i> =0,001*	4,6 [4,2; 4,7] <i>p</i> =0,001*
	II	3,7 [3,1; 3,5]	3,9 [3,5; 4,4] <i>p</i> =0,04*	4,3 [3,9; 4,4] <i>p</i> =0,03*	4,4* [3,5; 4,5] <i>p</i> =0,02*
Na, ммоль/л	I	139,2 [137,1; 141,6]	139,2 [139,1; 142,3]	138,1 [136,1; 140,2]	140,4* [136,8; 142,1] <i>p</i> =0,03*
	II	138,4 [135,9; 140,2]	136,8 [134,4; 141,5]	135,8 [135,2; 137,8]	141,2* [130,1; 143,9] <i>p</i> =0,03*

**Примечание.** ВнутКЖ — электрический эквивалент внутриклеточной жидкости (в % к должным значениям); ВнутКЛ — электрический эквивалент внеклеточной жидкости; ООЖ — электрический эквивалент объема общей жидкости; ОК — осмолярность крови; \* — статистически значимые различия внутри группы.

ливали токсическая энцефалопатия с угнетения сознания до уровня комы I (по шкале Глазго — 7,7±0,48 баллов).

ПД диагностировали через 8 [6,3; 9,8] часов от периода поступления больных. В табл. 1–3 представили внутригрупповые и межгрупповые сравнения основных исследуемых лабораторных и инструментальных показателей.

В 1-е сутки тяжесть состояния пациентов с ПД определяли метаболический лактат-ацидоз, гипердинамический режим кровообращения, повышение СИ I до 4,5 и СИ II до 4,3 л×мин<sup>-1</sup>×м<sup>-2</sup>, УИ I и УИ II до 50,6 и 49,8 мл×м<sup>-2</sup>, соответственно, КИТ I до 82,9, КИТ II до 82,6 ед, ПНД I до 44,2 и ПНД II до 43,5 ед (табл. 1). В клинической картине острого периода ПД диагностировали при-

знаки аллопсихической дезориентировки, растерянное, беспокойное поведение, выраженное тревожное состояние с мимикой «ужаса» на лице. Галлюцинаторные переживания в развернутый психотический период характеризовали «образы устрашающего, пугающего содержания», которые имели «сценopodobный, насильственный характер». Преобладали антропоморфные «дразнящие» зрительные истинные галлюцинации, «подманивающие поближе к себе», либо «приближающиеся к больному на максимально близкое расстояние». Больные совершали многократные попытки «перекричать» мнимых «собеседников», совершали защитные действия, пытались закрыться руками, «отстранить их от себя».

В 1–3-и сутки отмечали изменения состояния жидкостных секторов. В обеих группах в 1-е сутки преобладали внеклеточная дегидратация (ДГ) (уменьшение ВнеКЖ I на 3,8 и ВнеКЖ II на 3,7%), на фоне потери ООЖ до 4,9 и 4,6% (табл. 2), соответственно, гипоосмолярности плазмы, низкого содержания электролитов в крови, относительной внутриклеточной гипергидратации. Однако клинически обращали на себя внимание сухость кожных покровов, особенно в подмышечных и паховых областях, сухость языка, тахикардия до 115,6 [105,3; 119,9] в минуту, тахипноэ — 23 [21; 24] в минуту, угнетения перистальтики кишечника. С парезом кишки и, как следствие, задержки пассажа кишечного содержимого в результате гипертонуса симпатической нервной системы связывали дисбаланс водных секторов и ДГ организма [27].

На пике выраженности метаболического лактат-ацидоза и психотической симптоматики (3-и сутки наблюдения) при низком осмотическом давлении плазмы, относительно стабильном уровне электролитов крови, отмечали

повышение объема ВнекЛЖ I и II на 3,9 и 4,1%, соответственно, и снижение ООЖ I и II на 2,7 и 3,1%, соответственно. В клинической картине наблюдали психомоторное возбуждение и выраженные сомато-вегетативные нарушения в виде гипертермии до 37,2 [37,1; 37,4]°С, тахипноэ до 25 [23; 26] в минуту, гипергидроза, которые являлись причиной как общей ДГ, так и перераспределения клеточной жидкости во внеклеточный сектор, что подтверждают данные полученные Гончаровым В. Н. и соавт., (2019) [28].

На фоне введения цитофлавина в I группе отмечали гемодинамический эффект в виде снижения СИ и УИ к 5-м суткам на 13,3 и 11,4%, а к 7-м на 24,4 и 19,5%, в сравнении с первыми сутками ПД. Нормализацию производительности сердца, режима кровообращения наблюдали на фоне снижения КИТ, что доказывало положительное влияние препарата на тонус сосудов, в том числе, за счет его опосредованного седативного эффекта, описанного Дерюгиной А. В. и Грачевой Е. А., (2020) [29]. Обнаружили прямую связь динамики показателей СИ и УИ с изменением динамики тяжести ПД (РСИ=0,32,  $p=0,03$ ; РУИ=0,24,  $p=0,04$ ). Во II группе похожих результатов не отмечали, значимое снижение СИ и УИ диагностировали только к 7-м суткам лечения.

Показатель напряженности дыхания в I группе менялся в прямой зависимости от выраженности лактат-ацидоза ( $R=0,41$ ,  $p=0,02$ ). Снижение концентрации лактата в капиллярной крови установили в данной группе к 3-м суткам лечения на 28,2%, к 5-м и 7-м на 46,1% и 81%, соответственно. В группе сравнения гиперлактатемия сохранялась вплоть до 7-х суток (табл. 3). В клинической картине у больных основной группы наблюдали уменьшение

**Таблица 3. Влияние вида терапии на лабораторные показатели, общую выраженность делирия и проницаемость клеточных мембран больных с острым отравлением 1,4-БД, осложненным делирием, Me [Q25; Q75].**

Показатель	Группа	Значения показателя в группах в различные сутки лечения			
		1-е	3-и	5-е	7-е
Лактат, ммоль/л	I	3,9 [3,4; 4,1]	2,8 [3,4; 3,9] $p=0,04^*$ ; $p=0,002^{\#}$	2,1 [1,9; 2,3] $p=0,001^*$ ; $p=1,1 \times 10^{-4\#}$	0,74 [1,1; 0,9] $p=1,3^* \times 10^{-4^*}$ ; $p=1,1 \times 10^{-4\#}$
	II	3,8 [3,1; 4,2]	4,3 [3,7; 4,9] $p=0,02^*$	4,23 [7; 4,6] $p=0,02^*$	2,7 [1,8; 2,9] $p=0,001^*$
рН, ед	I	7,27 [7,2; 7,3]	7,37 [7,2; 7,4] $p=0,04^*$	7,41 [7,3; 7,4] $p=0,03^*$	7,41 [7,4; 7,4] $p=0,03^*$
	II	7,29 [7,2; 7,3]	7,29 [7,2; 7,3] $p=0,02^{\#}$	7,37 [7,2; 7,4] $p=0,001^*$	7,4 [7,3; 7,4] $p=0,001^*$
DRS-R-98, балл	I	22,5 [22,1; 24,1]	23,3 [22,1–24,2] $p=0,04^*$ ; $p=0,02^{\#}$	17,3 [14,1–19,4] $p=0,001^*$ ; $p=0,01^{\#}$	12,1 [10,5–13,3] $p=1,1 \times 10^{-4^*}$ ; $p=0,001^{\#}$
	II	23,7 [18,6–23,9]	24,9 [19,1–24,1] $p=0,04^*$	20,1 [19,1–21,1] $p=0,02^*$	18,8 [16,4–19,7] $p=0,001^*$
ИТ, %	I	81,7 [79,8; 82,5]	82,3 [78,1; 82,6]	88,9 [86,3; 89,9] $p=0,001^*$	89,6 [86,8; 89,6] $p=0,001^*$
	II	81,4 [78,9; 82,6]	79,8 [77,7; 80,1] $p=0,001^*$ ; $p=0,04^{\#}$	82,2 [81,7; 83,9] $p=0,001^{\#}$	87,7 [86,9; 91,3] $p=0,001^*$ ; $p=0,04^{\#}$

**Примечание.** DRS-R-98 — шкала оценки тяжести делирия; ИТ — индекс тяжести; \* — статистически значимые различия внутри группы; # — статистически значимые различия между группами.

выраженности психотической симптоматики, статистически значимое снижение общего балла по шкале DRS-R-98 к 5-м суткам лечения на 23,1%, к 7-м суткам на 46,2%, в сравнении с первыми сутками. Во II группе к 5-м и 7-м сутками выраженность делириозной симптоматики была значительно более выражена.

Необходимо отметить, что по мере уменьшения психотической симптоматики и лактатацидоза на фоне использования цитофлавина наблюдали восстановление баланса в жидкостных секторах с равномерным восполнением объема как ВнукЛЖ, так и ВнелЛЖ. В 5-е сутки установили увеличение ООЖ до 1,2%, к 7-м — до 2,6%. Во второй группе в 5-е сутки похожих изменений не отмечали. На фоне гиперлактатемии наблюдали дефицит ООЖ и внелеточную ДГ в 25% случаях до 4,3 и 5,1%, внутривеночную ДГ до -4,5% в 75% случаях.

