



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

№ 4

Москва
Moscow
2022



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

Симуляционный центр ФНКЦ РР

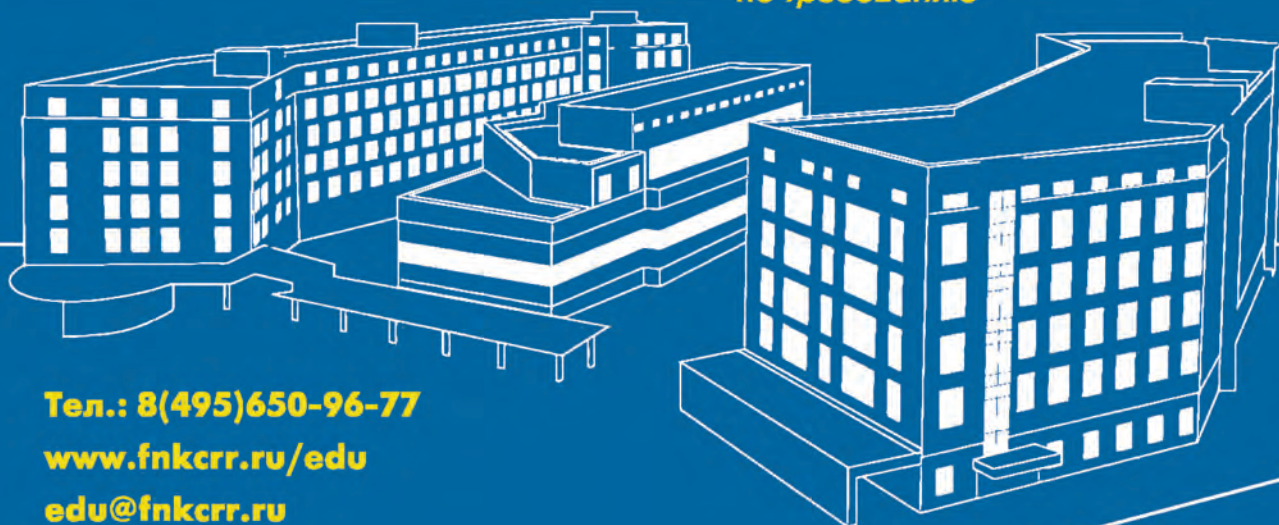
Лаборатория перспективных симуляционных технологий

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.fnkrr.ru/edu
edu@fnkrr.ru

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ**OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ**

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 Rehabilitology, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists

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 ФНЦ РР (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ 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 ФНЦ 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 ФНЦ 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)

GENERAL REANIMATOLOGY**OBŠHCHAYA 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 Rehabilitology, Moscow, Russia

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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 VINCENT, 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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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, член-корр. РАН, 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 Питтсбурга (г. Питтсбург, США)

Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте 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 им. А. И. Евдокимова (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)

Н. 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, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР (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: 24.08.2022

Igor B. ZABOLOTSKI, 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, Corr. Member of RAS, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, 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. PEREPELITSA, 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, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (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: 24.08.2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

Пневмомедиастинум: новый взгляд на старую проблему в условиях пандемии COVID-19
О. Ю. Чижова, И. А. Русякова, И. Г. Бакулин, Н. А. Прокофьева, А. Г. Сушилова, Г. М. Глазунова, К. М. Лебединский

4 Pneumomediastinum: a New Look at an Old Problem in a COVID-19 Pandemic
Olga Y. Chizhova, Irina A. Ruslyakova, Igor G. Bakulin, Natalia A. Prokofieva, Anastasia G. Sushilova, Galina M. Glazunova, Konstantin M. Lebedinsky

Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование)
М. А. Магомедов, Н. Г. Бурда, З. Ф. Мисиков, А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков

11 Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a Prospective Clinical Study)
Marat A. Magomedov, Natalia G. Burda, Zaur F. Misikov, Alexander Yu. Ryzhkov, Victoria V. Antonova, Rostislav A. Cherpakov

