



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 18

Volume 18

№ 2

Москва
Moscow
2022



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
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

- Covers issues of critical care medicine
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- Included in SCOPUS (since 2015), RINTs, RSCI on the WoS CA platform, DOAJ, and other databases, as well as in the Official list of editions recommended for publication of dissertations (PhD, DSci) by the Russian Higher Attestation Commission

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, DSci, 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, DSci, 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, DSci, 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, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, 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, DSci, 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, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, 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 Федеральный 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. Н. СЫТНИК, к. м. 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, д. 25, стр. 2.
Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: 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: 22.04.2022

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

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, 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, DSci, European Shock Society (ESS), Institute Pasteur (Paris, France)

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

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

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSci, 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, DSci, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

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

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

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

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

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

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSci, 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)

Oksana N. SYTNIK, 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

Contacts:

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

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

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: 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: 22.04.2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии
В. В. Мороз, В. Т. Долгих, С. А. Карпицкая
- Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств
А. Л. Коваленко, О. А. Нагибович А. Ю. Вишнеvский, Г. А. Белехов, Р. Р. Губайдуллин, Д. В. Попов, А. С. Агафьина
- Метаболомное профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания (клиническое исследование)
А. А. Орлова, Е. А. Кондратьева, Я. А. Дубровский, Н. В. Дрягина, Е. В. Вербицкая, С. А. Кондратьев, А. А. Костарева, А. Н. Кондратьев
- Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода
Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов, В. Н. Зинин
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ**
- Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания
М. В. Петрова, О. А. Шевелев, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, И. Костенкова, М. М. Канарский
- Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение)
А. С. Зигмантович, Е. В. Шарова, М. М. Копачка, А. С. Смирнов, Е. В. Александрова, Ю. В. Котович, Я. И. Деа-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo), М. В. Штерн, Е. М. Трошина, И. Н. Пронин
- Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (CoCoS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии (сообщение)
Н. А. Супонева, М. А. Пирадов, Ю. В. Рябинкина, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, О. А. Кириченко, Н. Г. Бузган, К. А. Яцко, Д. В. Сергеев, А. Б. Зайцев, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, Е. С. Щербакова, П. Бундхун, Н. М. Рамчандани, Фр. Пистойа
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Роль рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в регуляции ангиогенных свойств Sca1+ васкулогенных клеток-предшественниц
К. В. Дергилев, Э. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактуюев, Н. Б. Кульбицкий, Е. В. Парфенова
- ОБЗОРЫ**
- Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор)
Э. Г. Османов, А. М. Шулуто, А. А. Яковлев, А. Ю. Крылов, А. В. Яковлева, Е. Л. Алтухов, Е. Г. Гандыбина, И. А. Мартынов
- CLINICAL STUDIES**
- 4 Impact of General Anesthesia and Antioxidants on Cognitive, Static and Locomotor Functions During Laparoscopic Cholecystectomy
Viktor V. Moroz, Vladimir T. Dolgikh, Sofya A. Karpitskaya
- 12 Use of a Neurometabolism-Targeting Drug in Prevention of Postoperative Cognitive Dysfunction
Alexey L. Kovalenko, O. A. Nagibovich, A. Yu. Vishnevsky, G. A. Belehov, R. R. Gubaidullin, D. V. Popov, A. S. Agafiina
- 22 Metabolomic Profiling of the Blood of Patients with Chronic Consciousness Disorders
Anastasia A. Orlova, Ekaterina A. Kondrat'eva, Yaroslav A. Dubrovskii, Natalia V. Dryagina, Elena V. Verbitskaya, Sergey A. Kondratev, Anna A. Kostareva, Anatoly N. Kondratev
- 37 Pathogenetic Approach to Early Preeclampsia and The Feasibility of Pregnancy Prolongation
Larisa D. Belotserkovtseva, Ludmila V. Kovalenko, Valery V. Pankratov, Vadim N. Zinin
- FOR PRACTITIONER**
- 45 Selective Brain Hypothermia in the Comprehensive Rehabilitation of Patients with Chronic Consciousness Disorders
Marina V. Petrova, Oleg A. Shevelev, Mikhail Yu. Yuriev, Maria A. Zhdanova, Inna Z. Kostenkova, Mikhail M. Kanarskii
- 53 Changes in Resting fMRI Networks in Patients with Severe Traumatic Brain Injury During Therapeutic Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation
Alexandra S. Zigmantovich, Elena V. Sharova, Miroslav M. Kopachka, Alexandr S. Smirnov, Evgeniya V. Alexandrova, Yulia V. Kotovich, Yacila I. Deza-Araujo, Marina V. Stern (Chelyapina), Elena M. Troshina, Igor N. Pronin
- 65 Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Linguistic and Cultural Adaptation of the Russian-Language Version
Mikhail A. Piradov, Nataliya A. Suponeva, Yuliya V. Ryabinkina, Djamilya G. Yusupova, Aleksey A. Zimin, Olga A. Kirichenko, Nickoletta G. Buzgan, Kseniya A. Yatsko, Dmitrii V. Sergeev, Alexandr Zaytsev, Lyudmila A. Legostayeva, Elizaveta G. Yazeva, Ekatherina S. Shcherbakova, Pratih Bundhun, Nisha Mohan Ramchandani, Francesca Pistoia
- REVIEWS**
- 76 Role of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in the Regulation of Angiogenic Properties of Sca1+ Vasculogenic Progenitor Cells
Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, Irina B. Beloglazova, Yuliya D. Vasilets, Dmitry O. Traktuev, Nikolay B. Kulbitsky, Elena V. Parfenova
- REVIEWS**
- 83 Conservative Therapy of Pressure Ulcers Using Physical Methods (Review)
Elkhan G. Osmanov, Aleksandr M. Shulutko, Aleksey A. Yakovlev, Aleksej Y. Krylov, Aleksandra V. Yakovleva, Evgeny L. Altukhov, Elena G. Gandybina, Ivan A. Martynov

Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии

В. В. Мороз, В. Т. Долгих*, С. А. Карпицкая

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: В. В. Мороз, В. Т. Долгих, С. А. Карпицкая. Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-4-11> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Уменьшить когнитивные нарушения при лапароскопической холецистэктомии путем периоперационного назначения препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью под контролем стабิโลграфии.

Материалы и методы. Изучили влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии. Обследовали 90 пациентов с острым калькулезным холециститом, случайным образом разбитых на три опытные группы по 30 человек в каждой. Контрольную группу составили 24 здоровых донора. Пациентам I опытной группы антиоксиданты не назначали, пациенты II группы в послеоперационном периоде получали препарат, содержащий натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорида гексагидрат, натрия фумарат (комбинированный антиоксидантный препарат), а пациенты III группы — метилэтилпиридинол. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и формам воспалительно-деструктивного процесса в желчном пузыре. Оперативное вмешательство осуществляли под эндотрахеальным наркозом. Премедикацию выполняли с помощью атропина и промедола, а индукцию осуществляли пропофолом, фентанилом и лисепоном. Анестезию поддерживали севофлюраном, анальгезию — фентанилом, миорелаксацию — нимбексом. Больных обследовали до операции, через 24 и 48 часов после операции. В группах больных, получавших антиоксидантную терапию, забор крови для гематологических и биохимических исследований проводили через 30 мин после введения антиоксидантов. Стабิโลграфические исследования и тест МоСА (Монреальская шкала) проводили перед введением антиоксидантов до операции и после операции — на 2-е и 3-и сутки.

Результаты. С помощью нейропсихологического тестирования выявили послеоперационные когнитивные дисфункции на фоне стандартной терапии: нарушения внимания и его концентрации, исполнительной функции, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации (21 балл по шкале МоСА против 28–30 баллов для нормы). Установили, что патогенетическими факторами когнитивной дисфункции является недостаточность антиоксидантной защиты, снижение содержания ФНО- α и повышение содержания интерлейкина-18 на фоне увеличенной концентрации С-реактивного белка в плазме крови, что проявляется активацией процессов свободно-радикального окисления, снижением мощности антиоксидантной системы и факторов неспецифической резистентности. Периоперационное использование антиоксидантов комбинированного антиоксидантного препарата и метилэтилпиридинола снижает частоту и степень выраженности послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после лапароскопической холецистэктомии.

Заключение. Важнейшими патогенетическими факторами формирования когнитивных дисфункций после лапароскопической холецистэктомии являются активация процессов свободно-радикального окисления, снижение мощности системы антиоксидантной защиты, недостаточность факторов неспецифической резистентности. Включение в стандартную терапию комбинированного антиоксидантного препарата либо метилэтилпиридинола уменьшает интенсивность образования радикальных форм кислорода, сохраняет антиоксидантный потенциал, активируют синтез и секрецию факторов неспецифической резистентности, предупреждая развитие и уменьшая выраженность когнитивных расстройств в периоперационном периоде. Нейропсихологическое тестирование и стабิโลграфическое обследование позволяет выявлять риск развития когнитивных нарушений у пациентов после лапароскопической холецистэктомии и применять для их предупреждения антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия; когнитивные нарушения; свободно-радикальное окисление; антиоксидантная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Владимир Терентьевич Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir T. Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Impact of General Anesthesia and Antioxidants on Cognitive, Static and Locomotor Functions During Laparoscopic Cholecystectomy

Viktor V. Moroz, Vladimir T. Dolgikh*, Sofya A. Karpitskaya

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

Summary

Aim of the study: to reduce cognitive impairment during laparoscopic cholecystectomy by perioperative administration of drugs with antihypoxic and antioxidant effects under the control of stabilography.

Materials and methods. We studied the effect of general anesthesia and antioxidants on cognitive, static and locomotor functions during laparoscopic cholecystectomy. We studied 90 patients with acute calculous cholecystitis randomized into three experimental groups ($n=30$, each group). The control group was composed of 24 healthy individuals. Group 1 patients received no antioxidants, group 2 patients received the combination antioxidant drug (sodium fumarate+sodium chloride+potassium chloride+magnesium chloride) in the post-operative period, and group 3 patients received methylethylpyridinol. The patient groups were comparable in sex, age and type of inflammatory and destructive process in the gallbladder. Surgical intervention was performed under endotracheal anesthesia. Premedication with atropine and promedol was given, and anesthesia induction was carried out with propofol, fentanyl and suxamethonium. Sevoflurane, fentanyl and cisatracurium were employed to maintain anesthesia, analgesia and myorelaxation, respectively. The patients were examined before surgery, 24 and 48 hours after surgery. In the groups of patients who received antioxidant therapy, blood sampling for hematological and biochemical examinations was performed 30 min after the administration of antioxidants. Stabilographic studies and MoCA test (Montreal Scale) were performed before antioxidant administration prior to surgery and after surgery, on days 2 and 3.

Results. Neuropsychological testing revealed postoperative cognitive dysfunction on standard therapy which included impaired attention and concentration, executive function, memory, speech, visual constructional skills, abstract thinking, counting, and orientation (21 points on the MoCA scale versus 28–30 points for normal). We found that the pathogenetic factors of cognitive dysfunction included insufficient antioxidant protection, decreased TNF- α and elevated interleukin-18 levels along with an increased level of C-reactive protein in plasma, which manifested as activation of free-radical oxidation processes and reduced antioxidant system and performance of nonspecific resistance. Perioperative use of the combination antioxidant drug and methylethylpyridinol antioxidants reduced the frequency and severity of postoperative cognitive impairment in patients after laparoscopic cholecystectomy.

Conclusion. The most important pathogenetic factors of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy include activation of free-radical oxidation, reduction of antioxidant defense system performance and lack of nonspecific resistance factors. Adding the combination antioxidant drug or methylethylpyridinol to the standard therapy reduces the intensity of radical oxygen species generation, maintains the antioxidant potential, activates production and secretion of nonspecific resistance factors, preventing the development and reducing the severity of cognitive disorders in the perioperative period. Neuropsychological testing and stabilographic examination allow identifying the risk of cognitive disorders in patients after laparoscopic cholecystectomy and provide a rationale for the use of antioxidant therapy for their prevention.

Keywords: *laparoscopic cholecystectomy; cognitive disorders; free-radical oxidation; antioxidant therapy*

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

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

В последние годы существенно возрастает частота когнитивных нарушений при самых различных заболеваниях как терапевтического, так и хирургического профиля. Эти нарушения проявляются, прежде всего, снижением памяти и умственной работоспособности, нарушением восприятия информации из окружающей среды, ее обработки и анализа, а также возможности запоминания и хранения этой информации [1–4]. При когнитивных нарушениях затрудняется процесс рационального познания мира и возможность целенаправленного взаимодействия с ним [5–8]. Когнитивные дисфункции сопровождают многие заболевания: це-

реброваскулярные [9], психические [10], сердечно-сосудистые [11, 12], хирургические [13, 14], инфекционные [15–17].

Внедрение в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии расширило показания к использованию этого метода, который считается «операцией выбора» при лечении больных холелитиазом [18–20]. Его применение сопровождается нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, вплоть до 80% случаев [21]. Летальность при лапароскопической холецистэктомии почти в три раза ниже, чем при открытой холецистэктомии [22, 23]. Причинами летальности после лапароскопической холецистэктомии могут

быть инфаркт миокарда (0,4%), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (0,3%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (0,4%) [24]. Характер патологии и техника оперативного вмешательства не позволяют полностью осуществить должную профилактику осложнений и блокировать последствия хирургической агрессии. Наряду с хирургической агрессией, при проведении лапароскопической холецистэктомии весьма высокие риски связаны и с анестезиологическим обеспечением [25]. Все это накладывает большую ответственность на анестезиолога и требует поиска новых подходов к анестезиологическому обеспечению. Довольно часто (в 16–44% случаев) во время проведения хирургических вмешательств анестезиологи допускают ошибки разной степени тяжести: нарушают дозировку препаратов, допускают неточности при заполнении листа назначений или не могут справиться с изменениями параметров функционирования жизненно важных органов и систем [26]. Кроме того, накапливаются данные о нейротоксическом действии общей анестезии, приводящего к развитию послеоперационных когнитивных дисфункций, патогенез которых остается недостаточно изученным [14, 27–29]. Работы, содержащие результаты мониторинга когнитивных функций пациентов в послеоперационном периоде немногочисленны, что требует дальнейших, более углубленных исследований [25, 32].

Цель исследования — уменьшить когнитивные нарушения при лапароскопической холецистэктомии путем периоперационного назначения препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью под контролем стабิโลграфии.

Материал и методы

Обследовали 90 пациентов, госпитализированных в Пензенскую городскую клиническую больницу № 6 им. Г. А. Захарьина и 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Минобороны РФ и оперированных по поводу острого холецистита лапароскопическим способом с тяжестью общего состояния I–III по ASA. Больных разделили на 3 равные группы, отбор в которые осуществляли случайным образом. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам воспалительно-деструктивного процесса в желчном пузыре и различались лишь по методу лечения: пациенты I группы в процессе хирургического лечения антиоксидантную терапию не получали; пациенты II группы получали антиоксидантную терапию: интраоперационно в составе инфузионной терапии использовали мафусол внутривенно 800 мл (одинаковый объем вводимого препарата был обусловлен незначительным различием массы тела обследуемых). Пациенты III группы в процессе хирургического лече-

ния получали антиоксидантную терапию метилэтилпиридином, вводимым внутривенно в дозировке 10 мг/кг массы тела. Контрольную группу составили 24 здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с группами обследованных больных.

Оперативное вмешательство осуществляли под эндотрахеальным наркозом. Премедикацию выполняли за 30 мин до перемещения пациентов в операционную с помощью атропина (0,1% — 0,5 мл) и промедола (2% — 1,0 мл), а индукцию осуществляли пропофолом 2 мг/кг, фентанилом 0,01 мг/кг и лидестеноном 2 мг/кг. После интубации трахеи пациентов переводили на ИВЛ аппаратом FabiusDraeger воздушно-кислородной смесью в соотношении 1:1, дыхательный объем — 8–10 мл/кг, частота дыхания — 16–18 мин⁻¹. Анестезию поддерживали севофлюраном 1,5–2 об. %, аналгезию — фентанилом (2,5–15,0 мкг/кг массы тела); миорелаксацию — нимбексом.

Больных обследовали до операции, через 24 и 48 часов после операции. В группах больных, получавших антиоксидантную терапию, забор крови для гематологических и биохимических исследований осуществляли через 30 мин после введения антиоксидантов. Стабิโลграфические исследования и тест МоСА (Монреальская шкала) до операции проводили перед введением антиоксидантов, тогда как на 2-е и 3-и сутки указанные исследования проводили через 30 мин после введения мафусола больным II группы, и метилэтилпиридинола — больным III группы [33].

Антиоксидантную систему крови исследовали фотометрическим методом, основанном на реакции антиоксидантов (присутствующих в образце) с определенным количеством экзогенной перекиси водорода, используя наборы фирмы «Биохиммак». Содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-18 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор-Бест». Содержание С-реактивного белка (СРБ) исследовали иммунотурбидиметрическим методом, используя наборы фирмы «Диакон». Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале (тест МоСА). Максимальный уровень, получаемый по данной шкале, составляет 30 баллов. Стабิโลграфические исследования проводили на стабิโลграфе «ST-150», используя программное обеспечение Stabip, разработанное компанией «Биософт-М» (Москва). Пациент находился в вертикальном положении, стоя на стабิโลметрической платформе при различных сенсорных условиях: при открытых и закрытых глазах. Продолжительность каждой пробы составляла 51,2 секунды. При проведении стабิโลметрических исследований руководствовались положениями Московского консенсуса по применению стабิโลметрии и биоуправления по опорной реакции в практическом здравоохранении и научных исследованиях [34].

На предварительном этапе исследования на основе стабิโลметрических параметров у 120 пациентов при лапароскопической холецистэктомии составили

Таблица 1. Влияние лапароскопической холецистэктомии на динамику исследуемых показателей у больных 1-й группы.

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Контрольная группа
Гемодинамические параметры				
ЧСС, мин ⁻¹	87 [85; 89]*	77 [75; 80]#	77 [67; 80]#	70 [60; 80]
АДс, мм рт. ст.	148 [145; 150]*	130 [125; 130]#	125 [120; 130]#	122 [119; 130]
АДд, мм рт. ст.	88 [85; 90]*	78 [75; 80]#	76 [74; 80]#	76 [72; 80]
Содержание нейтрофилов и параметры свободно-радикального окисления крови				
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,1 [4,1; 7,3]*	6,0 [4,7; 7,3]*	6,9 [5,8; 9,1]**	3,5 [2,8; 4,2]
Спонтанная ХЛ, у. е.	2,6 [1,9; 4,9]	4,8 [3,0; 6,5]**	2,5 [1,4; 4,2]	2,5 [1,4; 2,9]
РСС – тест, у. е.	0,46 [-0,41; +1,33]*	-2,00 [-3,00; +0,10]**	-2,10 [-3,09; +0,12]**	1,30 [-0,11; +2,05]
АОСТ, мкмоль/л	299 [256; 326]	267 [196; 300]*	297 [257; 333]	306 [268; 328]
СРБ, мг/л	8,0 [3,0; 17,0]*	23,0 [15,0; 65,0]**	41,0 [27,0; 115,0]**	3,0 [2,5; 5,5]
ФНО- α , пг/мл	2,5 [0,9; 3,3]*	3,1 [3,0; 4,0]**	2,0 [1,8; 2,5]*	0,5 [0,4; 1,3]
ИЛ-18, пг/мл	88,9 [51,2; 161,9]*	77,5 [45,0; 154,6]**	68,8 [37,9; 136,5]**	111,0 [60,0; 121,3]
Тест по Монреальской шкале				
MoCA, баллы	27,0 [26,0; 28,0]	21,0 [21,0; 22,0]**	23,0 [22,0; 25,0]**	28,0 [27,0; 29,0]
Стабилографические параметры				
-X(ОГ), мм	0,80* [-3,38; 6,16]	0,67* [-4,59; 8,16]	0,93* [-4,41; 6,12]	-2,38 [-6,00; 4,18]
-X(ЗГ), мм	0,54* [-4,78; 6,88]	2,03** [-5,32; 8,44]	0,89** [-5,56; 3,87]	-2,63 [-4,40; 3,53]
maxX (ОГ), мм	14,25* [11,40; 22,00]	15,60* [12,90; 24,10]	17,15** [12,10; 33,90]	10,25 [9,06; 17,60]
maxX (ЗГ), мм	13,95* [9,95; 17,50]	14,10* [12,00; 17,60]	11,70# [9,52; 16,10]	9,93 [7,40; 16,20]
DX (ОГ), мм	14,80* [10,40; 24,20]	18,90** [9,97; 31,20]	16,45* [13,10; 21,90]	8,40 [6,46; 11,70]
DX (ЗГ), мм	16,40* [8,56; 24,60]	17,70* [8,98; 22,90]	12,45# [7,35; 18,60]	10,85 [5,07; 26,05]
FX (ОГ), гц	0,20 [0,14; 0,24]	0,16 [0,12; 0,22]	0,19 [0,14; 0,24]	0,20 [0,15; 0,32]
FX (ЗГ), гц	0,18 [0,16; 0,25]	0,20 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,20]	0,23 [0,15; 0,29]
F60X (ОГ), гц	0,50 [0,37; 0,59]	0,51 [0,37; 0,63]	0,47* [0,43; 0,63]	0,62 [0,54; 0,71]
F60X (ЗГ), гц	0,49 [0,35; 0,65]	0,51 [0,41; 0,57]	0,46* [0,41; 0,63]	0,60 [0,46; 0,77]
-Y (ОГ), мм	-30,60* [-39,30; -14,30]	-18,95** [-35,00; -9,08]	-24,50** [-30,30; -6,93]	-14,80 [-21,90; -9,69]
maxY (ОГ), мм	31,70* [21,70; 42,20]	32,75* [16,70; 42,30]	24,90** [16,50; 34,80]	16,15 [13,75; 22,00]
maxY (ЗГ), мм	27,00* [23,00; 36,10]	26,05* [15,50; 39,00]	25,85* [19,20; 35,50]	16,41 [12,25; 18,80]
DY (ОГ), мм	19,20 [16,60; 36,80]	22,15* [16,10; 36,40]	23,30** [14,00; 28,80]	16,00 [9,90; 30,05]

Примечание. ОГ — открытые глаза; ЗГ — закрытые глаза. **Здесь и в табл. 2:** * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # — $p < 0,05$ по отношению к дооперационным значениям (тест Манна-Уитни).

регрессионное уравнение для оценки компенсации системы антиоксидантной защиты:

$$P = 95Fy60 - 70Fx60 + 4V + W,$$

где P — показатель компенсации системы антиоксидантной защиты; $Fy60\%$ и $Fx60\%$ — квантили спектральной плотности мощности колебаний центра давлений фронтальной и сагиттальной плоскостях (гц); V — средняя скорость движения центра давлений (мм/сек); W — масса пациента (кг). Значения показателя P меньше 130 свидетельствовали о значительной степени декомпенсации системы антиоксидантной защиты; значения P от 130 до 150 — о средней степени декомпенсации системы антиоксидантной защиты; P больше 150 — хорошей компенсации системы антиоксидантной защиты.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 и методов непараметрической статистики. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Количественные признаки описывали медианой и интерквартильным размахом Me [LQ; HQ]. Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах проводили, используя метод Краскела-Уоллиса (при $p < 0,05$ делали вывод о том, что группы получены из разных генеральных совокупностей или генеральных совокупностей с разными медианами). В этом случае проводили парное

сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни. При необходимости, для оценки значимости различий в содержании цитокинов использовали непараметрический тест Вальда-Вольфовица. Для корреляционного анализа полученных показателей использовали критерий Спирмена.

Результаты

При исследовании параметров гемодинамики у больных, не получавших антиоксидантную терапию, до операции установили значимо более высокие показатели ЧСС, систолического (АДс) и диастолического (АДд) давления по сравнению с показателями контрольной группы. На 2-е сутки после операции эти показатели снижались и не отличались от значений в группе здоровых доноров (табл. 1).

Содержание нейтрофилов в периферической крови было значимо выше по сравнению с контрольной группой на всех этапах исследования (табл. 1). Наиболее высокие значения параметров спонтанной хемилюминесценции (ХЛ) крови отмечали на 2-е сутки после операции. Значение оценки РСС-теста значимо ниже, чем в контрольной группе на 2-е сутки после операции (табл. 1). Учитывая нарастание значений ХЛ именно на 2-е сутки, низкие значения

РСС-теста могут свидетельствовать об уменьшении резерва активации при воздействии на нейтрофилы эндогенных субстанций.

Содержание СРБ в сыворотке крови пациентов I группы по сравнению с аналогичными значениями группы здоровых лиц было статистически значимо более высоким на всех этапах обследования (табл. 1). Концентрация ФНО- α по Вальд-Вольфовицу до операции оказалась более высоким по сравнению с контролем ($p=0,04$). На 2-е и 3-е сутки значения концентрации ФНО- α также были более высокими, уже при сравнении средних рангов по Манну-Уитни. Значения концентрации до операции и на 3-и сутки послеоперационного периода другого провоспалительного цитокина ИЛ-18 по Вальд-Вольфовицу оказались более низкими по сравнению с контролем ($p=0,03$ и $0,003$).

Значения параметров антиоксидантного статуса крови (AOST) значимо снижались через 24 часа после лапароскопической холецистэктомии и были меньше контрольных значений. На этапе обследования больных до операции выявили положительную корреляционную связь ($r=0,64$; $p=0,0001$) между выраженностью спонтанной ХЛ и содержанием СРБ, что могло свидетельствовать о системной воспалительной реакции организма, и отрицательную корреляционную зависимость между ХЛ и антиоксидантной активностью ($r=-0,69$, $p=0,0006$), что предполагает ингибирование антиоксидантных ферментов при усилении процессов свободно-радикального окисления и повышении уровня свободных радикалов кислорода.

Использование МоСА-теста являлось «золотым стандартом» диагностики когнитивных дисфункций. Отмечали значимое снижение параметров МоСА-теста через 24 часа после операции. По сравнению с данными контрольной группы показатели МоСА-теста как через 24, так и через 48 часов после операции оказались статистически значимо более низкими, чем до операции (табл. 1).

Через 48 часов после операции выявили статистически значимую корреляционную зависимость между значениями МоСА и показателями AOST ($r=0,46$; $p=0,03$). Это подтверждает участие продуктов свободно-радикального окисления в патогенезе когнитивных расстройств.

До операции выявили статистически значимое смещение центра давления (ЦД) по сравнению с контролем относительно оси Y в отрицательную сторону в положении «открытые глаза» (ОГ) и «закрытые глаза» (ЗГ) (табл. 1). На 2-е сутки наблюдали статистически значимое смещение $\sim Y$ (ОГ) и $\sim Y$ (ЗГ) в положительную сторону, в результате чего положение ЦД (ОГ) не отличалось от контрольных значений, что могло сви-

детельствовать о снижении у пациентов боли. Выявили также статистически значимые различия стабิโลграфических показателей на всех этапах исследования с контрольной группой: повышение значений $\max Y$ (ОГ) и $\max Y$ (ЗГ), DX (ОГ); на 2-е и 3-е сутки — повышение по сравнению с контролем максимальной амплитуды ЦД по оси X (ОГ). Описанные изменения могут свидетельствовать о сложном суммарном воздействии на организм острого холецистита, по поводу которого проводили оперативное вмешательство, операционной травмы и общей анестезии.

Через 24 часа после операции выявили статистически значимое увеличение площади стадокинезиограммы S (ОГ) по сравнению с контролем $323,0 \text{ мм}^2$ и ее величины до операции $-230,0 \text{ мм}^2$; через 48 часов данные показатели снижались, но оставались выше дооперационного уровня. Показатель S (ЗГ) на 2-е сутки не отличался от контрольных значений, хотя отмечали тенденцию его повышения как на 2-е, так и на 3-и сутки после операции. На 2-е сутки выявили статистически значимую корреляционную зависимость между параметрами МоСА и площадью стадокинезиограммы (ОГ) ($r=-0,48$; $p=0,02$), а также между МоСА и коэффициентом Ромберга ($r=0,45$; $p=0,03$). Индекс LFS в положении (ЗГ) на 2-е сутки после операции был значимо ниже аналогичных показателей до операции и показателей в контроле. На 3-и сутки установили корреляционную зависимость между параметрами ХЛ и LFS (ОГ) ($r=-0,4$; $p=0,03$), что указывает на взаимосвязь данных показателей с процессами свободно-радикального окисления.

Через 48 часов после операции также выявили значимо более высокие значения, по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе, следующих показателей: $\max X$ (ОГ); $\max Y$ (ОГ) и (ЗГ) и DX (ОГ) (табл. 1). На 3-и сутки установили корреляционную связь между значениями ХЛ и LFS (ОГ) ($r=-0,4$; $p=0,03$), что указывает на увеличение площади стадокинезиограммы и снижение LFS при усилении процессов свободно-радикального окисления. Значения общей антиоксидантной активности коррелировали со значениями 60% энергии относительно сагиттальной области F60% Y (ОГ) ($r=-0,53$; $p=0,02$) и частотой колебаний по оси Y (FY (ОГ) ($r=-0,57$; $p=0,01$)). Данная корреляция показывает соответствие больших значений AOST более низким значениям 60% энергии спектра колебаний и частоты колебаний по оси Y. Через 24 часа после операции отмечали увеличение в 1,75 раза числа больных с выраженной декомпенсацией антиоксидантной защиты и снижение в 2 раза числа больных со средним уровнем декомпенсации, тогда как число боль-

Таблица 2. Влияние мафусола (II группа) и метилэтилпиридинола (III группа) на гемодинамические показатели в послеоперационном периоде, Me [LQ; HQ].

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			Контрольная группа
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	
ЧСС, мин ⁻¹ II	87 [85; 88]*	77 [69; 80]**	78 [75; 80]#	70 [60; 80]
ЧСС, мин ⁻¹ III	84 [80; 90]*	77 [70; 80]#	77 [72; 80]#	
АДс, мм рт. ст. II	149 [146; 151]*	130 [125; 130]#	125 [120; 130]#	122 [119; 130]
АДс, мм рт. ст. III	147 [145; 148]*	130 [130; 135]#	130 [125; 130]#	
АДд, мм рт. ст. II	89 [86; 90]*	75 [70; 80]#	76 [70; 80]#	76 [72; 80]
АДд, мм рт. ст. III	87 [80; 90]*	130 [130; 135]#	76 [72; 80]	

ных с показателями Р более 150 оставалось практически на том же уровне.

У больных II группы, получавших после операции мафусол, выявили статистически значимые более высокие показатели ЧСС, АДс и АДд по сравнению с контролем (табл. 2) и корреляционную связь между ЧСС и уровнем СРБ ($r=0,69$; $p=0,0006$) в дооперационном периоде. Выявили более высокое содержание нейтрофилов до операции, на 2-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства по сравнению с контролем. Значения спонтанной хемилиуминесценции и РСС-теста не отличались от контрольных значений на всех этапах исследования [34, 35]. Значения AOST больных, получавших мафусол, не отличались от таковых в контрольной группе, но тем не менее на 2-е сутки после операции выявили статистически значимое снижение этого показателя ($p=0,01$).

Содержание ФНО- α в сыворотке крови до операции, через 24 и через 48 часов после операции оказалось более низким по сравнению с контролем ($p=0,03$). Снижение содержания данного цитокина в сыворотке крови может быть обусловлено дезинтоксикационным действием мафусола. Концентрация ИЛ-18 значимо не отличалась от контроля и послеоперационных значений.

На 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода отмечали резкое возрастание содержания в сыворотке крови СРБ по сравнению с контролем ($p<0,05$). Через 24 часа после операции выявили корреляционную связь СРБ и AOST ($r=-0,39$; $p=0,04$). Корреляционный анализ позволил также определить связь спонтанной ХЛ с РСС-тестом до операции ($r=-0,82$; $p=0,0001$) и через 24 часа после операции ($r=-0,51$; $p=0,02$).

Значения шкалы MoCA до операции, через 24 и 48 часов после операции оказались значимо ниже, чем в контроле. При этом наиболее низкие значения MoCA-теста регистрировали у больных через 24 часа после ЛСХЭ — 24,0 баллов. Однако разница средних значений до операции и через сутки после операции была несущественной, что не позволяет судить о наличии у больных II группы когнитивных нарушений.

По данным стабิโลграфии установили значимое смещение ЦД (ОГ) по оси Y в отрица-

тельную сторону, тенденцию к смещению -Y (ОГ) в положительную сторону на 2-е сутки, в результате чего положение ЦД относительно оси Y не отличалось от значений в контрольной группе. Также выявили показатели, которые имели различия с контрольными значениями на всех этапах исследования: max Y (ОГ), max Y (ЗГ), L (ОГ), V (ОГ), Ei (ОГ). На 2 и 3-е сутки наблюдали статистически значимые повышенные показатели максимальной амплитуды ЦД по оси X (ОГ) по сравнению с контролем. На 2-е сутки выявили отрицательную корреляционную связь параметров MoCA и площади статокинезиограммы ($r=-0,44$; $p=0,03$) только в положении ЗГ. Статистически значимые изменения при сравнении показателя Р с контролем регистрировали только до операции. Отметили положительную зависимость показателя компенсации антиоксидантной активности с РСС-тестом у больных через 24 часа после операции ($r=0,52$; $p=0,02$), который, в свою очередь, имел стабильную отрицательную корреляцию со значениями спонтанной ХЛ.

У больных III группы до операции выявили статистически значимые более высокие показатели ЧСС, АДс, АДд по сравнению с контрольной группой, но отмечали снижение показателей ЧСС и АД на 2-е сутки (табл. 2). Таким образом, хотя изначально во всех группах больных параметры гемодинамики значимо отличались от параметров гемодинамики здоровых доноров, в процессе лечения они «выравнивались», что позволяет говорить о сопоставимости сравниваемых групп. Кроме того, выявили более высокое содержание нейтрофилов в крови пациентов на всех этапах исследования. Значения РСС-теста и люминолзависимой ХЛ не отличались от контроля на всех этапах обследования III группы пациентов. Различия значений AOST по сравнению с группой контроля наблюдали только до операции ($p=0,04$), а в динамике не наблюдали значимых различий данного показателя с контролем.

Содержание ФНО- α сыворотки крови на всех этапах исследования оказалось ниже контрольных значений, что может быть индуцировано антиоксидантным действием метилэтилпиридинола. Содержание СРБ в сыворотке кро-

ви до операции не отличалось от контроля, но нарастало на 2-е и 3-и сутки после операции. Через 24 часа после операции выявили отрицательную корреляционную связь СРБ с AOST ($r=-0,55$; $p=0,02$). Кроме того, на всех этапах обследования выявляли статистически значимую отрицательную корреляционную связь между спонтанной ХЛ и РСС-тестом: до операции $r=-0,78$ ($p=0,001$); через 24 часа — $r=-0,49$ ($p=0,02$); через 48 часов — $r=-0,6$ ($p=0,001$).

Сравнительный частотный анализ распределения пациентов в зависимости от градации показателя P позволил отметить, что в группах II и III на 2-е сутки после операции не возрастало число пациентов с уровнем P менее 130, в отличие от больных группы I, в которой число таких больных увеличилось в 1,75 раза. У больных, получавших периоперационно антиоксиданты, не наблюдали, в отличие от больных группы I, снижения показателя компенсации антиоксидантной защиты. Другим, на наш взгляд, важным, следствием исследования является то, что при высоком резерве реактивности нейтрофилов у пациентов имелась высокая компенсаторная активность антиоксидантной системы. У больных III группы, которые получали после операции метилэтилпиридинол, показатели антиоксидантной активности после операции не отличались от значений в контрольной группе.

Обсуждение

Таким образом, согласно результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов при лапароскопической холецистэктомии на фоне стандартной терапии имелись такие послеоперационные когнитивные нарушения, как нарушения внимания, исполнительных функций, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации. Средняя оценка по шкале MoCA через сутки после операции составляла

21 балл, значимо отличалась как от оценки до операции — 27 баллов ($p=0,01$), так и от средней оценки здоровых доноров — 28 баллов ($p=0,01$). Через 48 часов после операции средняя оценка MoCA увеличивалась всего до 23 баллов.

Для пациентов II и III групп, получавших антиоксидантную терапию, средние оценки по шкале MoCA даже в первые сутки после операции составляли 26 и 27 баллов, соответственно, и значимо не отличались как от оценок до операции, так и от оценок для здоровых доноров. Из этого следует, что антиоксидантная терапия снижает выраженность и частоту встречаемости когнитивных нарушений при лапароскопической холецистэктомии.

Результаты биохимических и иммунологических исследований позволяют заключить, что основными патогенетическими факторами развития когнитивных нарушений являются недостаточность системы антиоксидантной защиты, снижение содержания ФНО- α и повышение — интерлейкина-18 на фоне увеличенной концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, что проявляется активацией процессов свободно-радикального окисления, снижением мощности антиоксидантной системы и факторов неспецифической резистентности организма. Полученные результаты хорошо согласуются с данными [36].

Заключение

Выявленная связь стабильнографических параметров с показателями когнитивных функций, биохимическими показателями, характеризующими состояния антиоксидантной системы крови, открывает широкие перспективы для их использования при предоперационной подготовке пациентов, оценке рисков развития когнитивных нарушений и принятии решения о назначении антиоксидантной терапии.

Литература

1. Аннушкин В.А., Лагода О.В., Танашиян М.М. Гетерогенность когнитивных нарушений в клинической практике. 2020; 3: 26–31. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12226.
2. Остроумова О.Л., Куликова М.И., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кочетков А.И., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 11–18. DOI: 10.14412/2074-2211-2020-3-11-18.
3. Очилгов У.У., Тураев Б.Т., Хуливактова Д.Х. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с алкоголизмом. *Вестник науки и образования*. 2020; 17–2 (25): 104–106. ID: 43963.308.
4. Кольцова О.В., Мошкова Г.Ш. Когнитивные нарушения и когнитивный резерв, их взаимосвязи с поведенческими особенностями у пациентов с вирусом иммунодефицита человека во время их госпитализации. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2021; 1: 53–59. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-53-59.
5. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (9): 573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.
6. Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З. Структура когнитивных нарушений у больных с неспсихотическими депрессивными расстройствами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 2: 54–64. DOI: 10.26269/333m-6094.
7. Касымжанова М.К., Распопова Н.И. Влияние психогенных факторов на клинику и течение когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Вестник казахского национального медицинского университета*. 2019; 2: 78–81. ID: 43837208.
8. Хрулев А.Е., Толбузова Д.Д., Плохенко Е.А., Егорова П.А., Сорокоумова С.Н., Суворова О.В., Янкевич Д.С. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31.
9. Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шахпаронова Н.В., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2019; 3: 25–29. DOI: 10/24411/2226-0757-2019-12122.
10. Гусейнова С.Э. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих шизофренией. *Методология современной психологии*. 2019; 2: 31–37. ID: 39214038.
11. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (1): 113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2921-1-13-18.
12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Корчагина С.П., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кириченко А.А. Антикоагулянтная терапия как инструмент профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фар-*

- макотератия в кардиологии. 2019; 15 (5): 713–724. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-713724.
13. Ураков Ш.Т., Эпионов О.Ш., Болтаев Э.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Новый день в медицине*. 2019; 2 (26): 56–60. ID: 44647992.
 14. Левиков Д.И., Марченков Ю.В., Стрижков Н.А., Засимова М.Я., Шайбакова В.Л., Родионов Е.П. Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-4-11.
 15. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19. *Медицинский совет*. 2021; 3: 69–77. DOI: 10.21518/2079-201X-2021-4-69-77.
 16. Богданов А.С., Правада Н.С., Будрицкий А.М., Макович-Мировская М.С. Когнитивные и личностные нарушения у пациентов с туберкулезом легких. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 4: 37–50. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10079.
 17. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (3): 89–93. DOI: 10.17116/jnevro20151153189-93.
 18. Вовк В.А. Сочетание применения эндоскопических и лапароскопических методик при лечении больных острым холангитом. *Медицина неотложных состояний*. 2019; 1 (96): 76–79. DOI: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158749.
 19. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 80–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93.
 20. Оморов Р.А., Осмоналиев Б.К., Конурбаева Ж.Т., Авасов Б.А., Ниязов К.А. Пути оптимизации лапароскопической холецистэктомии. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2017; 2: 85–89. eLIBRARY ID: 29855093.
 21. Пережогин А.В. Эпидуральная анестезия при операциях лапароскопической холецистэктомии: оценка послеоперационной когнитивной дисфункции. *Образовательный вестник «Сознание»* Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2017; 12 (19): 220–221.
 22. Соколова М.М., Родионова Л.Н., Изотова Н.Н., Телова О.Н., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Газообмен и нейрокогнитивные параметры при лапароскопической холецистэктомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (2): 143–148. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-2-143-148.
 23. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М., Овечкин А.М. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63 (2): 165–175. eLIBRARY ID: 35160502.
 24. Байжаркинова А.Б. Хирургические аспекты осложнений при ЛХЭ и ТХЭ. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 12 (1): 89–92. eLIBRARY ID: 22586903.
 25. Овезов А.М. Послеоперационная когнитивная дисфункция и принципы церебропротекции в современной анестезиологии: учебное пособие для врачей. М.: Тактик-Студио; 2015: 5 (1).
 26. Евдокимов Е.А., Лихванцев В.В. Ошибки, опасности, осложнения общей анестезии. В кн.: *Анестезиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 521–559.
 27. Бершадский Ф.Ф., Гребенчиков О.А., Ершов А.В., Лихванцев В.В., Магомедов М.А. Влияние седации дексметомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 11–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-11-20.
 28. Гулов М.К., Сафарзода А.М. Когнитивная дисфункция в отдаленном периоде у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста после холецистэктомии. *Вестник Авиценны*. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-60-65.
 29. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пишенисов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 5–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
 30. Линева Д.В., Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Эффективность и безопасность дексметомидина, галоперидола и диазепама в лечении делирия: сравнительное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (6): 442–448. DOI: 10.18821/0201-75-63-2017-62-6-442-448.
 31. Гольдин Б.Г. Нейроиммунные механизмы когнитивной недостаточности при аффективных расстройствах. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (S): 76–78. DOI: 10.17816/MAJ191SI76-78.
 32. Васильев Ю.В. К вопросу современной диагностики когнитивных расстройств в геронтопсихологии. *Международный вестник медицины и права*. 2019; 2 (1): 3–4. eLIBRARY ID: 38231731.
 33. Слива С.С., Войнов И.Д., Переяслов Г.А., Слива А.С. Стабилографическая экспресс-оценка психофизиологического состояния человека: методические рекомендации. Таганрог. 2011: 29.
 34. Кострова Е.М. Профилактика когнитивных расстройств цитофлавином у пациентов при лапароскопической холецистэктомии в условиях общей анестезии. *Новости хирургии*. 2009; 17 (3): 146–153.
 35. Захаров В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 1 (1): 22–30.
 36. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. М.: ФОЛИАНТ. 2008: 552.

Поступила 15.06.2021
 Принята 27.03.2022

Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств

А. Л. Коваленко^{1*}, О. А. Нагибович², А. Ю. Вишневский³,
Г. А. Белехов⁴, Р. Р. Губайдуллин⁵, Д. В. Попов⁶, А. С. Агафьина⁷

¹ Научно-консультативный центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны РФ,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

³ Городская Покровская больница
Россия, 199106, г. Санкт-Петербург, Большой проспект В. О., д. 85

⁴ Спб Госпиталь для ветеранов войны,
Россия, 193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21, корп. 2

⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁶ Областная клиническая больница № 3,
Россия, 454021, г. Челябинск, проспект Победы, д. 287

⁷ Городская больница № 40 Курортного района,
Россия, 197706, г. Сестрорецк, ул. Борисова д. 9Б

Для цитирования: А. Л. Коваленко, О. А. Нагибович, А. Ю. Вишневский, Г. А. Белехов, Р. Р. Губайдуллин, Д. В. Попов, А. С. Агафьина. Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 12–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-12-21> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка возможности профилактики когнитивных расстройств после длительных хирургических операций у пациентов пожилого возраста с помощью оригинального нейрометаболического сукцинатсодержащего препарата.

Материалы и методы. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании участвовало 200 пациентов 60–80 лет, подвергшихся плановой кардиохирургической, либо ортопедической операции. Пациенты получали либо исследуемый препарат (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) (основная группа, $n=101$), либо плацебо (контрольная группа, $n=99$) по схеме: раствор для внутривенного введения — 7 дней, с последующим приемом таблеток в течение 25 дней. Критерием эффективности было изменение балла по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) к концу терапевтического курса по сравнению с дооперационным уровнем.

Результаты. До операции общий балл по шкале MoCA не различался между группами. К концу терапевтического курса (31 день от дня операции) общий балл по шкале MoCA составил $26,4 \pm 1,96$ в основной группе и $25,0 \pm 2,83$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Разница между группами по среднему изменению общего балла по шкале MoCA к 31 дню составила в популяции всех рандомизированных пациентов 1,56 балла (95% ДИ 1,015; 2,113; $p < 0,0001$) в пользу исследуемого препарата, при этом нижняя граница этого ДИ (1,015) превышала границу признания превосходства, установленную протоколом (0,97 балла), что позволило принять гипотезу о наличии превосходства исследуемого препарата над плацебо в отношении первичного критерия эффективности. Статистически значимых различий между группами по частоте нежелательных явлений не обнаружили.

Заключение. Сукцинатсодержащий исследуемый препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и способствовал уменьшению выраженности когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после обширных хирургических операций, что позволяет рекомендовать препарат в качестве средства для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов группы высокого риска.

Ключевые слова: сукцинатсодержащие препараты; янтарная кислота; профилактика послеоперационных когнитивных расстройств

Идентификаторы: NCT03849664 Unique Protocol ID: CYT-COG-16

Финансирование. Спонсор исследования — ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, г. Санкт-Петербург.

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллективу д. м. н. М. С. Фрейдлиной (ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии»), к. м. н. К. Н. Зражевскому (СПб ГБУЗ Городская больница № 38

Адрес для корреспонденции:

Алексей Леонидович Коваленко
E-mail: alleokov@mail.ru

Correspondence to:

Alexey L. Kovalenko
E-mail: alleokov@mail.ru

им. Н. А. Семашко), к. м. н. Д. А. Смирнову (ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России), д. м. н. И. Г. Бельякову (СПб ГБУЗ «Александровская больница»), к. м. н. Б. М. Голощекину (СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»), к. м. н. В. В. Гусев (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), доценту, д. м. н. М. В. Ильину (ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»), профессору, д. м. н. Н. Н. Масловой (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России) за оказанную поддержку в проведении исследования.

Use of a Neurometabolism-Targeting Drug in Prevention of Postoperative Cognitive Dysfunction

Alexey L. Kovalenko^{1*}, Oleg A. Nagibovich², Alexander Yu. Vishnevsky³,
Georgy A. Belekhov⁴, Renat R. Gubaidullin⁵, Dmitry V. Popov⁶, Alina S. Agafina⁷

¹ S. N. Golikov Scientific Consulting Center for Toxicology, Federal Medico-Biological Agency of Russia
1 Bechtereva Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev Str., 194044 St. Petersburg, Russia

³ Pokrovsky City Hospital
85 Bolshoy Prospekt V. O., 199106 St. Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Hospital for War Veterans,
21 Narodnaya Str., Bld. 2, 193079 St. Petersburg, Russia

⁵ Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration Department
15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital No. 3,
287 Pobedy Ave., 454021 Chelyabinsk, Russia

⁷ City Hospital No. 40, Kurortny District,
9B Borisova Str., 197706 Sestroretsk, Russia

Summary

Aim of the study: to evaluate the feasibility of preventing cognitive dysfunction after long-term surgery in elderly patients using an original neurometabolic succinate-containing drug.

Material and methods. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial enrolled 200 patients aged 60–80 years who underwent elective cardiac or orthopedic surgery. The patients received either the study drug (inosine + nicotinamide + riboflavin + succinate) (treatment group, $n=101$) or a placebo (control group, $n=99$) intravenously for 7 days then orally for 25 days. Efficacy was assessed by the change in the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score at the end of the treatment course compared with the preoperative level.

Results. Before surgery, the total MoCA score values did not differ between the groups. By the end of the treatment course (31 days after surgery), the MoCA total score was 26.4 ± 1.96 in the main group and 25.0 ± 2.83 in the control group ($P < 0.001$). The intergroup difference in the mean change in the MoCA total score on day 31 was 1.56 points (95% CI 1.015; 2.113; $P < 0.0001$) favoring the study drug in all randomized population. The lower limit of CI (1.015) exceeded the limit of superiority set by the protocol (0.97 points), which allowed acceptance of the hypothesis of superiority of the study drug over placebo with respect to the primary efficacy criterion. No significant differences in the frequency of adverse events were found between the groups.

Conclusion. The succinate-containing study drug demonstrated an acceptable safety profile and helped to reduce the severity of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients who underwent a major surgery, which allows recommending the drug for prevention of postoperative cognitive impairment in high-risk patients.

Keywords: succinate-containing drugs; succinic acid; prevention of postoperative cognitive dysfunction

Identifiers. NCT03849664 Unique Protocol ID: CYT-COG-16

Funding. The study was sponsored by OOO NTFF Polysan company, St. Petersburg, Russia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The OOO NTFF POLYSAN company had no influence on the study design, analysis of the material obtained, interpretation of the results, and preparation of the paper.

Acknowledgements. The authors would like to express their gratitude to the team of M. S. Freidlina, MD, PhD, DSci (Ural Institute of Cardiology), K. N. Zrazhevsky, MD, PhD (N. A. Semashko City Hospital No 38, St. Petersburg), D. A. Smirnov, MD, PhD (I. P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia), I. G. Belenkiy, MD, PhD, DSci (Alexandrov Hospital), B. M. Goloshchekin, MD, PhD (City Hospital #15), V. V. Gusev, MD, PhD (Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia), assoc. prof. M. V. Ilyin, MD, PhD (Yaroslavl Regional Clinical Hospital), professor N. N. Maslova (Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia) for their support in the study conduction.

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) проявляется нарушениями высших корковых функций, трудностями концентрации внимания, что влечет за собой проблемы об-

учения, работоспособности, настроения, иногда способности к самообслуживанию. Развитие когнитивных нарушений в послеоперационном периоде может ухудшать исходы основного заболевания, увеличивать сроки пребывания в

ОРИТ и стационарного лечения, снижать качество жизни пациентов и членов их семей, в том числе в отдаленные сроки после операции [1]. ПОКД является фактором риска летального исхода: наличие этого состояния через 3 месяца после хирургического вмешательства коррелирует с повышенным уровнем смертности в последующие 8 лет [2].

Когнитивные расстройства в послеоперационном периоде чаще возникают у пациентов пожилого возраста, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам. Распространенность этих состояний среди пожилых больных достигает 48–65% в практике абдоминальной, торакальной, ортопедической и сосудистой хирургии [3]. Возраст является более значимым фактором риска, чем тип операции, однако наибольшую актуальность проблема ПОКД приобрела в кардиохирургии и ортопедической хирургии; усредненная частота развития этого осложнения после кардиохирургических операций составляет 48–51% в первые 3 недели, 21–26% в течение полугода, 15–24% в течение года, и, по разным данным, от 24 до 42% в сроки более 1 года [4]. Единного фактора, ответственного за развитие ПОКД, не обнаружено; в рандомизированных исследованиях было показано, что использование аппарата искусственного кровообращения во время операции [5] и выбор метода анестезии [6] не оказывают значимого влияния на частоту послеоперационных когнитивных расстройств. Кроме возраста пациента, предрасполагают к этому осложнению низкий уровень образования и исходный когнитивный дефицит (в частности, на фоне сопутствующих заболеваний ЦНС) [7].