В ходе последующего статистического анализа не удалось установить статистически значимых межгрупповых различий среди больных I и II группы в осмотическом давлении плазмы и содержании электролитов крови на 5-е и 7-е сутки наблюдения.

При исследовании ИТ, отражающего проницаемость клеточных мембран, исходя из должных и измеренных значениях импеданса, выявили различия между группами.

Начиная с 5-х суток лечения в I группе установили увеличение медианных значений ИТ на 8,8%, к 7-м на 9,6%, что указывало на восстановление ПКМ. Отмечали высокую ПКМ у больных II группы ( $\chi^2=5,8$ ,  $p=0,008$ ), обратную зависимость ИТ от выраженности гиперлактатемии ( $R=-0,39$ ,  $p=0,02$ ). В группе сравнения диагностировали восстановление ПКМ только к 7-м суткам терапии. Полученные результаты согласуются с данными исследований, свидетельствующих об изменении мембраны клетки и внутривеночных молекулярных нарушениях в условиях гипоксии [30].

В основной группе длительность нахождения больных с ПД составила 7,5 [6; 8] дней, в группе сравнения — 14 [11; 15] дней ( $z=-5,9$ ;  $p=1,1 \times 10^{-4}$ ).

В ходе исследования течение ПД осложнилось развитием нозокомиальной пневмонии в I группе в 7,4% (2), во II группе в 28,5% (9) случаях ( $\chi^2=4,6$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом, у группы больных с ПД, в схеме лечения которых не использовали цитофлавин, риск развития осложнений в виде нозокомиальной пневмонии был выше на 83,6%, чем в группе с использованием цитофлавина (OR I=0,07 [0,02–0,29CI],  $p=0,04$ ; OR II=0,47 [0,26–0,85CI],  $p=0,04$ ).

## Заключение

Пик выраженности клинических проявлений ПД у больных с отравлением 1,4-БД приходится на период 1–3-х суток и проявляется преобладанием в клинической структуре сложной психотической симптоматики. Длительное (продолжительное) течение ПД обуславливали метаболический лактат-ацидоз, нарушения системной гемодинамики и функции внешнего дыхания. Метаболические нарушения при ПД сопровождали: гипердинамический вариант кровообращения, повышение показателей разовой производительности сердца, выраженное напряжение функции внешнего дыхания, повышение ПКМ, изменения жидкостных секторов (в зависимости от интенсивности психотической симптоматики и гиперлактатемии).

Важно отметить, что использование субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты (цитофлавина) в суточной дозировке 40 мл в более короткие сроки позволило уменьшить выраженность ПД, снизить риск развития осложнений, за счет предотвращения гипоксии тканей, стабилизации системной гемодинамики, функции внешнего дыхания и проницаемости клеточных мембран.

## Литература

1. Sørensen H.J., Holst C., Knop J., Mortensen E.L., Tolstrup J.S., Becker U. Alcohol and delirium tremens: effects of average number of drinks per day and beverage type. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 139 (6): 518–525. DOI: 10.1111/acps.13006. PMID: 30697683.
2. Schifano F, Napolitano E, Chiappini S, Guirguis A, Corkery J.M., Bonaccorso S., Ricciardi A., Scherbaum N., Vento A. New/emerging psychoactive substances and associated psychopathological consequences. *Psychol Med.* 2021; 51 (1): 30–42. DOI: 10.1017/S0033291719001727. PMID: 31327332.
3. Martinotti G., Negri A., Schiavone S., Montemiro C., Vannini C., Baroni G. Club Drugs: Psychotropic Effects and Psychopathological Characteristics of a Sample of Inpatients. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 879. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00879. PMID: 33110412.
4. Orsolini L., Chiappini S., Papanti D., De Berardis D., Corkery J.M., Schifano F. The Bridge Between Classical and «Synthetic»/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 851. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00851. PMID: 31849723.
5. Муронов А.В. Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова.* 2020; (1): 53–65. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-53-65.
6. Бибикова Ж.Б., Заровный К.В., Каражигитова С.М. Эпидемиологические и клинические данные об алкогольных психозах в Карагандинской области. *Наркология.* 2020; 19 (8): 33–40. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.08.33-40
7. Boettger S., Jenewein J., Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care.* 2015; 13 (4): 1079–1085. DOI: 10.1017/S1478951514001059. PMID: 25191793.
8. Thom R.P., Mock C.K., Teslyar P. Delirium in hospitalized patients: Risks and benefits of antipsychotics. *Cleve Clin J Med.* 2017; 84 (8): 616–622. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16077. PMID: 28806160.
9. Ramirez-Bermúdez J., Perez-Neri I., Montes S., Nente F., Ramirez-Abascal M., Carrillo-Mezo R., Pérez-Esparza R., Soto-Hernandez J. L., Espinola-Nadurille M., Bayliss L., De Jesus Flores Rivera J., Rios C. Dopaminergic Hyperactivity in Neurological Patients with Delirium. *Arch Med Res.* 2019; 50 (8): 477–483. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.11.002. PMID: 32018069.
10. Maldonado J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013; 21 (12): 1190–1222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.
11. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002; 1 (2): 73–87.

12. *Заболотских И.Б., Бутров А.В., Гробец Е.С., Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Лубнин А.Ю. и др.* Периперационное ведение пациентов с алкогольной зависимостью. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 1 (2): 91–101. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02191.
13. *Melson J., Kane M., Mooney R., McWilliams J., Horton T.* Improving alcohol withdrawal outcomes in acute care. *Perm J*. 2014; 18 (2): e141–5. DOI: 10.7812/TPP/13-099. PMID: 24867561.
14. *Long D., Long B., Kozyfman A.* The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *Am J Emerg Med*. 2017; 35 (7): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.02.002. PMID: 28188055.
15. *Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Ботоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т., Баранов Д.В., Незженцева И.В.* Оптимизация интенсивной терапии алкогольного делирия. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (5): 25–33. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-5-25-33
16. *Vari M.R., Mannocchi G., Tittarelli R., Campanozzi L.L., Nittari G., Feola A., Umani Ronchi F., Ricci G.* New Psychoactive Substances: Evolution in the Exchange of Information and Innovative Legal Responses in the European Union. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (22): 8704. DOI: 10.3390/ijerph17228704. PMID: 33238595.
17. *Luethi D., Liechti M.E.* Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*. 2020; 94 (4): 1085–1133. DOI: 10.1007/s00204-020-02693-7. PMID: 32249347.
18. *Engelgardt P., Krzyżanowski M., Piotrowski P., Borkowska-Sztachañska M., Wasilewska A., Kowalkowski T.* Characteristics of psychiatric inpatients diagnosed with mental and behavioral disorders caused by psychoactive substances (F11-19 block), with a focus on NPS and psychiatric co-morbidities. *Int J Occup Med Environ Health*. 2020; 33 (2): 125–136. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.01495. PMID: 31942874.
19. *Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Шилов В.В., Ботоцыренов Б.В., Балабанова О.Л., Шикалова И.А.* Анализ структуры острых отравлений современными психоактивными веществами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (6): 569–774. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-6-569-574.
20. *Neu P.* Course and complications of GHB detoxification treatment: a 1-year case series. *Nervenarzt*. 2019; 90 (5): 509–515. PMID: 30362026 DOI: 10.1007/s00115-018-0636-8.
21. *Журавлев В.И.* Диэлектрические свойства многоатомных спиртов. 1,4-бутандиол. *Журнал физической химии*. 2015; 89 (12): 1867–1876. DOI: 10.7868/S0044453715120353.
22. *Ракитин С.А., Усов Г.М.* Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020; 22 (6): 31–36.
23. *Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Ботоцыренов Б.В.* Метаболические нарушения при делириозном синдроме у больных с острым отравлением гамма-гидроксиксимасляной кислотой. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В.Склифосовского*. 2020; 9 (2): 2010–2014. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-210-214.
24. *Beck R., Matanović S.M., Zibar L.* Gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol addiction: a serious health threat. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019; 70 (2): 149–150. DOI: 10.2478/aiht-2019-70-3295. PMID: 31246568.
25. *Васильева Р.М.* Реография-неинвазивный метод исследования кровообращения у детей и взрослых: успехи и перспективы. *Физиология человека*. 2017; 43 (2): 125–136. DOI: 10.7868/S0131164617020163.
26. *Кравец О.В.* Сравнительный анализ волемиического состояния при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего хирургического риска с острой абдоминальной патологией. *Биль, знеболенья та интензивна терапія*. DOI: 10.25284/2519-2078.2 (87).2019.171011.
27. *Соловьев И.А., Колонув А.В.* Послеоперационный парез кишечника-проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2013; 8 (2): 112–118.
28. *Гончаров В.Н., Софронов А.Г., Скворцов В.Ю.* Динамика изменений водных секторов у пациентов с алкогольным делириозным синдромом. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019; 4 (2): 49–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-49-51
29. *Дерюгина А.В., Грачева Е.А.* Эффективность цитофлавина при экспериментальной артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020; 83 (2): 8–11. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-2-8-11
30. *Ветош А.Н.* Взаимодействие кислородчувствительных механизмов в клетке. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019; 3: 52–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-3-52-62.