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований)
В. В. Лихванцев, Дж. Ландони, В. В. Субботин, К. К. Каданцева, Л. А. Жукова, М. Я. Ядгаров, А. Белетти, А. А. Новиков, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев

20 Impact of Anesthesia Method on Immune Response in Patients Undergoing Radical Surgery for Breast Cancer (a Meta-Analysis of Comparative Clinical Studies)
Valery V. Likhvantsev, Giovanni Landoni, Valery V. Subbotin, Kristina K. Kadantseva, Ludmila A. Zhukova, Mikhail Ya. Yadgarov, Alessandro Beletti, Alexander A. Novikov, Levan B. Berikashvili, Artem N. Kuzovlev

Коррекция гипертензии у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии
А. С. Казаков, К. Б. Колонтарев, Е. С. Горелова, О. А. Гребенчиков

29 Correction of the Elevated Blood Pressure in Patients Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy
Andrey S. Kazakov, Konstantin B. Kolontarev, Elena S. Gorelova, Oleg A. Grebenchikov

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы
Е. А. Сенокосова, С. С. Крутицкий, О. В. Груздева, Л. В. Антонова, М. В. Скулачев, Е. В. Григорьев

36 The Antioxidant Effect of Mitochondrially Targeted Antioxidant SkQ1 on the Isolated Rat Heart Model
Evgeniya A. Senokosova, Sergey S. Krutitsky, Olga V. Gruzdeva, Larisa V. Antonova, Maxim V. Skulachev, Evgeniy V. Grigoriev

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Персонализированная медицина критических состояний (обзор)
А. М. Голубев

45 Personalized Critical Care Medicine (Review)
Arkady M. Golubev

Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор)
Л. М. Ценципер, И. С. Терехов, О. А. Шевелев, М. В. Петрова, А. Н. Кондратьев

55 Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Syndrome (Review)
Lyubov M. Tsentsiper, Igor S. Terekhov, Oleg A. Shevelev, Marina V. Petrova, Anatoly N. Kondratiev

Пневмомедиастинум: новый взгляд на старую проблему в условиях пандемии COVID-19

О. Ю. Чиждова, И. А. Руслякова, И. Г. Бакулин, Н. А. Прокофьева,
А. Г. Сушилова*, Г. М. Глазунова, К. М. Лебединский

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Для цитирования: О. Ю. Чиждова, И. А. Руслякова, И. Г. Бакулин, Н. А. Прокофьева, А. Г. Сушилова, Г. М. Глазунова, К. М. Лебединский. Пневмомедиастинум: новый взгляд на старую проблему в условиях пандемии COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 4–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-4-10> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования — определение факторов риска спонтанного пневмомедиастинума и тактики его ведения у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы. Обследовали 18 пациентов со спонтанным пневмомедиастинумом (СПМ), госпитализированных в центр по лечению новой коронавирусной инфекции СЗГМУ им. И. И. Мечникова с 2020 по 2021 год. Группу контроля составили 18 человек, отобранные парно-сопряженным методом. Проанализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, коморбидный фон, физикальные данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, особенности терапии пациентов обеих групп

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Среди всех больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, спонтанный пневмомедиастинум зарегистрировали в 1,3% (18). Анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, коморбидного фона, физикальных данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, терапии пациентов в обеих группах статистически значимых отличий не выявил. В то же время, в основной группе доля больных с ожирением была меньше, чем в контрольной. Оценка ОШ показала, что при ожирении риск развития спонтанного пневмомедиастинума был статистически значимо меньше (ОШ=0,14; 95% ДИ: 0,033–0,63, $p=0,010$).

Заключение. Риск развития спонтанного пневмомедиастинума статистически значимо ниже у больных с ожирением.

Ключевые слова: COVID-19; новая коронавирусная инфекция; спонтанный пневмомедиастинум; эмфизема средостения; ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pneumomediastinum: a New Look at an Old Problem in a COVID-19 Pandemic

Olga Y. Chizhova, Irina A. Ruslyakova, Igor G. Bakulin, Natalia A. Prokofieva,
Anastasia G. Sushilova*, Galina M. Glazunova, Konstantin M. Lebedinsky

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

Summary

The aim of the study was to identify the risk factors of spontaneous pneumomediastinum and to determine its management strategy in patients with the novel coronavirus infection.