Несмотря на клиническую и социальную значимость проблемы, схем медикаментозной профилактики, либо лечения ПОКД с доказанной эффективностью в настоящее время не существует. Перспективным направлением является применение препаратов с нейропротективной и нейротрофической активностью: была разработана так называемая концепция увеличения нейрокогнитивного резерва, который определяется как активная способность головного мозга с большей эффективностью противостоять повреждающим воздействиям, компенсируя ухудшение когнитивных функций, вызванное той или иной патологией [8]. Стратегия увеличения когнитивного резерва с помощью нейрометаболических средств продемонстрировала свою эффективность на небольших группах пациентов высокого риска развития послеоперационных когнитивных расстройств [9].

Одним из препаратов с нейрометаболическим действием, эффект которого тестировался

при кардиохирургических операциях, является Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). Положительное воздействие данного сукцинатсодержащего препарата на когнитивные функции было показано у пациентов при проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. Применение препарата в ранние сроки после кардиохирургического вмешательства позволяет снизить вероятность и выраженность нарушений интеллекта, речи и внимания, способствует более полному восстановлению спонтанной активности, памяти, эмоционального поведения, волевых актов, а также более быстрому возвращению больных к активной жизни [10, 11].

Цель исследования — оценка возможности профилактики когнитивных расстройств после длительных хирургических операций у пациентов пожилого возраста с помощью оригинального нейрометаболического сукцинатсодержащего препарата.

Материал и методы

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование проводили под контролем Совета по Этике при МЗ РФ в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), и действующими в РФ нормативными документами. Исследование по протоколу СУТ-сog-16 (clinicaltrials.gov: NCT03849664) выполняли на базе 13 исследовательских центров РФ в период с 13.02.2018 г. (скрининг первого пациента) до 29.11.2019 г. (дата закрытия последнего центра). Спонсор исследования — ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

В исследование включали мужчин и женщин 60–80 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании, которым планировали проведение кардиохирургической операции, не предполагающей использование аппарата искусственного кровообращения, либо ортопедической операции (эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез при переломах проксимальной трети бедра, и др.), в условиях общей, либо комбинированной анестезии; дееспособных, без грубых когнитивных нарушений (балл на скрининге по Монреальской шкале оценки когнитивной функции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) ≥ 17 [12], по шкале оценки состояния когнитивных функций (Mini mental state examination, MMSE) ≥ 19 [13], не имевших репродуктивного потенциала, либо давших согласие на использование адекватных методов контрацепции.

Критериями невключения были: непереносимость компонентов исследуемого препарата; экстренный характер оперативного вмешательства; повторная операция; уровень анестезиологического

Скрининг: до 7 дней до начала терапии		
Период терапии: 32 дня	За 24 ч до операции	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомизация • В/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно
	День операции	<ul style="list-style-type: none"> • В/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно, в течение 30 мин от начала операции
	Ранний послеоперационный период: 5 суток	<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневное в/в введение ИП/плацебо: 20 мл раствора ИП/плацебо в 200 мл раствора NaCl внутривенно, капельно, 1 раз в сутки
	Поздний послеоперационный период: 25 суток	<ul style="list-style-type: none"> • Ежедневный пероральный прием ИП/плацебо: по 2 таблетки, перорально, запивая 100 мл питьевой воды комнатной температуры, за 30 минут до приема пищи, 2 раза в день, с интервалом 8–10 часов (второй прием препарата не позднее 18:00)
Период последующего наблюдения: до 60±2 дней	31–91 день после операции	Наблюдение за состоянием здоровья пациентов, регистрация НЯ

Рис. 1. Схема применения исследуемого препарата/плацебо.

Примечание. ИП — исследуемый препарат; в/в — внутривенно; НЯ — нежелательные явления.

риска ASA ≥ 5 [14]; выраженные нарушения зрения, слуха, препятствующие выполнению нейропсихологических тестов; операция в условиях общей анестезии в предшествующие 3 месяца; декомпенсированные почечная, печеночная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет; терминальная стадия других хронических инкурабельных заболеваний; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, психических заболеваний, ВИЧ-инфекции, сифилиса, туберкулеза, алкогольной, лекарственной или наркотической зависимости; употребление 5 и более единиц алкоголя в неделю; установленный диагноз психического либо нейродегенеративного заболевания; постоянный прием психотропных средств; курсовой прием ноотропных средств в предшествующие 3 месяца; коммуникативный, сенсорный, моторный или любой другой дефицит, не позволяющий пациенту выполнять условия протокола исследования; наличие в анамнезе любого другого существенного, по мнению исследователя, состояния, препятствующего участию.

Распределение в основную группу (пациенты получали исследуемый препарат Цитофлавин, содержащий действующие вещества: янтарная кислота+никотинамид+инозин+рибофлавин, производитель ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, по схеме на рис. 1) либо контрольную (пациенты получали плацебо по аналогичной схеме) производили методом блоковой рандомизации в соотношении 1:1.

Первичным критерием оценки эффективности было изменение оценки по шкале MoCA [12] к концу терапевтического курса (31 день от дня операции)

по сравнению с дооперационным уровнем. Оценку по шкале MoCA производили перед операцией, в конце терапевтического курса и в конце периода последующего наблюдения; в целях исключения эффекта заучивания применяли бланки с набором различных вариантов заданий.

Вторичные критерии оценки эффективности: изменение оценки состояния когнитивных функций по шкале MMSE [13] к концу терапевтического курса (31 день от дня операции) и к концу периода последующего наблюдения (91 день от дня операции) по сравнению с дооперационным уровнем; изменение оценки шкалы MoCA к концу периода последующего наблюдения по сравнению с дооперационным уровнем; доля пациентов, у которых развился послеоперационный делирий за первые 96 ч после оперативного вмешательства; продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре; изменение общего балла по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D) к концу периода последующего наблюдения относительно исходных значений; доля летальных исходов в послеоперационный период; доля пациентов со снижением результата в двух и более нейропсихологических тестах более чем на 20 % от исходных значений к концу терапевтического курса и к концу периода последующего наблюдения.

В батарею нейропсихологических тестов [15] включили ТМТ-тест (субтест А), методику «10 слов», таблицу Шульте, шкалу памяти Векслера, а также шкалы MoCA и MMSE, в отношении которых учитывали наличие снижения балла более чем на 20 % от

исходного. Психодиагностические процедуры осуществлял психолог, обладавший надлежащей профессиональной квалификацией. Предоперационные риски оценивали по шкалам ASA, шкалам оценки риска делирия в общей хирургии [16] и кардиохирургии [17], индексу хрупкости [18]. В раннем послеоперационном периоде регистрировали объем кровопотери и значение гематокрита, развитие делирия в соответствии с оценкой по шкале CAM-ICU (Confusion Assessment Method Intensive Care Unit, CAM-ICU) [19], выраженность послеоперационной боли по визуально-аналоговой шкале, эпизоды клинически значимых изменений показателей АД и насыщения крови кислородом (SpO_2) < 90%, наличие депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [20]; в позднем послеоперационном периоде — степень зависимости в выполнении повседневных функций по индексу Катц [21].

Анализ безопасности проводили на основании оценки частоты нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ); отклонения от нормы жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела, SpO_2), лабораторных параметров, ЭКГ и регистрировали, как НЯ. Кодирование НЯ и предшествующих/сопутствующих заболеваний производили с помощью Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA, версия 22.1), кодирование предшествующей и сопутствующей терапии — с помощью классификации АТХ.

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SAS 9.4 (SAS Institute Inc, США). Для качественных переменных сравнение между группами проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона или с помощью точного критерия Фишера. Для количественных переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, сравнение между группами проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента или *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок; для количественных переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения — *U*-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) или *T*-критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Проверку на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку динамики переменных проводили с помощью смешанной модели дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA MMRM). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки первичного критерия эффективности вычислили 95% доверительный интервал (95% ДИ) для разницы среднегрупповых значений индивидуальных изменений общего балла по шкале MoCA к концу терапевтического курса по сравнению с дооперационным уровнем. Для доказательства гипотезы превосходства исследуемого препарата по сравнению с плацебо было необходимо, чтобы нижняя граница 95% ДИ для разности среднегрупповых значений индивидуальных изменений была больше

границы признания превосходства 0,97 балла. Для тестирования гипотезы превосходства тестового препарата по сравнению с препаратом сравнения при уровне значимости 0,05 (5%) для обеспечения мощности 0,8 (80%) рассчитали, что минимальное количество рандомизированных пациентов, которые завершат исследование в соответствии с протоколом, должно равняться 98 (по 49 пациентов в группе). С учетом высокой вероятности выбывания пациентов в ходе проведения исследования планировали рандомизировать не менее 200 пациентов.

Для изучения критериев эффективности в отдельных субпопуляциях пациентов, учитывая большое количество субпопуляций, представляющих интерес, и большое количество изучаемых критериев эффективности, выбрали метод построения дерева решений, что позволило оценить потенциальное влияние всех интересующих факторов на эффективность исследуемой терапии, игнорируя пропущенные значения.

Результаты

Скринировали 209 пациентов, рандомизировали 200 пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата/плацебо, и составили популяцию ITT (Intent-To-Treat — все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата); 168 пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, вошли в популяцию по протоколу (Per Protocol, PP) (рис. 2).

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, сопутствующей патологии, данным медицинского анамнеза и частоте применения сопутствующей терапии, классу риска общей анестезии (табл. 1).

Запланированное оперативное вмешательство провели 99 пациентам в основной группе и 96 пациентам в группе плацебо (табл. 2); 2 и 3 пациента соответственно досрочно выбыли из исследования в предоперационный период.

Приверженность лечению (комплаентность) на этапе внутривенного введения раствора ИП/плацебо составила 100% (введение ИП/плацебо осуществлялось медицинским персоналом), в дальнейшем в обеих группах исследования средняя комплаентность была выше 80%.

Результаты анализа оценок по шкале MoCA и ее изменение к концу терапевтического курса (день 31) и периода последующего наблюдения (день 91) по сравнению с дооперационным уровнем представили в табл. 3. Разница между группой ИП и группой плацебо по среднему изменению общего балла по шкале MoCA к дню 31 составила 1,564 балла (95% ДИ 1,015; 2,113). Таким образом, нижняя граница этого ДИ (1,015) превышала границу признания превосходства, установленную протоколом (0,97 балла). На основании вышеизложенных результатов было



Рис. 2. Поточковая диаграмма распределения субъектов в клиническом исследовании СУТ-cog-16.

Примечание. НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Возраст, годы (M±SD; Me [Q25; Q75])	68±5,23 67 [65; 71]	68±5,8 66 [63; 72]	0,949
Женский пол, абс (%)	66 (65,3)	55 (55,6)	0,157
Индекс массы тела (M±SD; Me [Q25; Q75])	29,3±4,42 28,9 [26,4; 32,2]	28,7±4,85 28,0 [25,7; 32,2]	0,362
Любое сопутствующее заболевание, абс. (%)	100 (99,01)	98 (98,99)	>0,999
Нарушения со стороны сердца	90 (89,1)	92 (92,9)	0,460
Нарушения со стороны сосудов	33 (32,7)	24 (24,2)	0,212
Нарушения со стороны нервной системы	27 (26,7)	24 (24,2)	0,747
Любая предшествующая терапия за 30 дней	77 (76,2)	77 (77,8)	0,796
Оценка ASA в предоперационном периоде	Class II 31 (30,7) Class III 63 (62,4) Class IV 7 (6,9)	Class II 26 (26,3) Class III 65 (65,7) Class IV 8 (8,1)	0,772
Оценка риска делирия в общей хирургии, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,9 (±0,83; 74) 1 [0; 2]	1,3 (±1,01; 70) 1 [0; 2]	0,042
Оценка риска делирия в кардиохирургии, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,4 (±0,69; 27) 0 [0; 1]	0,4 (±0,63; 29) 0 [0; 1]	0,681
Индекс хрупкости, средний балл (±SD; n; Me [Q25; Q75])	0,9 (±0,83; 101) 1 [0; 1]	1,1 (±0,81; 99) 1 [0; 2]	0,265

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — количество субъектов в группе; абс. — абсолютное значение. Здесь и в табл. 3: M±SD — среднее арифметическое ± стандартное отклонение; Me [Q25; Q75] — медиана [граница нижнего квартиля; граница верхнего квартиля].

Таблица 2. Распределение пациентов по варианту оперативного вмешательства.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Запланированная операция проведена, абс (%)	99 (98,0)	96 (97,0)	0,982
Кардиохирургическая операция	26 (25,7)	28 (28,3)	0,686
Ортопедическая операция	73 (72,3)	68 (68,7)	0,578
Эндопротезирование	66 (65,3)	59 (59,6)	0,678
Остеосинтез	6 (5,9)	9 (9,1)	0,489
Другое	1 (1,0)	0 (0,0)	0,972

установили превосходство ИП Цитофлавин® над плацебо в отношении первичного критерия эффективности в исследуемых популяциях. К концу терапевтического курса (день 31) группы значимо различались также по абсолютному

значению общего балла по шкале MoCA в пользу исследуемого препарата.

При анализе динамики общего балла по шкале MoCA (ANOVA MMRM) к концу терапевтического курса (день 31) и к концу периода

Таблица 3. Среднегрупповые значения оценок по шкале MoCA и их изменений к концу терапевтического курса и периода последующего наблюдения.

Балл по шкале MoCA	Значения показателей в группах				p
	Основная, n=101		Плацебо, n=99		
	M±SD	Me [Q25; Q75]	M±SD	Me [Q25; Q75]	
Исходный общий	24,9±2,76	25 [23; 27]	24,9±2,63	25 [23; 27]	0,941
на 31-й день	26,4±1,96	27 [25; 28]	25,0±2,83	25 [24; 27]	<0,001
на 91-й день	26,6±1,81	27 [25; 28]	26,3±1,69	26 [25; 27]	0,299
Изменение общего балла по сравнению с дооперационным уровнем					
на 31-й день	1,7±2,4	2 [0; 3]	-0,1±2,5	1 [-1; 2]	<0,001
на 91-й день	1,9±2,60	2 [0; 4]	1,2±2,02	1 [0; 2]	0,121
Разница изменения оценки по шкале MoCA между пациентами основной группы и группы плацебо:					
в популяции ИТТ	1,564 балла		(95% ДИ 1,015; 2,113)		
в популяции РР	1,556 балла		(95% ДИ 1,005; 2,106)		

Примечание. ИТТ — intent-to-treat (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата); РР — Per protocol population (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола).

последующего наблюдения (день 91) по сравнению с дооперационным уровнем с введением кофакторов возрастной группы (моложе 70 лет/70 лет и старше) и типа операции (кардиохирургическая/ортопедическая) установили, что данные кофакторы не оказывали значимого влияния в отношении достижения первичного критерия эффективности.

На 91-й день от начала операции динамика балла по шкале MMSE относительно дооперационного уровня статистически значимо различалась между группами в пользу исследуемого препарата и составила 1,2±2,06 (1; [0; 2]) в основной группе и 0,7±2,26 (1; [0; 2]) в группе плацебо (p=0,0027, ANOVA MMRM), также наблюдали небольшое различие в группах по среднегрупповому баллу шкалы MMSE в пользу исследуемого препарата — 28,8±1,34 (29; [28; 30]) в основной группе и 28,0±1,92 (28; [27; 30]) в группе плацебо (p=0,003, ANOVA). К концу терапевтического курса (31 день от дня операции) доля пациентов со снижением результата в двух и более нейропсихологических тестах более чем на 20% от исходных значений была ниже в группе Цитофлавина — 6,9% (7/101) пациентов против 16,2% (16/99) пациентов в группе плацебо (p=0,041). К концу периода последующего наблюдения (день 91) данный показатель составил 4,0% (4/101) и 9,1% (9/99) в группах препарата Цитофлавин и плацебо, соответственно, различия между группами не достигали статистической значимости (p=0,141). Отношение шансов для «отсутствия ухудшения по двум и более нейропсихологическим тестам» на Визите 9 составило 2,5886 (95% ДИ для ОШ 1,0153; 6,6001), на Визите 10 — ОШ составило 2,4250 (95% ДИ для ОШ 0,7215; 8,1503). В отношении других вторичных критериев эффективности статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявили. Послеоперационный делирий отсутствовал у всех пациентов в обеих группах в каждой точке оценки.

В ходе анализа влияния различных потенциальных факторов на достижение пер-

вичных и вторичных критериев эффективности с применением метода построения дерева решений не выявили значимых влияний в отношении эффектов от применения исследуемого препарата/плацебо со стороны количества интраоперационных эпизодов клинически значимой артериальной гипотензии и снижения насыщения крови кислородом (SpO₂<90%), объема интраоперационной кровопотери, длительности анестезиологического пособия, количества эпизодов клинически значимого изменения АД (потребовавшего назначения корригирующей терапии) во время мониторинга в ОРИТ, значения послеоперационного гематокрита, а также показателей шкальных оценок предоперационного риска делирия, выраженности послеоперационной боли, тревоги, депрессии и степени зависимости в выполнении повседневных функций. В то же время наиболее высокой значимостью в отношении выраженности динамики по шкале MoCA обладала исходная оценка по шкале MoCA до начала терапевтического введения препарата: у пациентов с более выраженными (<23 баллов) когнитивными нарушениями на старте исследования (n=34, 19,4%) наблюдали более выраженную динамику оценки по шкале MoCA к концу терапевтического периода (31-й день) — 3,21 балла против 0,255 балла у пациентов с исходными значениями MoCA≥23 баллов (n=141, 80,6%). Все остальные факторы обладали существенно более низкой значимостью (рис. 3) и не оказывали существенного влияния на достижение первичного критерия эффективности, однако в подгруппе пациентов с более исходно выраженными когнитивными нарушениями наблюдали тенденцию к более выраженной динамике по шкале MoCA к концу терапевтического периода при назначении ИП по сравнению с плацебо.

Анализ безопасности проводили в ИТТ-популяции. Всего в ходе проведения данного исследования после введения первой дозы

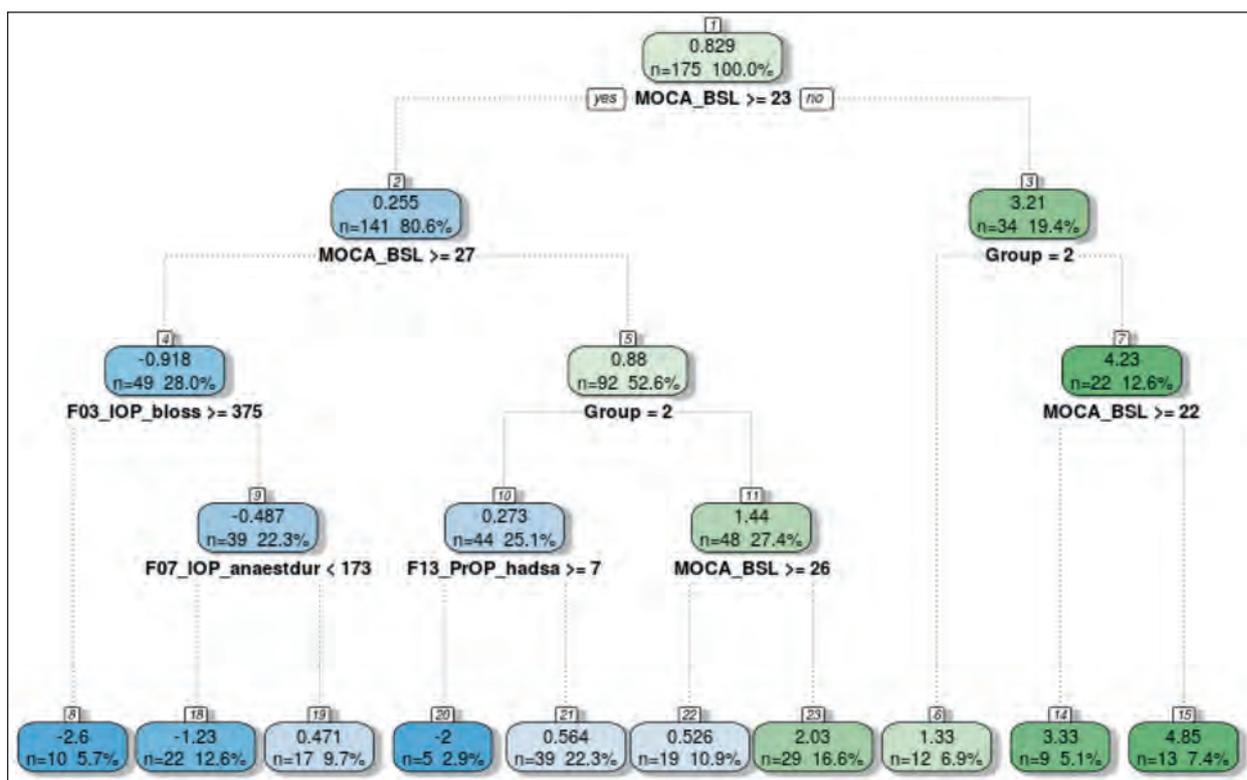


Рис. 3. Дерево решений для первичного критерия эффективности «Динамика оценки по шкале МоСА к концу терапевтического периода».

Примечание. MOCA_BSL — исходная оценка по шкале МоСА; Group — группа терапии; F03_IOP_bloss — объем интраоперационной кровопотери; F07_IOP_anaestdur — длительность общей анестезии; F13_PrOP_hadsa — предоперационная оценка по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Таблица 4. Сводная таблица по количеству нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Основная, n=101	Плацебо, n=99	
Любое НЯ (включая СНЯ), n (%), число НЯ	63 (62,40), 151	67 (67,68), 156	0,433
НЯ, не имевшие критериев серьезности n (%), число НЯ	59 (58,42), 144	57 (57,58), 141	>0,999
СНЯ, n (%), число НЯ	4 (3,96), 7	10 (10,10), 15	0,103

Примечание. n — количество субъектов в группе; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

исследуемого препарата/плацебо регистрировали 307 НЯ (табл. 3).

Все 22 СНЯ не имели связи с введением исследуемого препарата/плацебо или же имели лишь условную или сомнительную связь. В итоге 5 СНЯ наступил летальный исход — 2 случая в основной группе и 3 случая в группе плацебо. В общей сложности регистрировали 8 НЯ, имевших по крайней мере возможную связь с введенным препаратом. Среди них имел место 1 случай гиперчувствительности, определенно связанный с введением. Также регистрировали 1 случай лейкоцитоза, вероятно связанный, и 1 случай недержания мочи, возможно связанный с введением исследуемого препарата. В группе плацебо отметили 5 НЯ, имевших возможную связь с введением плацебо — по 1 случаю лейкоцитоза, астении, головокружения, боли в животе и диареи. Все межгрупповые раз-

личия по частоте НЯ, имевших, по крайней мере, возможную связь с введением исследуемого препарата или плацебо, были статистически незначимыми. Регистрировали единичные случаи клинически значимых отклонений от нормы со стороны ряда лабораторных показателей, частоты сердечных сокращений и общей оценки ЭКГ, при этом статистически значимых межгрупповых различий по частоте клинически значимых отклонений также не выявили.

Обсуждение

Таким образом, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, где провели оценку влияния ежедневного применения сукцинат-содержащего нейрометаболического средства на когнитивную функцию, впервые показана эффективность лекарственного препарата для

профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических операций у пациентов пожилого возраста, превышавшая эффективность плацебо. Теоретически, фармакологическая периоперационная нейропротекция должна уменьшать вероятность появления неврологического, в том числе когнитивного, дефицита в послеоперационном периоде. На практике ранее это не было продемонстрировано: в 25 рандомизированных многоцентровых исследованиях использование лидокаина, кетамин и магния сульфата дало противоречивые результаты (либо сомнительный эффект, либо его отсутствие), для других протестированных препаратов (тиопентал, пропофол, нимодипин, глутамат/аспартат, ксенон, аторвастатин, эритропоэтин, пираретам, ривастигмин, эстрадиол) различий в отношении ПОКД между пациентами, принимавшими препарат, и контрольной группой выявлено не было [22]. С учетом неоднозначности критериев диагностики ПОКД [23], для оценки эффективности были выбраны не отдельные нейропсихологические тесты, а интегральная шкала MoCA, с помощью которой можно оценить различные когнитивные сферы (внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация), т. е. изменение общего балла по этой шкале возникает при любой форме когнитивной дисфункции. Шкала MoCA обладает высокой чувствительностью и специфичностью (100 и 87% соответственно) в отношении когнитивной дисфункции средней степени тяжести [13], а также имеет преимущество перед другими тестами в выявлении легких когнитивных нарушений [24]. Полученные в исследовании результаты согласуются с данными предыдущих небольших исследований, в которых было показано позитивное влияние препарата Цитофлавин на когнитивную функцию у пациентов при проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце [10, 11].

Для подтверждения ПОКД необходимо повторное нейропсихологическое тестирование до и после оперативного вмешательства, при котором должно быть выявлено снижение когнитивных функций в двух и более функциональных доменах на протяжении не менее двух недель [15]. Что считать клинически значимой степенью этого снижения, однако, является предметом дискуссии, в связи с чем имеет место выраженный разброс частоты регистрации этого состояния, по данным разных исследователей [23]. В проведенном исследовании был использован параметр «Доля пациентов со снижением результата в двух и более нейро-

психологических тестах более чем на 20% к концу терапевтического курса» по результатам выполнения батареи нейропсихологических тестов, включающей 10 субшкал для оценки различных когнитивных доменов, что соответствует консенсусным рекомендациям [15]. Частота ПОКД, согласно этому определению, на 31-й день после операции в популяции исследования составила 11,5% (6,9% пациентов в группе препарата Цитофлавин и 16,2% пациентов в группе плацебо). Данная частота в целом несколько ниже, чем в более ранних исследованиях [25], что может быть связано с небольшой долей в популяции исследования пациентов, перенесших кардиохирургические операции, невключением пациентов, оперируемых с использованием аппарата искусственного кровообращения, совершенствованием методов общей анестезии и периоперационного ведения. Тем не менее, важно отметить, что по данному показателю также наблюдали статистически значимое межгрупповое различие в пользу исследуемого препарата.

Ранее было описано большое количество факторов риска послеоперационных когнитивных нарушений [26], где кроме пожилого возраста, наличия исходного когнитивного дефицита, низкого уровня образования фигурирует негативное влияние периоперационных неблагоприятных воздействий (гиповолемия и церебральная гипоперфузия, аритмии, воспалительные реакции, интраоперационная кровопотеря и объемная гемотрансфузия, снижение гематокрита после окончания операции <30% и т. п.) [26, 27]. Все эти факторы были учтены в проведенном исследовании и изучены в ходе многофакторного анализа результатов, который подтвердил взаимосвязь исходного когнитивного статуса и развития клинически манифестной ПОКД; остальные факторы не оказали значимого влияния на результат, вероятно, по причине редкого развития и слабой выраженности неблагоприятных интраоперационных воздействий в современной плановой хирургии.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о приемлемых показателях безопасности препарата Цитофлавин: статистически значимых межгрупповых различий по частоте как НЯ, не имевших критериев серьезности, так и СНЯ различной степени тяжести не выявили, структура исходов НЯ, как серьезных, так и не имевших критериев серьезности, была сопоставима в группах исследования. Ограничением проведенного исследования является невключение кардиохирургических пациентов, оперированных с использованием экстракорпорального кровообращения, в связи с тем, что соблюдение единого протокола интраопера-

Заключение

ционного экстракорпорального кровообращения различными центрами на практике не представлялось возможным. Данное ограничение хотя и исключило из участия больных с наиболее высоким риском развития послеоперационных когнитивных расстройств, однако позволило избежать существенного разброса исходного уровня риска в группах, а также значимого влияния «эффекта центра» на конечный результат. Кроме того, из исследования исключали пациентов с развившимся в послеоперационном периоде ОНМК, поскольку патогенез когнитивной дисфункции в этом случае носит принципиально отличный характер, связанный с морфологическим повреждением конкретных функциональных зон головного мозга.

Сукцинатсодержащий исследуемый препарат Цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и способствовал уменьшению выраженности когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста после обширных хирургических операций, что позволяет рекомендовать препарат в качестве средства для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов группы высокого риска.

Литература

- Mashour G.A., Woodrum D.T., Avidan M.S. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (2): 194–203. DOI: 10.1093/bja/aeu296.
- Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S., IS-POCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548–555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- Field R.R., Wall M.H. Delirium: past, present, and future. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 17 (3): 170–179. DOI: 10.1177/1089253213476957.
- Rudolph J.L., Schreiber K.A., Culley D.J., McGlinchey R.E., Crosby G., Levitsky S., Marcantonio E.R. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (6): 663–677. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
- Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75 (5): 329–332.
- Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term postoperative cognitive dysfunction in adults: a meta-analysis. *Indian J Anaesth.* 2011; 55 (4): 358–363. DOI: 10.4103/0019-5049.84850.
- Feinkohl I., Winterer G., D. Spies C., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (7): 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110.
- Jones R.N., Fong T.G., Metzger E., Tulebaev S., Yang F.M., Alsop D.C. Aging, brain disease, and reserve: implications for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2010; 18 (2): 117–127. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181b972e8.
- Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Лечащий врач.* 2013; (3).
- Кардаш О.Ф., Шестакова Л.Г., Крачак Д.И., Черноокий О.Г., Зацецкий А.Е., Островский Ю.П. Влияние цитофлавина на восстановление когнитивных функций после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (7): 76–79.
- Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 4–8.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12 (3): 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists; 2020.
- Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59 (5): 1289–1295. DOI: 10.1016/0003-4975 (95)00106-u.
- Sutton R., Bann S., Brooks M., Sarin S. The Surgical Risk Scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit. *British Journal of Surgery.* 2002; 89 (6): 763–768. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02080.x.
- Rudolph J.L., Jones R.N., Levkoff S.E., Rockett C., Inouye S.K., Sellke F.W., Khuri S.F., Lipsitz L.A., Ramlawi B., Levitsky S., Marcantonio E.R. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 2009; 119 (2): 229–236. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795260.
- Rockwood K., Andrew M., Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62 (7): 738–743. DOI: 10.1093/gerona/62.7.738.
- EQ-5D-3L – EQ-5D [Интернет]. Доступно на: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>.
- Djukanovic L., Carlsson J., Årestedt K. Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65–80 years old? A psychometric evaluation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15 (1): 193. DOI: 10.1186/s12955-017-0759-9.
- Shelkey M., Wallace M. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living. *Home Healthcare Nurse.* 2001; 19 (5): 323–324.
- Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013; 110: 113–120. DOI: 10.1093/bja/aet059.
- Borchers F., Spies C.D., Feinkohl I., Brockhaus W.-R., Kraft A., Kozma P., Fislage M., Kühn S., Ionescu C., Speidel S., Hadzidiakos D., Veldhuijzen D.S., Yürek F., Evered L.A., Ottens T.H. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2021; 126 (6): 1119–1127. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.035.
- Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л. Гендерные особенности когнитивных функций, оцененных шкалами MMSE и MoCA, у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26 (2): 11–17.
- Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauwen P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E., Gravenstein J.S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. IS-POCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond Engl.* 1998; 351 (9106): 857–861.
- Berger M., Nadler J.W., Browndyke J., Terrando N., Ponnusamy V., Cohen H.J., Whitson H.E., Mathew J.P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin.* 2015; 33 (3): 517–550. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.008.
- Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015; 2015: 370612. DOI: 10.1155/2015/370612.

Поступила 07.09.2021

Принята 21.10.2021

www.reanimatology.com, принято в печать 10.02.2022

Метаболомное профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания

А. А. Орлова¹, Е. А. Кондратьева^{2,3*}, Я. А. Дубровский⁴, Н. В. Дрягина²,
Е. В. Вербицкая⁵, С. А. Кондратьев², А. А. Костарева⁴, А. Н. Кондратьев²

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Для цитирования: А. А. Орлова, Е. А. Кондратьева, Я. А. Дубровский, Н. В. Дрягина, Е. В. Вербицкая, С. А. Кондратьев, А. А. Костарева, А. Н. Кондратьев. Метаболомное профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 22–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-22-36> [На русск. и англ.]

Резюме

Основными вариантами хронического нарушения сознания (ХНС), развивающегося при неблагоприятном исходе комы, являются вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и состояние минимального сознания (СМС).

Цель исследования — изучение основных различий метаболомных нарушений у пациентов в ВС/САБ и СМС, а также выявление изменений метаболома в зависимости от фазы сна или бодрствования.

Материалы и методы. Методами обращенно-фазовой и гидрофильной хроматографии провели целевой метаболомный анализ плазмы крови 10 пациентов в ВС/САБ (группа 1), 6 пациентов в СМС (группа 2). Этиология поражения головного мозга: группа 1 (ЧМТ — 2, гипоксия — 8), группа 2 (ЧМТ — 5, гипоксия — 1). У всех пациентов катетеризировали внутреннюю яремную вену, забор крови проводили в состоянии бодрствования в дневное время в течение 2 суток. Аликвоты пулированных образцов плазмы очищали от белковых компонентов, анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в двух режимах — обращенно-фазовом и гидрофильном. Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме сканирования по полному ионному току: регистрация положительно-заряженных ионов в диапазоне m/z от 50 до 1300 а. е. м. Выравнивание и нормализацию данных производили с использованием программного обеспечения MS-DIAL ver. 4.70, различия выявляли методами дисперсионного, дискриминантного и кластерного анализа. Статистическую обработку и визуализацию данных проводили с использованием программного обеспечения MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>).

Результаты. Выявили четыре основных метаболита (при $VIP > 0,5$), содержание которых в наибольшей степени модулировалось в зависимости от рассматриваемой группы: 4 (m/z 124,0867, $Rt=17,67$, $p<0,01$), 33 (m/z 782,5722, $Rt=17,69$, $p<0,01$), 6 (m/z 125,0904, $Rt=18,43$, $p<0,01$) и 1 (m/z 463,2304, $Rt=15,78$, $p<0,01$), при отсутствии значимых различий между дневными и ночными заборами образцов крови. Показали наличие значимых количественных различий трех метаболитов в группах: 14 (m/z 162,1126, $Rt=10,28$, $p<0,01$), 35 (m/z 780,5483, $Rt=7,65$, $p<0,01$) и 41 (m/z 806,5649, $Rt=7,58$, $p<0,01$), и четырех метаболитов при сравнении дневных и ночных заборов: 14 (m/z 162,1126, $Rt=10,28$, $p=0,0201$), 35 (m/z 780,5483, $Rt=7,65$, $p<0,01$), 41 (m/z 806,5649, $Rt=7,58$, $p<0,01$) и 48 (m/z 848,5354, $Rt=7,65$, $p<0,01$).

Заключение. Целевой метаболомный анализ подтвердил гипотезу о вероятных значимых количественных и качественных различиях состава метаболитов в зависимости от формы ХНС и циркадианного ритма. В ходе исследования установили набор метаболитов – потенциальных биомаркеров для дифференциальной диагностики ВС/САБ и СМС — 4, 33, 6, 1 (в эксперименте на обращенно-фазовой колонке) и 14, 35, 41, 48 (в эксперименте на гидрофильной колонке), исходя из их значительного вклада в проявление межгрупповых и внутригрупповых различий. Целью дальнейших исследований будет проведение идентификации и характеристики обозначенных метаболитов.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания; вегетативное состояние; синдром ареактивного бодрствования; состояние минимального сознания; метаболомика; метаболомный профиль; гематоэнцефалический барьер; циркадианный ритм; лимфатическая система; прогнозирование восстановления сознания; мультидисциплинарный подход

Адрес для корреспонденции:

Екатерина Анатольевна Кондратьева
E-mail: eak2003@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Kondratieva
E-mail: eak2003@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolomic Profiling of the Blood of Patients with Chronic Consciousness Disorders

Anastasia A. Orlova¹, Ekaterina A. Kondrat'eva^{2,3*}, Yaroslav A. Dubrovskii⁴,
Natalia V. Dryagina², Elena V. Verbitskaya⁵, Sergey A. Kondratev²,
Anna A. Kostareva⁴, Anatoly N. Kondratev²

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Russia,
14 Professor Popova Str., 197376 St. Petersburg, Russia

² A. L. Polenov Russian Research Institute for Neurosurgery, V.A. Almazov National Research Center,
12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

⁴ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., 197341 St. Petersburg, Russia

⁵ Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,
6–8 Lev Tolstoy Str., 197022 St. Petersburg, Russia

Summary

The main variants of chronic consciousness disorder (CCD) developing in adverse coma outcome are vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and minimal consciousness state (MCS).

The aim of the study was to investigate the main differences in metabolomic abnormalities in patients with VS/UWS and MCS, as well as to identify changes in metabolomics depending on sleep or wakefulness phase.

Materials and Methods. Untargeted metabolome analysis of blood plasma of 10 patients in VS/UWS (group 1) and 6 patients in MCS (group 2) was performed using reversed-phase and hydrophilic chromatography methods. The underlying conditions of brain injury were TBI (2 in group 1 and 5 in group 2) and hypoxia (8 in group 1 and 1 in group 2). The internal jugular vein was catheterized in all patients, and blood was collected while awake during the daytime for 2 days. Aliquots of pooled plasma samples were purified from protein components and analyzed by high-performance liquid chromatography in two modes: reversed-phase and hydrophilic ones. Mass-spectrometric detection was performed in full ion current scanning mode: registration of positively charged ions in the m/z range from 50 to 1300 a.u. Data were adjusted and normalized using MS-DIAL software ver. 4.70 software; differences were identified using analysis of variance, discriminant and cluster analysis. The data were analyzed and visualized using MetaboAnalyst 5.0 software (<https://www.metaboanalyst.ca>).

Results. Four major metabolites (at $VIP > 0.5$), which content was most modulated depending on the study group, were identified including 4 (m/z 124.0867, $Rt=17.67$, $p<0.01$), 33 (m/z 782.5722, $Rt=17.69$, $p<0.01$), 6 (m/z 125.0904, $Rt=18.43$, $p<0.01$) and 1 (m/z 463.2304, $Rt=15.78$, $p<0.01$), with no significant differences between daytime and nighttime blood samples. Significant quantitative differences were shown for three metabolites in the groups, 14 (m/z 162.1126, $Rt=10.28$, $p<0.01$), 35 (m/z 780.5483, $Rt=7.65$, $p<0.01$), and 41 (m/z 806.5649, $Rt=7.58$, $p<0.01$), and four metabolites when comparing the daytime and nighttime samples: 14 (m/z 162.1126, $Rt=10.28$, $p=0.0201$), 35 (m/z 780.5483, $Rt=7.65$, $p<0.01$), 41 (m/z 806.5649, $Rt=7.58$, $p<0.01$), and 48 (m/z 848.5354, $Rt=7.65$, $p<0.01$).

Conclusion. Untargeted metabolomic analysis confirmed the hypothesis of likely significant quantitative and qualitative differences in metabolite composition depending on the type of CCD and circadian rhythm. The study established a set of metabolites that are potential biomarkers for differential diagnosis of VS/UWS and MCS including 4, 33, 6, 1 (in the experiment on the reversed-phase column) and 14, 35, 41, 48 (in the experiment on the hydrophilic column), based on their significant contribution to intergroup and intragroup differences. Further studies will be aimed to characterize the identified metabolites.

Keywords: chronic consciousness disorder; vegetative state; unresponsive wakefulness syndrome; minimal consciousness state; metabolomics; metabolomic profile; blood-brain barrier; circadian rhythm; glymphatic system; prediction of consciousness recovery; multidisciplinary approach

Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research under Scientific Project No. 19-29-01066.

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

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

К хроническим нарушениям сознания (ХНС) относят варианты неблагоприятного выхода из комы, при которых у пациента полностью отсутствуют или грубо нарушены признаки осознанной

деятельности [1]. Основными формами ХНС являются «вегетативное состояние» — или «синдром ареактивного бодрствования» (ВС/САБ), когда на фоне сохранного цикла сон-бодрствование нет признаков осознания себя и окружающего,

а также «состояние минимального сознания минус» (СМС «минус») — сохранена возможность минимального контакта в виде фиксации и слежения взором и «состояние минимального сознания плюс» (СМС «плюс») — пациент способен выполнить простое задание и ответить на вопрос «да-нет» вербально или кивком головы [2–4].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании механизмов нарушения сознания после тяжелого повреждения головного мозга, а мультидисциплинарный подход к данной проблеме назван способом устранения пробелов для продвижения к интегрированной трансляционной науке [5]. Наиболее изученными и устойчивыми функциональными состояниями мозга являются сон и бодрствование — циркадианные ритмы. Изучение структуры сна у пациентов с ХНС приобретает особую актуальность ввиду открытия глимфатической системы мозга, позволяющей в фазу медленного сна выводить из глии амилоидные белки и тау-олигомеры [6]. Нарушение функционирования данной системы является одним из механизмов развития нейродегенеративных процессов и нейровоспаления [7–9]. На наш взгляд, изучение процессов сна и бодрствования у пациентов с ХНС представляет значительный интерес с позиции исследования функционального состояния мозга, а также поддерживающих эти фазы вариантов регуляции гомеостаза. В этом отношении метаболомику можно рассматривать как один из подходов к раскрытию потенциальных низкомолекулярных биомаркеров функционального состояния мозга у пациентов с ХНС. Общий метаболомный профиль может служить прямым индикатором метаболических изменений в биологической системе [10]. Известно, что гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в нормальных условиях непроницаем для многих метаболитов. Различные патологические состояния — нейродегенерация, нейровоспаление, черепно-мозговая травма (ЧМТ), гипоксия приводят к нарушению ГЭБ, работающего в обоих направлениях, следовательно, метаболомный профиль плазмы может отражать нарушения метаболизма в головном мозге [11, 12]. В настоящее время активно изучают изменения метаболомного профиля крови при инсульте [13], ЧМТ [14], сахарном диабете [15], онкологических процессах [16–18].

Анализ результатов метаболомных исследований, полученных при изучении фаз сна и бодрствования у пациентов с ХНС позволит выявить дополнительные прогностические маркеры возможности восстановления сознания и, возможно, в дальнейшем разработать патогенетические подходы к лечению данной категории пациентов. Таким образом, целью данного исследования было изучение основных разли-

чий метаболомных нарушений у пациентов в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования и состоянии минимального сознания и выявление изменений метаболома в зависимости от фазы сна или бодрствования.

Материал и методы

Исследование поддержано этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова (протокол № 23082019), проведено в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация). Пациентов госпитализировали в отделение анестезиологии и реанимации на период не менее 21 суток (в 2019–2020 гг.). В исследование включили 16 пациентов с ХНС. Для выявления признаков сознания проводили пятикратную оценку по шкале восстановления после комы — Coma Recovery Scale-Revised (шкала CRS-R) в течение первых 10 дней госпитализации. В зависимости от суммарного балла по шкале CRS-R пациентов разделили на две группы. В группу 1 отнесли больных с суммарным баллом от 0 до 5 по шкале CRS-R (уровень сознания соответствовал критериям BC/CAB), в группу 2 — с суммарным баллом по шкале CRS-R от 9 до 15) — уровень сознания соответствовал критериям СМС «минус» и «плюс». Характеристику пациентов по возрасту, продолжительности нарушения сознания и суммарному баллу по шкале CRS-R представили в табл. 1.

Этиология поражения головного мозга: группа 1 (ЧМТ — 2, гипоксия — 8), группа 2 (ЧМТ — 5, гипоксия — 1). В исследование не включали пациентов с острыми инфекционными процессами, дисфункцией печени и почек. Фармакологические препараты, которые получали пациенты на момент забора сыворотки крови, представили в табл. 2.

Этапы исследования представили на рис. 1.

Всем пациентам за сутки до обследования установили катетер в правую яремную вену, с направлением кончика катетера вверх (против кровотока) — для получения крови, «оттекающей» от головного мозга. Забор крови проводили в состоянии бодрствования в дневное время (в 1200), а также ночью (в 300) в течение 2 суток (выполняли 2 дневных и 2 ночных забора в течение 2 суток). Кровь забирали в вакутейнеры с ЭДТА в качестве антикоагулянта, помещали на лед и немедленно доставляли в лабораторию, где центрифугировали в течение 15 минут при 2700 об/мин, аликвотировали в эппендорфах и замораживали при –25°C. Гемолизированные образцы выбраковывали и не включали в дальнейшее исследование.

Пробоподготовка. Пулирование и очистка плазмы крови от белковых молекул. Для анализа использовали пулированные образцы плазмы крови — пулы образовывали в точках день–ночь для каждой группы, т.е. сформировали 2 пулированных образца в 1 группе (дневной образец содержал плазму 10 пациентов первого и второго дневного заборов; ночной образец содержал плазму 10 пациентов первого и второго ноч-

Таблица 1. Характеристика пациентов с хроническим нарушением сознания.

Основные показатели	Возраст,	Продолжительность	CRS-балл
	лет	нарушения сознания, мес	
	Группа 1 (n=10)		
Среднее	38	5.4	4
Среднеквадратичное отклонение	12	7.8	1
Медиана	40	2.0	4
Минимум	21	1.0	1
Максимум	54	26.0	5
Процентиль 25	26	1.0	3
Процентиль 75	45	6.0	5
	Группа 2 (n=6)		
Среднее	37	9.7	12
Среднеквадратичное отклонение	15	11.3	2
Медиана	31	4.0	11
Минимум	21	1.0	9
Максимум	61	26.0	15
Процентиль 25	29	1.0	10
Процентиль 75	51	22.0	13

Таблица 2. Перечень общих и отличных для каждой группы пациентов фармакологических препаратов.

Группа 1 (ВС/САБ)	Группа 2 (СМС)
	Ипидакрин
	Амлодипин
	Бисопролол
	Вальпроевая кислота
	Дифенин
	Этилметилгидроксипиридина сукцинат
	Амантадина сульфат
	Надропарин кальция
	Толперизона гидрохлорид
	Холина альфосцерат
	Цитихолин
	Омепразол
Спиринолактон	Лактулоза
Леветирацетам	Клонидин
Мемантин	Пророксан
Панкреатин	Пептидов мозга комплекс
Карбамазепин	
Флуконазол	
Янтарная кислота, инозин, никотинамид	
Апиксабан	
Левотироксин	

ного заборов) и 2 пулированных образца во 2 группе (дневной образец содержал плазму 6 пациентов первого и второго дневного заборов; ночной образец содержал плазму 6 пациентов первого и второго ночного заборов). После этого из каждого пулированного образца отбирали аликвоту 100 мкл и переносили в новый эппендорф. Затем к каждому образцу добавляли 400 мкл охлажденного ацетонитрила и перемешивали. Для удаления белковых компонентов образцы центрифугировали 10 минут (12000 об/мин, 4°C), 400 мкл супернатанта переносили в хроматографическую виалу для последующего анализа.

Хромато-масс-спектрометрический анализ.

Условия хроматографического разделения. Хроматографическое разделение компонентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили в двух режимах:

1. Обраточно-фазовая хроматография.

Колонка — Intensity Solo 2 C18 (Bruker) длина 100 мм, диаметр колонки 2,10 мм, диаметр частиц сорбента 1,8 мкм.

Подвижная фаза:

- компонент А — 0,1% раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде;
- компонент В — ацетонитрил категории ВЭЖХ;

Режим хроматографического элюирования — градиентный

2. Гидрофильная хроматография (HILIC)

Хроматографическая колонка — Ascentis Express HILIC (Merck) длина 100 мм, диаметр колонки 2,10 мм, диаметр частиц сорбента 2,7 мкм.

Подвижная фаза:

- компонент А — 10 мМ NH₄COOH с добавлением муравьиной кислоты (0,1 %) в деионизированной воде;
- компонент В — ацетонитрил категории для ВЭЖХ;

Режим хроматографического элюирования — градиентный.

Условия работы масс-спектрометрического детектора. Масс-спектрометрический детектор — Bruker

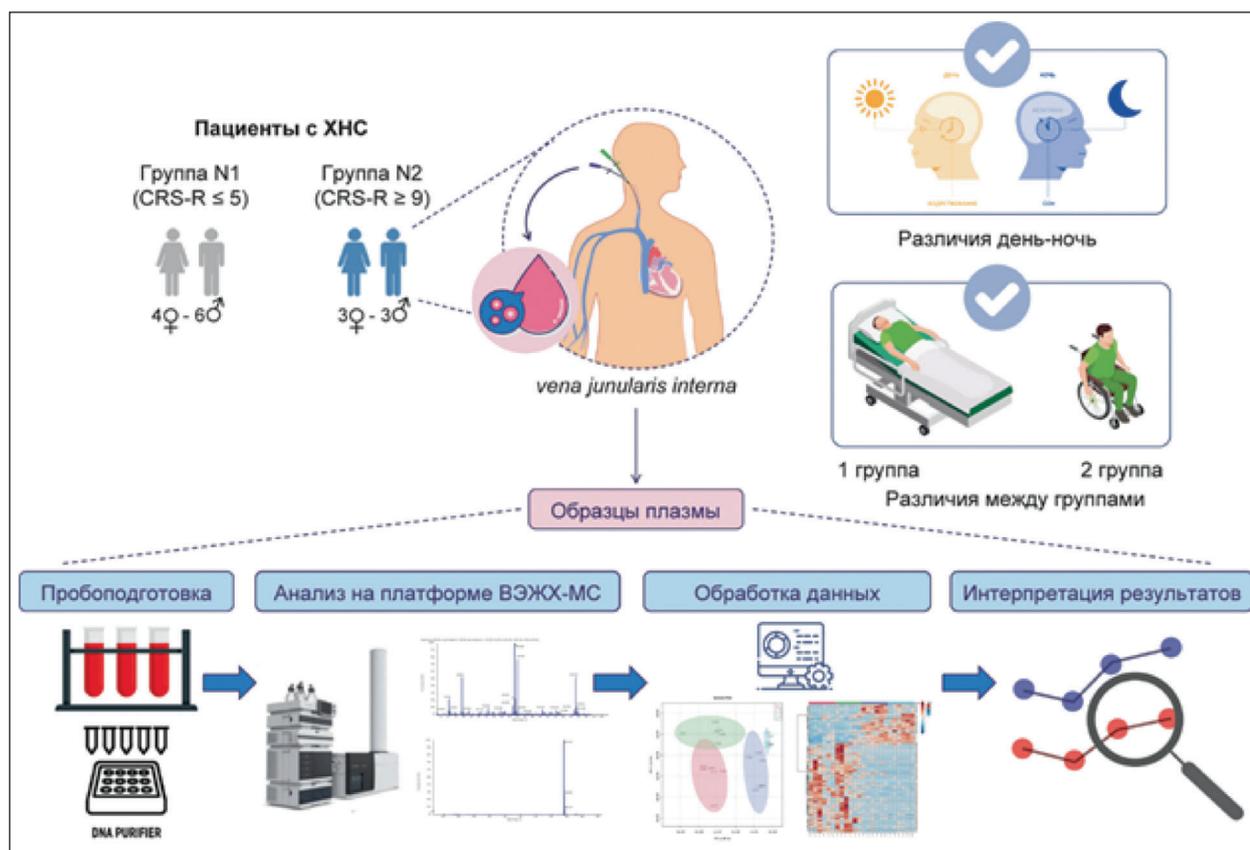


Рис. 1. Этапы нецелевого анализа крови у пациентов с хроническим нарушением сознания.

Таблица 3. Соотношение компонентов подвижной фазы.