Поступила 26.04.21, принята в печать 10.11.21

## Участие рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в формировании профиброзного микроокружения в эпикардальной области

К. В. Дергилев<sup>1\*</sup>, З. И. Цоколаева<sup>1,2</sup>, И. Б. Белоглазова<sup>1</sup>, Ю. Д. Василец<sup>1</sup>,  
Д. О. Трактуюев<sup>3</sup>, Б. Н. Кульбицкий<sup>4,5</sup>, Е. В. Парфенова<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория ангиогенеза, Институт экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

<sup>2</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2,

<sup>3</sup> Центр регенеративной медицины, Медицинское отделение, Медицинский колледж, Университет Флориды, США, Флорида 32610, Гейнсвилл, М421, 1600 SW Archer rd

<sup>4</sup> Отдел патологии терминальных состояний кафедры судебной медицины, НИИ Морфологии человека, Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

<sup>5</sup> Кафедра судебной медицины Российского университета дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>6</sup> Лаборатория постгеномных технологий в медицине, факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, стр. 1

## Involvement of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in the Formation of a Profibrotic Microenvironment in the Epicardial Region

Konstantin V. Dergilev<sup>1\*</sup>, Zoya I. Tsokolayeva<sup>1,2</sup>, Irina B. Beloglazova<sup>1</sup>, Yuliya D. Vasilets<sup>1</sup>,  
Dmitry O. Traktuyev<sup>3</sup>, Boris N. Kulbitsky<sup>4,5</sup>, Elena V. Parfenova<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Angiogenesis Laboratory, Experimental Cardiology Institute, National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, 15a Cherepkovskaya 3<sup>rd</sup> Str., 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Center for Regenerative Medicine, Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, 1600 SW Archer Rd, M421 Gainesville, FL 32610 USA

<sup>4</sup> Pathology of Terminal States Section, Forensic Medicine Department, Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy Str., 117418 Moscow, Russia

<sup>5</sup> Forensic Medicine Department, Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

<sup>6</sup> Laboratory of Postgenomic Technologies in Medicine, Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University, 27 Lomonosovsky Avenue, Bldg.1, 119192 Moscow, Russia

**Для цитирования:** К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактуюев, Е. В. Парфенова. Участие рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в формировании профиброзного микроокружения в эпикардальной области. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 49–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-49-55> [На русск. и англ.]

### Резюме

Изучение механизмов развития и прогрессирования фиброза является одним из ключевых направлений современной кардиологии. В рамках данной работы было сделано предположение, что в регуляции активности мезотелиальных клеток и развития эпикардального фиброза определенная роль принадлежит урокиназному рецептору (uPAR), который при взаимодействии со специфическими лигандами и белками-посредниками, способен активировать внутриклеточный сигналинг, запускать каскад протеолитических реакций, включающих локальное образование плазмина и активацию матриксных металлопротеиназ, обеспечивая ремоделирование матрикса.

**Цель работы:** сравнительное исследование фиброгенной активности эпикарда в сердце uPAR-/- и животных дикого типа и изучение влияния факторов кардиальной микросреды на миграционную активность клеток эпикардального мезотелия.

**Материалы и методы.** В работе использовали методы гистологического и иммунофлуоресцентного окрашивания, микроэррей анализ содержания провоспалительных цитокинов, метод оценки миграционных свойств клеток эпикарда.

#### Адрес для корреспонденции:

\*Константин Владимирович Дергилев  
E-mail: doctorkote@gmail.com

#### Correspondence to:

\*Konstantin V. Dergilev  
E-mail: doctorkote@gmail.com

**Результаты.** Обнаружили, что в сравнении с животными дикого типа у uPAR<sup>-/-</sup> животных происходит значительное утолщение зоны эпикарда (2,46±0,77 (uPAR<sup>-/-</sup> мыши) и 1,02±0,17 (Wt мыши) относительных единиц,  $p=0,033$ ), сопровождающееся аккумуляцией белков внеклеточного матрикса. Дефицит гена uPAR ведет к формированию провоспалительной микросреды в сердце (повышение уровня провоспалительных факторов: IL1, IL13, IL17, RANTES и MIP1), усилению миграционной активности клеток эпикардального мезотелия, накоплению TCF21+ предшественниц фибробластов/миофибробластов (29,8±13,7 (uPAR<sup>-/-</sup> мыши) и 3,03±0,8 (Wt мыши) клеток в поле зрения,  $p=0,02$ ) и развитию суб-эпикардального фиброза.

**Заключение.** Эти данные позволяют рассматривать uPAR в качестве перспективной мишени при разработке средств таргетного воздействия для предотвращения развития и прогрессирования кардиального фиброза.

## Главный тезис

Дефицит рецептора активатора плазминогена урокиназного типа способствует формированию провоспалительного микроокружения и фиброгенному ремоделированию зоны эпикарда.

**Ключевые слова:** фиброз; эпикардальный мезотелий; урокиназный рецептор

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-15-01368П и РФФИ 19-29-04164 (сборка сфероидов на основе клеток эпикарда).

## Summary

The study of the mechanisms of development and progression of fibrosis is one of the key directions of modern cardiology. Our work suggests that the urokinase receptor (uPAR) is involved in the regulation of mesothelial cell activity and epicardial fibrosis development, which, when interacting with specific ligands and intermediate proteins, can activate intracellular signaling, trigger the cascade of proteolytic reactions, including local plasmin formation and activation of matrix metalloproteinases, providing matrix remodeling.

**Objective:** to perform a comparative study of fibrogenic activity of the epicardium in the hearts of uPAR<sup>-/-</sup> and wild-type animals and evaluate the effect of cardiac microenvironment factors on the migration activity of epicardial mesothelial cells.

**Material and methods.** We used histological and immunofluorescent staining, microarray analysis of proinflammatory cytokine levels, and a method for assessing the migratory properties of epicardial cells.

**Results.** Results. We found that compared to wild-type animals, uPAR<sup>-/-</sup> animals show significant thickening of the epicardial area (2.46±0.77 (uPAR<sup>-/-</sup> mice) and 1.02±0.17 (Wt mice) relative units,  $P=0.033$ ) accompanied by accumulation of extracellular matrix proteins. Deficiency of uPAR gene leads to formation of proinflammatory microenvironment in the heart (increased levels of proinflammatory factors such as IL-1, IL-13, IL-17, RANTES and MIP1), increased migratory activity of epicardial mesothelial cells, accumulation of TCF21+ fibroblast/myofibroblast precursors (29.8±13.7 (uPAR<sup>-/-</sup> mouse) and 3.03±0.8 (Wt mouse) cells per visual field,  $P=0.02$ ), as well as development of subepicardial fibrosis.

**Conclusion.** These findings suggest that uPAR is a promising candidate for the developing targeted agents to prevent the development and progression of cardiac fibrosis.

## Highlight

Deficiency of urokinase-type plasminogen activator receptor contributes to the formation of proinflammatory microenvironment and fibrogenic remodeling of epicardial area.

**Keywords:** fibrosis; epicardial mesothelium; urokinase receptor

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation grant 17-15-01368P and the Russian Foundation for Basic Research 19-29-04164 (epicardial cell-based spheroids assembly).

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-49-55

## Введение

Белки внеклеточного матрикса (ВКМ) являются важным регулятором структурной организации взрослого сердца, координирующим эффективное электромеханическое сопряжение клеток миокарда, а также формирующим уникальное микроокружение для

поддержания фундаментальных характеристик клеток и выполнения их репаративных функций [1]. В здоровом сердце сохраняется баланс компонентов ВКМ посредством их ферментативной деградации и синтеза *de novo*, что обеспечивает поддержание нормального гомеостаза микросреды. Однако при развитии

патологических состояний этот баланс нарушается, что приводит к чрезмерному отложению матрикса, известному как сердечный фиброз, который оказывает существенное влияние на сердечную функцию, увеличивая жесткость миокарда и нарушая электрическую проводимость. Подсчитано, что фиброз различных органов прямо или косвенно является причиной почти 45% смертей в развитых странах, что имеет чрезвычайно важное социальное значение и несет колоссальную экономическую нагрузку на общество [2, 3]. На сегодняшний день отсутствуют эффективные способы обратить вспять процесс патологической перестройки клеточного микроокружения и повлиять на активность фибропластических процессов в сердце, что неизбежно приводит к развитию тяжелой сердечной недостаточности и смерти. Поэтому поиск новых биологических мишеней и изучение механизмов развития кардиального фиброза не теряет своей актуальности. В этом отношении интерес обращен к эпикарду — наружному мембраноподобному слою сердца, сформированного гетерогенной популяцией клеток, и эпикардального мезотелия и белками внеклеточного матрикса. Исследования линий трансгенных мышей с использованием Cre-lox гомологичной рекомбинации, направленной на гены опухоли Вильмса 1 (Wt1) и Tcf21, выявили в эпикарде популяцию клеток-предшественников, которые подвергаются эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) во время эмбрионального развития и дифференцируются в резидентную линию фибробластов [4–8]. Во взрослом сердце при возникновении ишемии или перегрузки давлением происходит ремоделирование эпикардального микроокружения, что ведет к реэкспрессии фетальных эпикардальных генов и фибробластоподобной трансформации клеток [9–11].