Material and methods. Eighteen patients with spontaneous pneumomediastinum (SPM) hospitalized in the Center for Novel Coronavirus Infection of the Mechnikov Northwestern State Medical University from 2020 to 2021 were examined. The control group consisted of 18 persons selected using matched sampling. We analyzed symptoms, medical and life history, comorbidities, physical examination results, laboratory and instrumental data, and disease management of patients in both groups

Results. The groups were comparable by age and sex. Among all patients hospitalized with the novel coronavirus infection, spontaneous pneumomediastinum was registered in 1.3% ($n=18$). Analysis of symptoms, medical and life history, comorbidities, physical examination results, laboratory and instrumental data and disease management did not reveal significant differences between the groups. At the same time, the proportion of obese patients in the main group was lower than in the control group. Estimation of HR showed that

Адрес для корреспонденции:

Анастасия Геннадьевна Сушилова
E-mail: anastasiya.s1311@gmail.com

Correspondence to:

Anastasia G. Sushilova
E-mail: anastasiya.s1311@gmail.com

the risk of spontaneous pneumomediastinum development was significantly lower in obesity (HR=0.14; 95% CI: 0.033–0.63, $P=0.010$).

Conclusion. The risk of spontaneous pneumomediastinum is significantly lower in obese patients.

Keywords: COVID-19; novel coronavirus infection; spontaneous pneumomediastinum; mediastinal emphysema; obesity

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

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

С мая 2020 года клиника Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова трижды была перепрофилирована в Ковид-Центр для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. За это время были госпитализированы 1366 пациентов, в том числе 287 — в ОРИТ. Летальность по клинике составила 9,3%, в ОРИТ — 44,6%, что подчеркивает высокую актуальность поиска предикторов неблагоприятных исходов.

При анализе летальных исходов обращало на себя внимание довольно редкое в терапевтической практике проявление спонтанной баротравмы легких — спонтанный пневмомедиастинум (СПМ).

Пневмомедиастинум, или эмфизема средостения — это патологическое состояние, заключающееся в инфильтрации воздухом клетчатки средостения [1]. Ранее считалось, что спонтанная эмфизема средостения — редкое самостоятельное заболевание, характеризующееся доброкачественным течением и возникающее без определенных причин, преимущественно, у мужчин молодого возраста [2–5]. Первые сведения о СПМ появились в описаниях René Laennec в 1819 г. в трактате «О выслушивании стетоскопом» [6]. Как о самостоятельном заболевании, о СПМ, первым сообщил Louis Hamman [7–10], и этот клинический синдром впоследствии получил название синдрома Хаммана. Первые данные отдельных клинических наблюдений СПМ при COVID-19 появились уже в первой половине 2020 года [11–15]. В патогенезе СПМ большинство авторов выделяли феномен Маклина: повышение внутригрудного давления из-за постоянного кашля в сочетании

со снижением давления в периальвеолярном интерстициальном пространстве [16]. Однако за последний год все чаще в литературе можно встретить описание клинических наблюдений с развитием СПМ при COVID-19, а среди возможных факторов риска СПМ рассматривают обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в анамнезе, использование глюкокортикостероидов, что может способствовать повреждению легочного интерстиция, приводящему к утечке альвеолярного газа [17]. При этом все авторы обращают внимание на тяжелое течение COVID-19 на фоне СПМ, сопровождающееся более высокими показателями частоты интубации трахеи и летальности [18–19].

Однако вопрос о том, следует ли рассматривать СПМ как спонтанное или вторичное по отношению к COVID-19 осложнение, все еще остается открытым также, как и тактика ведения таких пациентов [20].