Время, минут	A,%	B,%
0	95	5
0,5	95	5
15,5	45	55
16,5	25	75
17,5	25	75
17,6	95	5
20	95	5

Примечание. Здесь и в табл. 4: Скорость потока элюента — 0,3 мл/мин; температура термостата колонки — 40°C; температура термостата отделения для проб — 10°C; объем ввода пробы — 2 мкл; время анализа — 20 мин.

Таблица 4. Соотношение компонентов подвижной фазы.

Время, минут	A,%	B,%
0	5	95
3	5	95
12	40	60
15	40	60
16	5	95
20	5	95

Q-TOF Maxis Impact с электрораспылительной ионизацией при атмосферном давлении и программным обеспечением для управления и обработки данных «otof Control».

Режим работы: Поток газа-осушителя (азот) — 8 л/мин; давление газа на небулайзере — 2 бар; температура проводящего капилляра — 220°C; напряжение на капилляре — 4500 В; детектирование в режиме сканирования по полному ионному току: регистрация ионов в диапазоне m/z от 50 до 1300 а. е. м. (при положительной ионизации).

Обработка полученных данных. Данные полученные в ходе хромато-масс-спектрометрического анализа конвертировали в формат mzML и обрабатывали с использованием программного обеспечения для обзорной метаболомики MS-DIAL (http://prime.psc.riken.jp/Metabolomics_Software/MS-DIAL/index.html). Выравнивание, нормализацию (данные были очищены от фонового шума и неродственных ионов) данных производили с использованием программного обеспечения MS-DIAL ver. 4.70. Концентрации исследуемых веществ по определению имеют log-

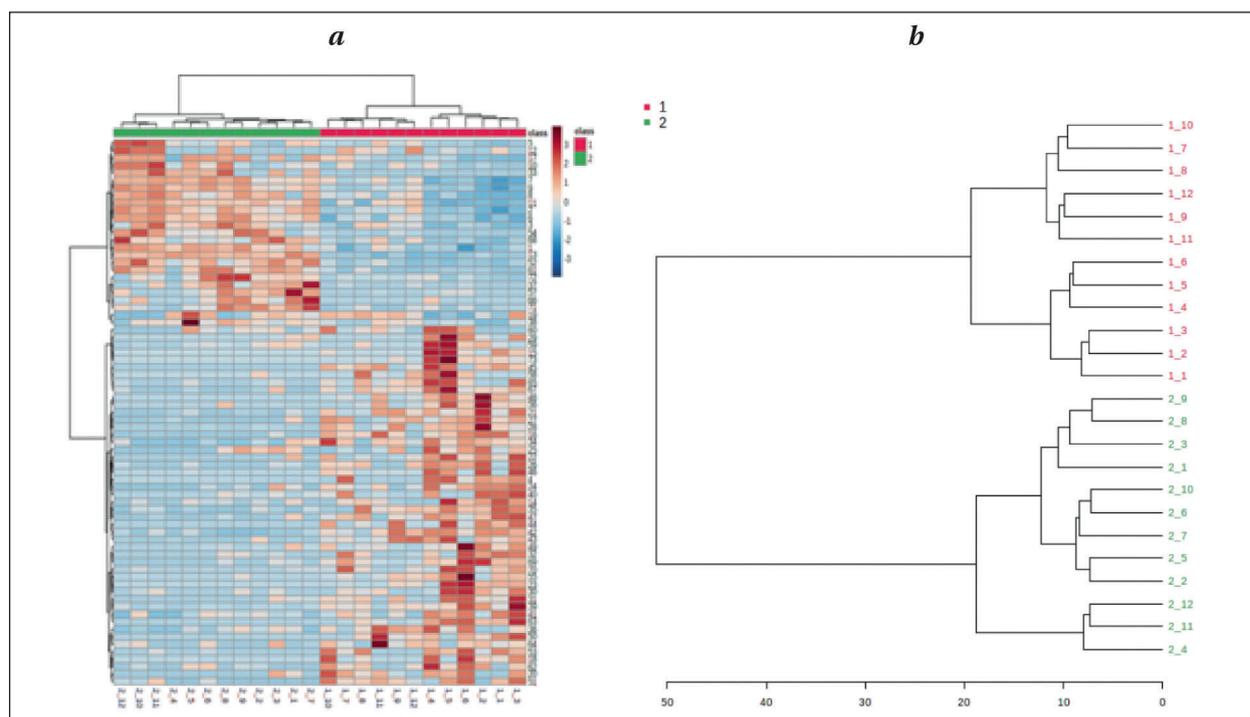


Рис. 2. Иерархический кластерный анализ образцов 1 и 2 групп с колонки C18.

Примечание. *a* — тепловая карта метаболитов; исследуемые образцы плазмы по группам расположены в столбцах: красные соответствуют 1 группе, зеленые — 2 группе, а выявленные переменные-компоненты — в строках. Цвета варьируют от темно-синего до темно-красного, обозначая изменение содержания переменных: от очень низкого (темно-синего) до высокого (темно-красного). *b* — дендрограмма; образцы формируют четкие кластеры 1 (красные) и 2 (зеленые) групп.

нормальное распределение, поэтому данные подвергали нормализации по медиане, логарифмической трансформации и автоматическому масштабированию (усредненному по центру и разделенному на стандартное отклонение каждой переменной). Статистическую обработку и визуализацию данных производили на общепринятой для метаболомного анализа платформе MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>). Сравнимые межгрупповые различия проверяли с использованием критерия Стьюдента, теста Манна-Уитни (для сравнения 1 и 2 группы) и теста ANOVA (для сравнения циркадных изменений метаболома) в соответствии с нормальным распределением логарифмически трансформированных переменных. Критический уровень значимости установили на уровне $\alpha=0,05$. Кроме того, выполнили неконтролируемый анализ главных компонент (PCA) и контролируемый анализ PLS-DA с масштабированным по Парето набором данных и преобразованием мощности с использованием первых двух скрытых переменных. На основе моделей PLS-DA создали графики вулканов, отображающие важность переменных в проекции (VIP) против скорректированных p -значений (p (*corr*), значения нагрузки, масштабированные как значения коэффициентов корреляции). Переменные с $VIP>0,5$, $q\leq 0,050$ и абсолютным $p(\text{corr})\geq 0,30$ считали значимыми. Для иллюстрации сложных ассоциаций между несколькими параметрами на основании нормали-

зованных данных провели кластерный анализ, при котором кластеризацию производили с использованием метода Варда, а мерой близости считали евклидово расстояние [19, 20].

Результаты и обсуждение

Первичная обработка данных. Проанализировали пулированные образцы крови пациентов с ХНС двух групп. Данные высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС) для всех пулированных образцов получили на двух различных хроматографических колонках — гидрофильной (HILIC) и обращенно-фазовой (C18), для комплексной оценки метаболитов различной полярности. Спектры групп показали согласованный набор присутствующих сигналов метаболитов. Количество сырых спектральных сигналов, выявленных инструментально, составляло 6569 для анализа в режиме HILIC и 7952 — на колонке C18. Шумовые пики и артефактные пики отфильтровали, с получением 6134 и 4759 сигналов соответственно. На основании гипотезы о вероятных значимых количественных и качественных различиях состава метаболитов в зависимости от тяжести состояния человека, среди метаболитов с использованием анализа ANOVA выявили те, относительные содержания которых, вычисляемые по площадям

хроматографических пиков, подвержены статистически значимым изменениям в зависимости от принадлежности к определенной группе. Таким образом определили 63 метаболита для колонки HILIC и 73 метаболита для колонки C18 ($p < 0,05$) (табл. 5, 6).

Анализ данных обращенно-фазовой хроматографии. Нормализованные данные относительных содержаний хроматографических сигналов, полученных на колонке C18, импортировали в программное обеспечение MetaboAnalyst 5.0 и визуализировали с использованием методов кластерного анализа. Полученная иерархически сгруппированная тепловая карта метаболитов отражает сравнительную оценку средних содержаний метаболитов, а дендрограмма демонстрирует, с одной стороны, значимую корреляцию между всеми образцами одной группы, и четкую кластеризацию образцов, относящихся к группе 1 и 2, с другой (рис. 2).

Предварительные выводы подтвердили с использованием иных статистических методов. График оценки на основании неконтролируемой модели PCA (рис. 3, *a*) показал кластеры образцов группы 1 (BC/СМС) и группы 2 (СМС) в двух основных компонентах PC1 и PC2, на которые приходится 87 и 12% дисперсии данных, соответственно. Чтобы сделать это различие более очевидным, выполнили контролируемый анализ PLS-DA с масштабированием по Парето набором данных и преобразованием мощности с использованием первых двух скрытых переменных. На данной модели получили аналогичные с PCA кластеры для групп 1 и 2 (рис. 3 *b*), а также на обеих моделях показали относительно большую однородность образцов группы 2. В соответствии с графиками нагрузки PLS-DA (рис. 3, *c*) выявили четыре основных метаболита (при $VIP > 0,5$), содержание которых в наибольшей степени модулировалось в зависимости от группы пациентов, среди них сигналы 4 (m/z 124,0867, $R_t=17,67$, $p < 0,01$), 33 (m/z 782,5722, $R_t=17,69$, $p < 0,01$), 6 (m/z 125,0904, $R_t=18,43$, $p < 0,01$) и 1 (m/z 463,2304, $R_t=15,78$, $p < 0,01$). При этом содержание метаболита 4 было выше в первой группе, а метаболитов 33, 6 и 1 — во второй.

При проведении анализа различий состава метаболитов образцов дневного и ночного забора на колонке C18 статистически значимых различий не обнаружили. На основании иерархического кластерного анализа показали значимую корреляцию между всеми, как дневными, так и ночными, образцами одной группы (рис. 4, *a* и *b*), в анализе PLS-DA обособленные кластеры дневных и ночных заборов не образовались (рис. 5).

Анализ данных гидрофильной хроматографии. Иерархически сгруппированная тепловая карта метаболитов с наибольшим отно-

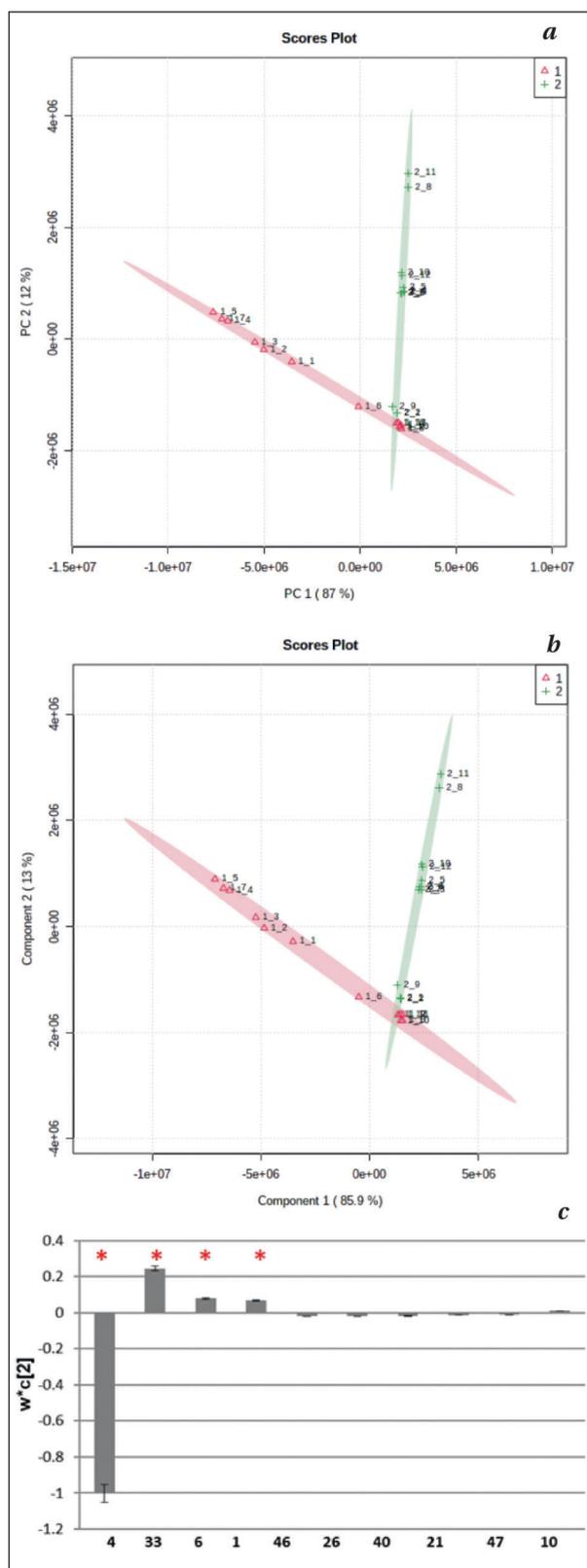


Рис. 3. Графики оценки PCA (А) и PLS-DA (Б) 1 и 2 группы с колонки C18.

Примечание. *a* и *b* — красным облаком представлен кластер 1 группы, зеленым — кластер 2 группы. 1_1-1_12 — исследуемые образцы плазмы пациентов 1 группы; 2_1-2_12 — исследуемые образцы плазмы пациентов 2 группы. *c* — график загрузки модели PLS-DA, наблюдаемый PC 2 ($w^*c[2]$): каждый столбец представляет собой предполагаемый маркерный метаболит со стандартными ошибками, отображаемыми на панели ошибок.

Таблица 5. Перечень целевых метаболитов для колонки ННЛС.

№ метаболита п/п	m/z	tR	Среднее нормализованное значение для групп		p
			1	2	
1	116,07095	2,488	0,723±0,626	-0,723±0,747	<0,0001*
2	121,96481	8,845	0,730±0,221	-0,730±0,938	0,0002*
3	129,06573	9,348	0,800±0,507	-0,800±0,662	<0,0001*
4	129,97771	10,045	-0,549±1,025	0,549±0,617	0,0018**
5	131,95901	8,258	-0,209±0,593	0,209±1,282	0,0284**
6	133,95724	8,564	-0,864±0,569	0,864±0,374	<0,0001*
7	136,04131	3,363	0,038±1,257	-0,038±0,712	0,3777**
8	143,99974	10,047	-0,607±1,100	0,607±0,275	0,0028*
9	144,98315	6,978	-0,766±0,891	0,766±0,129	<0,0001*
10	146,1156	10,44	-0,275±0,971	0,275±0,991	0,1842*
11	146,11641	10,411	-0,265±0,972	0,265±0,996	0,2005*
12	153,03342	9,78	-0,766±0,859	0,766±0,271	<0,0001**
13	156,04485	9,013	-0,908±0,463	0,908±0,278	<0,0001*
14	162,11261	10,278	0,206 ±0,778	-0,206±1,180	0,3228*
15	175,11806	10,621	-0,823±0,557	0,823±0,552	<0,0001*
16	185,02979	1,43	-0,012±0,954	0,012±1,086	0,955*
17	188,07005	7,322	-0,408±0,695	0,408±1,116	0,0427*
18	226,04523	7,582	-0,478±0,821	0,478±0,958	0,0155*
19	353,07663	3,476	-0,695±0,381	0,695±0,944	0,0003*
20	385,03558	7,325	0,075±0,898	-0,075±0,128	0,2657**
21	480,34351	8,566	-0,853±0,482	0,853±0,520	<0,0001*
22	496,62271	8,726	0,369±0,221	-0,369±1,321	0,0284**
23	533,32251	3,401	0,369±0,623	-0,369±1,186	0,0145**
24	566,89081	7,513	-0,860±0,584	0,860±0,370	<0,0001*
25	634,87213	7,513	-0,899±0,398	0,899±0,413	<0,0001*
26	701,49713	7,245	-0,898±0,468	0,898±0,333	<0,0001*
27	702,85931	7,513	-0,884±0,428	0,884±0,452	<0,0001*
28	736,86053	7,512	-0,879±0,431	0,879±0,469	<0,0001*
29	738,50195	6,442	0,473±0,087	-0,473±1,263	0,0029**
30	741,53412	8,296	-0,884±0,471	0,884±0,407	<0,0001*
31	759,04663	7,651	0,663±0,486	-0,663±0,946	0,0005*
32	759,17041	7,65	0,523±0,794	-0,523±0,929	0,0071*
33	769,55829	7,652	-0,773±0,694	0,773±0,553	<0,0001*
34	770,85394	7,513	-0,884±0,444	0,884±0,434	<0,0001*
35	780,54828	7,654	-0,873±0,515	0,873±0,403	<0,0001**
36	784,93988	7,592	0,642±0,373	-0,642±1,026	0,0012*
37	786,96295	7,596	0,236±1,240	-0,236±0,657	0,2593*
38	793,54767	8,297	-0,901±0,457	0,901±0,333	<0,0001*
39	796,54877	7,777	-0,812±0,611	0,812±0,527	<0,0001*
40	802,58978	1,545	-0,017±1,071	0,017±0,971	0,936*
41	806,56488	7,584	-0,823±0,593	0,823±0,510	<0,0001*
42	814,55292	7,813	-0,741±0,906	0,741±0,268	<0,0001**
43	815,54834	7,522	0,556±0,475	-0,556±1,091	0,0055*
44	818,52917	7,645	-0,655±1,040	0,655±0,271	<0,0001**
45	818,59137	7,579	0,101±0,874	-0,101±1,143	0,9774**
46	833,64746	8,141	0,255±1,098	-0,255±0,862	0,1005**
47	843,57544	7,474	-0,878±0,505	0,878±0,392	<0,0001*
48	848,5354	7,654	0,831±0,473	-0,831±0,602	<0,0001*
49	852,55658	5,647	0,456±0,413	-0,456±1,211	0,0100**
50	854,55298	7,578	0,257±0,569	-0,257±1,274	0,5899**
51	856,5672	7,58	-0,299±1,197	0,299±0,681	0,1473*
52	862,54602	7,497	-0,949±0,272	0,949±0,223	<0,0001*
53	867,07965	7,481	0,286±0,545	-0,286±1,271	0,5137**
54	868,52759	7,404	-0,827±0,555	0,827±0,537	<0,0001*
55	874,5517	7,581	0,644±0,383	-0,644±1,020	0,0011*
56	876,55682	5,555	-0,892±0,465	0,892±0,370	<0,0001**
57	876,57294	7,59	0,552±0,457	-0,552±1,103	0,0002**
58	878,56982	5,604	-0,112±1,418	0,112±0,228	0,1432**
59	880,58649	5,616	0,121±0,765	-0,121±1,214	0,8874**
60	896,56024	7,365	-0,868±0,454	0,868±0,489	<0,0001*
61	906,8288	7,513	-0,203±0,888	0,203±1,101	0,3307*
62	922,5542	7,445	-0,879±0,433	0,879±0,468	<0,0001*
63	974,80841	7,513	0,723±0,626	-0,723±0,747	<0,0001*

Примечание. Здесь и в табл. 2: p-уровень значимости установлен с использованием: * — t-критерия Стьюдента; ** — теста Манна-Уитни.

Таблица 6. Перечень целевых метаболитов для колонки С18.

№ метаболита п/п	m/z	tR	Среднее нормализованное значение для групп		p
			1	2	
1	15,78	463,2304	-0,755±0,768	0,755±0,506	<0,0001**
2	18,65	108,0811	-0,798±0,485	0,798±0,684	<0,0001*
3	18,77	118,0872	-0,708±0,912	0,708±0,406	<0,0001**
4	17,67	124,0867	-0,257±1,062	0,257±0,905	0,3777*
5	17,93	124,1716	-0,692±0,639	0,692±0,799	0,0001*
6	18,43	125,0904	-0,803±0,665	0,803±0,493	<0,0001*
7	18,78	128,9628	-0,753±0,757	0,753±0,529	<0,0001*
8	19,05	131,9308	-0,711±0,884	0,711±0,453	<0,0001**
9	18,71	131,9625	-0,812±0,518	0,812±0,620	<0,0001*
10	17,75	138,102	-0,671±0,725	0,671±0,764	0,0002*
11	18,71	147,0929	-0,731±0,888	0,731±0,369	0,0001*
12	18,82	182,9617	-0,357±0,820	0,357±1,068	0,1005**
13	18,77	90,5081	-0,883±0,422	0,883 ±0,460	<0,0001*
14	18,7	674,4291	-0,004±1,151	0,004±0,876	0,7728**
15	18,72	686,6918	0,404±1,271	-0,404±0,344	0,5443**
16	18,68	711,7711	0,675 ±0,727	-0,675±0,753	0,0007**
17	18,72	716,5522	-0,705±0,826	0,705±0,570	<0,0001*
18	17,75	723,4638	0,341±1,234	-0,341±0,561	0,4356**
19	18,54	727,4619	-0,622±0,764	0,622±0,814	0,0008*
20	18,66	727,7125	0,159 ±1,178	-0,159±0,806	0,3863**
21	18,66	738,4745	0,488 ±0,581	-0,488±1,111	0,0156*
22	18,72	741,2301	0,636±0,899	-0,636±0,632	0,0262**
23	18,65	748,7361	0,290±1,240	-0,290 ±0,608	0,3122**
24	17,73	755,4784	0,519±0,581	-0,519±1,080	0,0376**
25	17,78	757,9766	-0,250±1,040	0,250±0,935	0,2288*
26	17,72	763,49	0,286±1,041	-0,286± 0,911	0,1409**
27	18,63	772,2356	0,530±0,749	-0,530±0,957	0,0193**
28	17,56	772,4897	0,551±1,029	-0,551±0,608	0,0056**
29	18,71	772,493	-0,010 ±1,187	0,010±0,825	0,5066**
30	18,7	773,4938	0,043±1,031	-0,043±1,012	0,8852**
31	18,71	778,0045	0,345 ±1,088	-0,345±0,804	0,0734**
32	17,93	778,9939	0,210±1,166	-0,210±0,797	0,4095**
33	17,69	782,5722	-0,790±0,725	0,790±0,452	<0,0001**
34	18,7	782,7464	0,418±0,530	-0,418±1,195	0,1600**
35	17,9	792,5078	0,375±0,663	-0,375±1,160	0,0646*
36	18,71	793,3143	0,068±1,002	-0,068±1,037	0,7475*
37	18,67	800,6866	-0,755±0,662	0,755±0,639	<0,0001*
38	17,91	802,0062	-0,777±0,573	0,777±0,667	<0,0001*
39	17,66	805,7479	0,457±0,630	-0,457±1,113	0,0209**
40	17,8	808,5083	0,026±1,215	-0,026±0,784	0,8874**
41	18,64	813,5074	-0,108±0,921	0,108±1,103	0,6085*
42	17,95	816,5212	0,325±0,392	-0,325±1,306	0,1224*
43	17,65	821,1963	0,532±0,836	-0,532±0,880	0,0145**
44	17,93	821,8597	0,692±0,936	-0,692±0,410	0,0003*
45	17,7	829,8372	0,669±0,958	-0,669±0,442	0,0043**
46	17,79	831,8625	0,566±1,008	-0,566±0,613	0,0031*
47	18,67	831,863	0,470±0,869	-0,470±0,923	0,0145**
48	17,76	848,8497	0,589±1,037	-0,589±0,507	0,0028*
49	17,89	849,0341	0,293±0,961	-0,293±0,990	0,1550*
50	18,7	855,7933	0,257±1,180	-0,257±0,744	0,2151*
51	18,71	857,2792	0,379±0,753	-0,379±1,100	0,2144**
52	18,62	862,7601	-0,858±0,582	0,858±0,384	<0,0001*
53	18,58	863,1935	0,401±1,020	-0,401±0,837	0,1938**
54	18,66	867,7538	-0,747±0,616	0,747±0,703	0,0002**
55	18,63	877,3093	0,546±0,906	-0,546±0,787	0,0086**
56	17,87	886,5561	0,374±1,072	-0,374±0,798	0,1135**
57	18,63	887,5426	-0,826±0,445	0,826±0,637	<0,0001**
58	18,64	896,2261	-0,008±1,236	0,008±0,751	0,7125**
59	17,83	897,5506	-0,119±0,990	0,119±1,039	0,5726*
60	18,65	915,5733	-0,012±1,010	0,012±1,034	0,6297**
61	18,71	919,8516	-0,814±0,762	0,814±0,259	<0,0001*
62	18,57	926,2381	0,168 ±0,949	-0,168±1,062	0,6033**
63	18,69	928,9295	0,581±1,026	-0,581±0,548	0,0086**
64	17,96	935,5851	0,221±0,951	-0,221±1,039	0,5137**
65	17,64	935,9096	0,547±0,637	-0,547±1,016	0,0121**
66	18,64	948,9295	-0,853±0,402	0,853±0,583	<0,0001**
67	17,99	950,2549	0,634±0,228	-0,634±1,078	0,0018*
68	18,71	977,2341	-0,792 ±0,719	0,792±0,453	<0,0001*
69	18,65	982,1268	0,572±0,711	-0,572±0,934	0,0027*
70	18,63	1007,1024	0,398±1,014	-0,398 ±0,846	0,0605**
71	17,79	1033,6344	-0,835±0,665	0,835±0,356	<0,0001*
72	18,57	1036,2665	-0,736±0,804	0,736±0,513	<0,0001**
73	17,79	1056,1636	0,249±1,217	-0,249±0,690	0,2306*

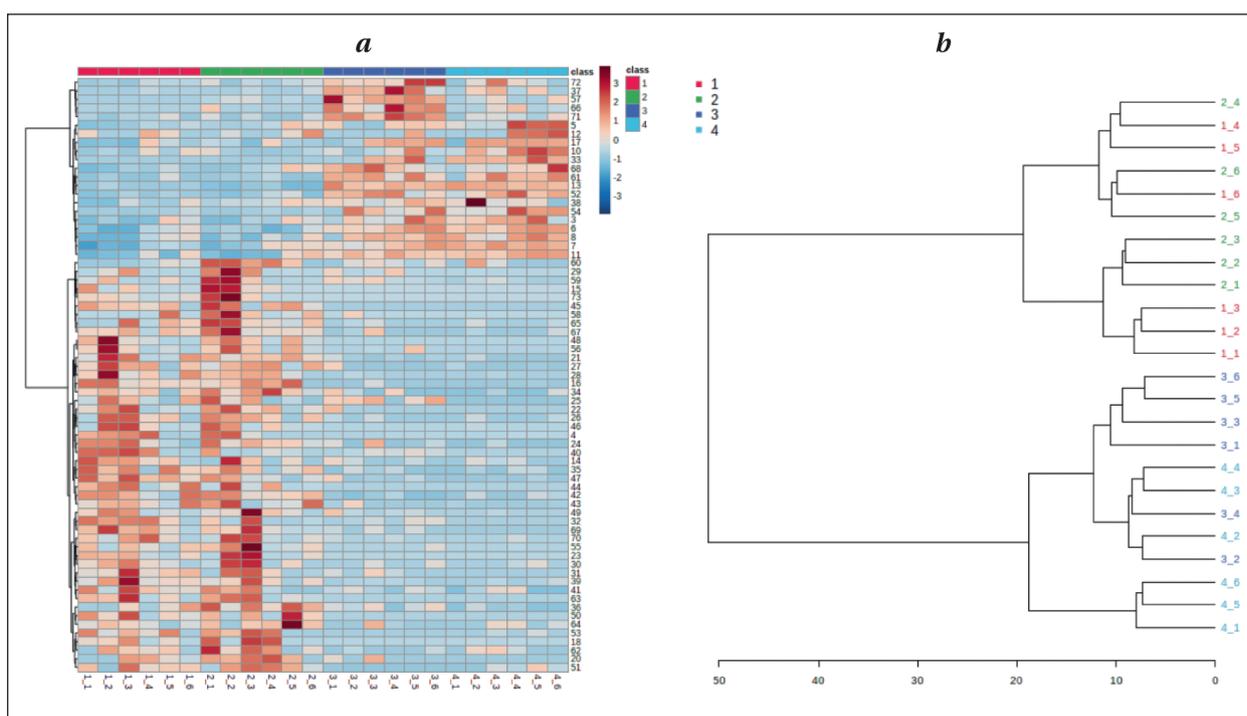


Рис. 4. Иерархический кластерный анализ образцов дневных и ночных заборов у исследуемых групп с колонки С18.

Примечание. *a* — тепловая карта метаболитов; исследуемые образцы плазмы по группам расположены в столбцах: красные соответствуют 1 группе дневному забору, зеленые — 1 группе ночному забору; синие — 2 группе дневному забору, голубые — 2 группе ночному забору. а выявленные переменные-компоненты — в строках. Цвета варьируют от темно-синего до темно-красного, обозначая изменение содержания переменных: от очень низкого (темно-синий) до высокого (темно-красный). *b* — дендрограмма; 1 — группа 1 дневной забор; 2 — группа 1 ночной забор; 3 — группа 2 дневной забор; 4 — группа 2 ночной забор. Образцы формируют кластеры 1 и 2 группы, однако не показывают четкого распределения на дневные и ночные заборы.

сительным содержанием хроматографических сигналов, полученных на колонке HILIC, и дендрограмма демонстрируют результаты, схожие с полученными на колонке С18. Все образцы одной группы показали значимую корреляцию между собой при выделении 1 и 2 групп в отдельные кластеры (рис. 6, *a, b*). Однако при анализе данных образцов забора в разное время суток наблюдали их выделение в отдельные кластеры, что говорит о наличии статистически значимых различий в метаболических профилях дневных и ночных образцов (рис. 6, *c, d*).

Графики оценки PCA и PLS-DA показали четкую кластеризацию 1 и 2 группы в двух главных компонентах PC1 и PC2, на которые приходится 99 и 0,5% дисперсии образцов в случае анализа PCA (рис. 7, *a*) и 99% и 0,3% — в анализе PLS-DA (рис. 7, *b*). В соответствии с графиками нагрузки PLS-DA (рис. 7, *c*) выявили три основных метаболита (при $VIP > 0,5$), наиболее значимых для кластеризации групп в модели PLS-DA: 14 (m/z 162,1126, $R_t=10,28$, $p < 0,01$), 35 (m/z 780,5483, $R_t=7,65$, $p < 0,01$) и 41 (m/z 806,5649, $R_t=7,58$, $p < 0,01$), содержание которых было выше в группе 1. В случае же сравнения дневных и ночных заборов была выражена кластеризация образцов как межгрупповая, так и внутригрупповая, в зави-

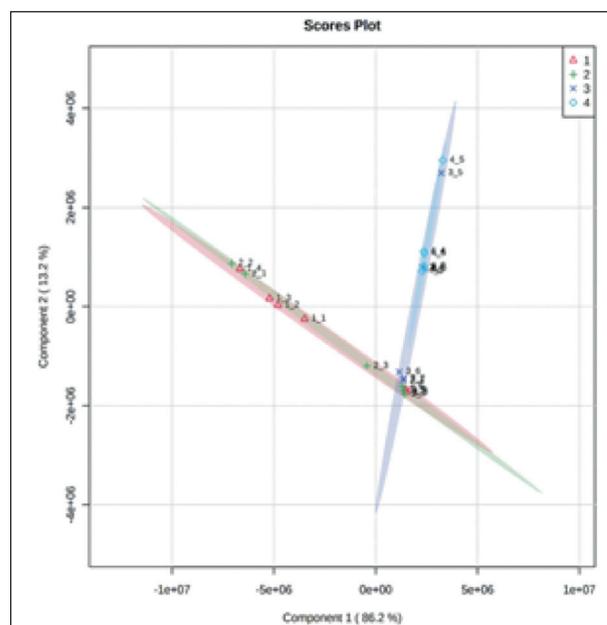


Рис. 5. PLS-DA анализ различий между образцами 1 и 2 группы дневного и ночного забора с колонки С18.

Примечание. Красное облако — группа 1 дневной забор; зеленое облако — группа 1 ночной забор; синее облако — группа 2 дневной забор; голубое облако — группа 2 ночной забор. Красное и зеленое, голубое и синее облака попарно накладываются друг на друга, что говорит о наличии межгрупповых и отсутствие внутригрупповых различий в зависимости от времени забора.

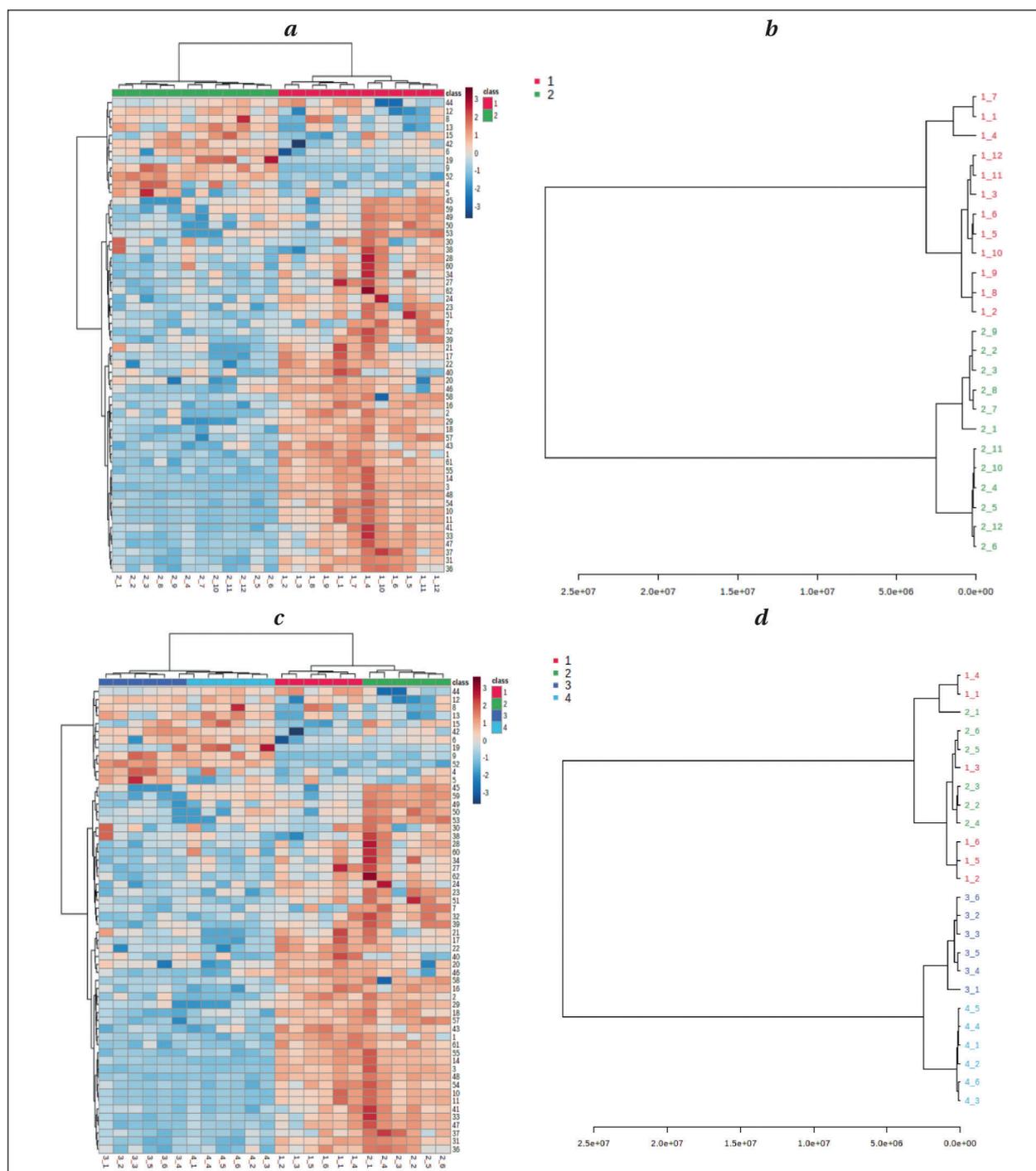


Рис. 6. Иерархический кластерный анализ образцов с колонки NPLC.

Примечание. *a* — тепловая карта метаболитов; сравнения 1 и 2 группы: исследуемые образцы плазмы по группам расположены в столбцах: красные соответствуют 1 группе, зеленые — 2 группе, а выявленные переменные-компоненты — в строках. Цвета варьируют от темно-синего до темно-красного, обозначая изменение содержания переменных: от очень низкого (холодного) до высокого (горячего). *b* — дендрограмма; образцы формируют четкие кластеры 1 (красные) и 2 (зеленые) групп. *c* — тепловая карта метаболитов; сравнения дневных и ночных заборов группы: красные соответствуют 1 группе дневному забору, зеленые — 1 группе ночному забору; синие — 2 группе дневному забору, голубые — 2 группе ночному забору, а выявленные переменные-компоненты — в строках. Цвета варьируют от темно-синего до темно-красного, обозначая изменение содержания переменных: от очень низкого (темно-синего) до высокого (темно-красного). *d* — дендрограмма; 1 — группа 1 дневной забор; 2 — группа 1 ночной забор; 3 — группа 2 дневной забор; 4 — группа 2 ночной забор. Образцы формируют кластеры 1 и 2 группы, дневных и ночных заборов.

симости от времени забора образцов, с незначительным перекрытием по второй компоненте (рис. 7, *d*). В модели PLS-DA получены результаты, аналогичные таковым в модели PCA (рис. 7, *e*). На

основании графиков нагрузки PLS-DA (рис. 7, *f*) выявили метаболиты (при $VIP > 0,5$), играющие ключевую роль в проявлении внутригрупповых различий, среди них: 14 (m/z 162, 1126, $R_t=10,28$,

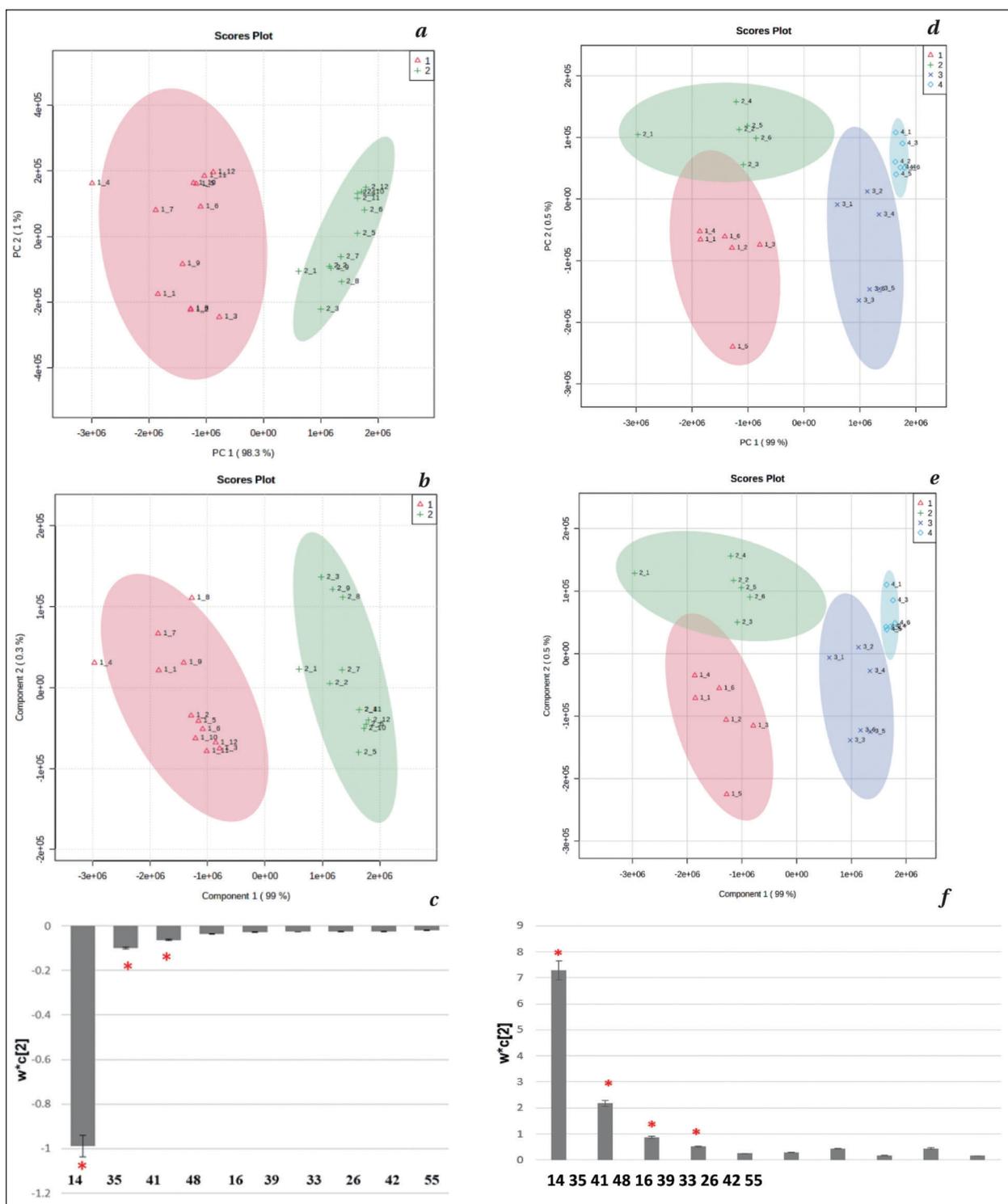


Рис. 7. Графики оценки PCA (a) и PLS-DA (b) 1 и 2 группы (HILIC).

Примечание. Красным облаком представлен кластер 1 группы, зеленым — кластер 2 группы. 1_1-1_12 — исследуемые образцы плазмы пациентов 1 группы; 2_1-2_12 — исследуемые образцы плазмы пациентов 2 группы. *c* — график загрузки модели PLS-DA, наблюдаемый PC 2 ($w^*c[2]$): каждый столбец представляет собой предполагаемый маркерный метаболит со стандартными ошибками, отображаемыми на панели ошибок. Графики оценки PCA (d) и PLS-DA (e) различий между образцами 1 и 2 группы дневного и ночного забора с колонки C18: красное облако — группа 1 дневной забор; зеленое облако — группа 1 ночной забор; синее облако — группа 2 дневной забор; голубое облако — группа 2 ночной забор. Формируется 4 отдельных облака, что говорит о наличии значимых различий как между группами, так и между заборами в разное время суток. *f* — график загрузки модели PLS-DA, наблюдаемый PC 2 ($w^*c[2]$): каждый столбец представляет собой предполагаемый маркерный метаболит со стандартными ошибками, отображаемыми на панели ошибок.

$p=0,0201$), 35 (m/z 780,5483, $Rt=7,65$, $p<0,01$), 41 (m/z 806,5649, $Rt=7,58$, $p<0,01$) и 48 (m/z 848,5354, $Rt=7,65$, $p<0,01$) — содержание которых было выше в образцах пациентов группы 2.

Обсуждение

В результате проведения нецелевого метаболического анализа пулированных образцов плазмы крови пациентов в ВС/САБ (группа 1) и в СМС (группа 2) установили ряд неидентифицированных соединений, количества которых в наибольшей степени подвергаются изменениям в зависимости от формы ХНС (ВС/САБ или СМС). Насколько нам известно, в данном исследовании впервые проводили сравнение «дневного» и «ночного» метаболома плазмы крови пациентов с ХНС. Полученные результаты показали наличие существенных различий между исследуемыми образцами, что дает основание предположить возможность выявления маркерных соединений для прогностических и диагностических целей в последующих работах. Однако также стало очевидно, что нецелевой метаболомный анализ является недостаточно информативным.

Первое исследование по изучению метаболома у пациентов с ХНС проведено Jie Yu и соавт. в 2021 г. [21]. Авторы использовали нецелевой и целевой метаболомный анализ плазмы у пациентов в ВС/САБ и СМС с целью выявления основных метаболомных нарушений у пациентов этих двух групп. Полученные данные показали, что метаболомный профиль пациентов с ХНС существенно отличается не только от профиля здоровых добровольцев, но и между пациентами в ВС/САБ и СМС, особенно значимые различия обнаружены при липидном анализе. Авторы выявили определенные липиды, уровень которых был значительно повышен у пациентов в ВС/САБ и СМС. Например, уровни фосфатидилхолина и арахидоновой кислоты имели статистически достоверную разницу между пациентами в ВС/САБ и СМС, что, по мнению авторов, могло служить маркером для дифференциальной диагностики этих вариантов нарушения сознания. Также у пациентов с ХНС по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев наблюдали существенные различия в метаболизме пурина. У пациентов в ВС/САБ и СМС было выявлено снижение уровня аденозина, аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, которые являются результатом распада аденозинтрифосфата. Результаты других исследований метаболома у пациентов в остром и подостром периодах ЧМТ также показали, что именно изучение липидомики является наиболее перспективным [22, 23].

В недавно опубликованной работе T. Dawiskiba и соавт., при изучении метаболомного профиля пациентов с диагнозом «смерть мозга» и в состоянии комы, выявлено, что пролин, ортофосфорная кислота, β -гидроксимасляная

кислота, галактоза, креатинин, валин, линолевая кислота, арахидоновая кислота, жирные кислоты со средней длиной цепи могут быть не только маркерами острого травматического поражения мозга, но и предикторами неблагоприятного исхода — смерти пациента [24, 25]. Исследований по изучению метаболома у пациентов с последствием гипоксического поражения головного мозга не много [26, 27]. По-видимому, потенциальными метаболомными маркерами при гипоксическом повреждении будут соединения, выявленные при ишемическом инсульте: лактат, пируват, гликолевая кислота, формиаты, глутамин, метанол, ацетат, цистеин, фолиевая кислота, тирозин, триптофан, валин, карнитин и др. [25, 28–31].

Таким образом, метаболомика является активно развивающимся направлением современной трансляционной медицины [32–37]. Метаболомные изменения могут быть незначительными и заключаться в нарушении количественных соотношений между различными химическими соединениями, однако возможно выявление совершенно новых химических соединений («биомаркеров болезни») и/или исчезновение определенных молекул, в норме присутствующих в гомеостазе [38–40]. Мы полагаем, что изучение метаболомных изменений у пациентов с ХНС является перспективным направлением и позволит создавать прогностические и дифференциальные модели для этой сложной категории пациентов. Следующим этапом нашей работы будет установление структуры выявленных соединений, изучение их прогностического значения и изменения в зависимости от циркадианного ритма.

Проведенное исследование имело несколько ограничений. Первое, пациенты получали различные фармакологические препараты, поэтому мы не могли исключить влияние некоторых из них на полученный метаболомный профиль. Второе, больным проводили различные варианты нутритивной поддержки с применением специализированных питательных смесей. Третьим ограничением исследования можно назвать небольшое число пациентов и различная этиология повреждения мозга (ЧМТ и гипоксия), а также отсутствие контрольной группы здоровых добровольцев (ввиду невозможности забора крови из яремной вены).

Заключение

Таким образом, нецелевой метаболомный анализ подтвердил гипотезу о вероятных значимых количественных и качественных различиях состава метаболитов в зависимости от формы ХНС и фазы циркадианного ритма. В ходе исследования установлен набор метаболитов —

потенциальных биомаркеров для дифференциальной диагностики состояний ВС/САБ и СМС — 4, 33, 6, 1 (в эксперименте на обращенно-фазовой колонке) и 14, 35, 41, 48 (в эксперименте на гидрофильной колонке), исходя из их

значительного вклада в проявление межгрупповых и внутригрупповых различий. Поэтому цель дальнейших исследований — проведение идентификации и характеристики обозначенных метаболитов.