В рамках данного исследования было сделано предположение, что в качестве регулятора процессов ремоделирования эпикардального микроокружения может выступать урокиназный рецептор (uPAR) [12, 13]. Он является неотъемлемой частью урокиназной системы, которая также включает урокиназу (uPA) и два ингибитора (PAI-1 и PAI-2). uPAR закреплен в клеточной мембране через ГФИ-якорь, что позволяет ему быть подвижным в мембранном биле и локально концентрировать протеолитическую активность урокиназы в направлении движения клетки. Запускаемый урокиназой каскад протеолитических реакций, включающих локальное образование плазмина и активацию матриксных металлопротеиназ, обеспечивает ремоделирование матрикса. Однако, помимо активации внеклеточного протеолиза

большинство клеточных ответов, модулированных урокиназой системой, обеспечивается с помощью трансмембранной сигнализации, которая опосредуется взаимодействием компонентов этой системы с белками-посредниками, например — интегринами.

Цель работы — сравнительное исследование фиброгенной активности эпикарда в сердце uPAR-/- и животных дикого типа и изучение влияния факторов кардиальной микросреды на миграционную активность клеток эпикардального мезотелия.

## Материал и методы

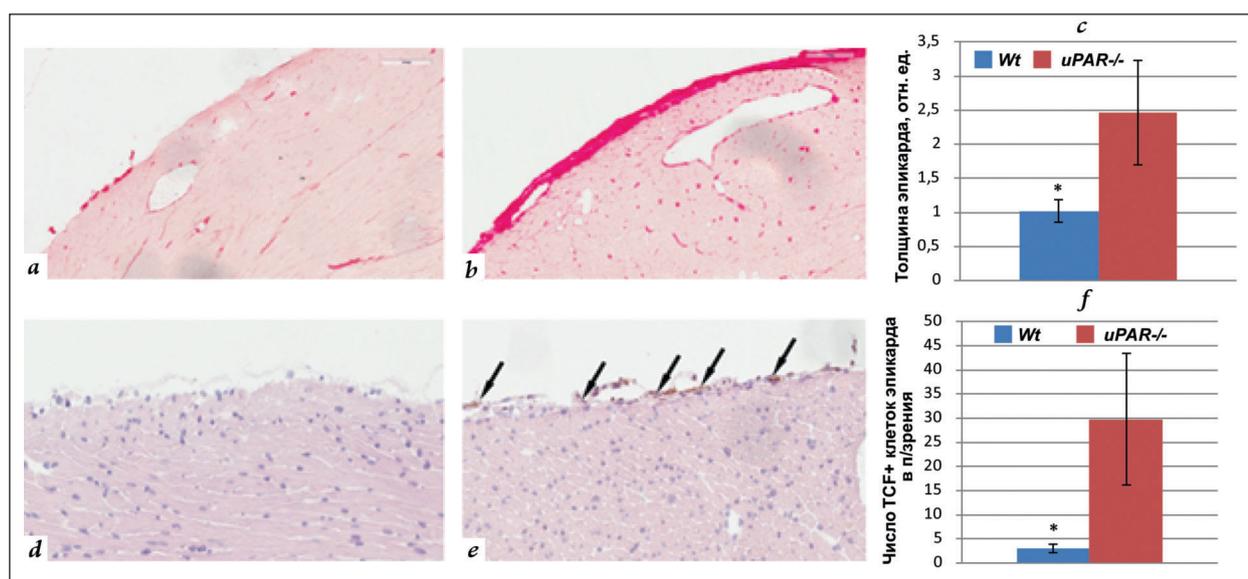
**Животные.** В работе использовали самцов мышей линии C57BL/129 (дикого типа;  $n=20$ ) и нокаутных по гену uPAR C57BL/129 (uPAR-/- мыши;  $n=20$ ), предоставленные на безвозмездной основе факультетом фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Эксперименты были одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии.

**Детекция коллагеновых волокон в зоне эпикарда.** Визуализацию коллагенов в зоне эпикарда проводили путем окрашивания криосрезов пикросирусом красным, в соответствии с ранее описанным методом [14].

**Детекция TCF21+ клеток-предшественников фибробластов в зоне эпикарда.** Для проведения анализа TCF21 клеток использовали метод иммуногистохимического окрашивания с применением коммерческого набора ABC Elite Kit («Vector Lab», США). Криосрезы размораживали при комнатной температуре (30 минут), промывали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (5 минут) и фиксировали в 3,7% растворе параформальдегида (10 минут). После фиксации срезы промывали ФСБ (3 раза по 5 минут), проводили пермеабиллизацию 0,1% раствором Тритона X100 (5 минут) и забивку эндогенной пероксидазы с помощью 3% раствора  $H_2O_2$  с последующей отмывкой в ФСБ. Далее, срезы блокировали раствором, содержащим 1% бычьего сывороточного альбумина (БСА), 10% сыворотки донора вторых антител в ФСБ (30 мин). После этого криосрезы окрашивали антителами к маркеру TCF 21 («Vilegend», США) в течение 1 часа. Затем, стекла промывали в ФСБ (3 раза по 5 минут) и наносили на срезы вторичные биотинилированные антитела на 30 минут. Далее, срезы отмывали в ФСБ и обрабатывали ABC китом в течение 30 минут. После этого стекла отмывали в ФСБ и детектировали окраску с помощью субстрата, входящего в состав набора «DAB substrate kit». После окрашивания слайды промывали дистиллированной водой, обезвоживали и монтировали, используя среду на основе ксилола.

**Получение культуры клеток эпикардального мезотелия.** Выделение клеток проводили в соответствии с протоколом, описанным ранее [15].

**Сборка сфероидов на основе клеток эпикардального мезотелия.** Для сборки эпикардальных сфероидов использовали V-образные чашки с низкодгезионным покрытием GravityTRAP™ ULA Plate. Для получения сфероидов суспензию клеток



**Рис. 1.** Дефицит урокиназного рецептора ассоциирован с утолщением эпикарда и увеличением числа TCF+ клеток-предшественниц фибробластов.

**Примечание.** Репрезентативные окрашивания срезов сердца мышей дикого типа (A) и uPAR-/- (b) пикросирусом красным. c — количественная оценка толщины зоны эпикарда у мышей дикого типа и uPAR-/- . Репрезентативные окрашивания срезов сердца мышей дикого типа (d) и uPAR-/- (e) антителами к маркеру клеток-предшественниц фибробластов — TCF21. f — количественная оценка содержания TCF21+ клеток-предшественниц фибробластов в сердце мышей дикого типа и uPAR-/- . Данные представили в виде среднего значения±стандартное отклонение (M±SD). \* — p<0,05.

(5000 клеток в 70 мкл среды культивирования) высаживали в лунки планшета, осаждали с помощью центрифугирования (200 g, 2 минуты) и культивировали 72 часа (в среде IMDM с добавлением 1% фетальной сыворотки телят) в стандартных условиях инкубатора (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

**Оценка миграционных свойств клеток эпикардиального сфероидов под действием кондиционированной среды Wt и uPAR-/- кардиальных эксплантов.** Сформированные сфероиды помещали в культуральные чашки 48-луночного планшета с добавлением кондиционированной среды Wt и uPAR-/- кардиальных эксплантов (½ кондиционированной среды и ½ среды IMDM без сыворотки и других добавок). Культивирование сфероидов проводили в течение 3х суток с документированием изображений каждые 24 часа. Оценку площади миграции и длины миграционного пути выполняли с помощью программы Image J («НИН», США)

**Микроэррейный анализ секреции провоспалительных факторов клетками Wt и uPAR-/- кардиальных эксплантов.** Сердца извлекали из грудной полости, иссекали крупные сосуды и тщательно промывали в растворе фосфато-солевого буфера. Далее, сердца помещали в стерильные чашки Петри и измельчали ножницами до получения размеров кусочков 1–2 мм. Полученные измельченные образцы сердец взвешивали и выравнивали по массе. Далее, измельченные образцы (экспланты) высаживали в культуральные чашки (без покрытия) в среду IMDM («Gibco», США) без добавок и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Через 48 часов экспланты удаляли, а кондиционированную среду подвергали 2 этапам центрифугирования (1000 g, 20 минут). Полученный супернатант аликвотили и хранили при температуре -70°C до проведения исследований провоспалительных цитокинов и экспериментов *in vitro*.

Исследование уровня воспалительных цитокинов в кондиционированных средах кардиальных эксплантов uPAR-/- мышей и животных дикого типа выполняли с помощью Mouse Inflammation Antibody Array («Abcam», США) строго в соответствии с рекомендациями производителя набора.

**Статистический анализ.** Оценку «нормальности» распределения проводили с помощью критерия Колмагорова–Смирнова. Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Данные представили в виде среднего значения±стандартное отклонение (M±SD).