Материал и методы

Проанализировали все случаи СПМ у больных новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в Ковид-центр СЗГМУ им. И. И. Мечникова с 05.05.2020 по 01.06.2020, с 05.11.2020 по 01.02.2021 и с 01.07.2021 по 27.07.2021. Всего зарегистрировали 18 случаев СПМ у пациентов, составивших основную группу. Группу контроля составили также 18 человек, отобранные парно-сопряженным отбором (метод «копи-пара» по полу, возрасту и объему повреждения легочной ткани).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и объему повреждения легочной ткани (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов и лабораторные данные на момент госпитализации (Me [Q1; Q3]).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	основная	контрольная	
Возраст, лет	73 [67; 78]	72 [63; 81]	0,94
ИМТ, кг/м ²	26 [24; 29]	33 [28; 37]	0,0028
КТ — день от начала заболевания	8 [4; 9]	9 [6; 10]	0,31
КТ % поражения правого легкого	35 [15; 68]	57 [32; 78]	0,056
КТ % поражения левого легкого	33 [11; 66]	63 [41; 78]	0,025
SpO ₂ , %	94 [91; 95]	85 [76; 89]	<0,001
Госпитализация — день от начала заболевания	7 [5; 9]	9 [6; 10]	0,15
Длительность лихорадки от начала заболевания	7 [5; 8]	7 [6; 9]	0,28
День от начала заболевания — перевод в ОРИТ	10 [7; 15]	10 [4; 12]	0,59
Гемоглобин, г/л	125 [105; 142]	129 [118; 143]	0,38
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,0 [4,7; 7,8]	6,6 [6,1; 8,4]	0,48
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,7 [3,5; 7,8]	4,9 [2,6; 7,1]	0,70
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,8 [0,5; 1,0]	0,8 [0,4; 1,1]	0,76
С-реактивный белок, мг/л	54 [29; 97]	124 [46; 159]	0,21
D-димер, мкг/мл	0,53 [0,29; 0,88]	0,53 [0,33; 2,73]	0,75

В основной группе средний ИМТ составил 26 [24; 29] кг/м², что оказалось статистически значимо ниже, чем в группе контроля — 33 [28; 37] кг/м² ($p=0,0028$).

Всем пациентам при госпитализации выполняли КТ органов грудной клетки. Оценку выраженности (объема, площади, протяженности) изменений в легких проводили с использованием эмпирической визуальной шкалы, с учетом примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких [21]:

- отсутствие характерных проявлений расценивали как КТ-0;
- минимальный объем/распространенность <25% объема легких — КТ-1;
- средний объем/распространенность 25–50% объема легких — КТ-2;
- значительный объем/распространенность 50–75% объема легких — КТ-3;
- субтотальный объем/распространенность >75% объема легких — КТ-4.

Верификацию пневмомедиастинума осуществляли с помощью КТ-визуализации.

Всем больным при поступлении и в динамике выполняли пульсоксиметрию. При наличии признаков острой дыхательной недостаточности (ОДН), SpO₂ менее 90%, дополнительно проводили исследование газов артериальной крови с определением РаО₂, РаСО₂.

Стандартное клиническое обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ), АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, ферритина, тропонина, коагулограммы, D-димера, ЭКГ.

Эффективность лечения оценивали по исходам (выздоровление, летальный), а также по наличию зарегистрированных нежелательных явлений на фоне лечения.

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12 for Windows» с оценкой соответствия распределений количественных показателей нормальному закону (метод Шапиро-Уилка), определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, медиан, нижнего и верхнего квартилей, максимальных и минимальных значений. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками применили критерий χ^2 Пирсона; при нарушении допущения об ожидаемых частотах (наличии хотя бы одного значения менее числа 10 в таблицах 2×2 и более 25% таких значений в многопольных таблицах) — точный критерий Фишера (ТКФ). 95% доверительные интервалы (95 % ДИ) для качественных признаков вычисляли методом Уилсона (Wilson). Количественные показатели с распределением, близким к нормальному закону, представили как $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение; для их сравнения в 2-х независимых группах использовали критерий Стьюдента. При выявлении значимых отклонений распределений переменных от нормального закона их представили в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — ме-

диана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили распределений; сравнение в 2-х независимых группах выполняли с использованием критерия Манна-Уитни. Уровень $p < 0,05$ приняли в качестве порогового уровня значимости. Для оценки рисков развития пневмомедиастинума использовали отношения шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале.