Литература

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Шёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
2. Giacino J.T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation*. 2004; 19 (4): 293–298. PMID: 15671583.
3. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., Hammond F.M., Laureys S., Ling G.S.F., Nakase-Richardson R., Seel R.T., Yablou S., Getchius T.S.D., Gronseth G.S., Armstrong M.J. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018; 91 (10): 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618; PMCID: PMC6139814.
4. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J.D., Stender J., Tiainen M., Rossetti A.O., Gosseries O., Chatelle C. EAN panel on coma, disorders of consciousness. european academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020 May; 27 (5): 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151. PMID: 32090418.
5. Luppi A.L., Cain J., Spindler L.R.B., Górska U.J., Toker D., Hudson A.E., Brown E.N., Diring M.N., Stevens R.D., Massimini M., Monti M.M., Stamatakis E.A., Boly M. & Curing Coma Campaign and Its Contributing Collaborators. Mechanisms underlying disorders of consciousness: bridging gaps to move toward an integrated translational science. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (Suppl 1): 37–54. DOI: 10.1007/s12028-021-01281-6. PMID: 34236622; PMCID: PMC8266690.
6. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A., Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*. 2012; 4 (147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
7. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Лимфатическая система мозга: строение и практическая значимость. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 6: 72–80. DOI: 10.17116/anaesthesiology.201906172.
8. Lundgaard I., Lu M.L., Yang E., Peng W., Mestre H., Hitomi E., Deane R., Nedergaard M. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017; 37 (6): 2112–2124. DOI: 10.1177/0271678X16661202. PMID: 27481936 PMCID: PMC5464705.
9. Lundgaard I., Li B., Xie L., Kang H., Sanggaard S., Haswell J.D.R., Sun W., Goldman S., Blekot S., Nielsen M., Takano T., Deane R., Nedergaard M. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nature Communications*. 2015; 6: 7807. DOI: 10.1038/ncomms7807.
10. Hayton S., Maker G.L., Mullaney L., Trengove R.D. Experimental design and reporting standards for metabolomics studies of mammalian cell lines. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74 (24): 4421–4441. DOI: 10.1007/s00018-017-2582-1. PMID: 28669031.
11. Fukuda A.M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 279. DOI: 10.1186/1742-2094-9-279 PMCID: PMC3552817. PMID: 23270503.
12. Gonzalez-Riano, C., Saiz, J., Barbas, C., Bergareche A., Huerta J.M., Ardanz E., Konjevod M., Mondragon E., Erro M.E., Chirilaque M.D., Abilleira E., Goñi-Irigoyen F., Amiano P. Prognostic biomarkers of Parkinson's disease in the Spanish EPIC cohort: a multiplex platform metabolomics approach. *npj Parkinsons Dis*. 2021; 7 (1): 73 (2021). DOI: 10.1038/s41531-021-00216-4. PMID: 34400650. PMCID: PMC8368017.
13. Qureshi M.I., Vorkas P.A., Coupland A.P., Jenkins I.H., Holmes E., Davies A.H. Lessons from metabolomics on the neurobiology of stroke. *Neuroscientist*. 2017; 23 (4): 374–382. DOI: 10.1177/1073858416673327. PMID: 28345376.
14. Zheng F., Zhou Y.T., Li P.F., Hu E., Li T., Tang T., Luo J.K., Zhang W., Ding C.S., Wang Y. Metabolomics analysis of hippocampus and cortex in a rat model of traumatic brain injury in the subacute phase. *Front Neurosci*. 2020; 14: 876. DOI: 10.3389/fnins.2020.00876. PMID: 33013291. PMCID: PMC7499474.
15. Szpigel A., Hainault I., Carlier A., Venteclef N., Batto A.F., Hajdich E., Bernard C., Ktorza A., Gautier J.F., Ferré P., Bourron O., Foufelle F. Lipid environment induces ER stress, TXNIP expression and inflammation in immune cells of individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2018; 61 (2): 399–412. DOI: 10.1007/s00125-017-4462-5. PMID: 28988346.
16. Eberlin L.S., Gabay M., Fan A.C., Gouw A.M., Tibshirani R.J., Felsher D.W., Zare R.N. Alteration of the lipid profile in lymphomas induced by MYC overexpression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (29): 10450–10455. DOI: 10.1073/pnas.1409778111. PMCID: PMC4115527. PMID: 24994904.
17. Chen M., Zhang J., Sampieri K., Clohessy J.G., Mendez L., Gonzalez-Billalabettia E., Liu X.S., Lee Y.R., Fung J., Katon J.M., Menon A.V., Webster K.A., Ng C., Palumbieri M.D., Diolombi M.S., Breitkopf S.B., Teruya-Feldstein J., Signoretti S., Bronson R.T., Asara J.M., Castillo-Martin M., Cordon-Cardo C., Pandolfi P.P. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer. *Nat Genet*. 2018; 50 (2): 206–218. DOI: 10.1038/s41588-017-0027-2. PMID: 29335545. PMCID: PMC6714980.
18. Xiong N., Gao X., Zhao H., Cai F., Zhang F.C., Yuan Y., Liu W., He F., Zacharias L.G., Lin H., Vu H.S., Xing C., Yao D.X., Chen F., Luo B., Sun W., DeBerardinis R.J., Xu H., Ge W.P. Using arterial-venous analysis to characterize cancer metabolic consumption in patients. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 3169. DOI: 10.1038/s41467-020-16810-8. PMID: 32576825. PMCID: PMC7311411.
19. Chong J., Wishart D.S., Xia J. Using Metaboanalyst 4.0 for comprehensive and integrative metabolomics data analysis. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2019; 68 (1): e86. DOI: 10.1002/cpbi.86. PMID: 31756036.
20. Xia J., Wishart D.S. Metabolomic data processing, analysis, and interpretation using metaboanalyst. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2011; 34 (1): 14.10.1–14.10.48. DOI: 10.1002/0471250953.bi1410s34.
21. Yu J., Meng F., He F., Chen F., Bao W., Yu Y., Zhou J., Gao J., Li J., Yao Y., Ge W.P., Luo B. Metabolic abnormalities in patients with chronic disorders of consciousness. *Aging and disease*. 2021; 12 (2): 386–403. DOI: 10.14336/AD.2020.0812.
22. Proitsi P., Kim M., Whitley L., Simmons A., Sattler M., Velayudhan L., Lupton M.K., Soininen H., Kloszewska L., Mecocci P., Tzolaki M., Velas B., Lovestone S., Powell J.F., Dobson R.J.B., Legido-Quigley C. Association of blood lipids with Alzheimer's disease: a comprehensive lipidomics analysis. *Alzheimers Dement*. 2017; 13 (2): 140–151. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.003. PMID: 27693183.
23. Chitturi J., Li Y., Santhakumar V., Kannurpatti S.S. Early behavioral and metabolomic change after mild to moderate traumatic brain injury in the developing brain. *Neurochem Int*. 2018; 120: 75–86. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.08.003. PMID: 30098378. PMCID: PMC6257993.
24. Zheng F., Xia Z.A., Zeng Y.F., Luo J.K., Sun P., Cui H.J., Wang Y., Tang T., Zhou Y.T. Plasma metabolomics profiles in rats with acute traumatic brain injury. *PLoS One*. 2017; 12 (8), e0182025. DOI: 10.1371/journal.pone.0182025. PMID: 28771528. PMCID: PMC5542452.
25. Dawiskiba, T., Wojtowicz, W., Qasem, B., Tukaszewski M., Mielko K.A., Dawiskiba A., Banasik M., Skóra J.P., Jancaak D., Młynarz P. Brain-dead and coma patients exhibit different serum metabolic profiles: preliminary investigation of a novel diagnostic approach in neurocritical care. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 15519. DOI: 10.1038/s41598-021-94625-3. PMID: 34330941. PMCID: PMC8324823.
26. Tsai I.L., Kuo T.C., Ho T.J., Harn Y.C., Wang S.Y., Fu W.M., Kuo C.H., Tseng Y.J. Metabolomic dynamic analysis of hypoxia in MDA-MB-231 and the comparison with inferred metabolites from transcriptomics data. *Cancers (Basel)*. 2013; 5 (2): 491–510. DOI: 10.3390/cancers5020491. PMCID: PMC3730319. PMID: 24216987.
27. Solberg R., Kuligowski J., Pankratov L., Escobar J., Quintás G., Lliso I., Sánchez-Illana A., Saugstad O.D., Vento M. Changes of the plasma metabolome of newly born piglets subjected to postnatal hypoxia and resuscitation with air. *Pediatr Res*. 2016; 80 (2): 284–292. DOI: 10.1038/pr.2016.66. PMID: 27055187.
28. Baranovicova E., Grendar M., Kalenska D., Tomascova A., Cierny D., Lehotsky J. NMR metabolomic study of blood plasma in ischemic and ischemically preconditioned rats: an increased level of ketone bodies and decreased content of glycolytic products 24 h after global cerebral ischemia. *J. Physiol. Biochem*. 2018; 74 (3): 417–429. DOI: 10.1007/s13105-018-0632-2. PMID: 29752707.
29. Liu P., Li R., Antonov A.A., Wang L., Li W., Hua Y., Guo H., Wang L., Liu P., Chen L., Tian Y., Xu F., Zhang Z., Zhu Y., Huang Y. Discovery of metabolite biomarkers for acute ischemic stroke progression. *J. Proteome Res*. 2017; 16 (2): 773–779. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00779. PMID: 28092160.
30. Wang D., Kong J., Wu J., Wang X., Lai M. GC-MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke. *Neurosci Lett*. 2017; 642: 7–13. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.039. PMID: 28111353.
31. Wang Y., Wang Y.G., Ma T.F., Li M., Gu S.L. Dynamic metabolites profile of cerebral ischemia/reperfusion revealed by (1)H NMR-based

- metabolomics contributes to potential biomarkers. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (7): 4067–4075. PMID: 25120785. PMCID: PMC4129020.
32. Fiehn O. Metabolomics: The link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol. Biol.* 2002; 48 (1–2): 155–171. DOI: 10.1023/A:1013713905833. PMID: 11860207.
33. Wishart, D.S., Feunang Y.D., Marcu A., Guo A.C., Liang K., Vázquez-Fresno R., Sajed T, Johnson D., Li C., Karu N., Sayeeda Z., Lo E., Assempour N., Berjanskii M., Singhal S., Arndt D., Liang Y., Badran H., Grant J., Serra-Cayuela A., Liu Y., Mandal R., Neveu V., Pon A., Knox C., Wilson M., Manach C., Scalbert A. HMDB 4.0: The human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46 (D1)D608–D617. DOI: 10.1093/nar/gkx1089. PMID: 29140435. PMCID: PMC5753273.
34. Дрягина Н.В., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Кондратьев А.Н. Метаболом головного мозга. *Российский неврологический журнал.* 2020; 25 (1): 4–12. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-4-12.
35. Лохов П.Г., Лисица А.В., Арчаков А.И. Метаболомный анализ крови: назначение, реализация, интерпретация данных. *Биомедицинская химия.* 2017; 63 (3): 232–240. DOI: 10.18097/PBMC20176303232. PubMed: 28781256.
36. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (5): 96–119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
37. Nicholson J.K., Lindon J.C. & Holmes E. «Metabonomics»: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica.* 1999; 29 (11): 1181–1189. DOI: 10.1080/004982599238047. PMID: 10598751.
38. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J.M., Darzi A.W., Takats Z., Lindon J.C. Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments. *Nature.* 2012; 491 (7424): 384–392. DOI: 10.1038/nature11708. PMID: 23151581.
39. Fiehn O. Metabolomics: The link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol. Biol.* 2002; 48 (1–2): 155–171. DOI: 10.1023/A:1013713905833. PMID: 11860207.
40. Trifonova O.P., Maslov D.L., Balashova E.E., Likhov P.G. Mass spectrometry-based metabolomics diagnostics — myth or reality? *Expert Review of Proteomics.* 2021; 18: 7–12. DOI: 10.1080/14789450.2021.1893695.

Поступила 13.11.2021
Принята 13.12.2021

Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода

Л. Д. Белоцерковцева^{1,2}, Л. В. Коваленко^{1*}, В. В. Панкратов², В. Н. Зинин²

¹ Сургутский государственный Университет ХМАО-Югры, Россия, 628400, Ханты-Мансийский Автономный округ — Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Россия, 628415, Ханты-Мансийский Автономный округ — Югра, г. Сургут, ул. Губкина д. 1/2

Для цитирования: Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов, В. Н. Зинин. Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-37-44> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности каскадной плазмофильтрации (КПФ) при коррекции показателей липидограммы и биохимических маркеров (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) у беременных с ранней преэклампсией.

Материалы и методы. Провели проспективное контролируемое исследование по применению 23 операций КПФ у 11 беременных с ранней преэклампсией в сроках гестации от 22 до 31 недели. Оценили динамику клинических проявлений преэклампсии (АД, суточный диурез, уровень протеинурии), а также лабораторных биохимических показателей (отношение P/C-ratio, липидограмма), гемостаза и тромбозластометрического контроля (ROTEM). Кроме того, провели анализ влияния КПФ на уровень маркеров преэклампсии (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) как предикторов эндотелиальной агрессии. Оценку эффективности экстракорпоральной терапии проводили на основании сроков пролонгирования беременности.

Результаты. Включение КПФ в комплексную терапию ранней преэклампсии показало положительное влияние на показатели липидограммы в виде снижения холестерина и ЛПНП, что позволило уменьшить атерогенную агрессию на сосудистый эндотелий. Кроме того, на фоне проводимой экстракорпоральной терапии удалось снизить антиангиогенное влияние sFlt-1, что подтвердилось статистически значимым снижением соотношения sFlt-1/PIGF с 515 [347; 750] до 378 [285; 557], ($p=0,013$). Период пролонгирования беременности в основной группе (с КПФ) был более продолжительным и составил — 19 [5; 26] суток, а в группе сравнения (без КПФ) — 3 [1; 4] суток ($p<0,001$). Всех новорожденных выписали из стационара в удовлетворительном состоянии. В качестве дополнения в статью представили описание клинического наблюдения эффективного применения КПФ при ранней преэклампсии.

Заключение. Включение каскадной плазмофильтрация в комплексную терапию ранней преэклампсии с целью пролонгирования беременности заслуживает внимания.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия; каскадная плазмофильтрация; растворимая fms-подобная тирозинкиназа; sFlt-1; эндотелиальный фактор роста; VEGF; липидограмма

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Проекта № 15.BRK.21.008 «Многоцентровая исследовательская биоресурсная коллекция «Репродуктивное здоровье человека» (соглашение № 075-15-2021-1058 от 28.09.2021), финансируемого Министерством науки и высшего образования РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic Approach to Early Preeclampsia and the Feasibility of Pregnancy Prolongation

Larisa D. Belotserkovtseva^{1,2}, Ludmila V. Kovalenko^{1*}, Valery V. Pankratov², Vadim N. Zinin²

¹ Surgut State University, Lenin Str., Surgut 628400, Khanty-Mansiysk Autonomous District-Yugra, Russia

² Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, 1/2 Gubkin Str., Surgut 628415, Russia

Summary

Aim. To evaluate the efficacy of cascade plasma filtration (CPF) for the correction of lipid profile and biochemical markers (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF) in pregnant women with early preeclampsia.

Materials and Methods. A prospective controlled study of 23 CPF procedures was conducted in 11 pregnant women with early preeclampsia at gestational ages 22 to 31 weeks. The evolution of clinical manifestations of preeclampsia (BP, urine output, and proteinuria), laboratory biochemical parameters (protein/creatinine ratio, lipid profile), blood coagulation tests, and thromboelastometry (ROTEM) were assessed. In addition, the effect of CPF on the level of preeclampsia markers (sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF-ratio) as predictors of endothelial ag-

Адрес для корреспонденции:

Людмила Васильевна Коваленко
E-mail: lvkhome@yandex.ru

Correspondence to:

Lyudmila V. Kovalenko
E-mail: lvkhome@yandex.ru

gression was analyzed. The efficacy of extracorporeal therapy was evaluated based on the duration of pregnancy prolongation.

Results. The use of CPF as an adjunct for the treatment of early preeclampsia had a positive effect on the lipid profile by reducing cholesterol and LDL, which helped to decrease atherogenic aggression on the vascular endothelium. In addition, the extracorporeal therapy promoted reduction of the anti-angiogenic effect of sFlt-1, which was confirmed by a significant decrease in the sFlt-1/PlGF ratio from 515 [347; 750] to 378 [285; 557] ($P=0.013$). The period of prolongation of pregnancy was longer in the main group (with CPF) and was 19 [5; 26] days, whereas in the comparison group (without CPF) it was 3 [1; 4] days ($P<0.001$). All newborns were discharged from the hospital in a stable condition. The paper is supplemented with a clinical observation of the effective use of CPF in early preeclampsia.

Conclusion. The use of cascade plasma filtration in the treatment of early preeclampsia to prolong pregnancy could be a promising approach.

Keywords: *early preeclampsia; cascade plasma filtration; soluble fms-like tyrosine kinase; sFlt-1; vascular endothelial growth factor; VEGF; lipid profile*

Funding. The study was supported by the «Multicenter Research Bioresource Collection «Human Reproductive Health» project 15 BRK.21.008 (Agreement 075-15-2021-1058 dated September 28, 2021), funded by the Ministry of Science and Higher Education of Russia.

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

Full text of the article in Eng. on www.reanimatology.com

Введение

Разработка эффективных способов терапии при ранней преэклампсии по-прежнему актуальна в акушерской практике. Несмотря на то, что наблюдение, эффективная диагностика и ранняя госпитализация позволили снизить материнскую заболеваемость и уровень смертности, преждевременные роды с экстремально низкой массой плодов приводят к постнатальным осложнениям и высоким экономическим затратам. Таким образом, на сегодняшний день данная проблема требует патогенетического подхода и современных инновационных решений.

В настоящее время механизм развития ранней преэклампсии связывают с нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и поверхностной инвазией цитотрофобласта в спиральные артерии, что приводит к развитию плацентарной ишемии и оксидативному стрессу. В дальнейшем измененная плацента продуцирует один или несколько агрессивных факторов (sFlt-1, плацентарный эндоглин и др.), разрушающих клетки эндотелия сосудов, что приводит к развитию синдрома эндотелиальной дисфункции. На этом фоне ухудшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации ведет к увеличению продукции альдостерона и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Все это ведет к развитию водно-секторальных нарушений, задержке натрия, а также к увеличению проницаемости клубочков для макромолекул, вследствие чего развиваются клинические симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия, отеки и протеинурия) и органные нарушения [1, 2]. Еще в 2003 г. Maynard et al. продемонстрировали, что риск развития преэклампсии коррелирует с повышенным содержанием растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1) и сниженным — растворимого фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В своих исследованиях авторы создали гибкую модель преэклампсии

путем вирусной трансфекции sFlt-1 беременным крысам, что впоследствии приводило к развитию артериальной гипертензии, протеинурии, антенатальной гибели плода и гломерулярному эндотелиозу [3]. Позже, в другом популяционном исследовании было продемонстрировано, что уровень sFlt-1 повышается за несколько недель до клинической манифестации заболевания (в среднем за 3–4 недели), что позволяет прогнозировать развитие преэклампсии [4].

Таким образом, в настоящее время теория эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии не вызывает сомнений, а проведенные ранее научные исследования подтверждают актуальность предикционного подхода в решении данной проблемы [5–12]. В повседневную практику внедряются эффективные диагностические модели прогнозирования преэклампсии, а это дает возможность, как минимум, рассматривать превентивные методы профилактики и терапии данного осложнения беременности [13–17].

На основании убедительных доказательств того, что увеличение в крови содержания sFlt-1 является потенциально важным в патогенезе развития преэклампсии, была выдвинута гипотеза о том, что путем снижения концентрации в сыворотке sFlt-1 и других антиангиогенных факторов можно приостановить дальнейшее прогрессирование преэклампсии и пролонгировать беременность. В этой связи особого внимания заслуживает пилотное интернациональное исследование, проведенное в 2016 г. Авторы предложили снизить содержание sFlt-1 методом каскадной плазмофильтрации (DFPP — Double Filtration Plasmapheresis) с использованием отрицательно заряженных декстран-сульфат-целлюлозных колонок (PSDS, «Kaneka», Япония). Было выдвинуто предположение, что отрицательно заряженные колонки будут осаждать на себе положительно заряженные молекулы sFlt-1, что впоследствии снизит их агрессивное

антиангиогенное воздействие на эндотелий сосудов. Каскадная плазмофильтрация была проведена 11 пациенткам с ранней преэклампсией, диагностированной в период между 23 и 32 неделями беременности. Анализ материнских и неонатальных исходов проводился с группой сравнения, в которую вошли 22 беременные с ранней преэклампсией, не получавшие экстракорпоральную терапию. В процессе исследования авторы получили оптимистичные результаты, добившись снижения средней концентрации sFlt-1 на 18% (7–28%). Кроме того, на фоне каскадной плазмофильтрации было отмечено снижение показателя P/C-ratio (соотношение протеина и креатинина мочи) в среднем на 44%, что говорило об улучшении клубочковой фильтрации, а лабораторно — проявилось снижением уровня протеинурии. В конечном итоге у беременных в основной группе роды были отсрочены на 7–21 день, а в группе сравнения пролонгация составила в среднем 3 дня. Оптимистичными были и неонатальные исходы у новорожденных. Продолжительность ИВЛ была снижена с 11 дней в группе без экстракорпоральной терапии до 2 дней у беременных получавших аферезную терапию [18].

Продолжая рассматривать раннюю преэклампсию с патогенетической точки зрения, нельзя не остановиться на еще одном открытом пилотном исследовании, проведенном в Германии в 2018 г. Winkler K. et al. поставил под сомнение результаты ранее представленной научной работы [19]. Авторы исследования выдвинули предположение, что при ранней преэклампсии происходят клинически значимые изменения липидного профиля. Как известно, даже при физиологически протекающей беременности липидный профиль меняется на атерогенный фенотип с увеличением триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом преэклампсия вызывает более выраженные изменения липидного профиля [20–26]. Недавний метаанализ 24 исследований «случай-контроль» у 2720 женщин выявил, что высокий уровень триглицеридов коррелирует с тяжестью преэклампсии [27]. Этот вывод был расширен и подтвержден еще в пяти когортных исследованиях, в которых приняли участие 3147 женщин во втором триместре до начала преэклампсии. Было доказано, что гипертриглицеридемия предшествует началу преэклампсии и есть вероятность, что ее можно рассматривать с точки зрения прогнозирования данного осложнения беременности [28]. Кроме того, в одном из недавних исследований была предложена прогностическая модель, основанная на определении содержания сывороточного липопротеина

(а). Авторы доказали, что увеличение концентрации данного маркера $> 40,5$ мг/дл у беременных с умеренной преэклампсией является предиктором развития тяжелой преэклампсии, а концентрация сывороточного липопротеина (а) $> 52,5$ мг/дл является маркером тяжелой преэклампсии с высокой чувствительностью и специфичностью [29]. Обобщая результаты предыдущих работ, Winkler K. et al. (2018) предположил, что нарушенный метаболизм липопротеинов низкой плотности может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и фетоплацентарных нарушений при ранней преэклампсии. Коррекция липидного профиля проводилась с использованием каскадной плазмофильтрации в режиме Н.Е.Л.Р. — афереза. Терапия проводилась у 6 беременных основной группы с ранней преэклампсией в сроке гестации 24–27 недель. В группе сравнения (срок гестации менее 28 недель) экстракорпоральная терапия не проводилась. Анализировались материнские и неонатальные исходы, динамика показателей липидограммы, а также уровень sFlt-1 и PlGF. Срок пролонгирования беременности в основной группе составил 15 дней, а в группе сравнения — 6,3 дня ($p=0,027$). Содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПОНП в основной группе удалось снизить более чем на 40%. При этом авторы не выявили статистически значимого снижения sFlt-1 [19].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время существует две основные концепции применения различных вариантов каскадной плазмофильтрации при ранней преэклампсии. Одна из них направлена на снижение антиангиогенного влияния sFlt-1 на сосудистый эндотелий, другая на коррекцию атерогенного профиля. Обе концепции имеют право на существование и доказывают эффективность экстракорпоральной терапии [18–20]. Однако, для более детального обсуждения представленной проблемы и обоснования практических рекомендаций необходимо проведение расширенных рандомизированных исследований.

Материал и методы

Провели сплошное проспективное сравнительное контролируемое исследование, в которое включили всех пациенток, поступивших за период с 01.12.2019 по 31.10.2020 в реанимационное отделение БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» с правильным диагнозом ранней преэклампсии ($n=28$). Критериями постановки диагноза ранней преэклампсии были: срок гестации от 22 до 31 недели, протеинурия $\geq 0,3$ г/л, артериальная гипертензия > 140 мм рт. ст. Диагноз уточняли определением биохимического маркера преэклампсии, а именно — соотно-

шения Sflt-1/PIGF > 85 пг/мл. Последнее позволило исключить диагноз ранней преэклампсии 6-ти пациенткам при Sflt-1/PIGF ≤ 85 pg/ml (1-я группа сравнения). Остальных 22 пациенток с Sflt-1/PIGF > 85 pg/ml рандомизировали на 2 группы методом «слепых конвертов»: 2-я группа сравнения ($n=11$) — получавшие только консервативную терапию без включения экстракорпоральных методов лечения; 3-я основная группа ($n=11$) — консервативную терапию которым дополняли применением каскадной плазмофильтрации (КПФ). Все операции КПФ проводили с письменного согласия пациенток, а также по решению консилиума и одобрения этического комитета. Экстракорпоральную терапию предлагали, как альтернативный метод в комплексной терапии преэклампсии, включая клинические наблюдения с отказом от досрочного оперативного родоразрешения.

КПФ проводили на аппарате «Plasauto Sigma» (Asahi, Япония). Весь цикл экстракорпоральной терапии состоял из 2 этапов. 1-й этап: разделение аутокрови на форменные элементы и аутоплазму с применением ТРЕ-колонки «Plasmaflo» (Asahi, Япония). 2-й этап: обработка выделенной аутоплазмы фильтрационной колонкой «Cascadeflo» ЕС-30W (Asahi, Япония). Объем обработанной аутоплазмы за курс лечения составил от 1000 до 8000 мл. Проводили от 1 до 4 операций КПФ за курс экстракорпоральной терапии: КПФ №1 — 5 беременных, КПФ №2 — 1 беременная, КПФ №3 — 4 беременные и КПФ №4 — 1 беременная. Интервал между операциями КПФ составил от 7 до 12 дней. Всего 11-ти пациенткам 3-й группы провели 23 сеанса КПФ. Пациенткам 2-й группы сравнения (без КПФ) в условиях ОАР проводили стандартную терапию согласно протоколу ведения беременных с преэклампсией. Акушерскую тактику и сроки родоразрешения определяли по динамике клинико-лабораторных проявлений преэклампсии и антенатального состояния плода. Беременным 3-й группы (основной) проводили клиническую оценку гемодинамических показателей, темпа диуреза, доплерометрию и лабораторный контроль до и через 1,0–1,5 суток после проведения КПФ. Клинико-лабораторный контроль включал в себя определение уровня протеинурии, соотношения P/C-ratión (протеин/креатинин мочи), общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП (биохимический анализатор AU480 «Beckman Coulter», США). При оценке показателей гемостаза определяли содержание фибриногена, фактора Виллебранда (FW) и антитромбина — III (автоматический анализатор коагуляции крови CS-2000i «Sysmex», Япония). При этом FW рассматривали как относительный маркер синдрома эндотелиальной дисфункции. Параллельно системе гемостаза проводили контроль тромбоэластометрических показателей (ROTEM delta, «TEM Innovations», Германия): CT (clotting time — CT) EXTEM (оценка тромбоцитарного звена гемостаза) и максимальной плотности сгустка MCF (maximum clot firm-

ness — MCF) FIBTEM (оценка плазменного звена гемостаза). Содержание Fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PIGF) до и после КПФ определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Roche, Elecsys sFlt-1/PIGF «Cobas®»). Оценку эффективности проводимой терапии проводили на основании периода пролонгации беременности и сроков родоразрешения.

При статистической обработке использовали стандартный пакет программ прикладного статистического анализа Statistica v.10.0. Проверка числовых совокупностей методом Колмогорова–Смирнова показала отсутствие их соответствия принципу нормальности распределения во всех случаях, поэтому использовали непараметрические методы. Числовые множества представляли, как Me [Q1; Q3]. Удельный вес признака в общей структуре совокупности выражали в %. Сравнение средних величин в несвязанных выборках проводили методом Mann–Whitney, в связанных — методом Wilcoxon. Межгрупповое сравнение выраженного в % удельного веса признака осуществляли с использованием метода χ^2 . Связи между количественными показателями исследовали методом ранговой корреляции. Критерием статистической значимости установленных закономерностей считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все беременные основной группы 3 и группы сравнения 2 имели клинико-лабораторные проявления преэклампсии (код МКБ: O13.0 и O14.0). Двум пациенткам 2-й группы выставили диагноз тяжелой преэклампсии в виде частичной формы ELLP-синдрома, по поводу чего их родоразрешили в течение 8–12 часов от момента поступления в стационар. Все беременные с преэклампсией, которым на момент поступления в стационар провели доплерометрическое исследование плода ($n=20$), имели те или иные проявления хронической фетоплацентарной недостаточности (ХрФПН) и 75% из них ($n=15$) — синдром задержки роста плода (СЗРП). Кроме того, диагноз преэклампсии подтвердили высоким уровнем антиангиогенных маркеров (Sflt-1 и Sflt-1/PIGF). Сравнительный анализ лабораторных проявлений преэклампсии и результатов доплерометрии в группах сравнения представили в табл. 1, данные которой свидетельствуют о сопоставимости исходных данных в группах 2 и 3.

У 8 из 11 беременных с преэклампсией после проведенной КПФ № 1 отметили временную стабилизацию гемодинамических показателей, увеличение темпа диуреза, а также снижение протеинурии и соотношения P/C-ratión, что подтверждало улучшение клубочковой фильтрации. Особого внимания заслуживает анализ липидограммы у беременных с ранней преэклампсией. Практически все пациентки до

Таблица 1. Сравнительная оценка исходных показателей групп сравнения.

Показатели	Значения показателей в группах			<i>p</i> (п. п. 1 и 2 — метод Mann–Whitney; п. 3 — метод χ^2)		
	1-я, <i>n</i> =6	2-я, <i>n</i> =11	3-я, <i>n</i> =11	1–2	1–3	2–3
1. Возраст и срок гестации <i>Me</i> [Q1; Q3]						
Возраст (лет)	24,5 [23; 29]	30 [23; 35]	34 [24; 35]	0,25	0,31	0,34
Срок гестации (неделя)	31 [28; 31]	30 [28; 31]	29 [23; 30]	0,09	0,22	0,23
2. Лабораторные показатели <i>Me</i> [Q1; Q3]						
Протеинурия, г/л	0,29 [0,25; 0,72]	2,1 [0,48; 4,77]	1,3 [0,58; 1,72]	0,02	0,06	0,11
P/C-ration	3,0 [2,5; 4,1]	43,5 [12,9; 105,0]	23,9 [14,9; 51,8]	0,03	0,04	0,21
Sflt-1, pg/ml	2169 [1892; 5496]	13264 [6887; 15747]	16069 [10316; 16462]	0,0001	0,0002	0,18
PIGF pg/ml	224 [109; 371]	19 [16; 34]	17 [16; 24]	0,02	0,02	0,15
Sflt-1/PIGF	13 [7; 43]	397 [332; 776]	693 [401; 971]	0,0002	0,0001	0,07
3. Результаты доплерометрии						
ГДН 1 ст, <i>n</i> (%)	—	5 (45,4)	6 (54,5)	—	—	0,71
ГДН 2 ст, <i>n</i> (%)	—	3 (27,3)	3 (27,3)	—	—	0,23
ГДН 3 ст, <i>n</i> (%)	—	1 (9,0)	2 (18,2)	—	—	0,33
СЗРП 1 ст, <i>n</i> (%)	—	4 (36,4)	5 (45,4)	—	—	0,54
СЗРП 2 ст, <i>n</i> (%)	—	2 (18,2)	3 (27,3)	—	—	0,45
СЗРП 3 ст, <i>n</i> (%)	—	1 (9,0)	—	—	—	—

начала терапии имели атерогенный вариант липидного профиля в виде повышенного содержания холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП. После проведенной КПФ отметили уменьшение всех анализируемых показателей липидограммы. При этом статистически значимое снижение получено по холестерину и ЛПНП, что подтверждает высокую эффективность липопротейнового афереза при коррекции атерогенного профиля. Также внимания заслуживает анализ показателей гемостаза и ROTEM — контроля. На момент начала терапии все беременные с ранней преэклампсией имели высокое содержание фактора Виллебранда (FW), который расценивали как относительный маркер тяжести синдрома эндотелиальной дисфункции. Кроме того, в настоящее время многие авторы рассматривают сниженное содержание — III (AT-III) как значимый и независимый критерий тяжести преэклампсии, а снижение активности AT-III у женщин с гипертензивными нарушениями при беременности до уровня нижней границы нормы может служить предиктором развития ранней преэклампсии [30, 31]. Исходно низких значений AT-III (менее 70%) не выявили. При этом на фоне проводимой КПФ отметили статистически значимое снижение AT-III, что можно объяснить экстракорпоральными потерями. По этой причине в 2-х клинических случаях из 23-х при снижении AT-III менее 70% вводили концентрат AT-III в дозе 500–1000 МЕ. Оценивая влияние КПФ на свертывающую систему крови можно сделать вывод, что на фоне проводимой экстракорпоральной терапии гемостатический потенциал, по динамике показателей гемостаза и тромбоэластеметрии, снижается. Статистически значимое снижение получено по содержанию фибриногена, FW, AT-III, а также — показателя максимальной плотности сгустка MCF FIBTEM

(ROTEM). Кроме того, более ранние наши наблюдения показали, что при проведении КПФ в объеме 40–80% ОЦП имеет место потеря белковых фракций, и в первую очередь альбумина. В связи с этим после каждой проведенной операции КПФ вводили альбумин 20% — 100–200 мл. Представленные результаты можно расценивать двояко. С одной стороны, имеет место влияние экстракорпорального контура (потеря белковых фракций, дилуционный эффект, остаточный эффект гепарина). С другой стороны, нельзя исключить так называемый «аферезный компонент», поскольку технология проведения операции КПФ на аппарате «Plasauto Sigma» подразумевает сброс («дренаж») аутоплазмы с целью пролонгирования работы фильтрационной колонки «Cascadeflo». В среднем за одну процедуру КПФ проводили сброс («дренаж») аутоплазмы в объеме 150–300 мл, а это можно расценивать как малообъемный плазмаферез. Анализ динамики Sflt-1 и PIGF выявил хоть и незначительный, но положительный эффект проводимой КПФ. Лишь в 5 случаях из 23 операций КПФ имело место увеличение Sflt-1 после экстракорпоральной терапии. Данный факт расценивали как дополнительный критерий к досрочному оперативному родоразрешению. Тем не менее, получили статистически значимое снижение соотношения Sflt-1/PIGF с 515 [347; 750] пг/мл до 378 [285; 557] пг/мл ($p=0,013$). Динамику лабораторных показателей на фоне проводимой КПФ представили в табл. 2.

Оценку эффективности проводимой экстракорпоральной терапии проводили также на основании сравнительного анализа периода пролонгирования беременности. Всех беременных родоразрешили путем кесарева сечения ввиду клинико-лабораторного ухудшения течения преэклампсии. В двух случаях показания дополнили проявлениями субкомпенсирован-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне КПФ, Ме [Q1; Q3].

Показатели	До КПФ (n=11)	После КПФ (n=11)	p-Wilcoxon
Холестерин, ммоль/л	6,18 [5,4; 6,7]	3,87 [3,2; 5,1]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,77 [2,3; 3,25]	2,48 [2,1; 3,1]	0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,98 [2,6; 4,4]	2,65 [2,0; 3,2]	0,002
ЛПОНП, ммоль/л	1,34 [1,0; 1,6]	1,13 [0,9; 1,4]	0,24
Протеинурия, г/л	1,3 [0,5; 1,7]	0,54 [0,4; 1,3]	0,66
P/C-ratio	23,9 [14,9; 51,8]	18,7 [12,6; 46,7]	0,75
Общий белок, г/л	55 [50; 57]	50 [47; 54]	0,04
Альбумин, г/л	31 [28; 35]	31 [29; 33]	0,75
Фибриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,1]	2,78 [2,6; 3,2]	0,001
FW, %	251 [202; 283]	195 [171; 213]	0,001
Антитромбин-III (%)	84 [73; 95]	77 [70; 90]	0,007
СТ EXTEM, сек	60 [55; 67]	62 [58; 72]	0,13
MCF FIBTEM, мм	20 [18; 21]	14 [11; 16]	0,001
Sflt-1, pg/ml	10798 [7984; 16069]	8947 [6652; 12817]	0,21
PIGF, pg/ml	19 [15-27]	21 [16; 27]	0,23
Sflt-1/PIGF	515 [347-750]	378 [285; 557]	0,013

Таблица 3. Исходы беременностей после каскадной плазмофильтрации.

Пациент	Срок гестации на момент начала терапии (неделя, дней)	Sflt-1/PIGF*		Объем КПФ, мл (кол-во КПФ)	Срок гестации на момент родов (неделя, дней)	Срок пролонгации (суток)
		До КПФ	После КПФ			
A	30 недель и 4 дня	293	208	1000 (№ 1)	34 недели и 2 дня	26
B		971	405	3000 (№ 3)	26 недель и 1 день	21
C	31 неделя и 1 день	693	871	1200 (№ 1)	31 неделя и 6 дней	5
D	23 недели и 6 дней	347	251	3000 (№ 3)	27 недель и 6 дней	28
E	28 недель и 2 дня	1482	1409	1500 (№ 1)	28 недель и 5 дней	3
F	27 недель	750	268	2500 (№ 2)	29 недель и 5 дней	19
G	22 недели и 4 дня	401	291	4500 (№ 3)	28 недель	38
H	28 недель и 2 дня	569	913	1800 (№ 1)	28 недель и 6 дней	4
I	27 недель и 2 дня	998	352	8000 (№ 4)	30 недель	19
K	27 недель и 4 дня	154	285	1500 (№ 1)	28 недель и 1 день	4
L	25 недель и 3 дня	443	236	6000 (№ 3)	28 недель и 1 день	19

Примечание. * — динамика Sflt-1/PIGF от исходного значения на момент начала терапии до минимального значения за весь курс КПФ.

ной фетоплацентарной недостаточности. Период пролонгирования беременности в основной группе был больше и составил — 19 [5; 26] суток, а в группе сравнения — 3 [1; 4] суток ($p < 0,001$). Всех новорожденных выписали из стационара в удовлетворительном состоянии. Исходы беременностей, динамика биохимических маркеров преэклампсии (Sflt-1/PIGF) и основные параметры экстракорпоральной терапии представили в таблице 3. Достижение более низкого соотношения Sflt-1/PIGF после операций КПФ сопровождалось увеличением периода пролонгации беременности ($r = -0,61$; $p = 0,02$). Установили также прямую и статистически значимую связь между числом операций КПФ и длительностью периода пролонгации беременности ($r = 0,61$; $p = 0,01$). Все это свидетельствует об эффективности проведения КПФ для пролонгирования беременности при ранней преэклампсии.

Клиническое наблюдение применения КПФ при ранней преэклампсии

В заключение представленного материала приводим описание клинического наблюдения пролонгирования ранней преэклампсии, где

пациентке было проведено 4 операции КПФ. Беременная В., 33 лет поступила в ОАР БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства» 04.08.2020г. с диагнозом: 2-я беременность в сроке гестации 27 недель. Преэклампсия средней степени тяжести. Ягодичное предлежание плода. ХрФПН (ГДН 1А ст, СЗРП 1 ст). Артериальная гипертензия 2 ст, риск 2. До госпитализации в течение недели проходила стационарное лечение преэклампсии в условиях ОПБ г. Нефтеюганск (допегид, нифедипин, магнизиальная терапия), без эффекта. Сохранялась артериальная гипертензия до 150–160 мм рт. ст., отеки с нарастанием. В анамнезе роды в 2018г в доношенном сроке (вес плода — 2700 г). При поступлении жалобы на головную боль, выраженные отеки (+++) и артериальную гипертензию до 140/80–150/90 мм рт. ст. При лабораторном обследовании протеинурия в разовой порции — 0,35 г/л (суточная потеря белка — 1,5 г/л), АЛТ — 68 ед, АСТ — 66 ед, общий белок — 57 г/л. Остальные биохимические показатели без изменений, гемостаз соответствует сроку гестации. По результатам липидограммы выраженные атерогенные изменения в виде увеличения холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП. Коэффициент ате-

Таблица 4. Динамика показателей липидограммы и маркеров преэклампсии на фоне КПФ.

Показатели	Значения показателей в различные сроки гестации (неделя, дней)							
	27 неделя, 2 дня		27 неделя, 6 дней		28 неделя, 3 дня		29 неделя, 1 день	
	КПФ №1	КПФ №2	КПФ №2	КПФ №2	КПФ №3	КПФ №3	КПФ №4	КПФ №4
	до	после	до	после	до	после	до	после
Холестерин, ммоль/л	6,6	3,7	—	3,31	—	3,04	—	2,78
Триглицериды, ммоль/л	2,47	2,36	—	1,91	—	1,88	—	2,1
ЛПНП, ммоль/л	4,47	2,62	—	2,09	—	2,01	—	2,29
ЛПОНП, ммоль/л	1,12	1,07	—	0,87	—	0,84	—	0,95
sFlt-1, пг/мл	16462	14529	11546	9625	11016	10809	12683	12817
PlGF, пг/мл	16,49	28,5	21,23	27,3	19,7	21,6	25,4	29,86
sFlt-1/PlGF	998	509	543	352	559	500	495	429

рогенности — 3,68 (норма 2,0–3,0). Провели контроль маркеров преэклампсии: sFlt-1 — 16462 пг/мл, PlGF — 16,49 пг/мл и sFlt-1/PlGF — 998. На фоне проводимой терапии (гипотензивная терапия, магниезальная терапия) в условиях ОАР в течение 2 суток — без положительной динамики. Сохранялась артериальная гипертензия, протеинурия с нарастанием выраженности. Учитывая акушерскую ситуацию, ХрФПН, а также отсутствие эффекта от проводимой терапии, после завершения курса профилактики синдрома дыхательных расстройств плода (дексаметазон — 24 мг) пациентке предложили досрочное оперативное родоразрешение в сроке гестации 27 недель + 2 дня, от которого она отказалась. С целью пролонгирования беременности и как дополнение к комплексной терапии преэклампсии провели 4 операции КПФ. Всего за весь курс экстракорпоральной терапии обработали 8000 мл аутоплазмы (по 2000 мл за одну КПФ). Динамику показателей липидограммы и маркеров преэклампсии представили в табл. 4.

Досрочное оперативное родоразрешение провели 25.08.20г в сроке гестации 30 недель ввиду отсутствия эффекта от проводимой терапии (стойкая артериальная гипертензия на фоне

3-х гипотензивных препаратов, СПБ (суточная потеря белка) — 0,41–1,5 г/л) и ухудшения доплерометрических показателей (ХрФПН: ГДН 3 ст., СЗРП 2 ст.). Родился плод женского пола массой 800 г, по шкале Апгар 6–7 баллов. Пребывание новорожденной в ОРИТН (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) составило 39 суток, в ОПНИНД (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) — 43 суток (всего в стационаре — 82 суток), выписана в удовлетворительном состоянии. Таким образом, период пролонгирования беременности составил 19 суток от момента начала экстракорпоральной терапии.

Заключение

Включение каскадной плазмофильтрации в комплексную терапию ранней преэклампсии с целью пролонгирования беременности заслуживает внимания.

КПФ эффективно корригировала липидный профиль (холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПОНП).

Включение КПФ в комплексную терапию ранней преэклампсии снижало sFlt-1 и sFlt-1/PlGF и позволило пролонгировать беременность в основной группе наблюдения на 19 [5; 26] суток.

Литература

1. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab.* 2014; 12 (2): e14098. DOI: 10.5812/ijem.14098.
2. Turpin C.A., Sakyi S.A., Owiredu W.K.B.A., Ephraim R.K.D., Anto E.O. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2015; 15: 189. DOI: 10.1186/s12884-015-0624-y.
3. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J.P., Selkoe F.W., Stillman R.E., Epstein F.H., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111 (5): 649–658. DOI: 10.1172/JCI17189.
4. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F., Schisterman E.F., Thadhani R., Sachs B.P., Epstein F.H., Sibai B.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672–683. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
5. Heydarian M., McCaggrey T., Florea L., Yang Z., Ross M.M., Zhou W., Maynard S.E. Novel splice variants of sFlt-1 are upregulated in preeclampsia. *Placenta.* 2009; 30 (3): 250–255. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.010.
6. Sela S., Itin A., Natanson-Yaron S., Greenfield C., Goldman-Wohl D., Yagel S., Keshet E. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor-1: cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008; 102 (12): 1566–1574. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171504.
7. Souders C.A., Maynard S.E., Yan J., Wang Y., Boatright N.K., Sedan J., Baloyzian D., Cheslock P.S., Molrine D.C., Simas T.A.M. Circulating levels of sFlt-1 splice variants as predictive markers for the development of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (6): 12436–12453. DOI: 10.3390/ijms160612436.
8. Thomas C.P., Andrews J.I., Raikwar N.S., Kelley E.A., Herse F., Dechend R., Golos T.G., Liu K.Z. A recently evolved novel trophoblast-enriched secreted form of fms-like tyrosine kinase-1 variant is up-regulated in hypoxia and preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2524–2530. DOI: 10.1210/jc.2009-0017.
9. Whitehead C.L., Palmer K.R., Nilsson U., Gao Y., Saglam B., Lappas M., Tong S. Placental expression of a novel primate-specific splice variant of sFlt-1 is upregulated in pregnancies complicated by severe early onset preeclampsia. *BJOG.* 2011; 118 (10): 1268–1271. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.02962.x.
10. Jebbink J., Keijsers R., Veenboer G., van der Post J., Ris-Stalpers C., Afink G. Expression of placental FLT-1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension.* 2011; 58 (1): 70–76. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164079.
11. Palmer K.R., Kaitu'u-Lino T., Cannon P., Tuohy L., De Silva M.S., Varas-Godoy M., Acuna S., Galaz J., Tong S., Illanes S.E. Maternal plasma concentrations of the placental specific sFlt-1 variant, sFlt-1 e15a, in fetal growth restriction and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (6): 635–639. DOI: 10.1080/14767058.2016.1182975.
12. Palmer K.R., Kaitu'u-Lino T., Hastie R., Hannan N.J., Ye L., Binder N., Cannon P., Tuohy L., Johns T.G., Shub A., Tong S. Placental-specific sFlt-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. *Hypertension.* 2015; 66 (6): 1251–1259. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05883.

13. Verlohren S., Herratz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (1): 58.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
14. Stepan H., Herratz I., Schlembach D., Verlohren S., Brennecke S., Chantraine E., Klein E., Lapaire O., Llubra E., Ramoni A., Vatish M., Wertaschnigg D., Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45 (3): 241–246. DOI: 10.1002/uog.14799.
15. Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюник В.Л. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. *Акушерство и гинекология.* 2016; 6: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.6.5-10 [Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunik V.L. Prognostic value of the ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology / Akusherstvo i Ginekologiya.* 2016; 6: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.6.5-10].
16. Холин А.М., Муминова К.Т., Балашиов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в 1-м триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 8: 74–84. DOI: 10.18565/aig.2017.8.74-84.
17. Ходжаева З.С., Холин А.М., Шувалова М.П., Иванец Т.Ю., Демура С.А., Таличкина И.В. Российская модель оценки эффективности теста на преэклампсию sFlt-1/PlGF. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 52–58. DOI: 10.18565/aig.2019.2.52-58.
18. Thadhani R., Hagmann H., Schaarschmidt W., Roth B., Cingoz T., Ananth Karumanchi S., Wenger J., Lucchesi K.J., Tamez H., Lindner T., Fridman A., Thome U., Kribs A., Danner M., Hamacher S., Mallmann P., Stepan H., Benzing T. Removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27 (3): 903–913. DOI: 10.1681/ASN.2015020157.
19. Winkler K., Contini C., König B., Krumrey B., Pütz G., Zschiedrich S., Pecks U., Stavropoulou D., Prömpeler H., Kunze M., Markfeld-Erol F. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 12: 136–143. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.007.
20. Wang Y., Walli A.K., Schulze A., Blessing F., Fraunberger P., Thaler C., Seidel D., Hasbargen U. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. *Transfus Apher Sci.* 2006; 35 (2): 103–110. DOI: 10.1016/j.transci.2006.05.010.
21. Sattar N., Bendomir A., Berry C., Shepherd J., Greer I.A., Packard C.J. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89 (3): 403–408. DOI: 10.1016/S0029-7844 (96)00514-5.
22. Hubel C.A., Lyall E., Weissfeld L., Gandle R.E., Roberts J.M. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia. *Metabolism.* 1998; 47 (10): 1281–1288. DOI: 10.1016/s0026-0495 (98)90337-7.
23. Winkler K., Wetzka B., Hoffmann M.M., Friedrich I., Kinner W., Baumstark M.W., Zahradnik H.-P., Wieland H., März W. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (3): 1162–1166. DOI: 10.1210/jc.2002-021160.
24. Enquobahrie D.A., Williams M.A., Butler C.L., Frederick I.O., Miller R.S., Luthy D.A. Maternal Plasma Lipid Concentrations in Early Pregnancy and Risk of Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004; 17 (7): 574–581. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.03.666.
25. Sanches S.E., Williams M.A., Muay-Rivera M., Qiu C., Vadachkoria S., Bazul V. A Case-Control Study of Oxidized Low Density Lipoproteins and Preeclampsia Risk. *Gynecol Endocrinol.* 2005; 21 (4): 193–199. DOI: 10.1080/09513590500154019.
26. Dallinga-Thie G.M., Kroon J., Boren J., Chapman M.J. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18 (7): 67. DOI: 10.1007/s11886-016-0745-6.
27. Ray J.G., Diamond P., Singh G., Bell C.M. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG.* 2006; 113 (4): 379–386. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00889.x.
28. Gallos I.D., Sivakumar K., Kilby M.D., Coomarasamy A., Thangaratinam S., Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120 (11): 1321–1332. DOI: 10.1111/1471-0528.12375.
29. Konrad E., Güralp O., Shaalan W., Elzarkaa A.A., Moftah R., Aleman D., Malik E., Soliman A.A. Correlation of elevated Levels of lipoprotein (a), high-density lipoprotein and low-density lipoprotein with severity of preeclampsia: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40 (1): 53–58. DOI: 10.1080/01443615.2019.1603214.
30. Матковский А.А., Александров И.В., Беломестнов С.Р., Быков А.С., Жилин А.В., Куликов А.В. Уровень антитромбина III у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017; 1 (69): УДК 616-089.1: 618.3: 616.16.
31. Пылева Н.Ю., Шифман Е.М., Пономарева Е.Г., Османова Э.С. Антитромбин III — эволюция от антикоагулянта к маркеру тяжелых форм преэклампсии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (6): 57–62. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006157.

Поступила 14.06.2021

Принята 25.10.2021

Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания

М. В. Петрова^{1,2*}, О. А. Шевелев^{1,2*}, М. Ю. Юрьев¹,
М. А. Жданова¹, И. З. Костенкова¹, М. М. Канарский¹

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР),
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Для цитирования: М. В. Петрова, О. А. Шевелев, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, И. З. Костенкова, М. М. Канарский. Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 45–52. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-45-52> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить перспективы клинического применения селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга (СГКМ) у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

Материал и методы. В пилотное открытое когортное исследование включили 111 пациентов с ХНС через 30 и более дней после церебральных катастроф (ишемический и геморрагических инсульты, травмы головного мозга). Критерии исключения: аноксические повреждения головного мозга (последствия длительной асистолии, асфиксии), активный септический процесс, нарушения сердечного ритма, исходная гипотермия (ниже 35,5°C). Основную группу составили 60 пациентов: в вегетативном состоянии (ВС), $n=39$ и в состоянии минимального сознания (СМС), $n=21$. Группу сравнения — 51 пациент: в ВС, $n=32$ и в СМС, $n=19$. Пациентам основной группы выполнили 10 сеансов СГКМ длительностью 120 минут в период 14-и дней наблюдения. В обеих группах пациентам проводили стандартную медикаментозную нейротропную терапию и реабилитационные мероприятия. Пациентам группы сравнения СГКМ не проводили. Для индукции СГКМ охлаждали всю поверхность краниоцеребральной области головы с помощью шлемов-криоаппликаторов при температуре внутренней поверхности шлемов 3–7°C. Контролировали температуру лобных отделов коры мозга при помощи неинвазивной СВЧ-радиотермометрии, регистрировали аксиальную температуру. Уровень сознания оценивали по шкале восстановления после комы «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R, 2004 г.).

Результаты. Применение СГКМ позволило снизить температуру лобных отделов коры мозга на 2,4–3,1°C без изменений аксиальной температуры. У пациентов основной группы выявили статистически значимый рост всех исследованных функций (слуховой, зрительной, двигательной, речевой, коммуникативной, бодрствования). Суммарный показатель вырос от 6,9±0,6 до 12,1±0,9 баллов ($p<0,001$). У пациентов в ВС — от 4,5±0,3 до 8,7±0,9 баллов ($p<0,001$), у пациентов в СМС — от 11,3±1,0 до 18,2±0,7 баллов ($p<0,001$). В группе сравнения суммарный показатель вырос от 6,1±0,5 до 8,1±0,5 ($p<0,05$). У пациентов в ВС суммарные данные возросли от 4,3±0,4 до 6,8±0,5 баллов ($p<0,001$), причем наиболее значимо нарастали слуховая и зрительная функции ($p<0,001$). У пациентов группы сравнения в СМС возросла речевая функция ($p<0,05$), а суммарные показатели повысились незначительно от 9,1±0,6 до 10,1±0,9 баллов ($p>0,1$). Лучшие результаты (CRS-R>16 баллов) получили у пациентов основной группы: в ВС — у 6-и пациентов (15,4%) и СМС — у 8-и (38,1%). В группе сравнения у пациентов в ВС лучшие результаты по CRS-R не превышали 10 баллов, а у 4-х пациентов в СМС (21%) на 14-ый день был достигнут уровень 12–16 баллов. При наблюдении в течение 30 дней после курса СГКМ летальность пациентов основной группы составила 6 пациентов (10%), в группе сравнения — 11 пациентов (21,6%).

Заключение. Применение курсов СГКМ у пациентов с ХНС в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий целесообразно. Высказали предположение, что селективное понижение температуры коры больших полушарий улучшает процессы нейрогенеза, нейрогенерации и нейропластичности.

Ключевые слова: гипотермия; кора больших полушарий; хронические нарушения сознания; нейрорепротекция; стресс-белки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Марина Владимировна Петрова
E-mail: mpetrova@fnkcr.ru
Олег Алексеевич Шевелев
E-mail: shevelev_o@mail.ru

Correspondence to:

Marina V. Petrova
E-mail: mpetrova@fnkcr.ru
Oleg A. Shevelev
E-mail: shevelev_o@mail.ru

Selective Brain Hypothermia in the Comprehensive Rehabilitation of Patients with Chronic Consciousness Disorders

Marina V. Petrova^{1,2*}, Oleg A. Shevelev^{1,2*}, Mikhail Yu. Yuriev¹,
Maria A. Zhdanova¹, Inna Z. Kostenkova¹, Mikhail M. Kanarskii¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia

Summary

Aim: to evaluate clinical effectiveness of selective hypothermia of cerebral cortex for the recovery of awareness in patients with chronic disorders of consciousness (CDC).