## Результаты

В сердце животных возрастом 1 год, нокаутных по гену uPAR (uPAR-/- мыши) наблюдали аккумуляцию коллагеновых волокон, которая сочеталась с 2,4-кратным утолщением эпикардиальной области (2,46±0,77 (uPAR-/- мыши) и 1,02±0,17 (Wt мыши) относительных единиц, p=0,033), чего не отмечали у животных дикого типа (рис. 1, a–c). Учитывая выявленные изменения, провели оценку содержания клеток-предшественниц фибробластов в этой зоне сердечной стенки. Для идентификации предшественниц фибробластов использовали транскрипционный фактор Tcf21. Этот маркер представлен в популяции клеток эпикардиального мезотелия и проэпикарда и участвует в регуляции дифференцировки в направлении фибробластоподобных

производных [7, 8]. Обнаружили, что число TCF21+ клеток было в 9 раз выше (рис. 1, с–е) в эпикарде/субэпикарде uPAR-/- мышей в сравнении с мышами дикого типа ( $29,8 \pm 13,7$  и  $3,03 \pm 0,8$  клеток в поле зрения, соответственно;  $p=0,02$ ).

Для установления факторов, способных инициировать ремоделирование зоны эпикарда провели анализ уровня провоспалительных цитокинов в образцах кондиционированных сред кардиальных эксплантов (рис. 2, а), повышенный уровень которых ассоциирован с развитием фиброза. В среде uPAR-/- мышей наблюдали повышенное содержание провоспалительных факторов (IL1, IL13, IL17, RANTES и MIP1), в сравнении со средами контрольных эксплантов (из сердец мышей дикого типа).

Поскольку утолщение эпикардального слоя сердца сопряжено с потерей межклеточных контактов и перераспределением мезотелиальных клеток, мы провели анализ влияния факторов провоспалительного микроокружения на миграционные свойства клеток. Для исследования клеточной подвижности использовали 3D модель эпикардального микроокружения построенную по типу сфероида, обеспечивающую пространственное взаимодействие клеток и формирование кадгериновых межклеточных контактов. Площадь распределения клеток (на 3й день:  $1069900 \pm 226137$  (среда Wt эксплантов) и  $3329643 \pm 312000$  (среда uPAR-/- эксплантов;  $p=0,04$ ) относительных единиц) и максимальная длина миграционного пути (на 3й день:  $526 \pm 86$  (среда Wt эксплантов) и  $987 \pm 57$  (среда uPAR-/- эксплантов) относительных единиц;  $p=0,01$ ) эпикардальных клеток были значимо выше при использовании кондиционированных сред от uPAR-/- кардиальных эксплантов, в сравнении с контрольными средами (рис. 2, b–e).

## Обсуждение

Проведенные исследования показали, что отсутствие гена uPAR сопряжено с формированием провоспалительного микроокружения в сердце, накоплением TCF21+ предшественниц миофибробластов и развитием субэпикардального фиброза. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что uPAR необходим для поддержания целостности эпикардального слоя сердца и регуляции профиброгенной активности клеток мезотелия. uPAR широко представлен в эпителиоподобных клетках разных типов, вовлечен в процессы ремоделирования тканей и участвует в регуляции важнейших биологических процессах, включая ЭМП, ангиогенез, фибринолиз, воспаление, опухолевая инвазия и метастазирование [12, 13, 16].

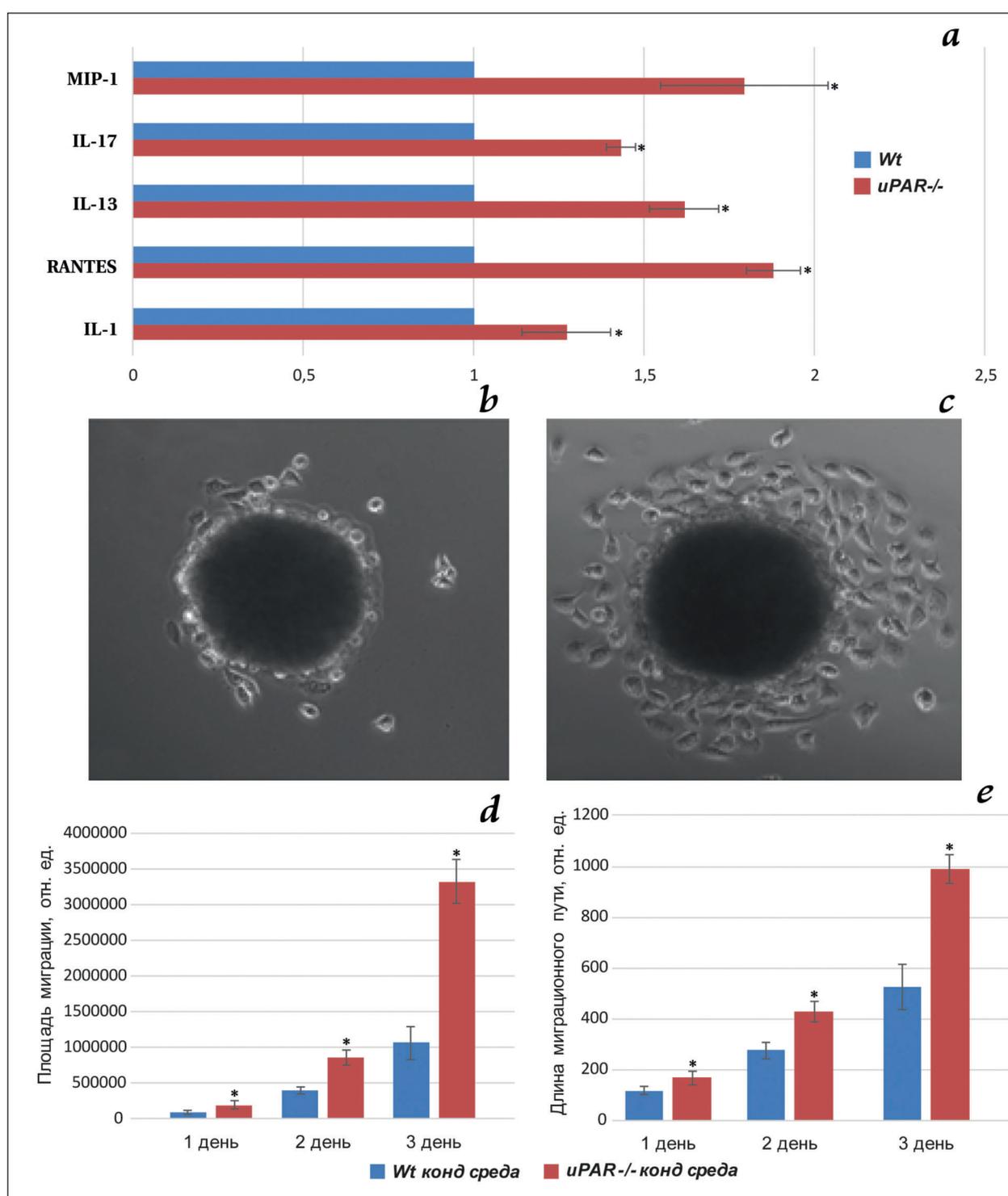
В условиях отсутствия uPAR функционирование урокиназной системы нарушается, что,

вероятно, является одной из причин перестройки эпикардального/субэпикардального микроокружения. Действительно, в сердце uPAR-/- мышей наблюдали повышенный уровень провоспалительных факторов, которые могут выступать в качестве самостоятельных регуляторов клеточных функций и служить патогенетической основой развития фиброза. В исследовании профессора Джена (Genua) [17] показано, что дефицит uPAR вызывает поляризацию макрофагов в M1 направлении и способствует усилению секреции провоспалительных цитокинов, что может служить основой формирования провоспалительной микросреды.

В неповрежденном сердце мезотелий имеет полигональную эпителиоподобную морфологию, однако под влиянием воспалительных факторов он может подвергаться трансдифференцировке в мезенхимальном направлении и приобретать промиграционные, проинвазивные и фибробластоподобные характеристики. В основе перехода от мезотелиального к мезенхимальному (фибробластоподобному) фенотипу uPAR-/- животных может быть комплексное воздействие воспалительных факторов и измененная активность Ras-ERK1,2 MAPK, Rac1 и PI3K-AKT внутриклеточных сигнальных путей (из-за нарушенного взаимного влияния uPAR-интегринов или других посредников) [18, 19], что ведет к нарушению межклеточных контактов, потере поляриности клеток и реорганизации цитоскелета. Вероятно, запуск этой необратимой реакции является основой для формирования фибробластов/миофибробластов, гиперкопродуцирующих белки внеклеточного матрикса, формирование которых находится под контролем uPAR.

Отсутствие рецептора ведет к ингибированию uPAR-зависимой регуляции функций интегринов, усилению клеточной адгезии, стимулирует переход фибробластов в миофибробласты, за счет формирования адгезионных контактов и усиленной сборки/стабилизации волокон гладкомышечного альфа-актина [20–22]. Дополнительным неблагоприятным фактором-индуктором перестройки эпикардального микроокружения может быть накопление в сердце свободной (не связанной с uPAR) урокиназы, которая путем взаимодействия с нуклеолином способна транспортироваться в ядро и активировать экспрессию ЭМТ-ассоциированных и профибротических генов [23, 24]. Не исключается также и другой механизм, связанный с взаимодействием урокиназы с альтернативными рецепторами, например, с N-холинорецепторами, регулируемыми функциями фибробластов [25] и развитие/прогрессирование фиброза.