Рис. 1. Распределение пациентов по наличию и выраженности кашля (а) и лихорадки (б), по частоте ряда признаков коморбидности и анамнезу табакокурения (в), а также по степени дыхательной недостаточности (д) при поступлении.

Результаты и обсуждение

При оценке жалоб в основной группе надсадный кашель наблюдали у 4 (22,2%) пациентов, в контрольной — у 1 (5,6%), отличия между группами не являлись статистически значимыми (рис. 1, а).

В обеих группах большинство пациентов имели фебрильную лихорадку: в основной — 14 чел. (77,8%), в контрольной — 13 чел. (72,2%), $p>0,05$ (рис. 1, б).

Отличий между группами в зависимости от сроков госпитализации и длительности лихорадки до поступления в клинику не выявили (табл. 1).

Различий по частоте ряда признаков коморбидности, анамнеза табакокурения в группах не выявили (рис. 1, с).

В основной группе у 7 пациентов (38,9%) в анамнезе были оперативные вмешательства, требовавшие ИВЛ, и у 3 чел. (16,7%) — в контрольной группе ($p=0,14$).

Распределение по тяжести дыхательной недостаточности не выявило статистически значимых различий между группами (рис. 1, д), однако показатели SpO_2 различались: $Me=94$ [91; 95] в основной и $Me=85$ [76; 89] в контрольной группе ($p<0,001$).

Сравнение лабораторных показателей на момент госпитализации показало отсутствие статистически значимых различий между группами (табл. 1).

При госпитализации всем пациентам начали лечение в соответствии с действующими

Таблица 2. Объем повреждения легочной ткани в основной группе в день регистрации СПМ.

Показатель	Число пациентов, <i>n</i> (%)	95% ДИ
КТ-2	2 (11,1)	3,1–32,8
КТ-3	5 (27,8)	12,5–50,9
КТ-4	11 (61,1)	38,6–79,7
Плевральный выпот	6 (33,3)	16,3–56,3

методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, в том числе, оксигенотерапию через носовые канюли со скоростью потока до 10 л/мин.

В дальнейшем по мере нарастания тяжести состояния пациентам выполняли контрольную КТ органов грудной клетки и у 18 — зарегистрировали СПМ (табл. 2).

Тяжесть их состояния потребовала в дальнейшем перевода в ОРИТ и инициации различных вариантов респираторной поддержки. Статистически значимой связи между днем начала того или иного вида поддержки, а также его длительностью и возникновением СПМ не выявили (табл. 3). Однако представленные данные указывают на тенденцию к более тяжелому течению заболевания у пациентов контрольной группы.

Виды и параметры респираторной поддержки в группе СПМ приведены в табл. 4.

Лабораторные показатели пациентов на момент развития СПМ представили в табл. 5.

При определении влияния на возникновение СПМ длительности применения системных ГКС и сроков назначения ингибиторов JAK1 и JAK2, моноклональных антител к ИЛ-6 статистически значимой связи не выявили (табл. 6).

Таблица 3. Сроки инициации и длительность респираторной поддержки от момента госпитализации ($M\pm\sigma$).

Показатель	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	основная	контрольная	
Высокопоточная оксигенация, сутки от начала заболевания	13±7	11±3	0,51
Высокопоточная оксигенация, продолжительность, сутки	6±4	3±2	0,16
Неинвазивная вентиляция легких, сутки от начала заболевания	19±11	14±5	0,095
Неинвазивная вентиляция легких, продолжительность, дни	3±3	4±3	0,72
ИВЛ, сутки от начала заболевания	22±9	17±6	0,083

Таблица 4. Респираторная поддержка в группе СПМ.