Material and methods. 111 patients with CDC 30 and more days after a cerebral event (ischemic or hemorrhagic stroke, brain injury) were included in the study. Exclusion criteria were anoxic brain injury (sequelae of a prolonged asystole or asphyxia), active sepsis, arrhythmia, baseline hypothermia (body temperature lower than 35.5°C). Experimental group included 60 patients, of them 39 patients were in a vegetative state (VS), 21 patients exhibited patterns of minimally conscious state (MCS). Control group included 51 patients, of them 32 patients were in VS and 19 patients were in MCS. Patients in the experimental group received 10 sessions (120 minutes each) of selective brain hypothermia (SBH) during the 14-days follow-up period. Patients of both groups received standard identical neurological treatment and rehabilitation procedures. Patients in the control group did not undergo brain hypothermia. The induction of SBH involved cooling of the whole surface of the craniocerebral area of scalp using special helmets. The temperature of the internal surface of the helmet was 3–7°C. Temperature of the frontal lobes of the cortex was monitored with non-invasive microwave radiothermometry, axillary temperature was also registered. The level of consciousness was evaluated using «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R) scale.

Results. 120-minutes long SBH session reduced the temperature of the frontal lobes of the cerebral cortex by 2.4–3.1°C with no impact on the axillary temperature. Evaluation using CRS-R revealed improvement in all studied functions (auditory, visual, motor, oromotor, communication, arousal) in patients in the experimental group after 10 SBH sessions. Level of consciousness in patients from the experimental group in VS increased from 4.5±0.33 to 8.7±0.91 points ($P<0.001$), for patients in MCS from 11.3±1.0 to 18.2±0.70 ($P<0.001$) points. In the control group, scores of patients in VS rose from 4.3±0.37 to 6.8±0.49 ($P<0.001$) points with the most significant changes in auditory and visual functions ($P<0.001$). In the control group of patients in MCS the oromotor function improved ($P<0.05$), overall CRS-R scores changed insignificantly from 9.1±0.57 to 10.1±0.86 ($P<0.1$). The best outcome (CRS-R>19 points) was seen in patients from the experimental group [6 in VS (15.4%) and 8 in MCS (31.8%)]. In the control group, the best results did not exceed 10 points for the patents in VS, while 4 patients in MCS (21%) reached 12–16 scores. During 30-day follow-up period of hospitalization after the SBH sessions mortality rate was 10% (6 patients) in the experimental group and 21.6% (11 patients) in the control group.

Conclusion. Patients with CDC could benefit from serial SBH sessions performed as a part of comprehensive treatment and rehabilitation strategy. We suggest that selective reduction of frontal lobe temperature improves neurogenesis, neuronal regeneration, and neuroplasticity.

Keywords: hypothermia; frontal lobes; chronic disorders of consciousness; neuroprotection; heat shock proteins; cold shock proteins

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

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

Существенные успехи современной интенсивной терапии и реаниматологии обусловили значительное увеличение числа пациентов с тяжелыми поражениями головного мозга, которые переходят из комы в состояния хронического нарушения сознания (ХНС) — вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС) на период неопределенной длительности [1–3].

В диагностике ВС или СМС, несмотря на широкий спектр современных методов исследования, превалирует неврологическое обследование, определенная объективизация которого достигается с применением ряда шкал. Среди часто исполь-

зуемых шкал наибольшую объективность продемонстрировала шкала выхода из комы — Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R, 2004г), которая позволяет выявлять и протоколировать проявления первых признаков сознания и проводить дифференциальный диагноз между ВС и СМС [4, 5].

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не разработаны общепринятые рекомендации и стандарты диагностики, прогнозирования исхода, принципы терапии и реабилитации данной категории пациентов. Отсутствует достаточно глубокое понимание патогенеза угнетения сознания при повреждении головного мозга и процессов его восстановления после выхода из комы [6–8].

Лечение пациентов с ХНС заключается в поддержании витальных функций, а реабилитационные мероприятия ориентированы на восстановление деятельности ЦНС, причем приоритеты в выборе реабилитационных технологий определяются их доступностью в конкретной клинике, переносимостью пациентом и его ответом на проводимые процедуры [9, 10]. Применение различных фармакологических средств, направленных на повышение уровня сознания, не дает устойчивого положительного результата, а в лечении и реабилитации пациентов с ХНС доминирует симптоматическая терапия [11].

Одно из направлений создания средств нейропротекции и нейрореабилитации связано с изучением эндогенных реакций цито- и органопротекции, развивающихся как типовой неспецифической ответ при действии потенциально повреждающих факторов. В частности, при изучении феномена ишемического preconditionирования (ПК) и управляемой гипотермии были обнаружены выраженные органопротекторные эффекты, присущие практически всем внутренним органам и головному мозгу [12]. Однако, адаптировать к клиническому применению ишемическое ПК в полной мере не удалось, поскольку ишемическая толерантность органов развивается при условии воспроизведения субтерминальных по интенсивности эпизодов ишемии, то есть потенциально опасных воздействий, а способы объективизации достаточности ишемической нагрузки не разработаны.

Высокие нейропротекторные свойства гипотермии, связанные с метаболической депрессией и геномным ответом клеток на сниженные температуры, делают ее очень привлекательной для клинического применения при поражениях головного мозга. Однако современные технологии терапевтической гипотермии (ТГ) в большинстве случаев используют общее охлаждение пациента с понижением температуры тела до 32–33°C, что сопровождается развитием различных побочных эффектов и осложнений. Применение целевого температурного менеджмента (target temperature management — ТТМ) при церебральных катастрофах преследует цели борьбы с лихорадкой, но не нейропротекции [13].

В тоже время, применение селективной гипотермии коры мозга (СГКМ), достигаемой при краниocereбральном охлаждении (краниocereбральная гипотермия — КЦГ), может стать технологией, способной понизить температуру поверхности головного мозга с достижением глубины локальной гипотермии, необходимой для экспрессии генов цитопротекции. Мы используем термин СГКМ, а не

КЦГ, так как он более точно отражает мишень гипотермического воздействия — кору больших полушарий головного мозга. При такой технологии охлаждения удается понизить температуру только поверхности мозга, малозначимо влияя на температуру базальных структур и температуру тела человека [14]. Оправданность краниocereбрального охлаждения для развития состояния нейропротекции убедительно показана в экспериментах и при клиническом использовании [15, 16].

Применение гипотермии, в том числе СГКМ, подразумевает контроль температуры охлаждаемых тканей. Не так давно в практику диагностики церебральных повреждений была внедрена технология неинвазивного измерения температуры коры больших полушарий, основанная на регистрации мощности собственного электромагнитного излучения тканей мозга в СВЧ-диапазоне (3–7 ГГц) [17].

Имея объективные основания полагать, что СГКМ способна понизить температуру коры больших полушарий и инициировать развитие нейропротекторных реакций [18], предприняли пилотное исследование эффективности применения данной технологии с контролем температуры коры мозга при помощи СВЧ-радиотермометрии у пациентов с ХНС.

Цель исследования — оценить перспективы клинического применения селективной гипотермии коры больших полушарий головного мозга (СГКМ) у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

Материал и методы

В исследование включили 111 пациентов с ХНС. Критерии включения: состояния ХНС, развившиеся после тяжелых фокальных повреждений головного мозга (последствия ишемических и геморрагических инсультов, тяжелой черепно-мозговой травмы) не ранее, чем через 30–45 дней после церебральных катастроф и выхода из комы. Критерии исключения: аноксические повреждения головного мозга (последствия длительной асистолии, асфиксии) с обширными диффузными повреждениями коры больших полушарий, сепсис, нарушения сердечного ритма, исходная гипотермия (температура тела ниже 35,5°C), терминальные состояния.

Всех пациентов случайным образом распределили на две группы. Основная группа — 60 пациентов, включала две подгруппы. Первая подгруппа (O1) — пациенты в ВС ($n=39$): Ж — 15 (ср. возраст 36,7±4,4), М — 24 (ср. возраст 43,3±3,4). Вторая подгруппа (O2) — пациенты в СМС-минус ($n=21$): Ж — 7 (ср. возраст 44,6±7,7), М — 14 (ср. возраст 47,5±3,2). Группа сравнения — 51 пациент, также включала две подгруппы. Первая подгруппа (C1) — пациенты в ВС ($n=32$): Ж — 20 (ср. возраст 46,9±3,2), М — 12 (ср. возраст

44,1±4,1). Вторая подгруппа (С2) — пациенты в СМС-минус ($n=19$): Ж — 10 (ср. возраст 56,1±3,5), М — 9 (ср. возраст 49,2±3,0).

В обеих группах результаты фиксировали в первый и на 14-й день наблюдения. Через 30 дней фиксировали летальность в обеих группах.

В обеих группах пациентам проводили стандартную нейротропную терапию и реабилитационные мероприятия: стабилизация витальных показателей, поэтапное отлучение пациента от респираторной поддержки, нормализация глотания и последующая деканюляция, массаж, лечебная физкультура, вертикализация, миоэлектростимуляция, магнитная стимуляция, логопедическая работа, нейропсихологическая поддержка.

Пациентам основной группы провели 10 сеансов СГКМ длительностью 120 минут в период 14-ти дней наблюдения. Пациентам группы сравнения СГКМ не проводили.

Для индукции СГКМ использовали аппарат терапевтической гипотермии АТГ-01 (Концерн «Калашников», Россия). Охлаждали всю поверхность краниocereбральной области головы с помощью шлемов-криоаппликаторов при температуре внутренней поверхности шлемов 3–7°C. Процедуру охлаждения завершали снятием шлема, после чего у пациентов развивался период быстрого спонтанного согревания коры больших полушарий. Контролировали температуру лобных отделов коры мозга в ходе охлаждения и температуру тела (аксиальная температура).

Режимы охлаждения выбрали эмпирически на основании данных неинвазивной СВЧ-радиотермометрии головного мозга, которая позволяла контролировать уровень понижения температуры коры мозга.

СВЧ-радиотермометрию коры больших полушарий проводили при помощи аппарата РТМ-01-РЭС (ООО «РЭС», Россия). Аппарат позволяет зарегистрировать мощность собственного электромагнитного излучения тканей мозга на глубине 4–5 см от поверхности кожи головы и расчетным путем определить значения температуры поверхности мозга в 0°C, поскольку мощность излучения пропорциональна интенсивности метаболизма тканей и их температуре. Измерения проводили в проекции лобных долей коры больших полушарий слева и справа при помощи антенны, которую устанавливали на свободную поверхность кожи головы непосредственно рядом с охлаждающим шлемом (рис. 1). Температуру измеряли перед процедурой и далее через каждые 30 мин до конца охлаждения, сразу после охлаждения и через 30 мин. Исследования проводили в стандартных условиях реанимационного отделения (температура 25–27°C, влажность — 75–80%).

Уровень сознания оценивали по шкале восстановления после комы «Coma Recovery Scale-Revised» (CRS-R, 2004 г.) с оценкой выраженности функций в баллах: слух, зрение, двигательная и речевая функции, коммуникативность и уровень бодрство-

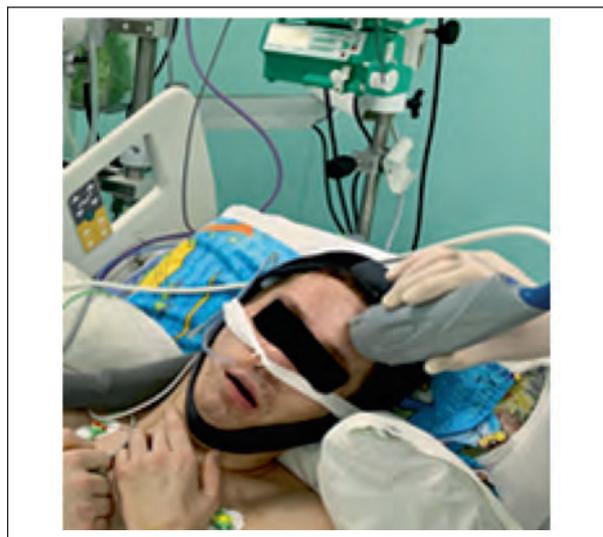


Рис. 1. Процедура измерения температуры.

Примечание. Антенна установлена в проекции левой лобной доли коры больших полушарий.

вания. В анализ принимали данные шкалы CRS-R, полученные у пациентов основной группы перед первой процедурой и на 14-й день после десятой процедуры. У пациентов группы сравнения данные шкалы CRS-R оценивали в день включения пациента в исследование и на 14-й день.

Статистическую значимость полученных данных подтвердили:

1. Достаточной выборкой пациентов для пилотного исследования: общее число — 111 обследованных пациентов разделили на 2 группы (основную и группу сравнения), в каждой из которых число пациентов было допустимо для последующей статистической обработки.

2. Математической обработкой результатов исследования с использованием пакета прикладной программы SPSS Statistics 21.0. Для оценки значимости различий показателей между группами использовали *t*-критерий Стьюдента с предварительной оценкой нормальности распределения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Измерения температуры показали, что перед первой и последующими процедурами средняя температура в области проекции лобных долей левого (ЛП) и правого полушарий (ПП) у пациентов обеих групп в ВС и СМС-минус не отличалась (36,4±0,1°C и 36,4±0,1°C соответственно). Аксиальная температура составила 36,4±0,1°C. Через 30 мин охлаждения температура ЛП и ПП начинала понижаться, и к 90-й минуте составила 33,9±0,4°C и 33,5±0,5°C, соответственно. После снятия охлаждающего шлема с головы пациента температура в ЛП и ПП составила 34,0±0,4°C и 33,3±0,5°C и оставалась пониженной через 30 минут после окончания

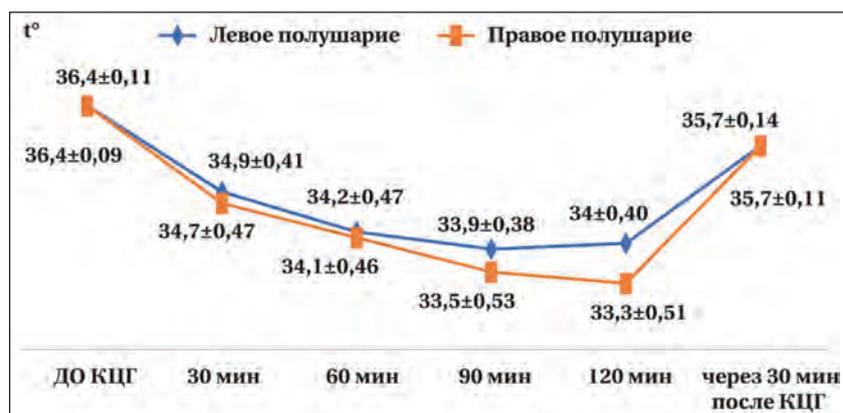


Рис. 2. Динамика изменения температуры лобных отделов коры больших полушарий, слева и справа под влиянием процедур СГКМ.

Примечание: t° — средняя температура лобных отделов коры больших полушарий. До процедуры СГКМ — средняя температура лобных отделов коры больших полушарий до начала сеанса охлаждения. 30 мин, 60 мин, 90 мин, 120 мин — регистрация температуры лобных отделов коры больших полушарий во время сеанса охлаждения. Регистрация температуры лобных отделов коры больших полушарий через 30 минут после завершения сеанса охлаждения.

охлаждения — $35,7\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ и $35,7\pm 0,1^{\circ}\text{C}$, соответственно. На протяжении всего периода охлаждения и после процедуры аксиальная температура не претерпевала изменений, оставаясь в пределах нормотермии (рис. 2).

При анализе функций на день начала исследования у пациентов основной группы по данным шкалы CRS-R суммарная оценка уровня сознания составила $6,9\pm 0,6$ ($n=60$), в подгруппе O1 (BC, $n=39$) — $4,5\pm 0,3$, в подгруппе O2 (СМС, $n=21$) — $11,3\pm 1,0$ баллов. У пациентов группы сравнения ($n=51$) суммарная оценка по шкале CRS-R составила $6,1\pm 0,5$, в подгруппе C1 (BC, $n=32$) — $4,3\pm 0,4$, в подгруппе C2 (СМС, $n=19$) — $9,1\pm 0,57$ баллов.

На 14-й день исследования после 10-й процедуры СГКМ в основной группе суммарные данные по шкале CRS-R составили $12,1\pm 0,9$ баллов, демонстрируя высокую статистическую значимость увеличения показателя ($p<0,001$). В группе сравнения на 14-й день исследования суммарные данные по шкале CRS-R составили $8,1\pm 0,5$ при обычном уровне статистической значимости ($p<0,05$). В основной группе в подгруппе O1 этот показатель достиг $8,7\pm 0,91$ баллов ($p<0,001$), а в подгруппе C1 также на 14-й день — $6,8\pm 0,49$ баллов ($p<0,001$). В подгруппе O1 наиболее значимо возросли слуховая, зрительная, речевая, коммуникативная функции и бодрствование ($p<0,001$), несколько менее — двигательная функция ($p<0,005$). В подгруппе C1 наиболее значимо нарастали только слуховая и зрительная функции ($p<0,001$), менее значимо — двигательная, речевая и коммуникативная ($p<0,005$), а уровень бодрствования оставался без динамики.

Приведенные усредненные данные свидетельствуют, что пациенты в ВС, получавшие курс СГКМ, вышли на уровень СМС-минус, тогда как в подгруппе C1 динамика по данным шкалы CRS-R оказалась менее выраженной.

Отражая общую тенденцию нарастания уровня сознания у пациентов в обеих группах и в каждой подгруппе, средние значения не учитывают неоднородность результатов. Так, в подгруппе O1 у пациентов, которым проводили курс сеансов СГКМ, лучшие результаты (CRS-R>16 баллов), были получены у 6 пациентов (15,4%): у 3 достигли 16–19 баллов (СМС-плюс), и еще у 3 пациентов

значения CRS-R достигли 20–21 балла, свидетельствуя о приближении к ясному сознанию. В группе сравнения C1 (СГКМ не проводили) лучшие результаты (CRS-R> 11–13 баллов), были достигнуты у 5 пациентов (15,6%), что соответствует уровню СМС-минус.

Оценка функций по шкале CRS-R у пациентов основной группы в подгруппе O2 и у пациентов группы сравнения в подгруппе C2 в первый день исследования показала соответствие состояния пациентов СМС-минус. На 14-й день исследования после курса СГКМ оценка всех исследованных функций по шкале CRS-R у пациентов основной группы в подгруппе O2 показала высокий статистически значимый рост и достигла $18,2\pm 0,7$ баллов ($p<0,001$). У пациентов в группе сравнения в подгруппе C2 также на 14-й день наблюдений возросла речевая функция ($p<0,05$), но средний показатель по шкале CRS-R повысился менее статистически значимо — до $10,1\pm 0,86$ баллов ($p>0,1$).

Неоднородность результатов через 14 дней наблюдали в обеих подгруппах основной группы и группы сравнения. В основной группе в подгруппе O2 у пациентов в СМС-минус, которым проводили курс СГКМ, лучшие результаты (CRS-R>16 баллов, СМС-плюс) были получены у 8-ми пациентов (38,1%), причем у 5-ти пациентов этой группы значения CRS-R достигли 20–23 баллов, свидетельствуя о значительном восстановлении сознания. В группе сравнения C2 (СГКМ не проводили) у 4 пациентов (21%) на 14-й день по шкале CRS-R был достигнут уровень 12–16 баллов, то есть соответствовал СМС-плюс.

Динамику изменения функций по шкале CRS-R у пациентов в подгруппах основной

Динамика изменения функций по шкале CRS-R у пациентов в подгруппах основной группы и группы сравнения.

Функции по шкале CRS-R	Значения показателей в группах							
	Основная (СГКМ)				Сравнения			
	O1		O2		C1		C2	
	1 день	14 дней	1 день	14 дней	1 день	14 дней	1 день	14 дней
Слуховая	0,7±0,10	1,5±0,18***	2,2±0,23	3,3±0,12***	0,7±0,11	1,3±0,11***	1,6±0,16	1,5±0,19
Зрительная	0,8±0,11	1,9±0,23***	2,6±0,31	4,1±0,22***	0,8±0,10	1,3±0,10***	1,8±0,16	2,1±0,21
Двигательная	1,3±0,13	2,1±0,24**	3,1±0,31	4,8±0,19***	1,2±0,15	1,7±0,11**	2,3±0,18	2,4±0,27
Речевая	0,4±0,09	0,9±0,13***	0,8±0,15	1,8±0,17***	0,2±0,07	0,6±0,12**	0,7±0,15	1,1±0,17*
Коммуникативность	0,1±0,04	0,6±0,11***	0,6±0,15	1,5±0,11***	0,2±0,07	0,5±0,12**	0,9±0,15	1,0±0,20
Бодрствование	1,3±0,11	1,8±0,14***	2,1±0,16	2,8±0,12***	1,3±0,12	1,5±0,13	1,8±0,16	2,0±0,13
Итог	4,5±0,33	8,7±0,91***	11,3±1,0	18,2±0,70***	4,3±0,37	6,8±0,49***	9,1±0,57	10,1±0,86

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Подгруппы O1 и C1 — пациенты в вегетативном состоянии; подгруппы O2 и C2 — пациенты в состоянии минимального сознания.

группы и группы сравнения представили в таблице.

Анализ летальности, проведенный спустя 30 дней, показал, что в основной группе умерли 6 пациентов подгруппы O1 (15,4%). В подгруппе O2 все пациенты были живы. В группе сравнения в подгруппе C1 умерли 7 пациентов (21,9%), в подгруппе C2 — 4 пациента (21,1%). Всего в основной группе скончались 6 пациентов (10%), в группе сравнения — 11 пациентов (21,6%). Основными причинами летальных исходов в обеих группах стали инфекционно-воспалительные, тромбоземболические осложнения, полиорганная недостаточность.

Каких-либо осложнений и побочных эффектов от применения СГКМ не отметили, пациенты хорошо переносили процедуры.

Обсуждение

Механизмы развития нейропротекторных эффектов гипотермии достаточно полно изучены применительно к острому периоду развития церебральной патологии [19, 20]. Они включают метаболически обусловленные реакции: ограничение потребления кислорода и субстрата, торможение реакций эксайтотоксичности и рецептор-опосредованных взаимодействий сигнальных молекул, ограничение развития отека и воспалительного ответа, апоптоза и пр. В тоже время, температурный сигнал в пределах изменения 2–3°C оказывается достаточным для экспрессии генов, кодирующих широкий круг различных стресс-протекторных белков.

Показано, что при понижении температуры в культуре корковых нейронов развивается экспрессия ранних генов *c-fos* и *c-jun*, которая обеспечивает многократное накопление белков холодового шока (БХШ, cold shock proteins — CSPs) [21]. Флуктуации температуры в пределах 1–3°C оказываются достаточны для экспрессии генов, кодирующих синтез белков теплового шока (БТШ, Hot shock proteins — HSP). При этом повышение температуры способствует умень-

шению продукции БХШ, а согревание провоцирует увеличение их продукции даже при сниженных температурах (ниже 32°C). Указанные данные нашли подтверждение в многочисленных экспериментальных исследованиях [22].

БТШ и БХШ обоснованно относят к стресс-белкам с высоким потенциалом нейропротекции, а инициация их синтеза связана не только с температурным сигналом, но и с действием других потенциально опасных раздражителей [23]. Изученный класс раздражителей стресс-белков, способствующих развитию состояния нейропротекции и активирующих процессы нейрорегенерации и нейропластичности, весьма обширен [24, 25]. Существенно, что эффекты экспрессии ранних генов сохраняются на протяжении до нескольких суток.

Указанные предпосылки позволили предположить, что курс ежедневных процедур СГКМ, обеспечивающих понижение температуры поверхности головного мозга на 2,5–3°C, способен вызвать накопление стресс-белков, что гипотетически может позитивно сказаться на процессах восстановления сознания у пациентов с ХНС. В определенной степени указанные допущения подтверждаются полученными клиническими результатами.

Применение гипотермического воздействия на головной мозг у пациентов с ХНС, развившимися после тяжелых повреждений головного мозга и проявляющихся в формировании ВС и СМС-минус, не кажется столь очевидным в отличие от острого периода церебральной патологии. Однако, следует иметь ввиду, что процесс формирования завершённой модели повреждения, по-видимому, в наибольшей степени касается уже состоявшихся разрушительных событий, коррекция которых невозможна. В тоже время, пациенты с ХНС сохраняют определенный реабилитационный потенциал, от которого зависит исход заболевания. Стратегия реабилитации в этих случаях направлена на применение средств и методов, активирующих собственные резервы и повышающих уро-

вень реабилитационного потенциала. Среди последних достаточно широкое распространение получили различные технологии нейромодулирующих воздействий, например, транскраниальная магнитная и электростимуляция. СГКМ также правомочно отнести к нейромодулирующему воздействию. В частности, показано, что 120-минутный период охлаждения обеспечивает снижение линейной скорости кровотока в магистральных церебральных сосудах на 15–20% (передняя, средняя и задняя мозговые артерии), а в период согревания показатели кровотока быстро возвращаются к исходным [15]. То есть, при понижении температуры формируется период неопасной гипоперфузии, а при согревании — реперфузии. Активные радикалы, как и факт понижения температуры, могут стать мощным сигналом для экспрессии ранних генов, кодирующих стресс-белки, что, предположительно, способно предупредить эволюцию разрушительных процессов и повысить резерв сохраненных областей головного мозга.

Высказанные предположения гипотетичны, однако результаты выполненного пилотного исследования демонстрируют позитивные

эффекты курсового применения СГКМ у пациентов с ХНС, что подчеркивает оправданность такого подхода в системе комплексной реабилитации. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших более углубленных исследований селективной гипотермии мозга в целях повышения эффективности терапии и реабилитации пациентов в ХНС. Для выяснения механизмов реализации получаемых эффектов представляется важным определение молекулярных маркеров повреждения и восстановления центральной нервной системы, а также оксидантного статуса.

Заключение

Полученные результаты позволяют продемонстрировать позитивное влияние селективной гипотермии коры больших полушарий на процессы восстановления сознания у пациентов с ХНС. Применение курсов СГКМ у пациентов с ХНС в составе комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий целесообразно. Высказали предположение, что селективное понижение температуры коры больших полушарий улучшает процессы нейрогенеза, нейрорегенерации и нейропластичности.

Литература

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фудбаева Е.В., Петриков С.С. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
2. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiffert N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Reviews neurology*. 2014; 10: 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279.
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Синицын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.А., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12: 6–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1.
4. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 3: 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31.
5. Lucca L. F., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese M. D., Conforti D., Tonin P., Cerasa A. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurology*. 2019; 19: 68. DOI: 10.1186/s12883-019-1293-7.
6. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J. D., Stender J., Tiainen M., Rossetti A. O., Gosseries O., Chatelle C. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020; 27 (5): 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151.
7. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (6): 600–614. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
8. Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D., Greer D.M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021; 17: 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
9. Rohaut B., Eliseyev A., Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Critical Care*. 2019; 23: 78. DOI: 10.1186/s13054-019-2370-4.
10. Shinoda J., Nagamine Y., Kobayashi S., Odaki M., Oka N., Kinugasa K., Nakamura H., Ichida T., Miyashita R., Shima H., Hama T. Multidisciplinary

11. Sharma-Virk M., van Erp W.S., Lavrijsen J.C.M., Raymond T. C. M. Koopmans. Intensive neurorehabilitation for patients with prolonged disorders of consciousness: protocol of a mixed-methods study focusing on outcomes, ethics and impact. *BMC Neurology*. 2021; 21: 133. DOI.org/10.1186/s12883-021-02158-z.
12. Gedik N., Kottenberg E., Thielmann M., Frey U.H., Jakob H., Peters J., Heusch G., Kleinbongard P. Potential humoral mediators of remote ischemic preconditioning in patients undergoing surgical coronary revascularization. *Scientific Reports*. 2017; 7: 12660. DOI: 10.1038/s41598-017-12833-2.
13. Perkins G.D., Gräsner J.T., Semeraro F., Olasveengen T., Soar J., Lott C., Van de Voorde P., Madar J., Zideman D., Mentzelopoulos S., Bossaert L., Greif R., Monsieurs K., Svavarsdóttir H., Nolan J.P. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021; 161: 1–60. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003.
14. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Ходорович Н.А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 94–114. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.
15. Бояринцев В.В., Журнавалев С.В., Ардашев В.Н., Шевелев О.А., Стулин И.Д., Шарниова И.А., Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии. *Авиационная и экологическая медицина*. 2019; 53 (4): 59–64. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64.
16. Schwartz A.E., Finck A.D., Stone J.G., Connolly E.S., Edwards N.M., Mongero L. Delayed Selective Cerebral Hypothermia Decreases Infarct Volume After Reperfused Stroke in Baboons. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2011; 23 (2): 124–130. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181fa75ca.
17. Гуляев Ю.В., Леушин В.Ю., Гудков А.Г., Щукин С.И., Веснин С.Г., Кубланов В.С., Прохоров И.О., Седанкин М.К., Сидоров И.А. Приборы для диагностики патологических изменений в организме человека методами микроволновой радиометрии. *Нанотехнологии: разработка, применение. XXI век*. 2017; 9 (2): 27–45. УДК 520.8.056:612.82.
18. Yin L., Jiang H., Zhao W., Li H. Inducing therapeutic hypothermia via selective brain cooling: a finite element modeling analysis. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2019; 57 (6): 1313–1322. DOI: 10.1007/s11517-019-01962-7.
19. Kurisu K., Kim J.Y., You J., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia and neuroprotection in acute neurological disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2019; 26 (29): 5430–5455. DOI: 10.2174/0929867326666190506124836.
20. Shintani Y., Terao Y., Ohta H. Molecular mechanisms underlying hypothermia-induced neuroprotection. *Stroke Research and Treatment*. 2011; 3: 1–10. DOI: 10.4061/2011/809874.

21. Rzechorzek N.M., Connick P, Patani R., Selvaraj B.T., Chandran S. Hypothermic preconditioning of human cortical neurons requires pro-teostatic priming. *eBioMedicine*. 2015; 2 (6): 528–535. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.04.004.
22. Rzechorzek N.M., Connick P, Livesey M.R., Boroogh S., Patani R., Burr K., Story D., Wyllie D.J.A., Hardingham G.E., Chandran S. Hypothermic preconditioning reverses tau ontogenesis in human cortical neurons and is mimicked by protein phosphatase 2A inhibition. *EBio-Medicine*. 2015; 12 (3): 141–154. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.010.
23. Бабкина А.С., Баева А.А., Баширова А.Р., Благодоров М.Л., Голубев А.М., Гребенчиков О.А., Гречко А.В., Ершов А.В., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Муслимов Б.Г., Острова И.В. Перепел-лица С.А., Петрова М.В., Романова О.Л., Саидов Ш.Х., Силачев Д.Н., Сундуков Д.В., Телипов И.Н., Усманов Э.Ш., Хаджиева М.Б., Чурилов А.А., Шабанов А.К., Шевелев О.А. Биологические мар-керы повреждения и регенерации центральной нервной си-стемы. М.: ООО «ВЦИ»; 2021: 432 с. ISBN 978-5-6044159-0-0.
24. Sun Y.J., Zhang Z.Y., Fan B., Li G.Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci*. 2019; 13: 586. DOI: 10.3389/fnins.2019.00586.
25. Wu L., Wu D., Yang t., Xu J., Chen J., Wang L., Xu S., Zhao W., Wu C., Ji X. Hypothermic neuroprotection against acute ischemic stroke: the 2019 update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020; 40 (3): 461–481. DOI: 10.1177/0271678X19894869.

Поступила 18.08.2021
Принята 12.10.2021

Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение)

А. С. Зигмантович^{1*}, Е. В. Шарова¹, М. М. Копачка², А. С. Смирнов²,
Е. В. Александрова², Ю. В. Котович³, Я. И. Деза-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo)⁴,
М. В. Штерн^{1,5}, Е. М. Трошина², И. Н. Пронин²

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бултерова, д. 5А

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России,
Россия, 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

³ Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт»,
Россия, 115409, г. Москва, ул. Каширское ш., д. 31

⁴ Швейцарский центр аффективных наук, Лаборатория поведенческой неврологии
и визуализации сознания, факультет нейробиологии, Медицинская школа, Женевский университет,
Швейцария, 1202, г. Женева, ул. Шмен-де-Майнс, д. 9

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР),
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. С. Зигмантович, Е. В. Шарова, М. М. Копачка, А. С. Смирнов, Е. В. Александрова, Ю. В. Котович, Я. И. Деза-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo), М. В. Штерн, Е. М. Трошина, И. Н. Пронин. Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 53–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-53-64> [На русск. и англ.]

Резюме

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), сопровождающаяся нарушением сознания в форме затяжных посткоматозных бессознательных состояний (ПКБС), относится к числу актуальных медико-социальных проблем, обуславливающих высокую инвалидизацию или летальность пациентов во всем мире. Трудности восстановления пациентов обосновывают необходимость разработки дополнительных нейрореабилитационных подходов, включая методы нейромодуляции, а также поиск объективных маркеров эффективности лечения.

Цель исследования. Оценить влияние терапевтической ритмической транскраниальной стимуляции (рТМС) на сети покоя фМРТ (resting state networks — RSN) при ПКБС после ТЧМТ.

Материалы и методы. Проанализировали индивидуальные RSN фМРТ у трех пациентов с ПКБС до и после курсовой рТМС, выполненной в разные сроки после ТЧМТ и с разной эффективностью лечения. Оценивали топографию и количественные характеристики сетей (сеть DMN, сенсомоторная, управляющих функций, лобно-теменные (левая и правая), аудиторная, речевая), наиболее значимых для восстановления сознания по данным литературы.

Результаты. Выявили тенденцию к нормализации топографии RSN, а также увеличение интегрального показателя сетевой интенсивности у двух из трех пациентов с выраженным повышением уровня сознания после курсовой рТМС.

Заключение. На примере индивидуальных наблюдений показали перспективность рТМС в качестве лечебного воздействия, а также оценки RSN фМРТ — как объективного диагностического подхода при ПКБС вследствие ТЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; бессознательные состояния; нейронные сети покоя; фМРТ; рТМС

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in Resting fMRI Networks in Patients with Severe Traumatic Brain Injury During Therapeutic Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation (Case Report)

Alexandra S. Zigmantovich^{1*}, Elena V. Sharova¹, Miroslav M. Kopachka²,
Alexandr S. Smirnov², Evgeniya V. Alexandrova², Yulia V. Kotovich³, Yacila I. Deza-Araujo⁴,
Marina V. Stern^{1,5}, Elena M. Troshina², Igor N. Pronin²

Адрес для корреспонденции:

Александра Сергеевна Зигмантович
E-mail: alexzig@ihna.ru

Correspondence to:

Alexandra S. Zigmantovich
E-mail: alexzig@ihna.ru

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS,
5A Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

² N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

³ National Research Nuclear University, Moscow Engineering Physics Institute,
31, Kashirskoe shosse Str., Moscow 115409, Russia

⁴ Swiss Center for Affective Sciences, Laboratory for Behavioral Neurology and Imaging of Cognition,
Department of Neuroscience, Medical School, University of Geneva,
9 Chemin des Mines Str., Geneva, 1202, Switzerland

⁵ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Severe traumatic brain injury (TBI) accompanied by impaired consciousness manifesting as prolonged postcoma unawareness (PCU) is one of the current medical and social problems causing high morbidity and mortality worldwide. Difficult recovery of such patients necessitates the development of additional neurorehabilitation approaches, including neuromodulation methods, as well as the search for objective markers of treatment efficacy.

Aim of the study: to evaluate the effect of therapeutic rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) on fMRI resting state networks (RSN) in PCU after severe TBI.

Materials and Methods. We analyzed individual fMRI RSN in three patients with PCU before and after a course of rTMS performed at different timepoints after severe TBI and with different efficacy of treatment. We assessed the topography and quantitative characteristics of the networks (DMN, sensorimotor, control functions, left and right fronto-parietal, auditory, and speech) known to be most significant for recovery of consciousness.

Results. We found a trend toward normalization of RSN topography as well as an increase in the integral index of network intensity in two of three patients with a distinct increase in consciousness after a course of rTMS.

Conclusion. Using case observations, we have demonstrated the therapeutic efficacy of rTMS and feasibility of using fMRI RSN as a reliable diagnostic approach in PCU following severe TBI.

Keywords: *craniocerebral trauma; unawareness; resting neural networks; fMRI; rTMS*

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

Full text of the article in Eng. on www.reanimatology.com

Введение

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), сопровождающаяся нарушением сознания и двигательной активности, относится к числу актуальных медико-социальных проблем, обуславливающих высокую инвалидизацию или летальность пациентов во всем мире [1, 2]. Характерным для ТЧМТ является угнетение сознания в виде комы и высокий риск формирования затяжных (хронических) посткоматозных бессознательных состояний (ПКБС) [3, 4]. При этом оценка сохранности когнитивных функций, а также потенциала восстановления психической деятельности в целом является весьма значимой в динамике лечения и нейрореабилитации.

К числу ПКБС относят следующие непосредственно после комы и сменяющие друг друга этапы, начинающиеся с первого посткоматозного открывания глаз больного и заканчивающиеся появлением контакта с ним (чаще всего в виде отчетливого выполнения инструкций) [3, 5–7]. Для количественной характеристики ПКБС используется ряд разработанных клинических шкал, востребованность которых определяется углом зрения и этапом исследования данной проблемы [7–10].

К настоящему времени опубликованы несколько международных рекомендаций по лече-

нию данной категории пациентов [7, 11]. Вместе с тем, значительные сложности их восстановления обосновывают поиски и разработку дополнительных нейрореабилитационных подходов, к числу которых относятся и методы нейромодуляции [4]. В последнее десятилетие в клинической практике в качестве нейромодуляторного воздействия применяется транскраниальная электрическая и магнитная стимуляция [12, 13]. В основе терапевтического использования рТМС лежит свойство изменять уровень корковой возбудимости, вызывая деполяризацию нейронов с последующим появлением и распространением потенциала действия (ПД) [14, 15]. Показаны также сопряженные с рТМС изменения гемодинамики, продукции нейротрофических факторов, активности нейротрансмиттеров [13].

Использование рТМС представляется весьма перспективным для нейрореабилитации пациентов с нарушениями сознания и двигательной сферы после ТЧМТ [16]. По данным литературы, а также по опыту собственных исследований, значительным позитивным потенциалом обладает стимуляция лобных отделов полушарий (зоны Fz, F3–F4 либо F3 в соответствии с международной схемой наложения электродов 10–20% в электроэнцефалографии) [17–19]. Эффективность стимуляции

этих областей может объясняться, в том числе, и тем обстоятельством, что лобные корковые зоны относятся к числу ключевых в обеспечении так называемых управляющих функций (executive functions), осуществляющих инициацию, планирование, регуляцию и контроль любой целенаправленной деятельности [20, 21].

Вместе с тем, довольно сложный механизм действия рТМС, особенно в условиях вариативного характера повреждения головного мозга, определяет возможные индивидуальные различия церебральных ответов пациентов с ТЧМТ на это лечебное воздействие. К числу дискуссионных относится вопрос о времени включения рТМС в процесс нейрореабилитации, в частности, в ранние сроки после ТЧМТ, на фоне проводимой интенсивной терапии.

Исследование системных церебральных реакций, сопутствующих рТМС, а также контроль эффективности стимуляции обуславливают необходимость привлечения объективных информативных показателей функционирования головного мозга.

Широко распространенными сегодня являются представления о нейросетевой структурно-функциональной организации деятельности головного мозга [22], а также об анализе сетей фМРТ, зарегистрированных в состоянии покоя [23], как информативном подходе для ее исследования. Формирование сетей покоя (resing state networks — RSN) обусловлено высокой скоррелированностью во времени межрегиональных гемодинамических сигналов [24]. Описаны от 7 до 15 функциональных RSN, наиболее характерных для здоровых людей [23, 25], но нарушаемых при церебральной патологии, включая черепно-мозговую травму [26]. Ряд RSN рассматривается в литературе в качестве наиболее значимых для восстановления сознания при ПКБС. К их числу относят сети Default Mode Network (сеть режима по умолчанию или DMN), управляющих функций (или исполнительного контроля), латеральные лобно-теменные, аудиторную (слуховую), сенсомоторную, зрительную, salience (сеть выявления значимости) [27, 28] и, вероятно, речевую [29, 30] (рис. 1).

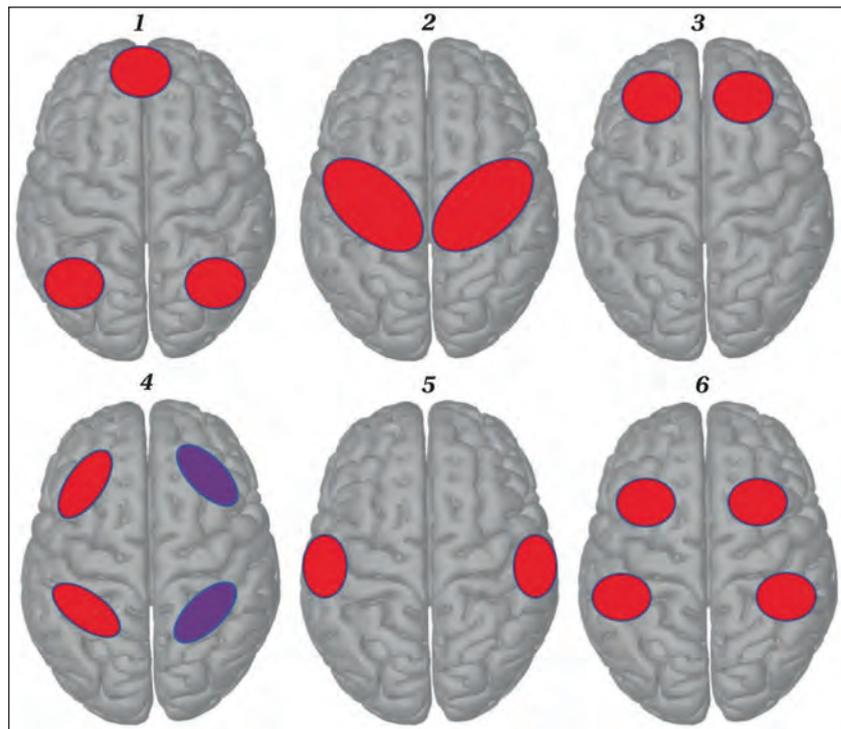


Рис. 1. Схематическое изображение полушарных проекций сетей покоя фМРТ, относимых к числу значимых для восстановления угнетенного сознания.

Примечание. 1 — сеть DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — управляющих функций (или исполнительного контроля); 4 — лобно-теменные (левая и правая); 5 — аудиторная; 6 — речевая.

В серии наших предшествующих исследований разработали алгоритм группового и индивидуального анализа сетей покоя фМРТ (resing state networks — RSN) на основе программного обеспечения ICA FSL [31]. Показали его информативность для оценки RSN в норме и при ТЧМТ [31, 32].

Данная работа направлена на изучение изменений сетевой организации головного мозга пациентов с ТЧМТ, сопровождающейся расстройствами сознания и двигательной активности, под влиянием терапевтической рТМС. Основное внимание уделили RSN, представленным на рис. 1.

Целью являлась оценка влияния терапевтической ритмической транскраниальной стимуляции (рТМС) на сети покоя фМРТ (resing state networks — RSN) при ПКБС после ТЧМТ.

Решали следующие задачи: 1) Определить общие тенденции в изменениях RSN фМРТ пациентов с ТЧМТ под влиянием рТМС. 2) Выявить особенности изменений RSN фМРТ, сопряженные с клиническим эффектом рТМС.

Материал и методы

Исследования выполнили у трех пациентов (двое мужчин и одна женщина), перенесших ТЧМТ с формированием посткоматозного бессознательного состояния (табл. 1). Текущее клиническое состояние и уровень сознания оценивали по шкале

Таблица 1. Характеристика уровня сознания пациентов до и после курсовой рТМС.

Пациент	Регистрируемые показатели каждого пациента							
	Пол	Возраст	Срок после травмы	Состояние перед рТМС по шкалам		Количество сеансов рТМС	Состояние после рТМС по шкалам	
				Добро-хотовой	восстановления после комы		Доброхотовой	восстановления после комы
М.	М	34	17 дней	BC	UWS	5	АКМ-МПП	MCS+
Б.	Ж	35	17 мес	АКМ	MCS-	6	МПП	MCS+
Яш.	М	31	4,5 года	АКМ	MCS-	10	АКМ	MCS-

Примечание. UWS — синдром ареактивного бодрствования; MCS- — состояние минимального проявления сознания без выполнения инструкций; MCS+ — состояние минимального проявления сознания с выполнением инструкций; BC — вегетативное состояние; АКМ — акинетический мутизм; МПП — мутизм с пониманием речи.

CRS-R [9], а также по стадиям восстановления психической деятельности [33]. Согласно этой оценке, на момент 1-го исследования один пациент находился в состоянии ареактивного бодрствования (unresponsive wakefulness syndrome, UWS) или в вегетативном состоянии, двое — в состоянии MCS- или в состоянии акинетического мутизма (произвольная фиксация взора без выполнения инструкций и речевой продукции). Двигательный дефект в форме гемипареза оценивали по шкале мышечной силы [34]. Все пациенты дышали самостоятельно, без кислородной поддержки.

Отсутствие в настоящее время общепринятых стандартов терапевтической рТМС пациентов с ТЧМТ [13] обосновывает правомерность поиска новых и совершенствования уже имеющихся алгоритмов стимуляции. В данной работе использовали протокол, разработанный ранее [19]. Стимуляцию выполняли на аппарате MagPro×100 фирмы MagVenture, посредством восьмиобразного койла В-70. У каждого пациента проводили курсовую рТМС зон F3 и F4 по системе ЭЭГ 10–20% (левая и правая дорсолатеральная префронтальная кора соответственно). Длительность курса ТМС варьировала от 5 до 10 сеансов. Один сеанс рТМС включал от 1000 до 4000 импульсов с 50% максимальной мощностью стимулятора (ММС). Порог определяли по принятой в клинике методике диагностической рТМС, выполнявшейся до курсовой стимуляции: двусторонняя стимуляция моторной коры (M1) и области шеи (CVII). Диапазон частот рТМС, который варьировал от 1 до 10 Гц, подбирали для каждого пациента индивидуально, что было обусловлено анатомическими особенностями зоны поражения, а также динамикой функционального состояния, контролируемого по данным клинического наблюдения и ЭЭГ. Стимуляцию проводили на фоне индивидуально назначенной, непрерываемой и неизменяемой схемы лечения, которая включала антикоагулянтные/антиагрегантные, нейрометаболические и гастропротективные препараты, а также профилактические дозы антиконвульсантов.

После курсовой рТМС у двух пациентов отметили качественное улучшение состояния, у одного — изменений клинического состояния не выявили (табл. 1).

До и после курсовой рТМС в «Отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики

ФГАУ НМИЦН им. ак. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ записывали фМРТ 3.0 Тл на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa HDxt (США) в состоянии покоя с закрытыми глазами в течение 10 мин 12 сек.

Для получения структурных данных (в объеме всего мозга) использовали импульсную последовательность 3D FSPGR (BRAVO). TR = 8,8 мс, TE = 3,5 мс, толщина среза = 1 мм, FOV = 250 мм, матрица изображения 256×256, размер воксела 0,97×0,97×1,0 мм. Для получения функциональных данных использовали эхопланарную последовательность Спиновое ЭХО (BOLD T2). TR = 2000 мс, TE = 30 мс, толщина среза = 3 мм, FOV 250 мм, матрица изображения 128×128, размер воксела 1,95×1,95×3 мм. В каждой временной серии получили 300 наборов функциональных объемов, каждый из которых содержал 24–40 аксиальных срезов, захватывающих весь головной мозг. Время сканирования одного функционального объема — 2 секунды. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12000.

Во время регистрации фМРТ проводили первичный контроль качества получаемых гемодинамических сигналов, автоматическую коррекцию уровня шума, а также оценку качества блоковых записей по присутствию двигательных артефактов (отличное, хорошее, плохое). В последнем случае сканирование прерывали и исследование начинали заново. Все исследования выполняли без анестезиологического пособия.

Выходные данные экспериментов записывали в формате DICOM с последующей конвертацией в NIFTI и обработкой в программном обеспечении FM-RIB Software Library (FSL) [31].

В процессе обработки проводили удаление артефактов, связанных с низкочастотным шумом и коррекцию артефактов движения, далее — преобразование функциональных данных в стандартное пространство (анатомическая структура головного мозга), а затем, посредством инструмента MELODIC-ICA-анализ фМРТ RS.

В серии специальных исследований установили целесообразность ограничения числа сетей на уровне 60: при N > 60 или отсутствии ограничения основные RSN в норме становились фрагментированными.

Полученные покомпонентные данные накладывали на индивидуальные изображения мозга в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

В результате у каждого пациента выделяли некоторое количество групп вокселей (крупномасштабных сетей), имеющих статистически независимые показатели динамики BOLD-сигнала. Порог значимости для выделения независимых компонентов $p \leq 0,01$. Поправку на множественность сравнений производили автоматически при снижении значения p ниже уровня 0,05. Затем выделенные сети визуализировали в объемном изображении мозга каждого пациента.

Три независимых эксперта (нейрофизиолог, рентгенолог, невролог) участвовали в верификации индивидуальных RSN пациентов, учитывая опыт подобных исследований у здоровых испытуемых [31] и пациентов с ТЧМТ [32]. Верификацию компонентов каждой сети проводили с помощью программного пакета AAL (Anatomical Automatic Labeling).

Для количественной оценки скоррелированной активности шести фМРТ сетей покоя (рис. 1) использовали такие интегральные показатели, рекомендованные разработчиками FSL, как число вокселей, их объем (см^3) и максимальная интенсивность. Их рассчитывали автоматически с помощью набора консольных команд FSL. Следует уточнить, что интенсивность относится к числу статистических показателей активности сети, который соответствует величине F -критерия Фишера. Единица измерения интенсивности — безразмерная величина, устанавливаемая программно. Величина F отображается в соответствии с градуальной цветовой или черно-белой шкалой, где яркость или цвет соответствует значению F -критерия: мах интенсивность — максимуму, минимальное значение — для значения F -критерия, соответствующего $p=0,01$. Значения F для $p >$ минимального уровня значимости не отображаются при совмещении анатомических и функциональных 3D данных.

Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации, после получения информированного согласия и одобрения этическим комитетом ФГАУ «НМИЦН», ИВНД и НФ РАН.

Результаты и обсуждение

Наблюдение 1. Пациент М., 34 лет, перенес автодорожную открытую ТЧМТ с ушибом головного мозга тяжелой степени, диффузным аксональным повреждением (ДАП) со множественными точечными геморрагическими очагами, а также с субарахноидальным кровоизлиянием (данные МРТ). Последовавшая за повреждением 8-дневная кома сменилась ПКБС.

На момент фМРТ исследования до рТМС (17 дней после травмы), по данным неврологического осмотра уровень сознания пациента — резко снижен, оценили, как UWS по шкале CRS-R или вегетативное состояние согласно стадиям [33]. Двигательная сфера: пирамидный тетрапарез с повышением мышечного тонуса

в левой руке. Движения в конечностях в пределах 2 баллов, чуть больше справа. Стволовая симптоматика с уровня среднего мозга, моста.

Второе фМРТ исследование выполнили через 34 дня после травмы, на 5-й день после курсовой (5 сеансов) терапевтической рТМС: 1 в зоне F3, еще 4 билатерально F3–F4. В сфере сознания состояние оценивали, как MCS+ по шкале CRS-R или переходное между АКМ и МПР, согласно стадиям [33]: произвольная фиксация взгляда, неустойчивое выполнение инструкций. По оценке двигательной сферы — движения в левой руке в пределах 3 баллов, в правой руке 2 балла, в ногах 3 балла, чуть лучше удерживал согнутую правую ногу.