Результаты, полученные при исследовании uPAR-/- животных, имеющих признаки



**Рис. 2.** Кондиционированная среда uPAR-/- кардиальных эксплантов характеризуется высоким содержанием провоспалительных факторов и оказывает стимулирующее воздействие на миграционные свойства клеток эпикарда.

**Примечание.** *a* — количественная оценка содержания провоспалительных факторов в среде кардиальных эксплантов мышей дикого типа и uPAR-/-, *b, c* — репрезентативные изображения миграции клеток эпикарда из сфероидов под действием кондиционированной среды кардиальных эксплантов мышей дикого типа (*b*) и uPAR-/- (*c*). *d, e* — морфометрическая оценка площади распределения клеток и максимальной длины миграционного пути при культивировании эпикардиальных сфероидов в кондиционированной среде кардиальных эксплантов мышей дикого типа и uPAR-/- . Данные представили в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD). \* —  $p < 0,05$ .

формирования воспалительного микроокружения в сочетании с фиброзом сердца обладают общими чертами с клинической картиной, наблюдаемой у пациентов с системной

склеродермией — состоянии, также характеризующемся потерей функции uPAR вследствие его протеолитического расщепления MMP12 [26]. У подобных пациентов наблюдается

ся повышенный уровень IL1, IL17, MCP-1/CCL2, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MIP-1 $\beta$ /CCL4 и IL-8/CXCL8, что сопровождается повышением активности ЭМП, образованием избыточного количества фибробластов и фиброзной трансформацией различных тканей, включая сердце [27, 28].

## Заключение

Таким образом, uPAR может рассматриваться как многоуровневый регулятор эпикардального микроокружения. Дефицит этого

гена ведет к формированию провоспалительной микросреды в сердце, усилению миграционной активности клеток эпикардального мезотелия, накоплению TCF21+ предшественниц фибробластов/миофибробластов и развитию субэпикардального фиброза. Эти данные позволяют рассматривать uPAR в качестве перспективной мишени для разработки средств таргетного воздействия в целях предотвращения развития и прогрессирования кардиального фиброза.

## Литература

1. Derrick C.J., Noël E.S. The ECM as a driver of heart development and repair. *Development*. 2021; 148 (5): DOI: 10.1242/dev.191320. PMID: 33674261.
2. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. Review. *Cardiovasc Med*. 2020; 21 (4): 531–540. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.
3. Mocumbi A.O., Stothard J.R., Correia-de-Sá P., Yacoub M. Endomyocardial Fibrosis: an Update After 70 Years. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21 (11): 148. DOI: 10.1007/s11886-019-1244-3. PMID: 317583524.
4. Zhou B., A. von Gise., Ma Q., Hu Y.W., Pu W.T. Genetic fate mapping demonstrates contribution of epicardium-derived cells to the annulus fibrosus of the mammalian heart. *Dev. Biol.* 338 (2010) 251–261. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.12.007. PMID: 20025864. PMID: PMC2815244
5. Wessels A, van den Hoff M.J., Adamo R.F., Phelps A.L., Lockhart M.M., Sauls K., Briggs L.E., Norris R.A., van Wijk B., Perez-Pomares J.M., Dettman R.W., Burch J.B. Epicardially derived fibroblasts preferentially contribute to the parietal leaflets of the atrioventricular valves in the murine heart. *Dev. Biol.* 2012; 366: 111–124. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.04.020. PMID: 22546693. PMID: PMC3358438
6. von Gise A., Zhou B., Honor L.B., Ma Q., Petryk A., Pu W.T. Wt1 regulates epicardial epithelial to mesenchymal transition through beta-catenin and retinoic acid signaling pathways. *Dev. Biol.* 2011; 356: 421–431. DOI: 10.1016/j.ydbio.2011.05.668. PMID: 21663736. PMID: PMC3147112
7. Braitsch C.M., Combs M.D., Quaggin, S.E., Yutzey K.E. Pod1/Tcf21 is regulated by retinoic acid signaling and inhibits differentiation of epicardium-derived cells into smooth muscle in the developing heart. *Dev. Biol.* 2012; 368: 345–357. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.06.002. PMID: 22687751. PMID: PMC3414197
8. Acharya, A., Baek, S.T., Huang, G., Eskiocak, B., Goetsch, S., Sung, C.Y., Banfi, S., Sauer M.F., Olsen G.S., Duffield J.S. The bHLH transcription factor Tcf21 is required for lineage-specific EMT of cardiac fibroblast progenitors. *Development*. 2012; 139: 2139–2149. DOI: 10.1242/dev.079970. PMID: 22573622. PMID: PMC3357908
9. Moore-Morris T., Cattaneo P., Guimaraes-Camboa N., Bogomolova J., Cedenilla M., Banerjee I., Ricote M., Kisseleva T., Zhang L., Gu Y., Dalton N.D., Peterson K.L., Chen J., Pucaat M., Evans S.M. Infarct fibroblasts do not derive from bone marrow lineages. *Circ. Res.* 2012; 122 (4): 583–590. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311490. PMID: 29269349. PMID: PMC5815911
10. Moore-Morris T., Guimaraes-Camboa N., Banerjee I., Zambon A.C., Kisseleva T., Velayoudon A., Stallcup W.B., Gu Y., Dalton N.D., Cedenilla M., Gomez-Amaro R., Zhou B., Brenner D.A., Peterson K.L., Chen J., Evans S.M. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *J Clin Invest*. 2014; 124 (7): 2921–2934. DOI: 10.1172/JCI7478.3. PMID: 24937432. PMID: PMC4071409
11. Braitsch C.M., Kanisak O., van Berlo J.H., Molkentin J.D., Yutzey K.E. Differential expression of embryonic epicardial progenitor markers and localization of cardiac fibrosis in adult ischemic injury and hypertensive heart disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013; 65: 108–119. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.10.005. PMID: 24140724. PMID: PMC3848425
12. Santì A.Li., Napolitano F., Montuori N., Ragno P. The Urokinase Receptor: A Multifunctional Receptor in Cancer Cell Biology. Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4111. DOI: 10.3390/ijms22084111. PMID: 33923400. PMID: PMC8073738
13. Dergilev K.V., Stepanova V.V., Beloglazova I.B., Tsokolayev Z.I., Parfenova E.V. Multifaceted Roles of the Urokinase System in the Regulation of Stem Cell Niches. *Acta Naturae*. 2018; 10 (4): 19–32. PMID: 30713759. PMID: PMC6351041
14. Junqueira L.C., Bignolas G., Brentani R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J*. 1979; 11: 447–455. DOI: 10.1007/bf01002772
15. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Parfenova E.V. Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ 1) Induces Pro-Reparative Phenotypic Changes in Epicardial Cells in Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170 (4): 565–570. DOI: 10.1007/s10517-021-05107-5.
16. Baart V.M., Houvast R.D., de Geus-Oei L.E., Quax P.H.A., Kuppen P.J.K., Vahrmeijer A.L., Sier C.F.M. Molecular imaging of the urokinase plasminogen activator receptor: opportunities beyond cancer. *EJNMMI Res*. 2020; 10 (1): 87. DOI: 10.1186/s13550-020-00673-7. PMID: 32725278. PMID: PMC7387399
17. Genua M., D'Alessio S., Cibella J., Gandelli A., Sala E., Correale C., Spinelli A., Arena V., Malesci A., Rutella S., Ploplis V.A., Vetrano S., Danese S. The urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) controls macrophage phagocytosis in intestinal inflammation. *Gut*. 2015; 64 (4): 589–600. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305933. PMID: 24848264
18. Jo M., Takimoto S., Montel V., Gonias S.L. The urokinase receptor promotes cancer metastasis independently of urokinase-type plasminogen activator in mice. *Am J Pathol*. 2009; 175 (1): 190–200. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081053. PMID: 19497996. PMID: PMC2708805
19. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling. *J Biol Chem*. 2009; 284 (34): 22825–22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960. PMID: 19546228. PMID: PMC2755690
20. Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J., Prunotto M., Desmoulière A., Varga J., De Wever O., Mareel M., Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012; 180 (4): 1340–1355. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004. PMID: 22387320. PMID: PMC3640252
21. Castella L.F., Buscemi L., Godbout C., Meister J.J., Hinz B. A new lock-step mechanism of matrix remodeling based on subcellular contractile events. *J Cell Sci*. 2010; 123 (Pt 10): 1751–1760. DOI: 10.1242/jcs.066795. PMID: 20427321
22. Wang L., Ly C.M., Ko C.Y., Meyers E.E., Lawrence D.A., Bernstein A.M. uPA binding to PAI-1 induces corneal myofibroblast differentiation on vitronectin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (8): 4765–4775. DOI: 10.1167/iovs.12-10042. PMID: 22700714. PMID: PMC3949353
23. Stepanova V., Lebedeva T., Kuo A., Yarovoi S., Tkachuk S., Zaitsev S., Bdeir K., Dumler I., Marks M.S., Parfyonova Y., Tkachuk V.A., Higazi A.A., Cines D.B. Nuclear translocation of urokinase-type plasminogen activator. *Blood*. 2008; 112 (1): 100–110. DOI: 10.1182/blood-2007-07-104455. PMID: 18337556. PMID: PMC2435680
24. Semina E.V., Rubina K.A., Shmakova A.A., Rysenkova K.D., Klimovich P.S., Aleksandrushkina N. A., Sysoeva V. Y., Karagayur M.N., Tkachuk V.A. Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. *J Cell Physiol*. 2020; 235 (9): 6268–6286. DOI: 10.1002/jcp.29555. PMID: 31990070. PMID: PMC7318179
25. Zhang G., Kernan K.A., Thomas A., Collins S., Song Y., Li L., Zhu W., Leboeuf R.C., Eddy A.A. A novel signaling pathway: fibroblast nicotinic receptor alpha1 binds urokinase and promotes renal fibrosis. *J Biol Chem*. 2009; 284 (42): 29050–29064. DOI: 10.1074/jbc.M109.010249. PMID: 19690163. PMID: PMC2781451
26. Manetti M., Rosa I., Fazi M., Guiducci S., Carmeliet P., Ibba-Manneschi L., Mautucci-Cerinic M. Systemic sclerosis-like histopathological features in the myocardium of uPAR-deficient mice. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (2): 474–478. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207803. PMID: 26269399
27. Mohameden M., Vashisht P., Sharman T. Scleroderma And Primary Myocardial Disease. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32491618
28. Nikitorowicz-Buniak J., Denton C.P., Abraham D., Stratton R. Partially Eoked Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Is Associated with Increased TGF $\beta$  Signaling within Lesional Scleroderma Skin. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134092. DOI: 10.1371/journal.pone.0134092. PMID: 26217927