Показатель	Значение показателя	
	Число пациентов, <i>n</i> (%)	95% ДИ
Виды		
Оксигенация через канюли	4 (22,2)	9,0–45,2
Высокопоточная оксигенация	1 (5,6)	1,0–25,8
Неинвазивная вентиляция легких	4 (22,2)	9,0–45,2
ИВЛ PCV	4 (22,2)	9,0–45,2
ИВЛ PCV+	5 (27,8)	12,5–50,9
Параметры	<i>M±σ</i>	
PIР, мбар	16±3	
PEEP, мбар	10±2	
FiO ₂ , %	86±21	
P/F, мм рт. ст.	110±74	
C _{stat} , мл/мбар	33±12	
Поток, л/мин	20±2	
SpO ₂ , %	92±10	
PO ₂ , мм рт. ст.	82±61	
PCO ₂ , мм рт. ст.	40±17	

Таблица 5. Лабораторные показатели пациентов на момент развития СПМ.

Показатель	Me [Q1; Q3]
Гемоглобин, г/л	109 [91; 133]
Гематокрит, л/л	0,330 [0,280; 0,402]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,3 [9,5; 13,0]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	10,0 [7,4; 12,0]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,5 [0,3; 1,1]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	226 [162; 282]
Общий белок, г/л	54 [50; 63]
Альбумин сыворотки, г/л	29 [26; 32]
ЛДГ, U/L	543 [468; 772]
АЛТ, U/L	33 [25; 53]
АСТ, U/L	33 [19; 42]
Общий билирубин, ммоль/л	10 [8; 15]
С-реактивный белок, мг/л	77 [10; 182]
Ферритин, мкг/л	994 [299; 1 803]
Прокальцитонин, нг/мл	0,399 [0,124; 1,840]
D-димер, мкг/л	1,79 [0,79; 7,50]
IL-6, пг/мл	534 [160; 769]

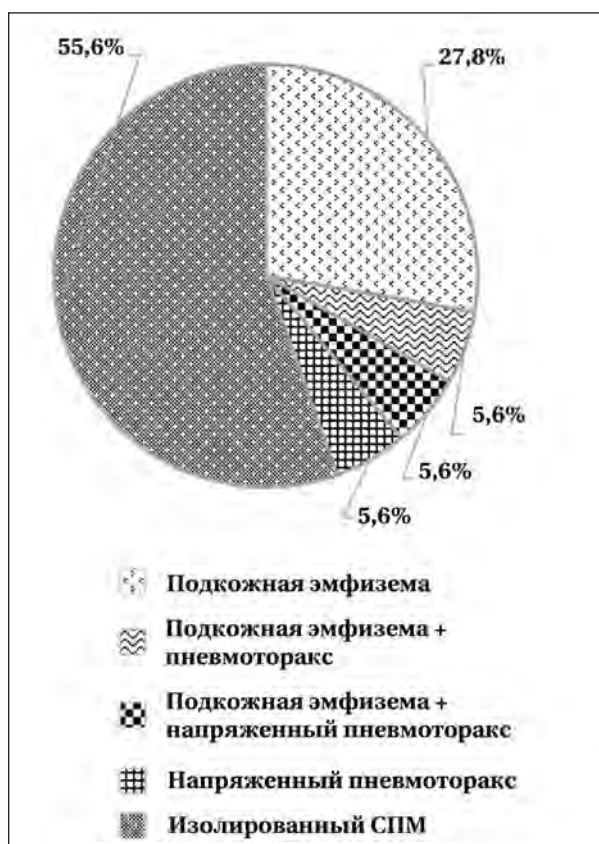
При анализе клинических вариантов спонтанной баротравмы легких у 5 (27,8%) пациентов регистрировали подкожную эмфизему, у 1 (5,6%) пациента она сочеталась с пневмотораксом, у 1 (5,6%) — с напряженным пневмотораксом; у 1 (5,6%) пациента с СПМ регистрировали напряженный пневмоторакс. Изолированный СПМ был зарегистрирован у 10 (55,5%) пациентов. Обращаем внимание, что всем пациентам с СПМ выполнили диагностическую бронхоскопию, по результатам которой видимых дефектов трахеи и бронхов не выявили (рис. 2).

Летальный исход в группе СПМ зарегистрирован у 16 (88,9%) пациентов, в среднем на 26±10 день госпитализации (табл. 7).