На рис. 2 представили изображения RSN фМРТ (из числа перечисленных в методике) пациента М., выявленные до (рис. 2, *a*) и после рТМС (рис. 2, *b*) на идентичных срезах мозга (сагиттальном и горизонтальных).

До стимуляции удалось верифицировать компоненты лишь 3-х из 6 исследуемых сетей: DMN, сенсомоторной и аудиторной. При этом даже идентифицированные сети отличны от нормы, прежде всего своей асимметричностью. В сети DMN (рис. 2, *a 1*) доминировал левополушарный затылочный компонент при выраженной редукции лобного. Сенсомоторная сеть (рис. 2, *a 2*) была представлена активированными компонентами в глубинных отделах правого полушария. Аудиторная (рис. 2, *a 3*) — левосторонней активацией в базальных отделах.

После стимуляции обращало на себя внимание повышение интенсивности уже имеющихся RSN, подтвержденное количественно (табл. 2), с изменениями их пространственной организации. Так, отмечали усилившуюся билатеральную активацию переднего (лобного) компонента сети DMN (рис. 2, *b 1*), а также моторной коры обоих полушарий сенсомоторной сети (рис. 2, *b 2*). Наблюдали распространенную активацию правополушарного компонента аудиторной сети (рис. 2, *b 3*). Кроме того, выявили компоненты двух RSN, отсутствовавших до стимуляции: левополушарный задне-височный — речевой сети (рис. 2, *b 4*), а также основные составляющие правой лобно-теменной сети (рис. 2, *b 5*). Все отмеченные изменения активации RSN, обусловленные синхронизацией гемодинамических сигналов, касаются сетевых компонентов, близких к зонам стимуляции.

Наблюдение 2. Пациентка Б., 35 лет, перенесла ТЧМТ с преимущественно правосторонним повреждением мозга (ушибом тяжелой степени с формированием внутримозговой гематомы правой лобной доли с последующей декомпрессивной трепанацией черепа в лобно-височно-теменной области спра-

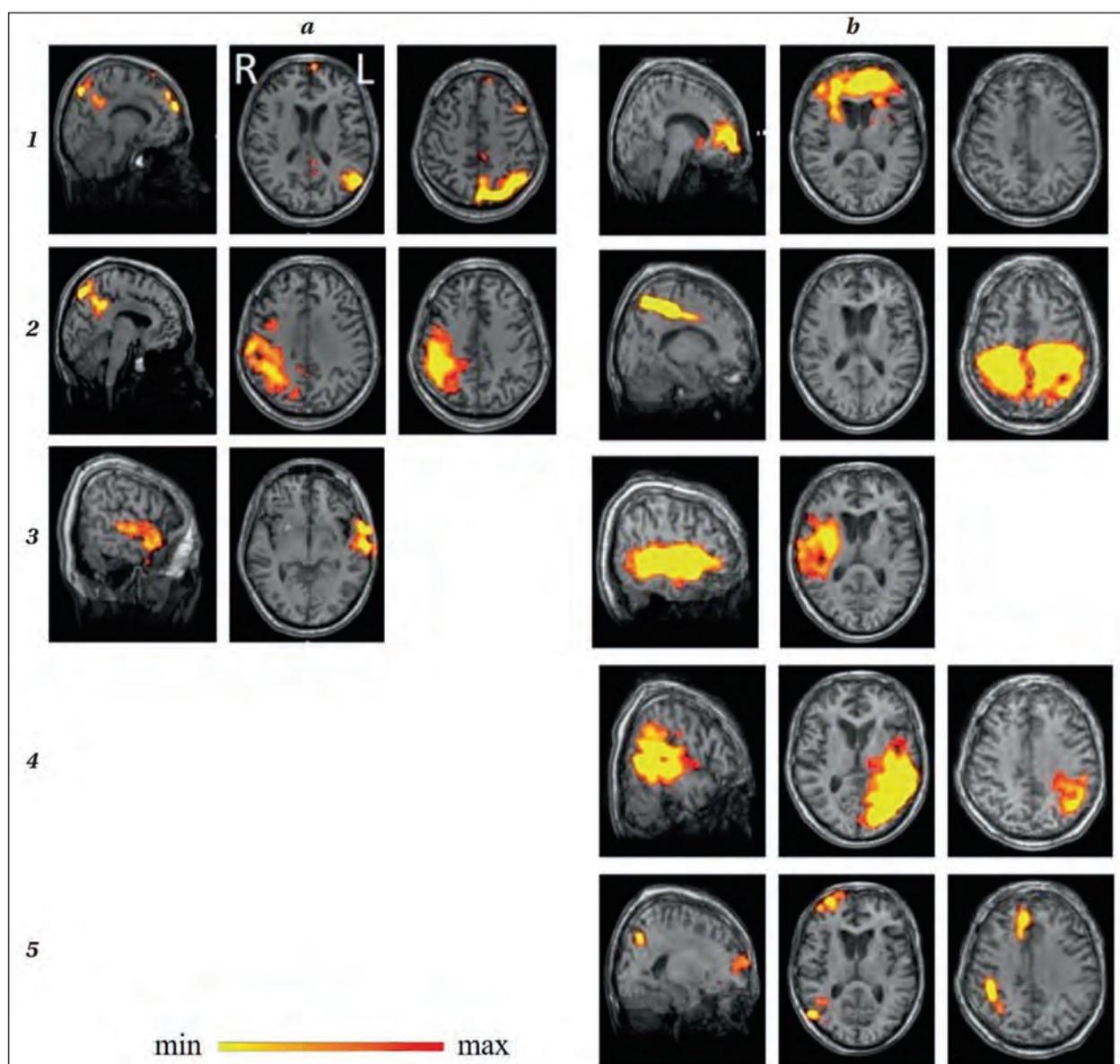


Рис. 2. Динамика фМРТ сетей покоя у пациента М.

Примечание. *a* — до терапевтической рТМС; *b* — через 5 дней после курсовой рТМС. 1 — сеть DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — аудиторная; 4 — речевая; 5 — лобно-теменная.

ва и удалением гематомы), последующим воспалительным процессом (менингоэнцефалит, вениткулит с исходом в посттравматическую поствоспалительную мультилокулярную гидроцефалию с последующим вентрикуло-перитониальным шунтированием), пребывавшая в длительном ПКБС спустя 17 месяцев после травмы.

На момент исследования до рТМС уровень сознания по шкале CRS-R оценивали как MCS-, проявлявшийся в форме АКМ (произвольная фиксация взора без выполнения инструкций и речевой продукции) [33]. В двигательной сфере выявляли грубый тетрапарез с повышением мышечного тонуса и снижением рефлексов. На МР-томограммах (рис. 3) визуализи-

зировали преимущественные патологические изменения правого полушария головного мозга (викарное расширение правого бокового желудочка и умеренная латеральная дислокация боковых желудочков вправо) с нарушением анатомических соотношений мозговых структур. В левой лобной доле, в проекции переднего контура прецентральной извилины, определяли также небольшой участок измененной мозговой ткани, вероятно, геморрагической природы.

Спустя 9 дней, после 6 сеансов рТМС (5 в зоне F3, 1 — F4), отметили положительные изменения в сфере сознания: MCS+ по шкале CRS-R, или переход к состоянию мутизма с пониманием речи (т. е. выполнение отдельных

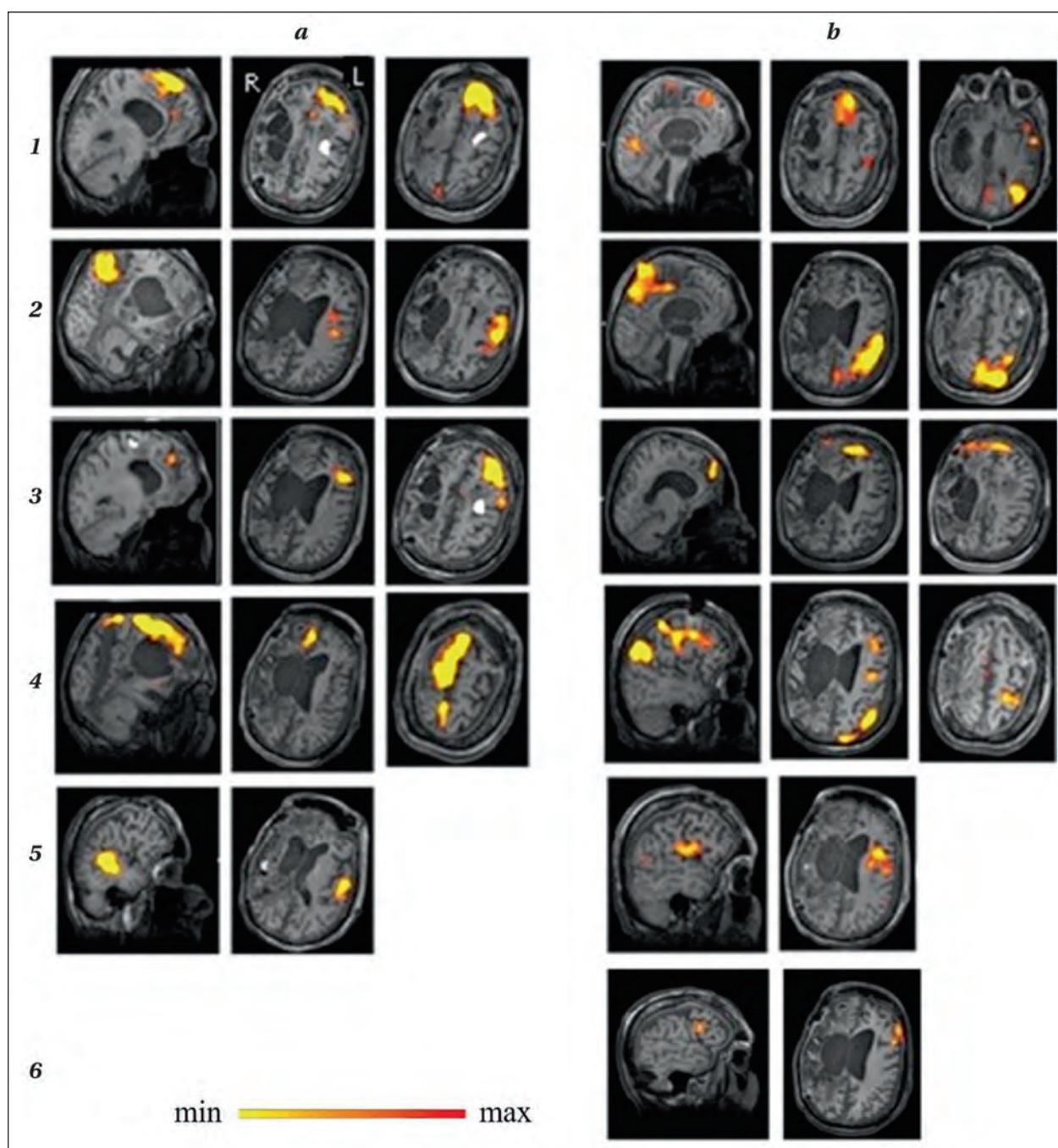


Рис. 3. Динамика сетей фМРТ покоя пациентки Б.

Примечание. *a* — до курсовой терапевтической рТМС; *b* — после стимуляции. Сети фМРТ покоя: 1 — DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля); 4 — лобно-теменная; 5 — аудиторная; 6 — речевая, лобный компонент.

инструкций) согласно [33]. В двигательной сфере сохранялся грубый тетрапарез, но уже с легким повышением мышечного тонуса и рефлексив. Впервые с момента травмы пациентка Б. по просьбе поднимала и опускала правую руку.

На рис. 3 представили изображения перечисленных в методике RSN фМРТ пациентки Б. до (рис. 3, *a*) и после рТМС (рис. 3, *b*) на идентичных срезах мозга (сагиттальном и горизонтальных).

До стимуляции выявили из 5 исследуемых RSN: DMN, сенсомоторная, управляющих функций, аудиторная, лобно-теменная, которые, однако, резко отличались от нормы. Обращала на себя внимание выраженная асимметричность всех сетей с активацией компонентов главным образом в левом (более сохранном структурно) полушарии, а также — их дезорганизацией. Сеть DMN характеризовалась разнесенной во времени синхронизацией переднего (лобного)

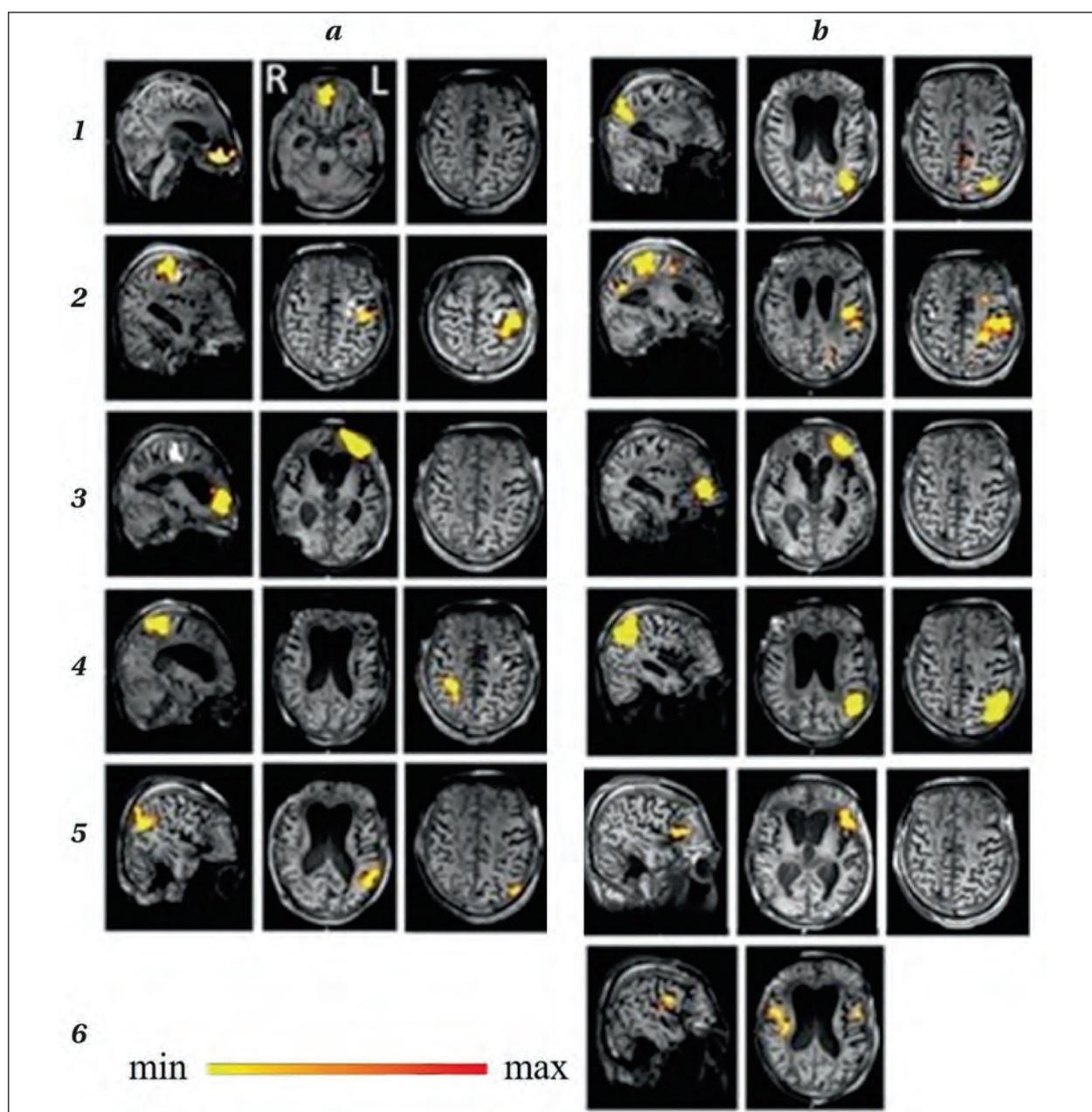


Рис. 4. Динамика сетей фМРТ покоя пациента Яш.

Примечание. *a* — до курсовой терапевтической рТМС; *b* — после стимуляции. Сети фМРТ покоя: 1 — DMN; 2 — сенсомоторная; 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля); 4 — лобно-теменная; 5 — речевая; 6 — аудиторная.

(рис. 3, *a 1*) и заднего компонентов, которые в норме активированы одновременно. Сенсомоторная сеть (рис. 3, *a 2*) была представлена лишь левосторонним моторным компонентом, сеть управляющих функций (рис. 3, *a 3*) — лобным, аудиторная сеть (рис. 3, *a 5*) — височным, также в левой гемисфере. Лобно-теменная сеть (рис. 3, *a 4*) активирована была исключительно поверхностно, в правом полушарии, со слабым делением на теменную и лобный компоненты.

После стимуляции положительной клинической динамике соответствовали опреде-

ленные изменения сетей покоя. Все RSN по-прежнему были асимметрично активированы в левом (более сохранном морфологически) полушарии. Вместе с тем в сети DMN отмечали большую (одновременную) согласованность активации переднего и заднего компонентов (рис. 3, *b 1*). Левополушарные компоненты сенсомоторной сети (рис. 3, *b 2*) были представлены на всех уровнях полушария, с наростшей интенсивностью (табл. 2), приближаясь по топографии к норме. В сети управляющих функций (рис. 3, *b 3*) наблюдали билатеральную акти-

Таблица 2. Показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ до и после стимуляции.

Пациент	Сеть											
	DMN		Сенсомоторная		Управляющих функций		Лобнотеменная		Височная		Речевая	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
М.	11,3	17,8	13	19,1		10,3		12,8	9,4	14,3		14,3
Б.	11,4	29,6	15,7	20,4	12	17,4	21	30,7		9,4	9,2	15,4
Яш.	22,2	18,6	15,7	14	33,3	11,2	12,5	20,7		11,3	11,3	10,8

виновность лобных компонентов. Выявляли левую лобно-теменную сеть (рис. 3, *b 4*) с отчетливой выраженностью обоих ее компонентов. При отсутствии существенных изменений аудиторной сети (рис. 3, *b 5*), важно отметить наличие фрагментов речевой RSN (рис. 3, *b 6*), не обнаруживаемой до рТМС.

Наблюдение 3. Пациент Яш., 31 год, перенес закрытую ТЧМТ с ушибом левой лобной доли тяжелой степени, диффузным аксональным повреждением, множественными мелкими корково-подкорковыми геморагическими очагами, внутрижелудочковым и субарахноидальным кровоизлияниями и развившейся впоследствии гипорезорбтивной гидроцефалией по данным МРТ.

На момент исследования до рТМС, через 4,5 года после травмы, угнетенное сознание пациента оценивали как у MCS- по шкале CRS-R, проявлявшееся в форме акинетического мутизма согласно [33]. В двигательной сфере выявляли преимущественно правосторонний тетрапарез с повышением мышечного тонуса в руках; стволовую симптоматику с уровня среднего мозга и моста; грубый псевдобульбарный синдром. На МР-томограммах (рис. 4) наблюдали расширение боковых желудочков, более выраженное в передних рогах — на фоне атрофических изменений вещества мозга, признаки которых превалировали в лобных долях.

Через 17 дней после курсовой рТМС (10 сеансов в зонах F3–F4), состояние пациента не претерпело качественных изменений, по шкале CRS-R его по-прежнему оценивали как MCS-. Хотя согласно [33], на фоне акинетического мутизма у него появились эмоциональные реакции. Сохранялся пирамидный тетрапарез, однако без значимого повышения мышечного тонуса; наличествовала стволовая симптоматика с уровня среднего мозга, моста, а также грубый псевдобульбарный синдром.

На рис. 4 отображены исследуемые RSN фМРТ покоя пациента Яш. до (рис. 4, *a*) и после рТМС (рис. 4, *b*) в объеме головного мозга.

До стимуляции выявляли компоненты 5 из 6 исследуемых сетей покоя фМРТ: DMN, сенсомоторной, управляющих функций, лобно-теменной и даже речевой. При этом, как и у пациентки Б., сетевая активация носила фрагментарный и преимущественно односторонний, асимметричный характер. Выявляли лобный

компонент сети DMN, активацию левой моторной коры сенсомоторной сети, левой лобной коры сети управляющих функций, теменной компонент правой лобно-теменной сети, левосторонний теменной компонент речевой (рис. 4, *a 1–5* соответственно).

После стимуляции RSN покоя по-прежнему были представлены лишь отдельными компонентами, преимущественно в левом полушарии. Топография сетей сенсомоторной и управляющих функций не изменилась (рис. 4, *b 2, 3* соответственно). В сети DMN был активирован теменно-затылочный компонент (рис. 4, *b 1*), в лобно-теменной сети — теменной (рис. 4, *b 4*), в речевой сети — лобный (рис. 4, *b 5*), все в левой гемисфере. Следует отметить появление приближенной по конфигурации к норме аудиторной сети с ее двухсторонними компонентами (рис. 4, *b 6*). Интенсивность большинства сетевых сигналов визуально проявлялась без выраженной динамики, но с тенденцией к снижению количественных показателей после рТМС (табл. 2). Лишь для левой лобно-теменной сети этот показатель увеличился.

Обсуждение

Полученные данные позволяют сделать ряд обобщений. У всех трех исследованных пациентов с ПКБС сети фМРТ покоя существенно отличались от нормы и количеством выявляемых RSN (уменьшением числа), и их пространственной организацией: асимметричностью, нарушением характерной для нормы временной синхронизации активности внутрисетевых составляющих. Эти результаты согласуются с имеющимися литературными данными [32, 35]. К числу характерных нарушений относится также редукция ряда сетевых компонентов, в первую очередь, корковых, при сохранности стволовых и базальных [36]. Наименьшее число RSN выявили у пациента М., находившегося до рТМС в вегетативном состоянии. В двух наблюдениях с состоянием акинетического мутизма нарушения сетей касались главным образом изменений пространственной организации выраженных кортикальных компонентов, что отмечалось в литературе ранее [37].

Существенно, что указанные топографические сетевые нарушения были сходны у пациентов Б. и Яш., пребывающих в состоянии АКМ до рТМС, но с разной эффективностью

стимуляции. В этом плане результаты исследования, также, как и проведенная нами ранее оценка коннективности моторной сети фМРТ [38], свидетельствуют о значительной диагностической информативности показателей фМРТ покоя. Для задач прогнозирования более эффективным представляется сочетание исследований фМРТ в покое и при активизации каких-либо видов деятельности [38, 39]. В выполненном исследовании функцию тестовой активизации в определенной степени выполняла рТМС.

К числу отмечаемых у всех пациентов общих эффектов рТМС можно отнести:

1. Большую реактивность левого полушария — независимо от латерализации преимущественного церебрального повреждения пациентов с ТЧМТ, отмечаемую нами ранее и у здоровых испытуемых [17];

2. Выраженность функциональных изменений в первую очередь в отношении компонентов, близких к зонам стимуляции (лобные и передне-височные слева), значимых для формирования практически всех исследуемых RSN.

Позитивные нейросетевые эффекты рТМС, сопровождающие качественные изменения состояния пациентов М. и Б. до уровня MCS+, выражались в тенденции к нормализации пространственной организации RSN, относимых в литературе к числу значимых при ПКБС: одновременной синхронизации всех компонентов одной сети или в появлении сетей, не верифицируемых до стимуляции (возможно «спящих» на более низких уровнях сознания). Главным образом это касается двусторонней активации симметричных лобных или моторных областей, а также лобных и теменных регионов левой гемисферы. Полагаем, что эти изменения обусловлены восстановлением ряда межполушарных и протяженных внутриполушарных (лобно-теменных и др.) функциональных связей. Значимость состояния этих функциональных и структурных коннективностей для формирования и регресса ПКБС показана в ряде мультидисциплинарных исследований [40–43]. Повышение интенсивности сетей покоя после курсовой рТМС, подтвержденное количественно, выявлено у пациентов с положительным клиническим эф-

фектом рТМС (качественное улучшение состояния). Вместе с тем, оцененный показатель «общий объем» RSN фМРТ не претерпел изменений в связи с клинической динамикой.

Важно отметить качественное улучшение состояния сознания пациента М., кратковременную курсовую рТМС которому выполнили в ранние сроки после ТЧМТ, на фоне постоянной лекарственной терапии. Этот результат свидетельствует о перспективности использования рТМС для активизации естественных процессов нейропластичности. Хотя для уточнения влияния рТМС, как фактора ускорения восстановления на ранних посттравматических этапах, важны дополнительные placebo-исследования.

Менее выраженная позитивная динамика сознания у пац. Яш в пределах MCS- проявлялась в активизации дополнительных нейросетевых компонентов RSN — без нормализации пространственной организации каждой сети (т. е. без признаков восстановления протяженных внутриполушарных коннективностей), но с активизацией симметричных компонентов височной сети, отражая вероятное восстановление отдельных межполушарных связей.

Возможность реализации функциональных церебральных взаимодействий в значительной степени определяется морфологией ТЧМТ: соотношением проводящих путей и вещества мозга [44], что подтверждается данными МРТ в приведенных наблюдениях. В этом плане большое значение имеют сроки после травмы. Выразительный клинический и нейросетевой позитивный результат рТМС показала у пациента М. в ранние сроки после ТЧМТ. Наименее результативной была стимуляция пациента Яш. спустя 4,5 года после травмы.

Заключение

Терапевтическая рТМС лобных отделов полушарий способна активировать нейронные сети покоя либо их отдельные компоненты — с тенденцией к нормализации топологии RSN.

На примере индивидуальных наблюдений показали перспективность рТМС в качестве лечебного воздействия, а также оценки RSN фМРТ — как объективного диагностического подхода при ПКБС вследствие ТЧМТ.

Литература

1. Потапов А.А., Рошаль Л.М., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко». 2009; (2): 3-8.
2. Bäckström D., Larsen R., Steinvall I., Fredrikson M., Gedeberg R., Sjöberg F. Deaths caused by injury among people of working age (18–64) are decreasing, while those among older people (64+) are increasing. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018; 44 (4): 589–596. DOI: 10.1007/s00068-017-0827-1.
3. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы (второе, дополненное издание). Москва, Медпресс-Информ. 2014: 334 с. ISBN 978-5-98322-792-7.

4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Симицын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2018; 12 (5): 6–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1.
5. Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А., Шарова Е.В., Князева Н.А. Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Ж. Невропатологии и психиатрии им. Корсакова*. 1985. 85 (5): 720–726. ISSN 1997-7298 (Print), ISSN 2309-4729 (Online).

6. Laureys S, Tononi G (ed.). The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology. London, UK. Academic Press. 2008: 423. ISBN-13: 978-0123741684 ISBN-10: 0123741688.
7. Giacino J. T., Katz D. I., Schiff N. D., Whyte J., Ashman E. J., Ashwal S., Barbano R., Hammond F. M., Laureys S., Ling G.S.F., Nakase-Richardson R., Seel R.T., Yablon S., Getchius T.S.D., Gronseth G.S., Armstrong, M. J. Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2018; 99 (9): 1699–1709. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.001.
8. Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А. Посттравматические бессознательные состояния: фундаментальные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 392. ISBN 978-5-9704-3397-3.
9. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118 (3): 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31.
10. Wilson L., Boase K., Nelson L. D., Temkin N. R., Giacino J. T., Markowitz A. J., Maas A., Menon D. K., Teasdale G., Manley G. T. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *Journal of Neurotrauma*. 2021; 38. DOI: 10.1089/neu.2020.7527.
11. Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J. D., Stender J., Tiaïnen M., Rossetti A. O., Gosseries O., Chatelle C. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020. 27: 741–756. DOI: 10.1111/ene.14151.
12. Sabbagh M., Sadovsky C., Touse B., Agronin M.E., Alva G., Armon C., Bernick C., Keegan A. P., Karantzoulis S., Varor E., Ploznik M., Pascual-Leone A. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16 (4): 641–650. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.08.197.
13. Копачка М.М., Шарова Е.В., Александрова Е.В., Трошина Е.М., Зайцев О.С., Кравчук А.Д., Потапов А.А. В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2019; 83 (6): 111–119. DOI: 10.17116/neiro201983061111.
14. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО. 2003; 738 с.
15. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth V., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schönfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014; 125 (11): 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
16. Ragazzoni A., Cincotta M., Giovannelli F., Cruse D., Young G. B., Miniussi C., Rossi S. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: from diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clinical Neurophysiology*. 2017; 128 (9): 1629–1646. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.037.
17. Шарова Е.В., Гаврилов В.М., Шекутьев Г.А., Соколовская И.Е., Анзимиров В.Л., Коротаева М.В. Церебральные реакции здорового человека на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию разной интенсивности. *Физиология человека*. 2010; 36 (6): 32–40. УДК 612.821.6.
18. Neville I.S., Hayashi C.Y., El Hajj S.A., Zaninotto A.L. C., Sabino J.P., Sousa L.M., Nagumo M.M., Brunoni A.R., Shieh B.F.S., Amorim R.L.O., Teixeira M.J., Paiva W.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015; 16 (1): 1–7. DOI: 10.1186/s13063-015-0944-2.
19. Копачка М., Шарова Е., Александрова Е., Трошина Е., Зайцев О., Марина Челяпина М., Окнина Л. Therapeutic possibilities of transcranial magnetic stimulation in patients after traumatic brain injury (updated report). *Clinical Neurophysiology*. 2019; 130 (7): e115. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.604.
20. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2015; 65 (1): 33–33. DOI: 10.7868/S0044467715010086.
21. Ярец М.Ю., Шарова Е.В., Смирнов А.С., Погосбекян Э.Л., Болдырева Г.Н., Зайцев О.С., Ениколопова Е.В. Анализ структурно-функциональной организации задачи счета в контексте исследования управляющих функций. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2018; 68 (2): 176–189. DOI: 10.7868/S0044467718020041.
22. Анохин К.В. Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2021; 71 (1): 39–71. DOI: 10.31857/S0044467721010032.
23. Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L., Glahn D.C., Fox P.M., Mackay C.E., Filippini N., Watkins K.E., Toro R., Laird A.R., Beckmann C.F. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 13040–13045. DOI: 10.1073/pnas.0905267106.
24. Мартынова О.В., Сушинская-Тетерева А.О., Балаев В.В., Иванчикий А.М. Корреляция функциональной связанности областей мозга, активных в состоянии покоя, с поведенческими и психологическими показателями. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2016; 66 (5): 541–555. DOI: 10.7868/S0044467716050063.
25. Rosazza C., Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological sciences*. 2011; 32 (5): 773–785. DOI: 10.1007/s10072-011-0636-y.
26. Gilbert N., Bernier R.A., Calhoun V.D., Brenner E., Grossner E., Rajtman S.M., Hillary E.G. Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury. *PLoS one*. 2018; 13 (6): e0197419. DOI: 10.1371/journal.pone.0197419.
27. Caeyenberghs K., Leemans A., Leunissen I., Michiels K., Swinnen S.P. Topological correlations of structural and functional networks in patients with traumatic brain injury. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013; 7: 726. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00726.
28. Sharp D.J., Scott G., Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10 (3): 156–166. DOI: 10.1038/nrnneu.2014.15.
29. Aubinet C., Larroque S.K., Heine L., Martial C., Majerus S., Laureys S., Di Perri C. Clinical subcategorization of minimally conscious state according to resting functional connectivity. *Human brain mapping*. 2018; 39 (11): 4519–4532. DOI: 10.1002/hbm.24303.
30. Зимантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М., Маширов Е.Л., Александрова Е.В. Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2021; 47 (2): 22–31. DOI: 10.31857/S0131164621020144.
31. Гаврон А.А., Yacila Isabela Deza Araujo, Шарова Е.В., Смирнов А.С., Князев Г.Г., Челяпина М.В., Фадеева Л.М., Абдулаев А.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Верхлютов В.М., Пронин И.Н. Групповой и индивидуальный фМРТ анализ основных сетей покоя здоровых испытуемых. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2019; 69 (2): 150–163. DOI: 10.1134/S0044467719020072.
32. Шарова Е.В., Котович Ю.В., Deza-Araujo Yacila Isabela, Смирнов А.С., Гаврон А.А., Фадеева Л.М., Челяпина-Постникова М.В., Александрова Е.В., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Верхлютов В.М., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Визуализация сетей покоя (resting state) фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (1): 68–84. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-1-68-84.
33. Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б., Зайцев О.А. Обратимые посткомагозные бессознательные состояния. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996; 6 (2): 26–36.
34. McPeak L. A. *Physiatric history and examination in: Physical Medicine and Rehabilitation*, Braddom, R. (ed.). WB Saunders Company. 1996; 3–42.
35. Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S., Deco G., Bartfeld P., Raimondo F., Martial C., Fernández-Espejo D., Rohaut B., Voss H. U., Schiff N. D., Owen A. M., Laureys S., Naccache L., Sitt J. D. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Science advances*. 2019; 5 (2): eaat7603. DOI: 10.1126/sciadv.aat7603.
36. Thibaut A., Bruno M. A., Chatelle C., Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schnakers C., Thonnard M., Charland-Verville V., Bernard C., Bahri M., Phillips C., Boly M., Hustinx R., Laureys S. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *Journal of rehabilitation medicine*. 2012; 44 (6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940.
37. Bruno M. A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., Boveroux P., Kirsch M., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Moonen G., Laureys S. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of neurology*. 2012; 259 (6): 1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7.
38. Sharova E. V., Mukhina T. S., Boldyreva G. N., Zhavoronkova L. A., Chelyapina M. V., Smirnov A. S., Alexandrova E. V., Pronin I. N. fMRI analysis of the motor network functional connections at rest and with motor load in healthy people and patients with STBI. *J Neurol Stroke*. 2018; 8 (2): 91–92. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00287.
39. Edlow B. L., Claassen J., Schiff N. D., Greer D. M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021; 17 (3): 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
40. Шарова Е.В., Шекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Трошина Е.М. Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях. *Доктор Ру (Научно-практический журнал)*. 2008; 4: 30–37.
41. Leon-Carrion J., Leon-Dominguez U., Pollonini L., Wu M.H., Frye R.E., Dominguez-Morales M.R., Zouridakis G. Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI). *Brain Res*. 2012; 1476 (2): 22–30. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.03.055.
42. Malagurski B. Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma. *Neuroscience*. Université Paul Sabatier — Toulouse

- III. 2018: 184. NNT: 2018TOU30039; HAL open science. Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma (archives-ouvertes.fr).
43. *Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Савин И.А.* Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. 2019; 83 (4): 45–55. DOI: 10.17116/neiro20198304146.
44. *Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Александрова Е.В.,*

Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. 2020; 84 (4): 5–16. DOI: 10.17116/neiro2020840415.

Поступила 09.08.2021
Принята 19.10.2021

Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (CoCoS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии (сообщение)

Н. А. Супонева¹, М. А. Пирадов¹, Ю. В. Рябинкина¹, Д. Г. Юсупова¹,
А. А. Зимин¹, О. А. Кириченко¹, Н. Г. Бузган¹, К. А. Яцко^{1*}, Д. В. Сергеев¹,
А. Б. Зайцев², Л. А. Легостаева¹, Е. Г. Язева¹, Е. С. Щербакова¹,
П. Бундхун³, Н. М. Рамчандани³, Фр. Пистойя⁴

¹ Научный центр неврологии,

Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

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

³ Российский университет дружбы народов

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Отдел биотехнологии и прикладных клинических наук (Edificio Coppito 2),

Неврологический институт, Университет Л'Аквила,

Виа Ветойо, 67100, Л'Аквила, Италия

Для цитирования: Н. А. Супонева, М. А. Пирадов, Ю. В. Рябинкина, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, О. А. Кириченко, Н. Г. Бузган, К. А. Яцко, Д. В. Сергеев, А. Б. Зайцев, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, Е. С. Щербакова, П. Бундхун, Н. М. Рамчандани, Фр. Пистойя. Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (CoCoS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии (сообщение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 65–75. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-65-75> [На русск. и англ.]

Резюме

Выявление осложнений и контроль над течением сопутствующих заболеваний является важнейшим этапом в отслеживании динамики и прогнозе исходов у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Для проведения оценки состояния у данной категории пациентов сотрудниками департамента биотехнологических и прикладных клинических наук университета L'Aquila (Италия) была разработана шкала — Comorbidities Coma Scale (CoCoS). Отсутствие официально валидированной версии данной шкалы затрудняет ее применение в России, а использование версий, не прошедших все необходимые этапы валидации, препятствует получению достоверных результатов при обследовании пациентов с хроническими нарушениями сознания.

Цель. Разработка официальной русскоязычной версии Шкалы оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов с учетом языковых и культурных особенностей ее пользователей в рамках проведения 1-го этапа валидационного исследования.

Материал и методы. Письменное разрешение на адаптацию шкалы CoCoS было получено сотрудниками группы валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН, г. Москва, Россия) у разработчика оригинальной версии Francesca Pistoia. Провели первый этап валидации: выполнен прямой и обратный перевод шкалы двумя независимыми медицинскими переводчиками. Произведена оценка разработанной версии экспертной комиссией с участием переводчика-эксперта, неврологов и анестезиологов-реаниматологов. Провели пилотное тестирование на 15 пациентах с диагнозом хронического нарушения сознания и два заседания экспертной комиссии до и после тестирования для оценки результатов и утверждения окончательной русскоязычной версии шкалы.

Результаты. В ходе первого заседания экспертной комиссии внесли поправки в русскоязычную версию шкалы в рамках языковой и культурной адаптации: были изменены единицы измерения лабораторных показателей с мг/дл на ммоль/л в 7-м и 14-м пунктах (оценка гликемии и концентрации креатинина, соответственно). Изменен термин «надаортальные сосуды» на «брахиоцефальные артерии» в 10-м пункте, сопоставлены предложенные варианты повреждения мягких тканей со стадиями развития пролежней согласно NPUAP — EPUAP [18] в 21-м пункте, добавлен параметр индекс массы тела (ИМТ) для оценки выраженности недостаточности питания. В ходе пилотного тестирования с учетом критериев включения и исключения сложностей при понимании и интерпретации инструкций шкалы у исследователей не возникло. По итогам состоялось второе заседание экспертной комиссии, на котором приняли окончательный вариант русскоязычной версии шкалы. Он доступен для ознакомления на сайте группы валидации международных шкал и опросников ФГБНУ НЦН <https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>, а также по QR-коду:



Адрес для корреспонденции:

Ксения Александровна Яцко
E-mail: kseniia.a.yatsko@gmail.com

Correspondence to:

Ksenia A. Yatsko
E-mail: kseniia.a.yatsko@gmail.com

Заключение. На базе ФГБНУ НЦН выполнили первый этап валидации — лингвокультурную адаптацию. Впервые представили и рекомендовали к использованию русскоязычную версию Шкалы оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов. В последующих публикациях будут представлены результаты оценки психометрических свойств (чувствительность, валидность, надежность) русскоязычной версии данной шкалы.

Ключевые слова: *Comorbidities Coma Scale; CoCoS; коморбидность; сопутствующие заболевания; хронические нарушения сознания; вегетативное состояние; синдром ареактивного бодрствования; состояние минимального сознания; валидация*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН за помощь в сборе и анализе данных.

Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Linguistic and Cultural Adaptation of the Russian-Language Version

Mikhail A. Piradov¹, Nataliya A. Suponeva¹, Yuliya V. Ryabinkina¹,
Djamiya G. Yusupova¹, Aleksey A. Zimin¹, Olga A. Kirichenko¹, Nickoletta G. Buzgan¹,
Kseniya A. Yatsko^{1*}, Dmitrii V. Sergeev¹, Alexandr Zaytsev², Lyudmila A. Legostayeva¹,
Elizaveta G. Yazeva¹, Ekatherina S. Shcherbakova¹, Pratish Bundhun³,
Nisha Mohan Ramchandani³, Francesca Pistoia⁴

¹ Research Center for Neurology

80 Volokolamskoe Highway, 125367 Moscow, Russia

² Sechenov Moscow First State Medical University,
Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia,

6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

⁴ Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences (Edificio Coppito 2),
Neurological Institute, University of L'Aquila,
Via Vetoio, 67100, L'Aquila, Italy

Summary

Identification of complications and control of comorbidities are essential in monitoring the patients with chronic disorders of consciousness and predicting their outcomes. The researchers of the Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences of the University of L'Aquila (Italy) developed the Comorbidities Coma Scale (CoCoS) for a comprehensive assessment of such patients. Lack of an officially validated version of the scale hampers its use in Russia, while using versions which have not been completely validated prevents clinicians from obtaining reliable results when examining patients with chronic disorders of consciousness.

Aim. To develop the official Russian language version of the Comorbidities Coma Scale, considering various linguistic and cultural parameters, as a part of the 1st stage of the validation study.

Material and methods. The first stage of validation was completed: direct and reverse translation of the scale was performed by two independent medical translators. The translated version was assessed by an expert board including an expert translator, neurologists, and critical care specialists. Pilot test and two meetings of the expert board, before and after testing, were arranged to assess the results and approve the final Russian version of the scale.

Results. During the first meeting of the expert board, corrections were made in the Russian language version of the scale in terms of language and cultural adaptation. Pilot testing was carried out based on the inclusion and exclusion criteria. The researchers had no difficulties in understanding and interpreting the instructions for the scale. The second meeting of the expert board was held thereupon, and the final version of the Russian language version of the scale was adopted, which is available on the website of the Center for Validation of Health Status Questionnaires and Scales of the Research Center of Neurology.

Conclusion. The first stage of validation, i. e., linguistic and cultural adaptation, was carried out at the Research Center of Neurology (Moscow, Russia). For the first time, the Russian version of the scale for assessing comorbidities in patients with chronic disorders of consciousness was presented and approved for the practical use. The future publications will address the psychometric results of the scale such as sensitivity, validity, reliability.

Keywords: *Comorbidities Coma Scale; CoCoS; chronic disorders of consciousness; vegetative state; unresponsive wakefulness syndrome; minimally conscious state; validation*

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

Acknowledgment. The authors would like to express their gratitude to the staff of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Research Center of Neurology for their aid in data collection and analysis.

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

Хронические нарушения сознания (ХНС) — это состояния, чаще развивающиеся после комы и характеризующиеся восстановлением бодрст-

вования при частичном или полном отсутствии признаков осознанного поведения (осознания окружающей действительности и собственной личности), длящиеся не менее 28 дней от мо-

мента возникновения нарушения сознания [1]. Основные синдромы ХНС представлены вегетативным состоянием или синдромом ареактивного бодрствования (ВС/САБ) [2], и состоянием минимального сознания (СМС) «минус» или «плюс» [3].

Определить прогноз у пациентов с ХНС — довольно сложная задача в связи с трудностью проведения долгосрочных исследований у этой категории пациентов и оценки влияния большого количества факторов на течение заболевания. Тем не менее, наличие осложнений и/или сопутствующих заболеваний является одним из общепризнанных факторов восстановления сознательной деятельности, функциональной независимости и, в целом, определяющих прогноз в отношении выживания, что подтверждает его клиническую значимость.

В настоящее время существует несколько международных индексов и шкал для оценки коморбидности: система Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [4], индекс коморбидности Charlson [5], индекс Kaplan–Feinstein [6], индекс сосуществующих болезней (ICED) [7], гериатрический индекс коморбидности [8], индекс функциональной коморбидности (FTI) [9], индекс Total Illness Burden Index (TIBI) [10]. Ограничение в использовании данных клинических инструментов состоит в том, что они разработаны для пациентов с другими диагнозами, спектр сопутствующих заболеваний которых отличается от встречающихся у пациентов с ХНС. Используя представленные выше шкалы и индексы, невозможно надежно оценить у пациентов с ХНС такие состояния, как депрессия, потеря слуха, предшествующие когнитивные нарушения из-за отсутствия осознанного поведения.

Выявление осложнений и контроль над течением сопутствующих заболеваний является важнейшим этапом в отслеживании динамики и прогнозе исходов данной категории пациентов. Было показано, что декомпенсация соматической патологии значительно влияет на выживание, восстановление сознания и функциональной независимости [11, 12]. С этой целью в 2019 г. сотрудниками департамента биотехнологических и прикладных клинических наук университета L'Aquila (Италия) была разработана Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (*англ.* Comorbidities Coma Scale — CoCoS) [13].

Шкала включает 24 категории, каждая из которых основана на наличии или отсутствии конкретных сопутствующих заболеваний и степени их тяжести. Категории патологических состояний включают: инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, неинфекционные заболевания дыхательных путей, заболевания сердца

ишемической или неишемической этиологии, нарушения сердечного ритма, артериальную гипертензию, сахарный диабет, пароксизмальную симпатическую гиперактивность, заболевания периферических и брахиоцефальных артерий, периферических вен, заболевания гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, судорожные приступы, гидроцефалию, наличие переломов, устройств для поддержания жизнедеятельности, пролежней, анемию, заболевания суставов, злокачественные опухоли, недостаточность питания, предшествующую инвалидизацию. Степень тяжести каждой из категории оценивается с помощью предложенных вариантов. Например, тяжесть респираторных инфекций оценивается на основании отсутствия/наличия симптомов, потребности в лечении и реакции на лечение, а тяжесть анемии определяется на основании содержания гемоглобина [13].

Применение шкалы требует изучения истории заболевания, оценки соматического и неврологического статуса пациента, данных инструментальных и лабораторных исследований. В случае если данных для анализа недостаточно, необходимо отметить пункт «оценка невозможна», который предлагается после каждой категории заболевания. Стоит отметить, что при отметке «оценка невозможна» по двум и более показателям, во избежание неправильного определения степени тяжести сопутствующих заболеваний, сумма баллов не учитывается. По результатам проведенной оценки рассчитывается общая сумма баллов, которая показывает отсутствие (0 баллов) или наличие сопутствующих заболеваний легкой (1–24 балла), умеренной (25–48 баллов) или тяжелой (49–72 балла) степени.

Разработчики шкалы провели валидационное исследование оригинальной версии на выборке из 162 пациентов с нарушениями сознания (кома, ВС/САБ, СМС) травматической и нетравматической этиологии. Была получена высокая согласованность оценок врачей-экспертов при повторном тестировании, которая показала, что шкала может быть использована для выявления сопутствующих заболеваний в повседневной клинической практике, а также для изучения их влияния на прогноз [13]. Стоит отметить, что на настоящий момент по результатам поиска по базе данных PubMed и Google Scholar оригинальное исследование 2019 г. является единственным, перевод на другие языки и адаптация шкалы для неанглоязычной популяции не проводились.

Для получения надежных результатов при обследовании пациентов с нарушениями сознания, используя различные зарубежные шкалы, необходимо валидировать вышеупомянутые

диагностические инструменты для русскоязычных пациентов, учитывая языковые и культурные особенности [14–16].

Отсутствие процедуры валидации препятствует возможности сопоставления результатов с данными, полученными другими исследователями. Принимая во внимание, что шкала CoSoS является надежным и необходимым инструментом для оценки тяжести сопутствующих заболеваний у пациентов с ХНС, разработка официальной русскоязычной версии шкалы, прошедшей этап лингвокультурной адаптации с последующей оценкой психометрических свойств, будет способствовать повышению доступности шкалы для использования в русскоговорящих странах, а также повысит достоверность полученных результатов.

Цель работы — разработка официальной русскоязычной версии шкалы CoSoS и проведении пилотного тестирования в рамках первого этапа валидационного исследования данного клинического инструмента.

Материал и методы

Письменное разрешение на адаптацию шкалы CoSoS было получено сотрудниками группы валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН, г. Москва, Россия) у разработчика оригинальной версии Francesca Pistoia. Лингвокультурную адаптацию проводили согласно общепринятым рекомендациям [17]. Первый этап включал в себя прямой перевод шкалы с английского на русский язык двумя независимыми медицинскими переводчиками. Следующий этап включал формирование комбинированной версии из полученных переводов и обратный перевод на английский язык носителями языка с медицинским образованием. Проведена оценка разработанной версии экспертной комиссией под председательством переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участия в работе над переводом. В состав комиссии также вошли следующие специалисты: неврологи, работающие в отделении реанимации более 5 лет, анестезиологи-реаниматологи, медицинские переводчики.

Провели пилотное тестирование на 15 пациентах с диагнозом хронического нарушения сознания, проходивших лечение в отделении анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Критериями включения в исследование послужило наличие острого (кома) или хронического нарушения сознания у пациента старше 18 лет при наличии письменного согласия представителя пациента. Среди критериев исключения были: длительность хронического нарушения сознания более 1 года, а также наличие жизнеугрожающих состояний.

На повторном заседании экспертной комиссии проведена оценка результатов пилотного тестиро-

вания и утверждена окончательная русскоязычная версия шкалы.

Результаты и обсуждение

Согласно данным мировой литературы у пациентов с ХНС практически всегда присутствуют сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз и исход [11–12]. Некоторые из этих заболеваний можно отнести к преморбидным состояниям (например, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма), тогда как другие являются осложнениями основного заболевания (в том числе, развитие контрактур и пролежней вследствие длительной иммобилизации и не в полной мере осуществимого ухода).

Вышеперечисленные состояния вызывают декомпенсацию соматического статуса, что способно ограничить возможность проведения восстановительного лечения и уменьшить вероятность функционального восстановления.

Во время заседания экспертной комиссии основные сложности, возникшие в процессе перевода и формировании окончательной русскоязычной версии, были связаны с адаптацией первоначального смысла англоязычного текста. Обсуждали два варианта названия «Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов» и «Шкала оценки коморбидности у ареактивных пациентов» по результатам дискуссии было принято решение отдать предпочтение первому варианту как более подходящему с медицинской и лингвистической точки зрения. Также, во время заседания комиссии было внесено несколько поправок в целях повышения информативности и доступности для понимания носителями русского языка (т. е. в рамках языковой и культурной адаптации). В частности, были изменены единицы измерения лабораторных показателей с мг/дл на ммоль/л в 7-м и 14-м пунктах (оценка гликемии и концентрации креатинина, соответственно). Изменен термин «надаортальные сосуды» на «брахиоцефальные артерии» в 10-м пункте, сопоставлены предложенные варианты повреждения мягких тканей со стадиями развития пролежней согласно NPUAP — EPUAP [18] в 21-м пункте, добавлен параметр индекс массы тела (ИМТ) для оценки выраженности недостаточности питания.

Следующим этапом стало проведение пилотного тестирования с участием 15 пациентов с длительностью ХНС, согласно критериям включения, менее одного года. Оценка по шкале проводилась двумя исследователями на следующий день после поступления пациента и через неделю после первого обследования для оценки динамики состояния. Медиана и межквартильный интервал возраста пациентов составили 30 (23–46) лет. Из 15 пациентов с ХНС с диагнозом «ВС/САБ» составило 7, «СМС» — 8.

Заключение

Сложностей при понимании и интерпретации инструкций у исследователей не возникло.

По результатам пилотного исследования проведено повторное заседание экспертной комиссии и утвержден окончательный вариант русскоязычной версии шкалы.