Поступила 09.02.21

## ERRATUM

Общая реаниматология. 2021; 17 (5): 3 и 4–8

Erratum заявлен читателем. Читатель указал на опечатку в названии статьи на английском языке на с. 3 и с. 4.

Исправление к статье: «The 85<sup>th</sup> Anniversary of the V. A. Negovsky Research Institute of General Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Editorial)»

Victor V. Moroz, Artem N. Kuzovlev, Elena V. Luginina, Andrey V. Grechko

DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-4-8.

«...General Rehabilitology...» необходимо заменить на «...General Reanimatology...»

Правильный вариант [На англ.]:

«The 85<sup>th</sup> Anniversary of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Editorial)»

## Информация о Форуме анестезиологов–реаниматологов России ФАРР–2021

С 9 по 11 октября 2021 года в Москве состоялся Форум анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР–2021). В рамках Форума были проведены очередной XIX съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), семинар Московского областного центра Комитета по европейскому образованию в анестезиологии (СЕЕА) «Интенсивная терапия, неотложная медицина и трансфузиология»; Всероссийский образовательный форум «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход» Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР); школа Санкт-Петербургского септического форума. Кроме этих мероприятий, научная программа ФАРР–2021 состояла из 33 секционных заседаний, 155 лекций, 12 постерных секций, 6 сателлитных симпозиумов и мастер-классов.

Девиз Форума «Анестезиология и реаниматология — в авангарде борьбы с пандемией» отражал особый интерес к диагностике и лечению НКИ COVID-19. Ядром программы стал лекционный курс, объединивший ведущих российских и зарубежных ученых и проведенный при участии Всемирной Федерации обществ анестезиологов (WFSA), Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) и Европейского общества интенсивной медицины (ESICM). В Программный комитет мероприятия вошли более 90 российских и зарубежных ученых. За три дня работы Форум собрал более 360 докладчиков и модераторов, 7700 очных и онлайн участников из 28 стран и 319 городов. В ходе его заседаний были обсуждены общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии, современные аспекты респираторной поддержки и дыхательной недостаточности, методы лечения острой и хронической боли, амбулаторной и регионарной анестезии, частные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, педиатрии, кардиологии и неврологии, реабилитации, современные методы мониторинга гемодинамики в периоперационном периоде и в отделениях интенсивной терапии, ведение пациентов с инфекцией и сепсисом, особенности организации анестезиолого-реанимационной службы, вопросы последиplomной подготовки специалистов в анестезиологии и реаниматологии и многое другое.

Делегаты Съезда от региональных отделений Федерации заслушали отчеты ее руководящих органов, провели выборы руководящего состава ФАР, обсудили ход исполнения

«Стратегии развития Федерации до 2020 года» и приняли новую Стратегию до 2025 года. Собрание делегатов Съезда избрало Президентом ФАР К. М. Лебединского, первым вице-президентом И. Б. Заболотских, вице-президентами ФАР А. И. Грицана и Е. М. Шифмана, ученым секретарем М. Ю. Кирова, казначеем ФАР А. Ж. Баялиеву, членами Президиума — И. С. Абазову, В. И. Горбачева, Е. В. Григорьеву, С. В. Дорогинину, П. В. Дунца, А. Н. Кузбагарова, А. Н. Кузовлеву, А. М. Овезова, Д. Н. Проценко, С. М. Степаненко и А. В. Щеголева.

Новыми членами Правления ФАР Съезд избрал Е. А. Лебедеву от Ростовского регионального отделения ФАР, С. Б. Ляпустина от Пермского и А. Д. Гуреева от Самарского регионального отделения ФАР. Утвержден состав Совета старейшин под председательством А. В. Бутрова: Е. А. Евдокимов, М. В. Затевахина, А. П. Зильбер, А. И. Левшанков, А. У. Лекманов, Ю. П. Малышев, В. В. Мороз, Э. В. Недашковский, В. Д. Слепушкин, Л. Е. Цыпин. Состоялись заседания Правления и Президиума ФАР, на которых обсуждены вопросы правовой помощи членам ФАР, социально значимые проекты и многие другие важные вопросы деятельности Федерации.

**Победителями постерных секций, получившими дипломы и ценные призы, стали следующие коллективы авторов:**

*Постерная секция №1. Общие вопросы анестезиологии.*

Фаршатов А. Г., Ершов Е. Н., Щеголев А. В. (С.-Петербург). «Выбор оптимальной методики высокопоточной инсuffляции кислорода при однологочной вентиляции».

*Постерная секция № 2. Общие вопросы интенсивной терапии.*

Киселев В. В., Куренков А. В., Петриков С.С., Ярцев П. А., Одинцова В. Е., Кошечкин С. И., Тяхт А. В., Жигалова М. С. (Москва-Великобритания). «Микробиом начальных отделов тонкого кишечника у пациентов с тяжелым некротизирующим острым панкреатитом: пилотное исследование».

*Постерная секция № 3. Респираторная поддержка.*

Андрейченко С. А., Бычинин М. В., Коршунов Д. И., Клыпа Т. В. (Москва) «Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью».

*Постерная секция № 4. Неотложная медицина и догоспитальная помощь.*

Сливин О. А., Иванеев М. Д., Сатурнов А. В., Смирнов С. А. (С.-Петербург) «Особенности меж-

госпитальной транспортировки пациентов с COVID-19 силами специализированной реанимационной бригады».

*Постерная секция №5. Инфекции и сепсис.*

Шень Н. П., Минин А. С., Изерушев Е. В., Бушмелев Г. Д., Газизова К. Е. (Тюмень). «Оценка результатов терапии генно-инженерными препаратами у пациентов с COVID-19».

*Постерная секция № 6. Анестезия и интенсивная терапия у кардиальных больных. (Часть 1).*

Кириллов А. Ю., Яворовский А. Г., Выжигина М. А., Комаров Р. Н., Ногтев П. В., Багдасаров П. С. (Москва). «Зависимость послеоперационной оксигенирующей функции легких от респираторной поддержки во время искусственного кровообращения».

*Постерная секция № 7. Анестезия и интенсивная терапия у кардиальных больных. (Часть 2).*

Соколов Д. А., Комаров А. С., Каграманян М. А. (Ярославль). «Отдаленные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии».

*Постерная секция № 8. Анестезия и интенсивная терапия при дисфункции ЦНС.*

Авидзба А. Р., Саскин В. А. (Архангельск). Системная гемодинамика в раннем постреперфузионном периоде и исходы инфаркта головного мозга.

*Постерная секция № 9. Лечение острой и хронической боли, регионарная анестезия (Часть 1).*

Морунова А. Ю., Ежеская А. А. (Н. Новгород). «Межфасциальная блокада мышцы, выпрямляющей позвоночник (ESPB), как компонент анестезии и анальгезии в вертеброхирургии».

*Постерная секция № 10. Лечение острой и хронической боли, регионарная анестезия (Часть 2).*

Комаров А. С., Соколов Д. А., Ганерт А. Н., Любошевский П. А. (Ярославль). «Спинальная анестезия, артериальная гипотензия и миокардиальное повреждение у больных гипертонической болезнью при травме бедра».

*Постерная секция № 11. Образование и организационные вопросы анестезиолого-реанимационной службы.*

Левин Я. И. (Воронеж). «Классификация системо-органной дисфункции».