При определении рисков возникновения СПМ выявили, что у пациентов с ожирением шансы возникновения СПМ были значимо ниже (ОШ=0,14; 95% ДИ: 0,033–0,63, $p=0,01$) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (табл. 11).

Обсуждение

Таким образом, вопрос о факторах, влияющих на возникновение СПМ, является акту-

**Рис. 2. Варианты спонтанной баротравмы легких.**

альным и открытым, что требует более детального рассмотрения. Объем исследований в данной области пока ограничен, что обусловлено низкой частотой встречаемости СПМ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В нашем исследовании она составила 1,3%, при этом уровень летальности составил 88,9%, что сопоставимо с имеющимися данными [22].

Обратили внимание на меньшую долю больных с ожирением в основной группе, и последующая оценка ОШ показала, что при ожирении риск развития СПМ был статистически значимо меньше. В то же время, по дан-

Таблица 6. Анализ развития СПМ в зависимости от сроков и длительности назначения патогенетического лечения (Me [Q1; Q3]).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	основная	контрольная	
Длительность применения глюкокортикоидов, сутки	10 [5; 12]	8 [6; 10]	0,38
Барицитиниб, день от начала заболевания	8 [6; 10]	13	
Тоцилизумаб, день от начала заболевания	11 [10; 15]	11 [10; 15]	0,44

Таблица 7. Сроки исходов среди пациентов ($M\pm\sigma$).

Показатель	Значения показателей в группах		p
	основная	контрольная	
Летальный исход, день заболевания	20±7	26±10	0,074
Выписка, день заболевания	25±1	32±11	0,48

Таблица 8. Оценка рисков возникновения СПМ у пациентов в зависимости от наличия ожирения.

Показатель	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Ожирение отсутствует (референтная категория)	1	
Ожирение	0,14 (0,033–0,63)	0,010

ным Rodriguez-Arciniega T. G. и соавторов [23], среднее значение ИМТ в абсолютных значениях было несколько ниже в группе СПМ (28 против 29,5 кг/м²), но статистически значимых отличий в сравнении с контрольной группой не выявляли. Следует отметить, что из 271 больного только у 9 авторы наблюдали развитие СПМ.

Пытаясь объяснить полученные результаты, с одной стороны, понимали, что ожирение является неблагоприятным предиктором для развития любых респираторных осложнений [26], но с другой — учитывали, что низкий нутритивный статус имеет большое значение в развитии ХОБЛ, особенно эмфизематозного фенотипа. Как известно, эмфизематозный фенотип ХОБЛ характеризуется снижением нут-

ритивного статуса [25–26]. Кроме того, в ряде источников имеются утверждения, свидетельствующие об обратной связи между содержанием жировой ткани и темпами прогрессирования эмфиземы [27–29]. Возможно, эти данные частично объясняют результаты выполненного исследования и могут служить основой для дальнейших работ по выявлению факторов риска СПМ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, при условии большего числа наблюдений.

Заключение

Риск развития спонтанного пневмомедиастина статистически значимо ниже у больных с ожирением.