С русскоязычной версией Шкалы оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов можно ознакомиться в приложении, а также на сайте группы валидации международных шкал и опросников ФГБНУ НЦН <https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov> и по QR-коду:



Литература

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Шёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С. Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2020; 14 (1): 5–16. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
2. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijsen J., León-Carrión J., Sannita W.G., Sazbon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G.; European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010; 8 (1): 2–5. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571. PMID: PMC2987895
3. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., Hammond F.M., Laureys S., Ling G.S.F., Nakase-Richardson R., Seel R.T., Yablon S., Getchius T.S.D., Gronseth G.S., Armstrong M.J. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018; 91 (10): 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
4. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56 (3): 221–229. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1. PMID: 12725876.
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
6. Kaplan M.H., Feinstein A.R. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 1973 Mar; 22 (3): 160–174. DOI: 10.2337/diab.22.3.160. PMID: 4689292.
7. Greenfield S., Apolone G., McNeil B.J., Cleary P.D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care.* 1993 Feb; 31 (2): 141–154. DOI: 10.1097/00005650-199302000-00005. PMID: 8433577.
8. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J.M., Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing.* 2002 Jul; 31 (4): 277–285. DOI: 10.1093/ageing/31.4.277. PMID: 12147566.
9. Groll D.L., To T., Bombardier C., Wright J.G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58 (6): 595–602. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.018. PMID: 15878473.
10. Preedy V.R., Watson R.R. (ed). Handbook of Diseases and a Measure of Quality of Life. *New York: Springer*; 2010. DOI: 10.1007/978-0-387-78665-0; ISBN: 978-0-387-78664-3
11. Whyte J., Nordenbo A.M., Kalmar K., Merges B., Bagiella E., Chang H., Yablon S., Cho S., Hammond F., Khademi A., Giacino J. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94 (10): 1877–1883. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.12.027. PMID: 23735519
12. Pistoia F., Sacco S., Franceschini M., Sarà M., Pistorini C., Cazzulani B., Simonelli I., Pasqualetti P., Carolei A. Comorbidities: a key issue in patients with disorders of consciousness. *J Neurotrauma.* 2015; 32 (10): 682–688. DOI: 10.1089/neu.2014.3659. PMID: 25333386
13. Pistoia F., Carolei A., Bodien Y.G., Greenfield S., Kaplan S., Sacco S., Pistorini C., Casalena A., De Tanti A., Cazzulani B., Bellaviti G., Sarà M., Giacino J. Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness. *J Front Neurol.* 2019; 10: 1042. DOI: 10.3389/fneur.2019.01042. PMID 31681139
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Ильина К.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Бакулин И.С., Зайцев А.Б., Полехина Н.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Саморуков В.Ю., Домащенко М.А. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (1): 91–99. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-91-99.
15. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., Лунова И.Е., Домащенко М.А., Саморуков В.Ю., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Ильина К.А. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): лингво-культурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13 (3): 47–54. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7.
16. Iazeva E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Sergeev D.V., Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Yusupova D.G., Ryabinkina Yu.V., Suponeva N.A., Piradov M.A., Bodien E.G., Giacino J.T. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury.* 2019; 33 (2): 218–225. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-91-99. PMID: 30388893
17. Beaton D., Bombardier C., Guillemin, F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000; 25 (24): 3186–3191. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00014. PMID: 11124735.
18. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. International Guideline Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. 2009 [updated 2014 Oct 16, cited 2019 Sep 05]. Available from: <https://www.npuap.org/wp-content/uploads/2014/08/Updated-10-16-14> ISBN-10: 0-9579343-6-X ISBN-13: 978-0-9579343-6-8

Поступила 12.10.2021
 Принята 09.11.2021

Шкала оценки сопутствующих заболеваний у ареактивных пациентов (CoCoS)

1. ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- 0. Отсутствуют
- 1. Симптомы, подтвержденные или не подтвержденные инструментальными/лабораторными данными, требующие или не требующие лечения
- 2. Рецидивирующие или резистентные к терапии инфекции
- 3. Септический шок
 - Оценка невозможна
 - Ранее существовавшее заболевание
 - Впервые диагностированное заболевание
 - Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

2. ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- 0. Отсутствуют
- 1. Наличие изменений в анализе мочи (лейкоцитурия) при отсутствии симптомов
- 2. Наличие изменений в анализе мочи (лейкоцитурия), а также симптомов (лихорадка, гематурия, изменение физических свойств мочи), требующих лечения, либо наличие резистентных к терапии инфекций
- 3. Септический шок
 - Оценка невозможна
 - Ранее существовавшее заболевание
 - Впервые диагностированное заболевание
 - Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

3. НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- 0. Отсутствуют
- 1. Бессимптомное заболевание даже при наличии в анамнезе обструктивных или рестриктивных болезней легких
- 2. Обструктивные или рестриктивные болезни легких, требующие лечения или хорошо контролируемые с помощью проводимого лечения
- 3. Обструктивные или рестриктивные болезни легких с рецидивирующей или не поддающейся лечению дыхательной недостаточностью
 - Оценка невозможна
 - Ранее существовавшее заболевание
 - Впервые диагностированное заболевание
 - Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

4. ОРГАНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СЕРДЦА (ишемической или неишемической этиологии)

- 0. Отсутствует
- 1. Бессимптомный эпизод или наличие эпизода в анамнезе без остаточных симптомов
- 2. Одышка (частота дыхания > 20 в минуту и/или наличие симптомов, позволяющих заподозрить стенокардию, периферические отеки легкой или умеренной степени при наличии инструментальных признаков заболевания сердца (по данным ЭКГ, УЗИ сердца)), хорошо контролируемая проводимым лечением
- 3. Кардиогенный шок (систолическое АД < 90 мм рт. ст., признаки гипоперфузии, включая олигурию и снижение сердечного выброса, при наличии или отсутствии симптомов отека легких)
 - Оценка невозможна
 - Ранее существовавшее заболевание
 - Впервые диагностированное заболевание
 - Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

5. НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОТСУТСТВИИ ОРГАНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

- 0. Отсутствуют
- 1. Нарушения бессимптомные, присутствуют только изменения на ЭКГ

2. Присутствуют симптомы (например, эпизоды стойкой тахикардии, брадикардии), которые купируются с помощью лечения
3. Заболевание не поддается контролю при помощи терапии

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

6. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

0. Отсутствует
1. Артериальная гипертензия в анамнезе или пограничная артериальная гипертензия, не требующая лечения
2. Артериальная гипертензия, которая хорошо контролируется с помощью лечения
3. Артериальная гипертензия, которая не контролируется с помощью лечения

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

7. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

0. Отсутствует
1. Нарушение толерантности к глюкозе (гликемия 5,6–6,9 ммоль/л)
2. Сахарный диабет (гликемия $\geq 7,0$ ммоль/л), который контролируется с помощью проводимого лечения
3. Неконтролируемый сахарный диабет или наличие хронических осложнений

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

8. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ

(тахикардия (ЧСС >120 ударов/мин), тахипноэ (частота дыхания > 30 в 1 минуту), артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт. ст.), гипертермия или гипотермия, обильное потоотделение, децеребрационная или декортикационная поза, повышение мышечного тонуса, пилоэрекция, покраснение лица)

0. Отсутствуют
1. Наличие одного из симптомов
2. Наличие двух или более симптомов, требующих проведения лечения и контроля
3. Состояние не контролируется с помощью лечения

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

9. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

0. Отсутствует
1. Ранее существовавшее заболевание периферических артерий, подтвержденное данными УЗИ или наличием в анамнезе шунтирующей операции
2. Трофические изменения кожи или инструментальные данные, свидетельствующие о наличии аневризмы брюшной аорты
3. Поверхностный некроз, требующий проведения ампутации

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

10. ЗАБОЛЕВАНИЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

0. Отсутствует
1. Стеноз одной артерии, отходящей от дуги аорты < 70%
2. Стеноз обеих артерий, отходящих от дуги аорты < 70% или стеноз одной артерии, отходящей от дуги аорты > 70%, или наличие в анамнезе каротидной эндартерэктомии с одной стороны

3. Стеноз обеих артерий, отходящих от дуги аорты >70% или наличие в анамнезе каротидной эндартерэктомии с двух сторон

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Оценка невозможна |
| <input type="checkbox"/> Ранее существовавшее заболевание |
| <input type="checkbox"/> Впервые диагностированное заболевание |
| <input type="checkbox"/> Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание |

11. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВЕН

0. Отсутствует

1. Неосложненная варикозная болезнь вен или наличие в анамнезе тромбоза без остаточных явлений
2. Недостаточность глубоких вен нижних конечностей с периферическими отеками легкой или умеренной степени или с единичным эпизодом тромбоза легочной артерии
3. Посттромбофлебитический синдром с тяжелыми отеками или рецидивирующими эпизодами тромбоза легочной артерии и/или трофическими язвами

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Оценка невозможна |
| <input type="checkbox"/> Ранее существовавшее заболевание |
| <input type="checkbox"/> Впервые диагностированное заболевание |
| <input type="checkbox"/> Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание |

12. ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

0. Отсутствуют

1. Бессимптомное заболевание или перенесенный вирусный гепатит В или С, наличие в анамнезе бессимптомной желчнокаменной болезни, холецистэктомии
2. Недавно перенесенный гепатит (< 1 года), неактивный хронический гепатит
3. Цирроз печени класса В/С по классификации Чайлда–Пью

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Оценка невозможна |
| <input type="checkbox"/> Ранее существовавшее заболевание |
| <input type="checkbox"/> Впервые диагностированное заболевание |
| <input type="checkbox"/> Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание |

13. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

0. Отсутствуют

1. Бессимптомное заболевание с возможным наличием в анамнезе хирургического или медикаментозного лечения
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит с клинически выраженными симптомами, обострение язвенной болезни, дивертикулит, которые хорошо контролируются с помощью проводимого лечения
3. Осложнения перечисленных выше заболеваний (обструкция, перфорация, кровотечение)

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Оценка невозможна |
| <input type="checkbox"/> Ранее существовавшее заболевание |
| <input type="checkbox"/> Впервые диагностированное заболевание |
| <input type="checkbox"/> Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание |

14. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

0. Отсутствуют

1. Бессимптомное заболевание или наличие в анамнезе заболевания почек или хирургического вмешательства по поводу нефролитиаза (креатинин < 132,6 мкмоль/л)
2. Неосложненное заболевание почек (креатинин 132,6–221,1 мкмоль/л) или нефролитиаз
3. Осложненное заболевание почек (креатинин > 221,1 мкмоль/л), требующее проведения диализа или трансплантации почки

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Оценка невозможна |
| <input type="checkbox"/> Ранее существовавшее заболевание |
| <input type="checkbox"/> Впервые диагностированное заболевание |
| <input type="checkbox"/> Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание |

15. СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ

0. Отсутствуют

1. Единичные судорожные приступы (например, при повышении температуры тела или метаболических нарушениях), не требующие проведения противоэпилептической терапии
2. Рецидивирующие судорожные приступы, требующие проведения противоэпилептической терапии
3. Однократное или повторное развитие эпилептического статуса

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

16. ГИДРОЦЕФАЛИЯ

- 0. Отсутствует
- 1. Нормотензивная гидроцефалия
- 2. Гидроцефалия, требующая проведения вентрикулоперитонеального шунтирования и/или декомпрессионной краниоэктомии в остром периоде
- 3. Гидроцефалия, требующая проведения экстренной декомпрессионной краниотомии после госпитализации в реабилитационный центр

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

17. ПЕРЕЛОМЫ

- 0. Отсутствуют
- 1. Закрытый перелом без смещения
- 2. Открытый перелом или закрытый перелом со смещением
- 3. Открытый перелом со смещением

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

18. НАЛИЧИЕ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

(трахеостомическая трубка, назогастральный зонд, гастростома, мочевого катетер, эпицистостома, центральный венозный катетер)

- 0. Отсутствуют
- 1. Только 1 устройство
- 2. Два устройства
- 3. Больше двух устройств

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

19. АНЕМИЯ

- 0. Отсутствует
- 1. Анемия легкой степени (Hb 120–100 г/л)
- 2. Анемия средней или тяжелой степени (Hb 60–99 г/л)
- 3. Анемия тяжелой степени (Hb < 60 г/л)

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

20. ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ

- 0. Отсутствуют
- 1. Бессимптомное заболевание или спорадически возникающая боль; рентгенологические признаки дегенеративного или воспалительного заболевания
- 2. Персистирующая боль, ограничение объема движений легкой или умеренной степени, боль купируется с помощью проводимого лечения, наличие в анамнезе протезирования тазобедренного или коленного сустава
- 3. Персистирующая боль с ограничением объема движений тяжелой степени, выраженная деформация сустава, наличие гетеротопической оссификации и остеом.

- Оценка невозможна
- Ранее существовавшее заболевание
- Впервые диагностированное заболевание
- Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

21. ПРОЛЕЖНИ

- 0. Отсутствуют; возможно покраснение интактной кожи, не исчезающее при надавливании, локализующееся, как правило, над костным выступом (1 степень)
- 1. Дефект кожи не на полную ее толщину в виде неглубокой открытой раны с розовым дном без некротического отделяемого (2 степень)
- 2. Поражение тканей на всю глубину. Может быть видна подкожная клетчатка, но сухожилия, мышцы, кость не обнажены. Может присутствовать некротическое отделяемое, однако оно не препятствует оценке глубины дефекта ткани (3 степень)
- 3. Поражение тканей на всю глубину с обнажением кости, сухожилия или мышцы. На некоторых участках дна раны могут присутствовать некротическое отделяемое или струп (4 степень)

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

22. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

- 0. Отсутствуют
- 1. Диагноз установлен и лечение проведено > 5 лет назад
- 2. Диагноз установлен и лечение проведено < 5 лет назад
- 3. Терминальная стадия злокачественной опухоли

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

23. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ

- 0. Отсутствует
- 1. Легкое нарушение, определяется только по физическим параметрам
- 2. Умеренное нарушение, определяется по физическим параметрам и результатам лабораторных исследований (альбумин 25–34 г/л)
- 3. Тяжелое нарушение, определяется по физическим параметрам и результатам лабораторных исследований (альбумин < 25 г/л)

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
<input type="checkbox"/>	Ранее существовавшее заболевание
<input type="checkbox"/>	Впервые диагностированное заболевание
<input type="checkbox"/>	Как впервые диагностированное, так и ранее существовавшее заболевание

24. ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ИНВАЛИДИЗАЦИЯ

(в результате заболевания/травмы)

- 0. Предшествующая инвалидизация отсутствует
- 1. Предшествующая инвалидизация легкой степени со снижением независимости в повседневной жизни, посторонняя помощь в выполнении повседневных дел не требуется
- 2. Предшествующая инвалидизация умеренной степени, требуется посторонняя помощь в выполнении повседневных дел
- 3. Предшествующая инвалидизация тяжелой степени (пациент прикован к постели, имеются нарушения функции тазовых органов, полностью зависит от помощи окружающих)

<input type="checkbox"/>	Оценка невозможна
--------------------------	-------------------

<p>Вариант ответа «Оценка невозможна»: Если в медицинской документации пациента недостаточно данных для оценки какого-либо параметра, необходимо выбрать вариант ответа «Оценка невозможна» и объяснить причину этого в специально отведенном поле (ниже):</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Литература

Pistoia E, Carolei A, Bodien Y.G., Greenfield S., Kaplan S., Sacco S., Pistarini C., Casalena A., De Tanti A., Cazzulani B., Bellaviti G., Sarà M., Giacino J. Comorbidities Coma Scale (CoCoS): Psychometric Properties and Clinical Usefulness in Patients With Disorders of Consciousness. *J Frontiers in Neurology*, 2020. 10: 1042. DOI: 10.3389/fneur.2019.01042

Форма для записи											
Пациент:		Диагноз:			Этиология:						
Дата приобретенного тяжелого поражения головного мозга:											
ЕЖЕМЕСЯЧНАЯ ОЦЕНКА (от 0 до 3 баллов, как указано в Шкале) При поступлении 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12											
тяжелого поражения головного мозга											
1	ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ										
2	ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ										
3	НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ										
4	ОРГАНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СЕРДЦА (ишемической или неишемической этиологии)										
5	НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОТСУТСТВИИ ОРГАНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА										
6	АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ										
7	САХАРНЫЙ ДИАБЕТ										
8	ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРАКТИВНОСТЬ										
9	ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ										
10	ЗАБОЛЕВАНИЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ										
11	ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВЕН										
12	ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ										
13	ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА										
14	ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК										
15	СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ										
16	ГИДРОЦЕФАЛИЯ										
17	ПЕРЕЛОМЫ										
18	НАЛИЧИЕ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ										
19	АНЕМИЯ										
20	ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ										
21	ПРОЛЕЖНИ										
22	ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ										
23	НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ										
24	ПРЕДСЕСТВУЮЩАЯ ИНВАЛИДИЗАЦИЯ										

Общая сумма баллов*

Примечание. * — общая сумма баллов показывает совокупное бремя сопутствующих заболеваний: 0 баллов — сопутствующих заболеваний нет; 1–24 балла — сопутствующие заболевания легкой степени; 25–48 баллов — сопутствующие заболевания умеренной степени; 49–72 балла — сопутствующие заболевания тяжелой степени. В случае отсутствия данных более чем по двум показателям во избежание неправильного определения степени тяжести сопутствующих заболеваний общая сумма баллов не учитывается.

Роль рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в регуляции ангиогенных свойств Sca1+ васкулогенных клеток-предшественниц

К. В. Дергилев^{1,3*}, З. И. Цоколаева^{1,2}, И. Б. Белоглазова¹, Ю. Д. Василец¹,
Д. О. Трактурев³, Б. Н. Кульбицкий^{4,5}, Е. В. Парфенова^{1,6}

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

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Центр регенеративной медицины, Медицинское отделение, Медицинский колледж, Университет Флориды, США, Флорида 32610, Гейнсвилл, M421, 1600 SW Арчер рд.

⁴ НИИ Морфологии человека,

Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

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

⁶ 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

Для цитирования: К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактурев, Б. Н. Кульбицкий, Е. В. Парфенова. Роль рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в регуляции ангиогенных свойств Sca1+ васкулогенных клеток-предшественниц. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 76–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-76-82> [На русск. и англ.]

Резюме

Ключевым этапом, определяющим течение регенеративных процессов в постинфарктном сердце, является формирование новой сосудистой сети. Известно, что рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) играет важную роль в регуляции функций эндотелиальных клеток и процессах постнатального ангиогенеза. При этом его участие в регуляции свойств сосудистых клеток-предшественниц остается не изученным.

Цель исследования. Оценить экспрессию uPAR на поверхности резидентных кардиальных васкулогенных клеток-предшественников (ркВКП) и его влияние на ангиогенные свойства клеток *in vitro*, а также — постинфарктную васкуляризацию сердца.

Материалы и методы. В работе использовали модель инфаркта миокарда у мыши, иммунофлуоресцентные методы исследования криосрезов для проведения характеристики сосудов и ркВКП, оценку ангиогенных свойств васкулогенных клеток предшественников методом «tube assay» и индукции дифференцировки в специализированной среде.

Результаты. Обнаружили, что большинство Sca-1+ ркВКП экспрессируют на своей поверхности урокиназный рецептор и маркеры эндотелиальных клеток, способны к пролиферации и интеграции в состав новообразованных сосудов в зоне повреждения, что указывает на возможное их участие в процессе васкуляризации после инфаркта. После острого ишемического повреждения в миокарде uPAR-/- животных наблюдали нарушение аккумуляции васкулогенных прогениторных клеток (8+2 и 27+7 клеток в поле зрения, соответственно; $p=0,032$) и процессов васкуляризации (85+11 и 166+25 капилляров в поле зрения, соответственно; $p=0,033$), в сравнении с животными дикого типа. Проведенные исследования показали, что Sca-1+ ркВКП, полученные из сердец uPAR-/- мышей демонстрировали сниженную способность к формированию капилляроподобных структур и эндотелиальной дифференцировке, в сравнении с Sca-1+ ркВКП из сердец мышей дикого типа.

Заключение. Таким образом, дефицит uPAR может приводить к нарушению васкулогенных свойств Sca-1+ ркВКП, что, вероятно, связано с потерей регуляторного влияния специфических лигандов и способностью взаимодействовать с сигнальными медиаторами, такими как интегрин. С позиции регенеративной медицины модуляция активности uPAR может рассматриваться как потенциальная мишень для направленной регуляции свойств васкулогенных клеток-предшественниц и процессов постнатального ангиогенеза.

ХАЙЛАЙТ

Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа вовлечен в регуляцию ангиогенных свойств Sca1+ васкулогенных клеток-предшественниц.

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

Ключевые слова: урокиназный рецептор; васкулогенные клетки; васкулогенез; ангиогенез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 17-15-01368П и РФФИ 19-015-00231.

Role of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in the Regulation of Angiogenic Properties of Sca1+ Vasculogenic Progenitor Cells

Konstantin V. Dergilev^{1,3*}, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2}, Irina B. Beloglazova¹, Yuliya D. Vasilets¹, Dmitry O. Traktuev³, Nikolay B. Kulbitsky^{4,5}, Elena V. Parfenova^{1,6}

¹ Laboratory of Angiogenesis, Experimental Cardiology Institute, National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,

15a Cherepkovskaya 3rd Str., 121552 Moscow, Russia

² 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

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

⁴ Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy Str., 117418 Moscow, Russia

⁵ Forensic Medicine Department, Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Str., 117198 Moscow, Russia

⁶ Laboratory of Postgenomic Technologies in Medicine, Fundamental Medicine Department, Lomonosov Moscow State University, 27 Lomonosovsky Ave., Bldg. 1, 119192 Moscow, Russia

Summary

Neovascularization is the key process determining myocardial regeneration after infarction. The urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) is known to play an important role in the regulation of endothelial cell function and postnatal angiogenesis. However, uPAR its involvement in the regulation of the properties of vascular progenitor cells remains poorly studied.

Aim: to evaluate uPAR expression on the surface of resident cardiac vascular progenitor cells (rcVPCs) and its impact on angiogenic cell properties in vitro as well as postinfarction cardiac vascularization.

Materials and Methods. We used immunofluorescent analysis of cryosections of a murine myocardial infarction model to characterize vessels and rcVPCs, and evaluated the angiogenic properties potential of vasculogenic progenitor cells using the «tube assay» and induction of inducing differentiation in a specialized medium.

Results. We have found that the majority of Sca-1+ rcVPCs express the urokinase receptor and endothelial cell markers on their surface and are capable of proliferation and integration into the newly formed vessels in the injured area, indicating their possible involvement in the contribution to vascularization process after infarction. After acute ischemic injury, the accumulation of vasculogenic progenitor cells (8+2 and 27+7 cells per visual field, respectively; $P=0.032$) and vascularization processes (85+11 and 166+25 capillaries per visual field, respectively; $P=0.033$) were observed in myocardium of uPAR^{-/-} animals, compared with wild-type animals. Our studies demonstrated that Sca-1+ rcVPCs derived from uPAR^{-/-} murine hearts demonstrated a reduced ability to form capillary-like structures and endothelial differentiation compared with Sca-1+ rcVPCs from hearts of wild-type mice.

Conclusion. Thus, uPAR deficiency may lead to impaired vasculogenic properties of Sca-1+ rcVPCs, which is likely due to the loss of regulatory influence of specific ligands and the ability to interact with signaling mediators such as integrins. From the viewpoint of regenerative medicine, the modulation of uPAR activity can be considered as a potential target promising approach for targeted regulation of vasculogenic progenitor cells properties and postnatal angiogenesis.

HIGHLIGHT

The urokinase-type plasminogen activator receptor is involved in the regulation of the angiogenic properties of Sca1+ vasculogenic progenitor cells.

Keywords: urokinase receptor; vasculogenic cells; vasculogenesis; angiogenesis

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

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation grants 17-15-01368P and RFBR 19-015-00231.

Full text of the article in Eng. on www.reanimatology.com

Введение

Инфаркт миокарда характеризуется массивной гибелью клеток миокарда и сопровождается выраженными изменениями на генетическом, молекулярном и клеточном уров-

нях, которые приводят к изменению архитектоники, размеров и постепенной потере функции сердца [1–3]. Острое ишемической повреждение сердечной мышцы сопровождается запуском репаративной реакции, неотъемле-

Материал и методы

мым компонентом которой является образование новой сосудистой сети и восстановление тканевой перфузии. Оказалось, что классический механизм васкулогенеза, т. е. формирование новых сосудов за счет циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, вносит минимальный вклад в реваскуляризацию поврежденного сердца [4, 5]. Формирование новых сосудов происходит исключительно за счет эндогенного пула клеток эндотелия и резидентных кардиальных васкулогенных клеток-предшественников (рКВКП), присутствующих в миокарде [4]. Ряд исследовательских групп выделили и охарактеризовали рКВКП, полученные из сердца, на основе экспрессии поверхностного маркера Sca-1. Эта популяция кардиальных клеток характеризуется отсутствием экспрессии эндотелиальных (CD31) и гемопоэтических маркеров (CD45), они демонстрируют профиль поверхностных маркеров мезенхимальных клеток (CD34-, CD29+, CD90+, CD105+ и CD44+) и, как сообщается, способны дифференцироваться в направлении эндотелиальных и гладкомышечных клеток [6–8]. Несмотря на длительную историю изучения этих клеток, точные механизмы, контролирующие васкулогенное поведение рКВКП, остаются малоизученными.

В рамках данного исследования было сделано предположение, что в регуляции состояния рКВКП может принимать участие рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR). uPAR закреплен в мембране через ГФИ-якорь, что позволяет ему быть подвижным в мембранном бислое и локально концентрировать протеолитическую активность урокиназы в направлении движения клетки. Запускаемый урокиназой каскад протеолитических реакций, включающих локальное образование плазмينا и активацию матриксных металлопротеиназ, способствует разрушению внеклеточного матрикса на пути движущейся клетки, активации факторов роста и высвобождению факторов роста, секвестрированных в матриксе [9–11]. Однако, помимо активации внеклеточного протеолиза большинство клеточных ответов, модулированных урокиназой системой, требует трансмембранной сигнализации, которая опосредуется взаимодействием uPAR с белками-посредниками, обеспечивающими передачу сигналов на внутриклеточные пути, регулирующие состояние клеток.

Цель исследования — оценить экспрессию uPAR на поверхности рКВКП и его влияние на ангиогенные свойства клеток *in vitro*, а также — постинфарктную васкуляризацию сердца.

Животные. В работе использовали самцов мышей линии C57BL/129 (дикого типа) и нокаутных по гену uPAR (uPAR-/- мыши) [12], предоставленные на безвозмездной основе факультетом фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова. Генотипирование животных проводилось методом ПЦР в соответствии с протоколом компании-разработчика. Эксперименты были одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ кардиологии.

Моделирование инфаркта миокарда. Экспериментальный инфаркт миокарда выполнили в соответствии с протоколом, описанным ранее [13]. В каждой группе (C57BL/129 (дикого типа) и нокаутных по гену uPAR (uPAR-/- мыши)) было по 15 мышей.

Детекция сосудов в сердце мыши. Крeiosрезы сердец фиксировали в 4% растворе параформальдегида, отмывали в растворе фосфатно-солевого буфера, окрашивали антителами к фактору фон Виллебранда (vW) («BD», США), в течение 1 ч, затем промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor 594 («Invitrogen», США). Для детекции гладкомышечного альфа-актина проводили дополнительное окрашивание антителами, конъюгированными с красителем FITC (Sigma). Характеристику Sca-1+ рКВКП проводили путем окрашивания ткани антителами к маркерам Sc1 («Biolegend», США), uPAR («Santa Cruz», США), CD34 («Abcam», США), CD34 («Abcam», США) в течение 1 ч, затем промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor 488, 594 («Invitrogen», США). Ядра клеток окрашивали с помощью DAPI («Sigma», США). Морфометрический анализ сосудов проводили путем подсчета числа vW+ капилляров и vW+Sc1+ сосудов в поле зрения с помощью программы Image J («NIH», США).

Получение культуры Sca-1+ рКВКП. Для получения Sca-1+ рКВКП сердца мышей (Wt и uPAR-/-) извлекали из грудной полости, промывали в растворе Кребса-Рингера с гепарином, переносили в ферментативный раствор (коллагеназа А («Roche»), рабочая концентрация 1 мг/мл) и инкубировали 2 раза по 30 минут при 37°C в термошейкере Hybaid («Thermo Scientific», США). После этого извлекали сердца, к полученной суспензии клеток добавляли 5 мл среды для инактивации фермента и центрифугировали при 300 g в течение 10 минут. Осадок ресуспендировали в среде: IMDM, содержащая 2% фетальной сыворотки теленка, добавку B27, 20 ng/ml EGF и 40 ng/ml bFGF, и переносили в чашки, покрытые желатином. На следующий день полученную культуру клеток использовали для проведения иммуномагнитной селекции с использованием коммерческих наборов и MS колонок для селекции компании Miltenyi biotec. На первом этапе выполняли деплецию клеток гематопоэтического ряда с помощью «Lineage Cell Depletion Kit», а далее позитивную селекцию Sca-1+ рКВКП с помощью набора «Cardiac Progenitor Cell Isolation Kit

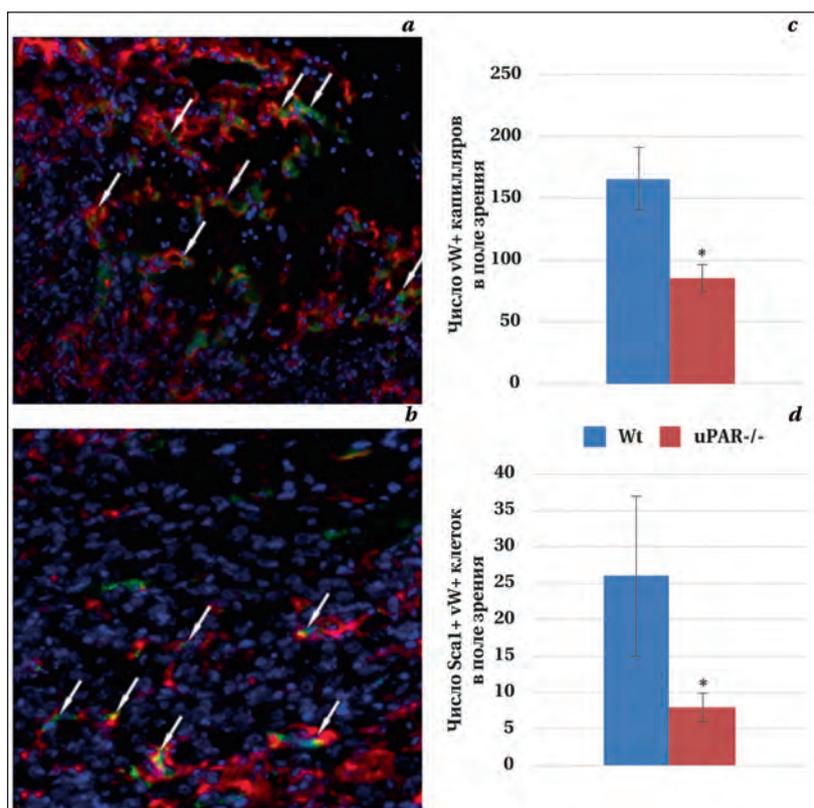


Рис. 1. Sca1+ резидентные кардиальные васкулогенные клетки-предшественники экспрессируют фактор фон Виллебранда (vW) и урокиназный рецептор (uPAR).

Примечание. *a* — vW (красный), Sca1 (зеленый). *b* — uPAR (красный), Sca1 (зеленый). Желтое окрашивание указывает на сококализацию сигналов. *c* — данные количественной оценки содержания капилляров в зоне постинфарктного некроза (5-й день после инфаркта миокарда) у животных дикого типа и uPAR^{-/-} мышей. *d* — данные количественной оценки содержания Sca1+vW+ капилляров в зоне постинфарктного некроза (5-й день после инфаркта миокарда) у животных дикого типа и uPAR^{-/-} мышей. Для рис. 1–3 данные представили в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD). * — $p < 0,05$.

(Sca-1)». Иммуномагнитную селекцию проводили строго в соответствии с рекомендациями компании-изготовителя наборов реагентов.

Формирование капилляроподобных структур Sca-1+ ркВКП на поверхности Matrigel. Оценку способности Sca-1+ ркВКП к «эндотелиоподобному» поведению проводили с использованием модели формирования капилляроподобных структур на поверхности Matrigel™. Охлажденный Matrigel™ («BD Bioscience», США) наносили по 350 мкл на 24-луночный культуральный планшет и инкубировали в инкубаторе 1 час при 37°C, до полной полимеризации до консистенции геля. Клетки снимали с культуральных чашек раствором Accutase™ и ресуспендировали в среде EGM-2 Endothelial Cell Growth Medium-2, дополненной VEGF (10 нг/мл). В качестве положительного контроля использовали клетки эндотелия, культивируемые в EGM-2 Endothelial Cell Growth Medium-2, дополненной VEGF (10 нг/мл). Клетки высаживали в лунки с Matrigel™ в количестве 80 000 на лунку. По истечении 5 часов клетки фиксировали 1% раствором формалина. Микрофо-

тографии 5 случайно выбранных полей в каждой лунке получали с помощью инвертированного микроскопа Axiovert200 M («Zeiss», Германия). Обсчет проводили в программе Image J («NIH», США).

Дифференцировка Sca-1+ ркВКП в эндотелиальном направлении. Для индукции дифференцировки клеток в сосудистом направлении использовали дифференцировочную среду, описанную ранее [14], (DMEM/F12, дополненная 10% фетальной сывороткой теленка, инсулин-трансферрин-селенитом, и 10 нг /мл VEGF). Замену дифференцировочной среды проводили каждые 24 часа. Клетки культивировали в течение 14 дней. Эндотелиальную дифференцировку тестировали путем иммунофлуоресцентного окрашивания клеток антителами фактору фон Виллебранда («DAKO», США) и вторичных антител, конъюгированных с флуоресцентной меткой. Количественный обсчет клеток, дифференцированных в эндотелиальном направлении, проводили с помощью программы Image J («NIH», США).

Микроскопия и анализ изображений. Анализ клеток и криосрезов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M («Carl Zeiss», Германия) и программного

обеспечения AxioVision 3.1 («Carl Zeiss», Германия).

Статистический анализ. Оценку «нормальности» распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–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

На 5-й день после инфаркта миокарда отметили двукратное снижение общего числа капилляров у uPAR^{-/-} животных в зоне некроза (рис. 1, *c*), в сравнении с животными дикого типа (85±11 и 166±25 капилляров в поле зрения, соответственно; $p=0,033$), что указывает на нарушение процесса васкуляризации миокарда после острого ишемического повреждения.

Учитывая выявленные различия в формировании сосудов выполнили анализ содержания васкулогенных прогениторных клеток,

которые могут участвовать в их образовании. В сравнении с мышами дикого типа у uPAR^{-/-} животных наблюдали 3-кратное снижение числа Sca-1⁺ прогениторных клеток (рис. 1, *a, d*) (27+7 и 8+2 клеток в поле зрения, соответственно; $p=0,032$), которые способны дифференцироваться в сосудистом направлении и секретировать проангиогенные факторы роста [6]. Большинство Sca-1⁺ ркВКП экспрессировали на своей поверхности урокиназный рецептор (рис. 1, *c*) и характеризовались отсутствием маркеров клеток гематопоэтического ряда (CD34 и CD45), что исключает их костномозговое происхождение. Обнаружили, что часть Sca-1⁺ ркВКП сококализуется с маркерами эндотелиальных клеток (CD31, vWF) и входят в состав новообразованных сосудов как в зоне некроза, так и в перинфарктной области.

Учитывая выявленные признаки снижения васкуляризации зоны повреждения у uPAR^{-/-} животных провели эксперименты по оценке ангиогенных свойств этих клеток *in vitro* (рис. 2).

Проведенные исследования показали, что Sca-1⁺ ркВКП, полученные из сердец uPAR^{-/-} мышцей, демонстрировали сниженную способность к формированию капилляроподобных структур, в сравнении с Sca-1⁺ ркВКП из сердец мышцей дикого типа (рис. 2, *a, b*). Морфометрические обсчеты показали (рис. 2, *c, d*), что общая длина сосудистых структур (57969+6998 (Sca1+uPAR^{-/-}) и 83302+6464 (Sca1+Wt) относительных единиц; $p=0,037$) и их способность к ветвлению (1900+397 (Sca1+uPAR^{-/-}) и 3322+501 (Sca1+Wt); $p=0,036$) была снижена в Sca-1⁺ ркВКП в сравнении с контрольными клетками. Нарушения эндотелиоподобного поведения сочетались с нарушением способности Sca-1⁺ ркВКП к эндотелиальной дифференцировке, индуцированной специализированной средой (рис. 3). Культивирование Sca-1⁺ ркВКП (из сердец uPAR^{-/-} и мышцей дикого типа) способствовало формированию капилляроподобных

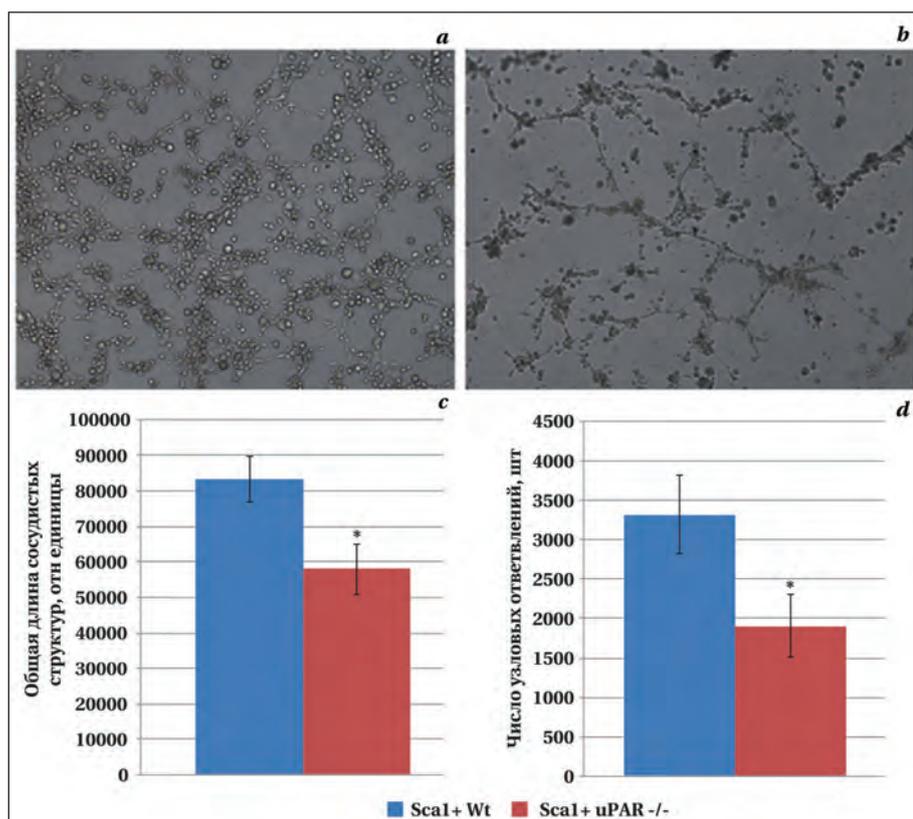


Рис. 2. Репрезентация способности Sca-1⁺ ркВКП, выделенных из сердец мышцей дикого типа (*a*) и uPAR^{-/-} (*b*), к формированию капилляроподобных структур *in vitro*.

Примечание. *c, d* — данные количественной оценки общей длины сосудистых структур, образованных Sca-1⁺ ркВКП из сердец мышцей uPAR^{-/-} и дикого типа, и их способности к ветвлению. * — $p<0,05$.

структур. При этом способность Sca-1⁺ ркВКП, полученные из сердец uPAR^{-/-}, к формированию vWF+ сосудистых структур был в 5 раз меньше, в сравнении с клетками из сердец животных дикого типа (7+4 (Sca1+uPAR^{-/-}) и 33+17 (Sca1+Wt) фон Виллебранд+ клеточных структур в поле зрения; $p=0,01$) (рис. 3).

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что часть Sca-1⁺ ркВКП экспрессируют на своей поверхности маркеры эндотелиальных клеток, способны к пролиферации и интеграции в состав новообразованных сосудов в зоне повреждения, что указывает на возможное их участие в процессе васкуляризации после инфаркта. Показали, что на поверхности большинства Sca-1⁺ ркВКП локализуется урокиназный рецептор, который может участвовать в регуляции функций ркВКП, за счет взаимодействия урокиназой и/или витронектином [15, 16]. При взаимодействии uPAR со специфическими лигандами [17–19] происходит активация внутриклеточных сигнальных каскадов, способствующих адгезии, распластыванию клеток, дифференцировке в сосудистом направлении [20–22]. Следовательно, можно предположить, что та-

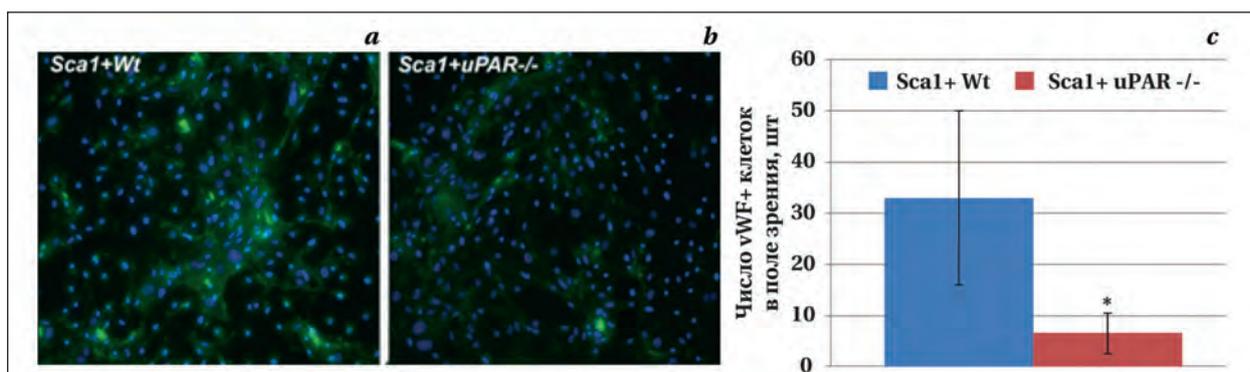


Рис. 3. Репрезентация дифференцировочной способности Sca-1+ рКВКП, выделенных из сердец мышей uPAR-/- и дикого типа.

Примечание. a, b — окрашивание Sca-1+ рКВКП антителами к маркеру эндотелиальных клеток — фактору фон Виллебранда (vWF) (зеленый) после культивирования в дифференцировочной среде. c — данные количественной оценки числа vWF+ структур после культивирования в дифференцировочной среде. * — $p < 0,05$.

кого рода взаимодействие служит потенциальным стимулом для регуляции функций рКВКП. Действительно, в сердце uPAR-/- животных после острого ишемического повреждения наблюдали сниженную аккумуляцию Sca-1+ васкулогенных прогениторных клеток и нарушение процессов постинфарктной васкуляризации, в сравнении с животными дикого типа. Кроме того, Sca-1+ рКВКП, полученные из сердец uPAR-/- мышей, демонстрировали сниженную способность к эндотелиоподобному поведению (формированию капиллярноподобных структур) и ангиогенной дифференцировке *in vitro*, в сравнении с Sca-1+ рКВКП из сердец мышей дикого типа. Нарушение взаимодействий между uPAR и интегринами ведет к подавлению активности малых Rho GTPases Rac и Cdc42, тем самым ингибируя их участие в перестройке цитоскелета и подвижности клеток что приводит к потере способности клеток к интеграции в формирующиеся сосуды и способности участвовать в васкулогенезе [23]. Выявленные изменения имеют сходные черты с васкулопатией, наблюдаемой у пациентов с системной склеродермией, у которых наблюдается расщепление uPAR между первым и вторым доменами с помощью MMP12 [24, 25]. Избыточная продукция MMP12 в клетках эндотелия и нарушение функции uPAR приводило к подавлению uPA-индуциро-

ванной миграции, инвазии, пролиферации сосудистых клеток и процессов формирования капиллярноподобных структур на поверхности матригеля [26, 27]. При этом обработка анти-MMP-12 моноклональными антителами способствовало восстановлению ангиогенной активности клеток эндотелия, включая их способности к миграции, инвазии и формированию сосудистых структур [24, 27]. Кроме того, тем же коллективом авторов было показано, что в расщепление uPAR в эндотелиальных клетках при системной склеродермии приводит к потере интегрин-опосредованной связи uPAR с активным цитоскелетом [28–30], что является ключевым этапом формирования сосудистых отростков.

Заключение

Таким образом, дефицит uPAR ведет к нарушению васкулогенных свойств Sca-1+ рКВКП, что, вероятно, связано с потерей регуляторного влияния специфических лигандов и способностью взаимодействовать с сигнальными медиаторами, такими как интегрины. С позиции регенеративной медицины модуляция активности uPAR может рассматриваться как потенциальная мишень для направленной регуляции свойств васкулогенных клеток-предшественниц и процессов постнатального ангиогенеза.

Литература

- Arjmand B., Abedi M., Arabi M., Alavi-Moghadam S., Rezaei-Tavirani M., Hadavandkhani M., Tayanloo-Beik A., Kordi R., Roudsari P.P., Larjani B. Regenerative Medicine for the Treatment of Ischemic Heart Disease: Status and Future Perspectives. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 704903. DOI: 10.3389/fcell.2021.704903.
- Vidal-Calés P., Cepas-Guillén P.L., Brugaletta S., Sabaté M. New Interventional Therapies beyond Stenting to Treat ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (9): 100. DOI: 10.3390/jcdd8090100.
- Viola M., de Jager S.C.A., Sluijter J.P.G. Targeting Inflammation after Myocardial Infarction: A Therapeutic Opportunity for Extracellular Vesicles? *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (15): 7831. DOI: 10.3390/ijms22157831.
- He L., Huang X., Kanisicak O., Li Yi., Wang Y., Li Y., Pu W., Liu Q., Zhang H., Tian X., Zhao H., Liu X., Zhang S., Nie Yu., Hu S., Miao X., Dong Wang Q., Wang F., Chen T., Xu Q., Lui K., Molkentin J. D., Zhou B. Pre-existing endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury. *J Clin Invest.* 2017. DOI: 10.1172/JCI93868. PMID: 2865034. PMID: 28650345. PMID: PMC5531398.
- Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Ратнер Е.И., Молокотина Ю.Д., Парфенова Е.В. Характеристика ангиогенных свойств c-kit+ клеток миокарда. *Гены и клетки.* 2018; 14 (3): 86–93. DOI: 10.23868/201811038.
- Scalise M., Marino F., Cianflone E., Mancuso T., Marotta P., Aquila L., Torella M., Nadal-Ginard B., Torella D. Heterogeneity of Adult Cardiac Stem Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1169: 141–178. DOI: 10.1007/978-3-030-24108-7_8. PMID: 31487023.
- Bhartiya D., Flora Y., Sharma D., Mohammad S.A. Two Stem Cell Populations Including VSELs and CSCs Detected in the Pericardium of Adult Mouse Heart. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17 (2): 685–693. DOI: 10.1007/s12015-021-10119-9.
- Iancu C.B., Iancu D., Renfea I., Hostiuc S., Dermengiu D., Rusu M.C. Molecular signatures of cardiac stem cells. *Rom J Morphol Embryol.* 2015; 56 (4): 1255–1262. PMID: 26743269.

9. *Santi L.A., 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. PMCID: PMC8073738.
10. *Dergilev K.V, Stepanova V.V, Beloglazova I.B., Tsokolayev Z.I., Parfenova E.V.* Multifaced Roles of the Urokinase System in the Regulation of Stem Cell Niches. *Acta Naturae.* 2018; 10 (4): 19–32. PMID: 30713759. PMCID: PMC6351041.
11. *Baart V.M., Howast R.D., de Geus-Oei L.F, Quax P.H.A., Kuppen P.J.K., Vahrmeijer A.L, Sier C.E.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. PMCID: PMC7387399.
12. *Dewerchin M., Nuffelen A.V, Wallays G, Bouché A., Moons L., Carmeliet P, Mulligan R.C., Collen D.* Generation and characterization of urokinase receptor-deficient mice. *J Clin Invest.* 1996; 97 (3): 870–878. PMID: 8609247. PMCID: PMC507128. DOI: 10.1172/JCI118489.
13. *Dergilev K.V, Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Molokotina Yu.D., Parfenova E.V.* Angiogenic properties of myocardial c-kit+ cells. *Genes & Cells.* 2018; 13 (3): 82–88. DOI: 10.23868/201811038.
14. *Xiao Q., Zeng L., Zhang Z., Margariti A., Ali Z.A., Channon K.M., Xu Q., Hu Y.* Sca-1+ progenitors derived from embryonic stem cells differentiate into endothelial cells capable of vascular repair after arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26 (10): 2244–2251. DOI: 10.1161/01.ATV.0000240251.50215.50.
15. *Dergilev K.V, Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Ratner E.I., Molokotina Y.D., Parfenova E.V.* Urokinase Receptor Regulates Adhesion of Progenitor Cardiac Cells to Vitronectin. *Bull Exp Biol Med.* 2019; 167 (3): 315–319. DOI: 10.1007/s10517-019-04517-w. PMID: 31346863.
16. *Li Santi A., 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.
17. *Jia C., Malone H.M., Keasey M.P, Lovins C., Elam J., Hagg T.* Blood Vitronectin Induces Detrimental Brain Interleukin-6 and Correlates With Outcomes After Stroke Only in Female Mice. *Stroke.* 2020; 51 (5): 1587–1595. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029036.
18. *Keasey M.P, Jia C., Pimentel L.F, Sante R.R., Lovins C., Hagg T.* Blood vitronectin is a major activator of LIF and IL-6 in the brain through integrin-FAK and uPAR signaling. *J Cell Sci.* 2018; 131 (3): jcs202580. DOI: 10.1242/jcs.202580.
19. *Napolitano F, Montuori N.* The Role of the Plasminogen Activation System in Angioedema: Novel Insights on the Pathogenesis. *J Clin Med.* 2021; 10 (3): 518. DOI: 10.3390/jcm10030518.
20. *Gorrasí A., Petrone A.M., Li Santi A., Alfieri M., Montuori N., Ragno P.* New Pieces in the Puzzle of uPAR Role in Cell Migration Mechanisms. *Cells.* 2020; 9 (12): 2531. DOI: 10.3390/cells9122531.
21. *Heydarkhan-Hagvall S., Gluck J.M., Delman C., Jung M., Ehsani N., Full S., Shemin R.J.* The effect of vitronectin on the differentiation of embryonic stem cells in a 3D culture system. *Biomaterials.* 2012 (7): 2032–2040. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.065. PMID: 22169822. PMCID: PMC7731733.
22. *Ferraris G.M., Schulte C., Buttiglione V, De Lorenzi V, Piontini A., Galluzzi M., Podestà A., Madsen C.D., Sidenius N.* The interaction between uPAR and vitronectin triggers ligand-independent adhesion signalling by integrins. *EMBO J.* 2014; 33 (21): 2458–2472. DOI: 10.15252/emboj.201387611. PMID: 25168639.
23. *Chilla A., Margheri F, Biagioni A., Del Rosso M., Fibbi G., Laurenzana A.* Mature and progenitor endothelial cells perform angiogenesis also under protease inhibition: the amoeboid angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37 (1): 74. DOI: 10.1186/s13046-018-0742-2.
24. *Manetti M., Rosa I., Fazi M., Guiducci S., Carmeliet P, Ibba-Manneschi L., Matucci-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.
25. *Manetti M., Rosa I., Milia A.F, Guiducci S., Carmeliet P, Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M.* Inactivation of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) gene induces dermal and pulmonary fibrosis and peripheral microvasculopathy in mice: a new model of experimental scleroderma? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (9): 1700–1709. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203706. PMID: 23852693.
26. *D'Alessio S., Fibbi G., Cinelli M., Guiducci S., Del Rosso A., Margheri F, Serrati S., Pucci M., Kahaleh B., Fan P, Annunziato E, Cosmi L., Liotta F, Matucci-Cerinic M., Del Rosso M.* Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (10): 3275–3285. DOI: 10.1002/art.2056212. PMID: 15476218.
27. *Serrati S., Cinelli M., Margheri F, Guiducci S., Del Rosso A., Pucci M., Fibbi G., Bazzichi L., Bombardieri S., Matucci-Cerinic M., Del Rosso M.* Systemic sclerosis fibroblasts inhibit in vitro angiogenesis by MMP-12-dependent cleavage of the endothelial cell urokinase receptor. *J Pathol.* 2006; 210 (2): 240–248. DOI: 10.1002/path.2048. PMID: 16917801.
28. *Margheri F, Luciani C., Taddei M.L., Giannoni E., Laurenzana A., Biagioni A., Chilla A., Chiarugi P, Fibbi G., Del Rosso M.* The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style. *Oncotarget.* 2014 30; 5 (6): 1538–1553. DOI: 10.18632/oncotarget.1754. PMID: 24681666.
29. *Bernstein A.M., Twining S.S., Warejcka D.J., Tall E., Masur S.K.* Urokinase receptor cleavage: a crucial step in fibroblast-to-myofibroblast differentiation. *Mol Biol Cell.* 2007; 18 (7): 2716–2727. DOI: 10.1091/mbc.e06-10-0912. PMID: 17507651.
30. *Bernstein A.M., Greenberg R.S., Taliana L., Masur S.K.* Urokinase anchors uPAR to the actin cytoskeleton. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45 (9): 2967–2977. DOI: 10.1167/iovs.04-0030. PMID: 15326109.