*Постерная секция № 12. Частные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии.*

Плахотина Е. Н., Белоусова Т. Н., Брянцев Е. В. (Видное). «Сравнительное исследование возмож-

ностей терапевтического афереза для пролонгирования беременности у пациенток с ранним развитием тяжелой преэклампсии».

Целому ряду ветеранов специальности из 23 региональных отделений Федерации было присвоено звание «Почетный член ФАР»:

Региональные отделения	Ветераны специальности
Адыгея	Джаримов Нальбий Нурбиевич Здоренко Василий Константинович Чуха Сара Тимировна
Алтайский край	Мартыненко Владимир Аркадьевич Аришин Иван Арсентьевич Проскурин Сергей Николаевич Райкин Илья Давыдович
Белгородская область	Козий Михаил Никитович
Бурятия	Ильинов Николай Владимирович
Воронежская область	Лаврентьев Анатолий Анатольевич Левин Яков Иванович
Дагестан	Бабаев Рамазан Магомедович
Ингушетия	Экажев Джабраил Магомедович
Кабардино-Балкария	Князева Людмила Бачевна Булгаров Гаджи Магомедович Канаметов Асланби Ибрагимович
Краснодарский край	Телегин Виктор Владимирович, Калязина Наталья Владимировна Любимова Эдема Андреевна
Крым	Бережной Валерий Леонидович Островский Павел Матвеевич
Курская область	Канунников Иван Матвеевич
Нижегородская область	Краснов Евгений Константинович
Новосибирская область	Лебедева Майя Николаевна Кирилина Светлана Ивановна Булгина Анна Андреевна Останина Валентина Алексеевна Зайнутдинов Юрий Газымович
Оренбургская область	Приходько Виктор Васильевич
Приморский край	Шуматов Валентин Борисович Ежова Диана Яковлевна Левченко Иван Петрович
Приморский край	Шуматов Валентин Борисович Ежова Диана Яковлевна Левченко Иван Петрович
Ростовская область	Литвинова Валентина Николаевна Чардаров Карп Никитич
Самарская область	Стадлер Владимир Владимирович
Саратовская область	Гурьянов Александр Михайлович Сёмин Владимир Николаевич Сергеев Михаил Александрович Токарев Александр Михайлович
Северная Осетия	Сейсенгалиева Алла Мухамеджановна
Смоленская область	Меломед Олег Моисеевич
Ставропольский край	Гольяпина Ирина Антоновна
Татарстан	Образцов Александр Федорович
Тюменская область	Сайфитдинов Юсуп Хусяинович Мухачева Светлана Юрьевна

В ходе Форума состоялась выставка с участием 52 ведущих компаний, работающих на медицинском рынке, и был проведен конкурс «Посещение виртуальных стендов», победителями которого стали Копысов Артур Андреевич (Тамбов), Шустров Вячеслав Владимирович (Санкт-Петербург), Макаров Семен Николаевич (Нерюнгри).

На церемонии закрытия ФАРР-2021 были подведены итоги конкурса социально значи-

---

мых проектов ФАР. Конкурсная комиссия отдала предпочтение двум проектам:

1. «Привлечение в профессию молодых специалистов. Подготовка медицинских сестер-анестезистов на этапе получения СПО», автор: Елена Александровна Баранова (старшая медицинская сестра организационно — методического кабинета ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ, председатель специализированной сестринской секции «Анестезиология и реаниматология» РООМС, заместитель председателя специализированной сестринской секции «Анестезиология и реаниматология» РАМС, Москва).

2. «Комиссия по проблемам диагностики и лечения боли», автор: Алексей Евгеньевич Карелов (д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского СЗГМУ им. И. И. Мечникова, С-Петербург).

Надеемся, что ФАРР-2021 будет способствовать дальнейшему развитию специальности, укрепит наше профессиональное сообщество, и выражаем глубокую признательность всем его участникам!

**Организационный и программный  
комитеты ФАРР-2021**

## Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)  
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 21.04.2020

### Правовые и этические аспекты публикации рукописи

#### Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

#### Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

#### Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения рукописи, а также с правилами ее оформления.

— автор, ответственный за переписку с редакцией, выражает позицию всего авторского коллектива.

Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

#### Гарантии редакции

Любые рукописи, полученные редакцией для рецензирования, будут восприниматься как конфиденциальные документы. Они не могут быть показаны другим лицам и обсуждены с ними, за исключением лиц, уполномоченных редакцией.

Неопубликованные материалы, находящиеся в предоставленной статье, не будут использованы в собственном исследовании научного редактора и рецензентов без письменного разрешения автора.

Рецензент не будет допущен к рассмотрению рукописи, если имеет место конфликт интересов в его конкурентных, партнерских либо других отношениях с кем-либо из авторов, компаний или организаций, связанных с материалом публикации.

Авторы имеют право получить по запросу информацию в виде электронного письма о подготовке, оформлении и продвижении рукописи: [journal\\_or@mail.ru](mailto:journal_or@mail.ru); [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com). Автор, ответственный за переписку с редакцией, получает по электронной почте тексты рецензий; решение редколлегии о публикации или отклонении рукописи с обоснованием причины; верстку отредактированного варианта рукописи для получения авторского согласия на публикацию.

#### Гарантии Автора

Предоставленная в редакцию рукопись полностью оригинальна. Использование любых материалов, защищенных лицензией от несанкционированного воспроизведения, допускается только с письменного разрешения правообладателя(ей) и при обязательной ссылке на авторов.

Список авторов содержит только тех лиц, которые внесли ощутимый вклад в концепцию, проект, исполнение или интерпретацию заявленной работы, то есть тех лиц, которые соответствуют критериям авторства.

Далее см. на сайте [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com).

## САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Важным этапом на пути к полноценной активной жизни (выздоровлению) являются лечебно-профилактические мероприятия под наблюдением опытных докторов и заботливого персонала.

### САНАТОРИЙ «ЛЫТКИНО»

Расположен на территории НИИ Реабилитологии, дер. Лыткино, Московской области

- Возможность прохождения высокотехнологичных медицинских исследований;
- Реабилитационные программы;
- Консультации ведущих специалистов НИИ Реабилитологии
- Бассейны и терренкур

### САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

Здравница расположена в юго-западном округе Москвы, в живописном месте площадью 155 га. Ухоженная зеленая территория, окруженная вековыми соснами и елями, пруды.

### ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

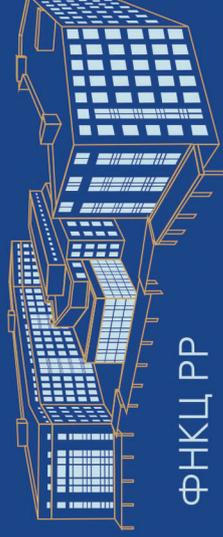
Расположенный на 44 гектарах в экологически чистом хвойном лесу под Звенигородом.

- Комфортабельные жилые корпуса;
- Спортивные сооружения на открытом воздухе для проведения спортивных мероприятий и оздоровительных занятий;
- Тренажерный зал;
- Кафе, столовая, банкетный зал;
- Аудитории для занятий, лекториев и других мероприятий.

### ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Расположен в центре «Русской Швейцарии» возле Звенигорода, на берегу реки Москвы. Дом ученых был построен в 1955 г. для обслуживания академиков АН СССР и их семейств, проживающих в академических поселках Мозжинки и Луцино, и является местом их культурного отдыха.

- Библиотека
- Развивающие и музыкальные занятия с детьми
- Спектакли для детей
- Концерты классической музыки
- Художественные и фото выставки
- Спортивные секции
- Музей истории Мозжинки
- Благоустроенная детская площадка



## ФНКЦ РР

### НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕАБИЛИТОЛОГИИ

Московская область, Солнечногорский район, с/п. Соколовское, деревня Лыткино, д. 777  
8 (495) 641-30-06 [fnkcrgru](mailto:fnkcrgru)

### «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НЕГОВСКОГО»

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2  
8 (495) 694-27-08 [niior@fnkcrgru](mailto:niior@fnkcrgru)

### ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2  
8 (495) 650-96-77 [edu@fnkcrgru](mailto:edu@fnkcrgru)

### САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 123 А, стр. 14  
8 (495) 427-94-33 [san-uzkoe@fnkcrgru](mailto:san-uzkoe@fnkcrgru)

### ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Московская область,  
Одинцовский район, п. Мозжинка, Дом ученых  
8 (495) 992-53-28 [dom\\_uchenih@fnkcrgru](mailto:dom_uchenih@fnkcrgru)

### ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

Московская область,  
Одинцовский городской округ,  
деревня Сальково  
8 (495) 992-54-64 [irk@fnkcrgru](mailto:irk@fnkcrgru)

[www.fnkcrgru](http://www.fnkcrgru)

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ



МИССИЯ ФНКЦ РР – через истину  
медицинской науки – к здоровью  
и возвращению к качественной  
жизни в социуме.

Директор  
Член-корреспондент РАН  
А.В. Гречко



Жизнь продолжается!

# Цитофлавин®

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах <sup>1</sup>
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии <sup>1</sup>
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ\* <sup>2</sup>
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа <sup>3</sup>



РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016

<sup>1</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин;

<sup>2</sup> С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;

<sup>3</sup> П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.

\*РКИ-рандомизированное клиническое исследование