Поступила 02.09.2021

Принята 14.10.2021

www.reanimatology.com, принято в печать 28.01.22

Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор)

Э. Г. Османов¹, А. М. Шулутко¹, А. А. Яковлев², А. Ю. Крылов¹, А. В. Яковлева^{2*},
Е. Л. Алтухов², Е. Г. Гандыбина¹, И. А. Мартынов¹

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

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Э. Г. Османов, А. М. Шулутко, А. А. Яковлев, А. Ю. Крылов, А. В. Яковлева, Е. Л. Алтухов, Е. Г. Гандыбина, И. А. Мартынов. Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 83–89. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-83-89> [На русск. и англ.]

Резюме

В России и странах Европы частота пролежней или декубитальных язв (ДЯ) у малоподвижных пациентов с тяжелым коморбидным фоном, спинальной травмой и последствиями церебральной катастрофы варьирует от 3 до 40%, достигая 80% при хроническом критическом состоянии. Конечный результат консервативного лечения ДЯ, при условии адекватной коррекции сочетанной патологии и надлежащего ухода за обездвиженным больным, во многом зависит от выбора средств локального воздействия.

Цель обзора: показать спектр эффективных методов физического воздействия на пролежни, подходящих для консервативного лечения.

Материал и методы. Всего отобраны и анализировали 80 научных публикаций. Отбор источников осуществляли в базах данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, РИНЦ. Охватили следующие методики: вакуум-терапия, ультразвуковые методы, гидрохирургическая обработка, плазменные потоки, лазерное излучение (в т. ч. низкоэнергетическая лазерная технология), «аппаратное» ускорение регенераторных процессов, включая электростимуляцию, а также сочетание указанных методов.

Результаты. Разнообразие физических методов воздействия на рану, с одной стороны, дает возможность подбора индивидуальной программы терапии. С другой стороны, у каждого метода имеются свои ограничения, противопоказания. Поэтому в практике целесообразно применение разных комбинаций приведенных методов.

Заключение. По ряду объективных причин нет оснований ожидать уменьшения встречаемости ДЯ в клинической практике. В связи с этим изучение и решение проблем доказательной базы клинической эффективности и экономической целесообразности применения различных технологий консервативного лечения пролежней имеет немаловажное значение.

Ключевые слова: пролежень; декубитальная язва; хирургические технологии; физическая обработка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conservative Therapy of Pressure Ulcers Using Physical Methods (Review)

Elkhan G. Osmanov¹, Aleksandr M. Shulutko¹, Aleksey A. Yakovlev², Aleksey Y. Krylov¹,
Aleksandra V. Yakovleva^{2*}, Evgeny L. Altukhov², Elena G. Gandybina¹, Ivan A. Martynov¹

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

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

In Russia and European countries, the incidence of pressure (decubitus) ulcers in sedentary patients with severe comorbidities, spinal trauma, and cerebral accident sequelae varies from 3 to 40%, reaching 80% in the chronic critical illness. The final result of conservative treatment of pressure ulcers (PU) with adequate correction of comorbidities and proper care of the immobilized patient depends largely on the choice of local interventions.

Адрес для корреспонденции:

Александра Витальевна Яковлева
E-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

Correspondence to:

Alexandra V. Yakovleva
E-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

Aim of the review: to demonstrate the range of effective methods of physical treatment of pressure ulcers suitable for conservative treatment.

Materials and methods. We selected and analyzed 80 scientific publications. Sources were selected from the PubMed, Scopus, and RSCI databases of medical and biological publications. The following methods were covered: negative pressure wound therapy, ultrasonic methods, hydrosurgical treatment, plasma flows, laser therapy (including low-level laser therapy), «hardware» acceleration of regenerative processes, including electrical stimulation, as well as a combination of these methods.

Results. The variety of physical methods of wound treatment, on the one hand, provides an opportunity to select an individual therapy program. On the other hand, each method has its own limitations and contraindications. That is why in practice various combinations of these methods are reasonable.

Conclusion. For several objective reasons, no reduction of PU incidence in clinical practice is expected. Therefore, studying the issues of evidence-based clinical effectiveness and economic feasibility of various conservative techniques of decubitus treatment to find best solutions in this area is warranted.

Keywords: *pressure ulcer; bedsore; surgical technology; physical treatment*

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

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

Одной из значимых проблем системы здравоохранения многих стран являются пролежни или декубитальные язвы (ДЯ) у лиц с тяжелым коморбидным фоном, спинальной травмой и последствиями церебральной катастрофы. В РФ и странах Европы их частота у малоподвижных пациентов данной категории варьирует от 3 до 40%, достигая 80% при хроническом критическом состоянии в связи с тяжелым повреждением головного мозга [1–5].

У иммобилизованных пациентов крайне сложно полностью исключить причины, способствующие развитию ДЯ (например, постоянное высокое давление на покровные ткани, трение и смещение тела, высокая влажность кожи), что создает затруднения в лечении пролежней [1, 6–9]. Кроме того, тяжесть течения основного заболевания влечет за собой истощение пластических резервов организма пациента, присоединение анемии, пневмонии и белково-энергетической недостаточности [10–13]. Все перечисленное резко растягивается во времени фазы раневого процесса на многие месяцы, при этом из-за неоднородности макроскопических изменений можно одновременно наблюдать участки некроза и разрастание грануляционной ткани [14, 15].

При отсутствии возможности проведения радикальной хирургической коррекции ДЯ единственным выходом остается длительная консервативная терапия [16, 17]. Подход должен быть комплексным, включать мероприятия как консервативные, направленные на стабилизацию общего состояния пациента, устранение источника внешнего давления, правильное позиционирование в кровати, так и активные хирургические — санация и дренирование очага инфекции, иссечение некротизированных тканей [8, 17–24]. Ключевое значение в данной ситуации имеет использование новых физических методов воздействия, современных раневых покрытий, фармакологических составов с целью создания оптимальных условий для

заживления раневого дефекта [17, 25–38]. Безусловно, успех консервативной терапии напрямую зависит от размера ДЯ, однако некоторыми авторами были отмечены случаи успешного лечения пролежней III–IV степени в течение 4–6 недель с методически грамотным применением дополнительных методов стимуляции репаративных процессов [17, 24, 39, 40].

Цель обзора — показать спектр эффективных методов физического воздействия на пролежни, подходящих для консервативного лечения.

Для оценки физических методик нами был проведен поиск в англоязычных текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций PubMed, Scopus, а также российской библиографической системе РИНЦ. Интервал охвата — последние 20 лет.

Общая характеристика физических методов

Отдельным обширным направлением в консервативной терапии длительно незаживающих ран, в т. ч. ДЯ, является местное воздействие физико-химическими факторами. При этом определенный метод может применяться не только в варианте монотерапии, но и в составе многокомпонентного лечения, достигая таким образом адекватного форсированного некролиза (очищение пролежней от фибрина, гноя и нежизнеспособных тканей), стимулирования регенерации и эпителизации раны [4, 14, 17, 41].

Физические факторы механической и волновой энергий. В настоящий момент широко распространена вакуум-терапия ран, основанная на создании отрицательного давления в области ДЯ [42–45]. Ее терапевтический эффект достигается не только форсированным очищением очага от бактерий и некротизированных тканей, но и в результате нормализации pH раневой среды, усиления микроциркуляции в паравульнарной зоне и нормализации лимфотока, контроля отека и экссудации. Также имеют место и биологические эффекты, такие

как стимуляция образования грануляционной ткани, микродеформации и уменьшение воспалительной реакции [46]. Данный метод эффективен в составе комплексной терапии гнойно-некротических повреждений мягких тканей, в т. ч. ДЯ, свищей, трофических язв, перитонитов. Кроме того, вакуум-терапия успешно применяется в ситуациях высокой контаминации ДЯ (например, вследствие загрязнения каловыми массами) [47]. Совершенствование технических средств и появление портативных генераторов отрицательного давления способствовали популяризации данной технологии [25, 26, 45]. В последнее время исследователи предлагают для повышения эффективности процедуры использовать вакуум-терапию с инстилляцией жидкости (NPWTi-d), например, физиологического раствора [48, 49]. Подобная комбинация улучшает очищение раны и ускоряет образование грануляционной ткани.

Одним из проверенных временем методов является применение ультразвука. Терапевтический эффект данной методики основан на разрушающем воздействии упругих колебательных волн без значительного повышения температуры ткани [50]. В терапии ДЯ используется два вида ультразвуковой обработки: некрэктомия УЗ-«ножом» и УЗ-кавитация. [50]. Последняя за счет образования микропузырьков в жидкой среде под действием ультразвуковой волны большой амплитуды вызывает разрушение нежизнеспособных тканей, которые содержат много жидкости либо имеют включения кальцификатов [28, 51]. При этом осуществляется «селективная деструкция», т. е. в составе здоровых тканей имеется значительное количество эластических элементов — сосудов, протоков — которые реагируют на УЗ-волну в меньшей степени. Кроме того, образующееся в ходе уз-кавитации метаболические сдвиги являются пусковым моментом широкого спектра фотохимических реакций, которые, например, вызывают дегрануляцию тучных клеток, повышение активности простагландинов, дезинтеграцию клеточных мембран бактерий [50]. По некоторым данным бактерицидный эффект ультразвуковой кавитации можно повысить за счет использования раствора антисептика в качестве акустической среды [28, 50]. При этом применение бесконтактных устройств с относительно постоянными настройками позволяет уменьшить воспалительный процесс, несмотря на отсутствие существенных изменений бактериальной нагрузки. УЗ-устройства, требующие прямого контакта с раневым дефектом, за счет уменьшения биопленки снижают бактериальную нагрузку [51]. Таким образом врач может выбрать, на какой компонент инфекционного

воспаления необходимо большее воздействие на определенном этапе лечения.

К средствам механической санации пролежней следует также отнести гидрохирургическую обработку, позволяющей хирургу избирательно удалять из ДЯ бактерии и нежизнеспособные ткани, сохраняя окружающие жизнеспособные ткани [52]. Под сверхбольшим давлением в аппарате формируется высокоскоростной (до 1600 км/ч) мелкодисперсный поток физиологического раствора. Движение струи осуществляют тангенциально, т. е. по касательной вдоль раны. Подобно лезвию скальпеля, она срезает некротическую ткань, налеты фибрина, сохраняя окружающие жизнеспособные ткани [53]. Тем самым, быстро формируется чистая и ровная поверхность пролежня. Вмешательство, однако, требует общей анестезии.

Физические факторы термической энергии. Включают в себя лазерное излучение и плазменную технологию. В течение последних 15–20 лет плазменные потоки (ПП) получили широкое распространение в клинической практике. Исследования свидетельствуют о следующих преимуществах технологии: практически бескровное рассечение некрозов, качественный гемостаз за счет высокоэнергетического воздействия; стерилизация раневой поверхности за счет «жесткого» ультрафиолетового облучения ($\lambda < 250\text{ нм}$), высокой концентрации озона ($> 0,5\text{ мг/м}^3$) в операционном поле [54]. Еще более важно создание оптимальных условий для регенерации тканевого субстрата особенно благодаря стимулирующему эффекту промежуточных продуктов ионизации и экзогенного оксида азота (II) воздушно-плазменной струи (NO-терапия). По данным А. М. Шулуто с соавт. (2018), применение плазменного «скальпеля» у 290 пациентов с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей позволило сократить число этапных некрэктомий в 1,5–2 раза ($p < 0,05$), при этом достоверно снижался объем интраоперационной кровопотери [55]. В результате вапоризации некротизированных участков гнойная рана переходит в преимущественно ожоговую, что дает ускорение процесса заживления (сокращаются сроки всех фаз раневого процесса в 1,5–1,8 раз) и увеличивает вероятность благоприятного исхода. Качественные изменения также были подтверждены данными цитологического и гистологического исследований. Бесспорными достоинствами ПП следует считать «бесконтактность» процедур во всех режимах, отсутствие каких-либо побочных эффектов, полная «совместимость» с топическими лекарственными средствами, различного рода раневыми покрытиями, другими физическими методами [54].

На протяжении последних лет наиболее популярным является применение лазерной энергии в хирургии, благодаря широкому спектру оптических и фотобиологических эффектов. В лечение ДЯ применяется и хирургический, и терапевтический режим лазера. В гнойной хирургии хорошо зарекомендовали себя YAG-Но-, CO₂-, YAG-Nd- лазерные установки [56]. Благодаря сверхтермическому эффекту обеспечивается надежный гемостаз, качественная санация очага и высокоэнергетический некролизис язвенно-раневой поверхности (эффект vaporизации), тотальная деконтаминация ДЯ. В результате перечисленных эффектов продолжительность фазы гнойного воспаления значительно уменьшается [57]. Применение лазерного луча высокой мощности и плотности показано для некрэктомии [58].

При местном лечении пролежней, равно как и длительно незаживающих гнойных ран, трофических язв, в настоящее время успешно применяется низкоэнергетическая лазерная технология (НЭЛТ) [59–62]. Лечебное действие методики обусловлено положительным влиянием на энерго-пластический обмен, снижением интенсивности перекисного окисления, нормализацией pH раневой среды, улучшением регенераторного потенциала тканей, лимфообращения и микроциркуляции в паравульнарной зоне [61, 63]. Конкретные биохимические механизмы положительного эффекта НЭЛТ отражены в исследовании J. Taradaј и соавт. (2018): низкоэнергетический лазер вызывает экспрессию противовоспалительных цитокинов и повышение концентрации факторов ангиогенеза [62]. Кроме того, проявляется антибактериальный эффект, благодаря образованию свободных радикалов и активных форм кислорода в очаге воздействия, что позволяет преодолеть антибиотикорезистентность [64]. Отмечен даже местный иммуностимулирующий эффект методики. Так в статье M. Braunsajs и соавт. (2018) описывается противовоспалительный эффект НЭЛТ: при сравнительной оценке клинических наблюдений у 6 пациентов, получивших курс лазерной стимуляции было отмечено статистически значимое снижение уровня иммуноспецифического белка кателлецидина LL-37 (хемоаттрактант для иммунных клеток) в тканях ДЯ [65]. Авторы этим подчеркивают иммуностимулирующие и непрямой антимикробный свойства технологии. Применение различных режимов лазерной энергии в сочетании с другими консервативными средствами позволяет полноценнее и быстрее подготовить глубокий пролежень к пластической операции [60].

В зарубежной литературе можно встретить довольно интересные публикации по исполь-

зованию терапевтического лазера при лечении пролежней. Так, S. Palagi и соавт. (2015) в форме «case report» описывают наблюдение успешного консервативного лечения пациента с использованием современных раневых покрытий и НЭЛТ, позволивших уменьшить размеры большой ДЯ с 7×6 см до 1,5×1,1 см [56].

Ряд авторов рекомендуют сочетать терапевтическую лазерную обработку с другими описанными выше физическими методами воздействия (магнитотерапия, фотодинамическое воздействие, ультразвуковая кавитация и пр.) [28, 59]. В частности, L. Rosa и соавт. (2017) удалось путем комбинации фотодинамической терапии, НЭЛТ и аппликации целлюлозосодержащих раневых мембран достичь полной эпителизации глубокого пролежня пяточной области у женщины 82 лет, страдающей сахарным диабетом [66].

В обзорной публикации R. Machado и соавт. (2017) анализированы все известные на тот момент исследования по лазерной тематике касаясь ДЯ: всего 386 публикаций, источник — базы данных Medline, PEDro, Cochrane, CENTRAL [59]. В 4 отобранных и проанализированных работах были описаны варианты НЭЛТ с разной длиной волны (658, 808, 904 и 940 нм). При этом авторы обзора пришли к выводу, что наиболее значимый клинический эффект ожидаем при регулярной обработке ДЯ монохроматической волной 658 нм в течение 1 месяца. Положительный опыт применения НЭЛТ при различного рода хронических ранах представлен и в более ранних работах отечественных специалистов [54, 55].

Методы «аппаратного» ускорения регенераторных процессов. Будучи наиболее обширной и разнородной в технологическом плане группой, они широко применяются во II фазе осложненного раневого процесса при ДЯ. Это дарсонвализация, магнитотерапия, фотодинамическая терапия, периодическое воздействие постоянного электрического тока, гипербарическая оксигенация, озонотерапия, фонофорез с антисептиками, ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах, электрофорез с антибактериальными и противовоспалительными препаратами, обработка пролежней пульсирующей струей [67–75]. Последние три методики также неплохо зарекомендовали себя при купировании паравульнарного воспаления. Следует признать что, несмотря на положительные выводы об эффективности отдельно взятых методик, проведенные за 2016–2020 гг., кохрейновские обзоры не всегда свидетельствуют об этом, либо статистические различия недостоверны. Возможно, причина кроется в методологических ограничениях, отсутствии каче-

ственных фундаментальных работ, недостаточном количестве наблюдений и (или) некорректном дизайне исследований. Это особенно касается различных методик электромагнитной стимуляции и локального термического воздействия на пролежни [69, 74]. Или же, например, при оценке воздействия высоковольтного импульсного тока на ткани декубитальной язвы, авторы пришли к выводу, что несмотря на положительный эффект уменьшения площади пролежней при использовании комплексной терапии, из-за небольшого количества включенных исследований данные должны быть подтверждены более качественными исследованиями [76]. В большинстве работ изучение эффективности физических технологий и сравнительный анализ осуществляли на небольших выборках (до 40 наблюдений). Поэтому часть исследователей придерживаются осторожного мнения, заявляя, что электростимуляция увеличивает процент заживления пролежней, однако уровень доказательности недостаточен высок для однозначных рекомендаций по терапии декубитальных язв [77].

Комбинированные методики. Все чаще исследователи приходят к выводу, что монотерапия в лечении длительно незаживающих ран имеет ограниченную эффективность, поэтому предлагаются комбинации различных методик местного воздействия. Сочетание вакуум-терапии, ультразвуковой кавитации и гидрохирургии (система «VivanoTec», аппарат «Sopoca-180» и система «Versajet» соответственно) показало хорошие результаты в лечении ДЯ III–IV степени у 49 пациентов со спинальной травмой (С. Г. Шаповалов и соавт., 2016). Применение данного комплекса методов в 3 раза сократило сроки лечения и таким образом ускорило предоперационную подготовку к пластике пролежневых дефектов [53].

Ю. М. Цупиков (2007) в своих работах описывает опыт применения комбинированного способа ведения ДЯ, основанного на сочетании интерактивных повязок или специализированных раневых покрытий и местной озонотерапии. Представленный метод, по данным авторов, обеспечивает достоверное сокращение сроков заживления в 1,3 раза, а сроков подготовки глубоких ДЯ к восстановительному этапу лечения — в 1,5 раза. [78] Аналогичные исследования можно встретить и в иностранной литературе [79]. W. Vaek и соавт. (2020) при статистическом анализе на небольшой проспективной выборке ($n=38$) указывает на достоверное значимое ($p=0,001$) ускорение темпов сокращения ДЯ за

счет вакуум-терапии (NPWT) и применения липидоколлоидных раневых покрытий при сравнении с «изолированной» NPWT [26].

В 2013 г. А. А. Стручковым и соавт. была предложена тройная комбинированная озонотерапия, в состав которой входит внутривенное введение озонированного физиологического раствора, ежедневное орошение раневой поверхности озон-кислородной газовой смесью и подкожное обкалывание данной смесью краев пролежневых дефектов. По данным авторов описанная методика способствует заживлению ДЯ II степени и небольших по размерам ДЯ III степени без активной хирургической тактики у 79% пациентов [67]. При этом было отмечено, что продолжение сеансов локальной озонотерапии в послеоперационном периоде также способствует уменьшению риска рецидивов ДЯ.

Н. Duan, Н. Li и соавт. была рассмотрена интересная комбинация хирургической обработки раны с последующим курсом экстракорпоральной ударно-волновой терапии с применением альгинатной повязки для лечения ДЯ IV степени у пациента с постгипоксической энцефалопатией. Авторами было отмечено, что предложенное сочетание оказалось эффективным и безопасным и может представлять терапевтическое решение для пожилых пациентов с пролежнями [80].

Заключение

В завершении данного обзора хотелось бы еще раз подчеркнуть, что проблема оказания качественной медицинской помощи пациентам с пролежнями пока еще далека от разрешения. Кроме того, по ряду объективных причин нет оснований ожидать уменьшения встречаемости ДЯ в клинической практике. Конечный результат консервативного лечения ДЯ, при условии адекватной коррекции сочетанной патологии и надлежащего ухода за обездвиженным больным, во многом зависит от средств локального воздействия. Разнообразие физических методов воздействия на рану, с одной стороны, дает возможность подбора индивидуальной программы терапии ДЯ. С другой стороны, у каждого метода имеются свои ограничения, противопоказания, и не всегда имеющаяся в арсенале технология обладает достаточной доказательной базой, высокой клинической эффективностью и экономической целесообразностью. Поэтому изучение и решение вышеуказанных проблем консервативного лечения пролежней имеет немало важное значение.

Литература

- Aхтямова Н.Е. Лечение пролежней у малоподвижных пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2015; 26: 1549–1552.
- Hasegawa M, Inoue Y, Kaneko S, Kanoh H, Shintani Y, Tsujita J, Fujita H, Moteg S.I., Le Pavoux A., Asai J., Asano Y., Abe M., Amano M., Ikegami R., Ishii T., Isei T., Isogai Z., Ito T., Irisawa R., Iwata Y., Otsuka M., Omoto Y., Kato H., Kadono T., Kawakami T., Kawaguchi M., Kukino R., Kono T., Koga M., Koder M., Sakai K., Sakurai E., Sarayama Y., Tanioka M., Tanizaki H., Doi N., Nakanishi T., Hashimoto A., Hayashi M., Hirotsaki K., Fujimoto M., Fujiwara H., Maekawa T., Matsuo K., Madokoro N., Yatsushiro H., Yamasaki O., Yoshino Y., Tachibana T., Ihn H. Wound, pressure ulcer and burn guidelines — 1: Guidelines for wounds in general, second edition. *J Dermatol*. 2020; 47 (8): 807–833. DOI: 10.1111/1346-8138.15401. PMID: 32614097.
- Ayello E.A., Sibbald R.G. From Decubitus and Pressure Ulcers to Pressure Injuries. *Adv. Skin Wound Care*. 2019; 32 (3): 101. DOI: 10.1097/01.ASW.0000553114.57290.be. PMID: 30801347.
- Boyko T.V., Longaker M.T., Yang G.P. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018; 7 (2): 57–67. DOI: 10.1089/wound.2016.0697. PMID: 29392094.
- Magny E., Vallet H., Cohen-Bittan J., Raux M., Meziere A., Verry M., Riou B., Khiami F., Boddart J. Pressure ulcers are associated with 6-month mortality in elderly patients with hip fracture managed in orthogeriatric care pathway. *Arch Osteoporosis*. 2017; 12 (1): 77. DOI: 10.1007/s11657-017-0365-9. PMID: 28852954.
- Jaul E., Factor H., Kami S., Schiffmiller T., Meiron O. Spasticity and dementia increase the risk of pressure ulcers. *Int Wound J*. 2019; 16 (3): 847–851. DOI: 10.1111/iwj.13110. PMID: 30895715. PMID: PMC7948688.
- Thomas D. Clinical management of pressure ulcers. *Clin. Geriatr. Med*. 2013; 29 (2): 397–413. DOI: 10.1016/j.cger.2013.01.005. PMID: 23571035.
- Дибиров М.Д. Пролежни: профилактика и лечение. *Амбулаторная хирургия*. 2016; (1–2): 55–63. ISSN 2712-8741 (Print). ISSN 2782-2591 (Online).
- Blackburn J., Ousey K., Taylor L., Moore B., Patton D., Moore Z., Avasar P. The relationship between common risk factors and the pathology of pressure ulcer development: a systematic review. *J Wound Care*. 2020; 29 (3): 4–12. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.Sup3.S4. PMID: 32160123.
- Jaul E., Barron J., Rosenzweig J., Menczel J. An overview of co-morbidities and the development of pressure ulcers among older adults. *BMC Geriatr*. 2018; 18 (1): 305. DOI: 10.1186/s12877-018-0997-7. PMID: 30537947.
- Karahan A., Abbasoglu A., Isik S.A., Cevik B., Saltan C., Elbas N., Yalhh A. Factors Affecting Wound Healing in Individuals With Pressure Ulcers: A Retrospective Study. *Ostomy Wound Manage*. 2018; 64 (2): 32–39. PMID: 29481325.
- Mervis J.S., Phillips T.J. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2019; 81 (4): 881–890. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.069. PMID: 30664905.
- Sumarno A.S. Pressure ulcers: the core, care and cure approach. *Br. J. Community Nurs*. 2019; 24 (Sup12): S38–S42. DOI: 10.12968/bjcn.2019.24.Sup12.S38. PMID: 31804885.
- Сутильников А.А., Девяткин А.А., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). *Медицинский вестник*. 2016; 23: 26–30.
- Wang Y., Dai Y., Piao J., Liu C., Li M., Jiang L. The expressions and functions of inflammatory cytokines, growth factors and apoptosis factors in the late stage of pressure ulcer chronic wounds. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi / Chinese journal of applied physiology*. 2017; 33 (2): 181–184. DOI: 10.12047/j.cjap.5425.2017.046.
- Азанесов А.Г. Хирургическое лечение осложненной травмы позвоночника — прошлое и настоящее. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2013; 1: 5–12.
- Fujiwara H., Isogai Z., Irisawa R., Otsuka M., Kadono T., Koga M., Hirotsaki K., Asai J., Asano Y., Abe M., Amano M., Ikegami R., Ishii T., Isei T., Ito T., Inoue Y., Iwata Y., Omoto Y., Kato H., Kaneko S., Kanoh H., Kawakami T., Kawaguchi M., Kukino R., Kono T., Koder M., Sakai K., Sakurai E., Sarayama Y., Shintani Y., Tanioka M., Tanizaki H., Tsujita J., Doi N., Nakanishi T., Hashimoto A., Hasegawa M., Hayashi M., Fujita H., Fujimoto M., Maekawa T., Matsuo K., Madokoro N., Motegi S.I., Yatsushiro H., Yamasaki O., Yoshino Y., Le Pavoux A., Tachibana T., Ihn H. Wound, pressure ulcer and burn guidelines — 2: Guidelines for the diagnosis and treatment of pressure ulcers, second edition. *J Dermatol*. 2020; 47 (9): 929–978. DOI: 10.1111/1346-8138.14587. PMID: 30194884.
- Mervis J.S., Phillips T.J. Pressure ulcers: Prevention and management. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81 (4): 893–902. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.068. PMID: 30664906.
- Atkinson R.A., Cullum N.A. Interventions for pressure ulcers: a summary of evidence for prevention and treatment. *Spinal Cord*. 2018; 56 (3): 186–198. DOI: 10.1038/s41393-017-0054-y. PMID: 29371701.
- Demarré L., Van Lancker A., Van Hecke A., Verhaeghe S., Grypdonck M., Lemey J., Annemans L., Beekman D. The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review. *Int J Nurs. Stud*. 2015; 52 (11): 1754–1774. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2015.06.006. PMID: 26231383.
- Kottner J., Cuddigan J., Carville K., Balzer K., Berlowitz D., Lau S., Litchford M., Mitchell P., Moore Z., Pittman J., Sigauco-Roussel D., Yee C.Y., Haesler E. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international. *Clinical Practice Guideline*. 2019. *J Tissue Viability*. 2019; 28 (2): 51–58. DOI: 10.1016/j.jtv.2019.01.001. PMID: 30658878.
- Kruger E.A., Pires M., Ngann Y., Sterling M., Rubayi S. Comprehensive management of pressure ulcers in spinal cord injury: current concepts and future trends. *J. Spinal Cord Med*. 2013; 36 (6): 572–585. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000093. PMID: 24090179.
- Cerny M., Hellmich S., Schwarz-Boeger U., Schmauss D., Moog P., Bauer A. DRG revenues and costs of multimorbid patients in the German DRG system — analysis of the surgical treatment of chronic wounds at a university hospital based on the example of pressure ulcers. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2018; 50 (4): 284–290.
- Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Миченко А.В., Львов А.Н., Пантелеев А.А., Кутаева Н.В. Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (6): 7–12. DOI: 10.17116/clin-derma2018170617.
- Taradaj J. Prevention and treatment of pressure ulcers by newest recommendations from European pressure ulcer advisory panel (EPUAP): practical reference guide for GPs. *Fam Med Prim Care Rev*. 2017; 19 (1): 81–83. DOI: 10.5114/fmpcr.2017.65097.
- Baek W., Lee N., Han E.J., Roh T.S., Lee W.J. A Prospective Randomized Study: The Usefulness and Efficacy of Negative Pressure Wound Therapy with Lipidocolloid Polyester Mesh Compared to Traditional Negative Pressure Wound Therapy for Treatment of Pressure Ulcers. *Pharmaceutics*. 2020; 12 (9): 813. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090813. PMID: 32867251.
- Chapman S. Preventing and treating pressure ulcers: evidence review. *Br. J. Community Nurs*. 2017; 22 (3): S37–S40. DOI: 10.12968/bjcn.2017.22.Sup3.S37. PMID: 28252342.
- Damert H., Meyer E., Altmann S. Therapeutic options for pressure ulcers. *Review. German Zentralbl. Chir*. 2015; 140 (2): 193–200. DOI: 10.1055/s-0035-1545808. PMID: 25874469.
- Gupta S., Andersen C., Black J., de Leon J., Fife C., Lantis J.C., Niezgoda J., Snyder R., Sumpio B., Tettelbach W., Treadwell T., Weir D., Silverman R.P. Management of Chronic Wounds: Diagnosis, Preparation, Treatment, and Follow-up. *Wounds*. 2017; 29 (9): S19–S36. PMID: 28862980.
- Hao X.Y., Li H.L., Su H., Cai H., Guo T.K., Liu R., Jiang L., Shen Y.F. Topical phenytoin for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 2 (2): CD008251. DOI: 10.1002/14651858.CD008251.pub2. PMID: 28225152.
- McCallon S.K., Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers. *Wounds*. 2015; 27 (3): 44–53. PMID: 25786076.
- Carter M.J., Gilligan A.M., Waycaster C.R., Schaum K., Fife C.E. Cost effectiveness of adding clostridial collagenase ointment to selective debridement in individuals with stage IV pressure ulcers. *J Med Econ*. 2017; 20 (3): 253–265. DOI: 10.1080/13696998.2016.1252381. PMID: 27774840.
- Moore Z.E., Webster J. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 12 (12): CD009362. DOI: 10.1002/14651858.CD009362.pub3. PMID: 30537080.
- Headlam J., Illsley A. Pressure ulcers: an overview. *Br J Hosp Med*. 2020; 81 (12): 1–9. DOI: 10.12968/hmed.2020.0074. PMID: 33377838.
- Junior W. Alginate dressings for treating pressure ulcers. *Sao Paulo Med. J*. 2015; 133 (5): 455. DOI: 10.1590/1516-3180.20151335T2. PMID: 26648438.
- Stolt M., Hjerpe A., Hietanen H., Puukka P., Haavisto E. Local treatment of pressure ulcers in long-term care: a correlational cross-sectional study. *J Wound Care*. 2019; 28 (6): 409–415. DOI: 10.12968/jowc.2019.28.6.409. PMID: 31166863.
- Walker R.M., Gillespie B.M., Thalib L., Higgins N.S., Whitty J.A. Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 12 (10): CD011332. DOI: 10.1002/14651858.CD011332.pub2. PMID: 29025198.
- Westby M.J., Dumville J.C., Soares M.O., Stubbs N., Norman G. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 6 (6): CD011947. DOI: 10.1002/14651858.CD011947.pub2. PMID: 28639707.
- Boyko T.V., Longaker M.T., Yang G.P. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Adv Wound Care*. 2018; 7 (2): 57–67. DOI: 10.1089/wound.2016.0697. PMID: 29392094.
- Biglari B., Heller R.A., Grütznher P.A., Moghaddam A., Badke A. Therapy and prevention of pressure ulcers in paraplegics. *Neuro Rehabil*. 2018; 24 (1): 32–41. https://www.researchgate.net/publication/323588750_Therapy_and_prevention_of_pressure_ulcers_in_paraplegics.
- Andrianasolo J., Ferry T., Boucher F., Chateau J., Shipkov H., Daoud F., Braun E., Triffault-Fillit C., Perpoint T., Laurent F., Mojallal A.A., Chidiac C., Valour F. Pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis: evaluation of a two-stage surgical strategy (debridement, negative pressure therapy and flap coverage) with prolonged antimicrobial therapy. *BMC Infect. Dis*. 2018; 18 (1): 166–170. DOI: 10.1186/s12879-018-3076-y. PMID: 29636030.
- Dumville J.C., Webster J., Evans D., Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015; 20 (5): CD011334. DOI: 10.1002/14651858.CD011334.pub2. PMID: 25992684.
- Stryja J., Staffa R., Říha D., Stryjová K., Nicielniková K. Cost-effectiveness of negative pressure wound therapy in outpatient setting [Article in Czech]. *Rozhl. Chir*. 2015; 94 (8): 322–328. PMID: 26395955.
- Горюнов С.В., Абрамов И.С., Чапарьян Б.А., Егоркин М.А., Жидких С.Ю. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления. М.: *Русский врач*; 2013: 130. ISBN 978-5-905212-26-0. [Goryunov S.V., Abramov I.S., Chaparyan B.A., Egorkin M.A., Zhidkikh S.Yu. Guidelines for the treatment of wounds by controlled negative pressure. [in Russ] Moscow: *Russian Doctor/Russkiy Vrach*; 2013: 130. ISBN 978-5-905212-26-0.]
- Song Y.-P., Wang L., Yuan B.-F., Shen H.-W., Du L., Cai J.-Y., Chen H.-L. Negative-pressure wound therapy for III/IV pressure injuries: A

- meta-analysis. *Wound Repair Regen.* 2021; 29 (1): 20–33. DOI: 10.1111/wrr.12863. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32989919.
46. Lima R.V.K.S., Coltro P.S., Júnior J.A.F. Negative pressure therapy for the treatment of complex wounds. *Rev Col Bras Cir.* 2017; 44 (1): 81–93. DOI: 10.1590/0100-69912017001001. PMID: 28489215.
 47. Stojmenski S., Merdzanovski I., Gavrilovski A., Pejкова S., Dzokic G., Tudzarova S. Treatment of decubitus ulcer stage IV in the patient with polytrauma and vertical share pelvic fracture, diagnosed enterocolitis and deep wound infection with Clostridium difficile with combined negative pressure wound therapy (NPWT) and faecal management system: Case report. *Maced J Med Sci.* 2017; 5 (3): 349–351. DOI: 10.3889/oamjms.2017.060. PMID: 28698756.
 48. Giri P., Krishnaraj B., Chandra Sistla S., Sistla S., Basu D., Shankar G., Akkilagunta A., Ruparelia J. Does negative pressure wound therapy with saline instillation improve wound healing compared to conventional negative pressure wound therapy? — A randomized controlled trial in patients with extremity ulcers. *Ann Med Surg.* 2020; 61: 73–80. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.12.015. PMID: 33408857.
 49. Arowojolu O.A., Wirth G.A. Sacral and Ischial Pressure Ulcer Management With Negative-Pressure Wound Therapy With Instillation and Dwell. *Plast Reconstr Surg.* 2021; 147 (1S-1): 61S–67S. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007613. PMID: 33347064.
 50. Gao X.-Q., Xue X.-M., Zhang J.-K., Yan F., Mu Q.-X. Effectiveness of High Frequency Ultrasound on Pressure Ulcer: A Systematic Review Protocol of Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore).* 2019; № 98 (37): e17111. DOI: 10.1097/MD.00000000000017111. PMID: 31517845.
 51. Kataoka Y., Kunimitsu M., Nakagami G., Koudounas S., Weller C. D., Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoring review. *Int Wound J.* 2021; 18 (2): 176–186. DOI: 10.1111/iwj.13509. PMID: 33236843.
 52. Набандян Р.Т., Митши В.А., Медицинский П.В., Никонов А.В. Гидрохирургическая обработка ран. *Детская хирургия.* 2016; 20 (3): 160–163. УДК: 617-001.4-089.819 Издательство «Медицина». ISSN: 1560-9510. eISSN: 2412-0677.
 53. Шаповалов С.Г., Сухопарова Е.П. Хирургическая реабилитация пациентов с декубитальными язвами. *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П.Павлова.* 2016; 23 (3): 35–39.
 54. Шулушко А.М., Османов Э.Г., Качикин А.С. Плазменная хирургическая технология — возможности и перспективы применения. М.: Наука; 2017: 238 с. ISBN 978-5-600-01784-9.
 55. Шулушко А.М., Османов Э.Г., Чантурия М.О., Мачарадзе А.Д. Плазменные потоки в хирургической практике. *Русский Медицинский журнал.* 2018; 2 (24): 93–98. DOI: 10.18821/0869-2018-24-2-93-98.
 56. Palagi S., Severo I.M., Menegon D.B., Lucena A.F. Laser therapy in pressure ulcers: evaluation by the Pressure Ulcer Scale for Healing and Nursing Outcomes Classification. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2015; 49 (5): 826–833. DOI: 10.1590/S0080-623420150000500017. PMID: 26516754.
 57. Lu Q., Yin Z., Shen X., Li J., Su P., Feng M., Xu X., Li W., He C., Shen Y. Clinical effects of high-intensity laser therapy on patients with chronic refractory wounds: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2021; 11 (7). DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045866.
 58. Hajhosseini B., Chiou G.J., Dori G., Fukaya E., Chandra V., Meyer S., Gurtner G.C. Er: YAG laser vs. sharp debridement in management of chronic wounds: effects on pain and bacterial load. *Wound Repair Regen.* 2020; 28 (1): 118–125. DOI: 10.1111/wrr.12764. PMID: 31587431.
 59. Machado R.S., Viana S., Sbruzzi G. Low-level laser therapy in the treatment of pressure ulcers: systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32 (4): 937–944. DOI: 10.1007/s10103-017-2150-9. PMID: 28116536.
 60. Яковлева А.В., Яковлев А.А., Петрова М.В., Крылов К.Ю. Случай применения комплексного способа лечения декубитальной язвы у пациента в хроническом критическом состоянии. *Вестник РГМУ.* 2019; 3: 39–43. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.035.
 61. Andrade F.S.S.D., Clark R.M.O., Ferreira M.L. Effects of low-level laser therapy on wound healing. *Rev Col Bras Cir.* 2014; 41 (2): 129–133. DOI: 10.1590/s0100-69912014000200010. PMID: 24918727.
 62. Taradaj J., Shay B., Dymarek R., Sopol M., Walewicz K., Beekman D., Schoonhoven L., Gefen A., Rosińczuk R. Effect of laser therapy on expression of angio- and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers. *Int. J. Med Sci.* 2018; 15 (11): 1105–1112. DOI: 10.7150/ijms.25651. PMID: 30123047. PMID: PMC6097266.
 63. Fukuda T.Y., Tanji M.M., Silva S.R., Sato M.N., Plapler H. Infrared low-level diode laser on inflammatory process modulation in mice: pro- and anti-inflammatory cytokines. *Lasers Med. Sci.* 2013; 28 (5): 1305–1313. DOI: 10.1007/s10103-012-1231-z. PMID: 23179306.
 64. Wang C., Huang S., Zhu T., Sun X., Zou Y., Wang Y. Efficacy of photodynamic antimicrobial therapy for wound flora and wound healing of pressure sore with pathogen infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Chinese).* 2014; 94 (31). 2455–2459. PMID: 25400056.
 65. Brauncas M., Książczyk K., Lewandowska-Polak A., Gorzela K., Grzegorzczak J. Impact of low-level laser therapy on the dynamics of pressure ulcer-induced changes considering an infectious agent and cathelicidin LL-37 concentration: a preliminary study. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35 (6): 582–586. DOI: 10.5114/ada.2018.77609. PMID: 30618525.
 66. Rosa L.P., da Silva F.C., Vieira R.L., Tanajura B.R., da Silva Gusmão A.G., de Oliveira J.M., Dos Santos N.A.C., Bagnato V.S. Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: a case report. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2017; 1 (9): 235–238. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.06.011. PMID: 28666974.
 67. Стручков А.А., Морозов И.Н. Применение методов озонотерапии при лечении пролежней. *Медицинский альманах.* 2013; 3 (27): 122–123.
 68. Arora M., Harvey L.A., Glinsky J.V., Nier L., Lavrencic L., Kifley A., Cameron I.D. Electrical stimulation for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 1 (1): CD012196. DOI: 10.1002/14651858.CD012196.pub2. PMID: 31962369.
 69. Aziz Z., Bell-Syer S.E.M. Electromagnetic therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD002930. DOI: 10.1002/14651858.CD002930.pub6. PMID: 26334539.
 70. Bogie K.M., Ho C.H. Pulsatile lavage for pressure ulcer management in spinal cord injury: a retrospective clinical safety review. *Ostomy Wound Manage.* 2013; 59 (3): 35–38. PMID: 23475450.
 71. Kan Y., Zhang X.-N., Jing X.-H. Research progress of acupuncture and the related adjuvant therapy for promoting pressure ulcer healing in recent 10 years. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2019. 39 (6): 680–684 (Chinese). DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.06.031. PMID: 31190509.
 72. Petz E.F.C., Félix J.V.C., Roehrs H., Pott E.S., Stocco J.G.D., Marcos R.L., Meier M.J. Effect of Photobiomodulation on Repairing Pressure Ulcers in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. *Photochem Photobiol.* 2020; 96 (1): 191–199. DOI: 10.1111/php.13162. PMID: 31550398.
 73. Polak A., Kloth LC, Blaszczyk E, Taradaj J, Nawrat-Szoltysik A, Ickowicz T, Hordynska E, Franek A, Kucio C. The Efficacy of Pressure Ulcer Treatment With Cathodal and Cathodal-Anodal High-Voltage Monophasic Pulsed Current: A Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Phys Ther.* 2017; 97 (8): 777–789. DOI: 10.1093/ptj/pzz052. PMID: 28789467.
 74. Yue J.-H., Zhang S.-J., Sun Q., Sun Z.-R., Wang X.-X., Goliannu B., Lu Y., Zhang Q. Local warming therapy for treating chronic wounds: a systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (12): e9931. DOI: 10.1097/MD.0000000000009931. PMID: 29561463.
 75. Zhang Q.-H., Yue J.-H., Sun Z.-R. Electroacupuncture for pressure ulcer: a study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials.* 2014; (15): 7. DOI: 10.1186/1745-6215-15-7. PMID: 24393344.
 76. Zhang Z., Li B., Wang Z., Wu L., Song L., Yao Y. Efficacy of bimodal high-voltage monopulsed current in the treatment of pressure ulcer: a systematic review. *Iran J Public Health.* 2019; 48 (11): 1952–1959. PMID: 31970093. PMID: PMC6961193.
 77. Arora M., Harvey L.A., Glinsky J.V., Nier L., Lavrencic L., Kifley A., Cameron I.D. Electrical stimulation for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; (1): CD012196. DOI: 10.1002/14651858.CD012196.pub2. PMID: 31962369. PMID: PMC6984413.
 78. Цутиков Ю.М., Поройский С.В., Буданова Л.С. Оптимизация лечения пролежней в условиях нейрохирургического стационара. *Вятский медицинский вестник.* 2007; 1: 15–19.
 79. Meier C., Boes S., Gemperli A., Gmünder H.P. Treatment and cost of pressure injury stage III or IV in four patients with spinal cord injury: the Basel Decubitus Concept. *Spinal Cord Ser Cases.* 2019; 30 (5): 30–36. DOI: 10.1038/s41394-019-0173-0. PMID: 31632697.
 80. Duan H., Li H., Liu H., Zhang H., Liu N., Dong Q., Li Z. Extracorporeal shockwave therapy combined with alginate dressing for treatment of sacroiliac decubital necrosis in older adults: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (19): e19849. DOI: 10.1097/MD.00000000000019849. PMID: 32384429. PMID: PMC7220157.

Поступила 26.08.2021
Принята 07.02.2022

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

Составлены на основе «Кратких рекомендаций для авторов по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных» / под общ. ред. О. В. Кирилловой; АНРИ (Ассоциация научных редакторов и издателей), РИЭПП (Российский научно-исследовательский институт экономики, политики и права в научно-технической сфере). — Испр. и доп. — М., 2019, «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016), Рекомендаций Европейской ассоциации научных редакторов для авторов и переводчиков научных статей, которые должны быть опубликованы на английском языке (EASE Guidelines for Authors and Translators, <https://ease.org.uk/guidelines-toolkits/>).

Редакция, январь 2022 г.

При направлении статьи в журнал «Общая реаниматология» авторы гарантируют, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- статья не содержит конфиденциальной информации;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Рекомендации Автору до подачи статьи

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле содержится вся необходимая информация на русском или английском языке, указаны все источники информации, имеется полный комплект рисунков и таблиц, все цитаты оформлены корректно.

Редакция журнала «Общая реаниматология» рекомендует авторам использовать при подготовке статей и других материалов следующие чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR, Enhancing the

Quality and Transparency of Health Research, <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>; SWIHM, Scientific Writing in Health & Medicine, <https://www.swihm.com/course/>).

При подготовке статьи, отражающей результаты рандомизированных клинических исследований — «CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>.

При подготовке статьи, отражающей результаты неэкспериментальных исследований — «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

При подготовке систематического обзора и мета-анализа — «PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>. Дополнительно рекомендуем структурировать резюме обзора следующим образом: масштаб проблемы (1–3 предложения из введения); цель обзора (одинаковые формулировки в резюме и во введении); количество, критерии, базы данных отбора источников; конкретные рассмотренные вопросы в соответствии с выделенными подзаголовками в основной части обзора); ограничения исследований по вопросам темы; заключение (сокращенный вариант заключения из основной части обзора).

При подготовке описания клинического наблюдения — «The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development», <https://www.care-statement.org/checklist/>. А также Научное описание клинического наблюдения с учетом рекомендаций SWIHM, 2019 (форма на русском языке — на www.reanimatology.com в разделе «Правила для авторов»).

При подготовке статьи, отражающей результаты качественных исследований — «SRQR (Standards for reporting qualitative research)» <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>.

При подготовке статьи, отражающей результаты прогностических исследований — STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>

Основная информация для подачи статьи

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Ограничения	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке — для русскоязычных авторов на английском языке — для нерусскоязычных авторов, включающий: — название статьи — ФИО всех авторов — аффилиации всех авторов — идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID) — текст всех разделов статьи — таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием — библиографию — информацию о конфликте интересов — информацию о финансировании исследования — благодарности (по желанию авторов) — вклад авторов (желательно)
Объем статьи	Оригинальная статья: — около 40 000 знаков с пробелами Краткое сообщение: — не более 2500 слов Обзор, мета-анализ: — 25000–40000 знаков с пробелами
Информация на титульной странице	
Название статьи	До 15 слов
Информация об авторах	Полные ФИО (Иван Иванович Иванов), ORCID, идентификатор авторского профиля в базе(ах) данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — Scopus, WoS ResearcherID)
Аффилиации	Полное название и почтовый адрес организаций с индексом
Автор по переписке редакцией	Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона
Структура текста статьи и библиография	
Резюме	150–280 слов. Разделы: масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение
Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме)	1–3 тезиса (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис)
Ключевые слова	6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце
Тело статьи	Разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение
Информационные разделы	Конфликт интересов, финансирование исследования — после ключевых слов Благодарность (по желанию авторов), вклад авторов (желательно) — в конце статьи
Иллюстрации, включая таблицы	Оригинальная статья — до 8 Краткое сообщение — не более 2 Обзор — до 8
Ссылки	Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет Количество: оригинальная статья — 25–40 краткое сообщение — 10–25 обзор — 80–120 Стиль: см. раздел «Оформление библиографии»

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Форматирование	
Шрифт	Times New Roman, 12 Выделение разделов— жирный шрифт
Интервалы и отступы	Межстрочный интервал — 1,5 Интервал до и после абзаца — нет Интервал между разделами — один дополнительный интервал Отступ первой строки — 1, 25 см
Поля	2,5 см со всех сторон
Нумерация страниц	В правом нижнем углу
Примечание	
Если статья принята к публикации	Необходимо: 1. Согласовать с редакцией условие перевода статьи на английский/русский язык. 2. Предоставить отдельные файлы рисунков и фото в форматах: графики, диаграммы — Excel; рисунки и фотографии — jpeg.
Разрешение при сканировании	Рисунки и другие изображения с использованием линий — 1200 dpi; Фотография, лучевое изображение — не менее 300 dpi; Фотография, лучевое изображение с текстом — не менее 600 dpi.

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 терренку

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»

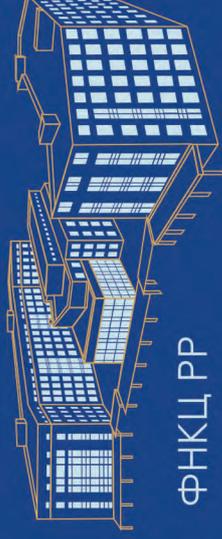
Расположенный на 44 гектарах в экологически чистом хвойном лесу под Звенигородом.

- 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

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

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

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

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

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

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

ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Московская область,
Одинцовский район, п. Мозжинка, Дом ученых
8 (495) 992-53-28 dom_uchenih@fnkcrgru

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

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

www.fnkcrgru

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ



«Федеральный
научно-клинический
центр
реаниматологии и
реабилитологии»

ФНКЦ РР

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

Директор
Член-корреспондент РАН
А.В. Гречко

 Полисан

Цитофлавин®

Жизнь
продолжается!



Оригинальный четырехкомпонентный нейропротектор
для активации метаболизма клеток в условиях ишемии*

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цитофлавин
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011
Раствор для внутривенного применения. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016. РЕКЛАМА

Информация для специалистов здравоохранения

www.polysan.ru



Инструкция Цитофлавин таб.