Литература

1. Платов И. И., Моисеев В. С. Спонтанный пневмомедиасти́нум. Проблемы туберкулеза. 1998; 5: 61–62. [Platov I. I., Moiseev V. S. Spontaneous pneumomediastinum. *Tuberculosis problems / Probl Tuberk.* 1998; 5: 61–62. (in Russ.)]. PMID: 9866405.
2. Caceres M., Ali S. Z., Braud R., Weiman D., Garrett H. E Jr. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86 (3): 962–966. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.04.067. PMID: 18721592.
3. Jougon J. B., Ballester M., Delcambre F., Mac Bride T., Dromer C. E. H., Velly J.-F. Assessment of spontaneous pneumomediastinum: experience with 12 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75 (6): 1711–1714. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00027-4. PMID: 12822604.
4. Koullias G. J., Korkolis D. P., Wang X. J., Hammond G. L. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25 (5): 852–855. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.01.042. PMID: 15082293.
5. Yellin A., Gapany-Gapanavicius M., Lieberman Y. Spontaneous pneumomediastinum: is it a rare cause of chest pain? *Thorax.* 1983; 38 (5): 383–385. DOI: 10.1136/thx.38.5.383. PMID: 6879488.
6. Laennec R. T. De l'auscultation médiate: ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur. *Brosson et Chaudé.* (in French). 1819; 2.
7. Халев Ю. В. Медиастинальная эмфизема. *Кардиология.* 1982; 22 (4): 111–113. [Khalev Yu. V. Mediastinal emphysema. *Kardiologiya.* 1982; 22 (4): 111–113. (in Russ.)]. PMID: 7077917.
8. Campillo-Soto A., Coll-Salinas A., Soria-Aledo V., Blanco-Barrio A., Flores-Pastor B., Candel-Arenas M., Aguayo-Albasini J. L. Spontaneous pneumomediastinum: descriptive study of our experience with 36 cases. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (9): 528–531. (in Spanish). DOI: 10.1016/s1579-2129(06)60274-7. PMID: 16194517.
9. Jougon J. B., Ballester M., Delcambre F., Mac Bride T., Dromer C. E. H., Velly J.-F. Assessment of spontaneous pneumomediastinum: experience with 12 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75 (6): 1711–1714. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00027-4. PMID: 12822604.
10. Macia I., Moya J., Ramos R., Morera R., Escobar I., Saumench J., Perna V., Rivas F. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31 (6): 1110–1114. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.03.008. PMID: 17420139.
11. Zhou C., Gao C., Xie Y., Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4): 510. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. PMID: 32164830.
12. Wang W., Gao R., Zheng Y., Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *J Travel Med.* 2020; 27 (5): taaa062. DOI: 10.1093/jtm/taaa062. PMID: 32330274.
13. Kolani S., Houari N., Haloua M., Lamrani Y. A., Boubbou M., Serraj M., Aamara B., Maaroufi M., Alami B. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. *ID Cases.* 2020; 21: e00806. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00806. PMID: 32395425.
14. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous pneumomediastinum: a probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020; 21 (5): 627–628. DOI: 10.3348/kjr.2020.0281. PMID: 32323507.
15. Mohan V., Tauseen R. A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (5): e236519. DOI: 10.1136/bcr-2020-236519. PMID: 32457032.
16. Janssen J., Kamps M. J. A., Joosten T. M. B., Barten D. G. Spontaneous pneumomediastinum in a male adult with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2021; 40: 228.e3–228.e5. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.066. PMID: 32800430.
17. Sahni S., Verma S., Grullon J., Esquire A., Patel P., Talwar A. Spontaneous pneumomediastinum: time for consensus. *N Am J Med Sci.* 2013; 5 (8): 460–464. DOI: 10.4103/1947-2714.117296. PMID: 24083220.
18. Vega J. M. L., Gordo M. L. P., Tascón A. D., Véllez S. O. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg Radiol.* 2020; 27 (6): 727–730. DOI: 10.1007/s10140-020-01806-0. PMID: 32524296.
19. Quincho-Lopez A., Quincho-Lopez D. L., Hurtado-Medina F. D. Case report: pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 pneumonia — literature review. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103 (3): 1170–1176. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0815. PMID: 32705978.
20. Singh A., Bass J., Lindner D. H. Rare complication of pneumomediastinum and pneumopericardium in a patient with COVID-19 pneumonia. *Case Rep Pulmonol.* 2020: 8845256. DOI: 10.1155/2020/8845256. PMID: 33204564.
21. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., Kunishima N., Watanabe S., Suzuki Y., Umeda S., Uwabe Y. Chest CT findings in cases from the cruise ship diamond princess with Coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/ryct.2020200110. PMID: 33778566.
22. Shaikh N., Al Ameri G., Shaheen M., Abdaljawad W. I., Al Wraidat M., Al Alawi A. A. S., Ali H. S., Mohamed A. S., Daeri H., Khatib M. Y., Elshafei M. S., Nashwan A. J. Spontaneous pneumomediastinum and pneumothorax in COVID-19 patients: a tertiary care experience. *Health Sci Rep.* 2021; 4 (3): e339. DOI: 10.1002/hsr.2.339. PMID: 34355063.
23. Rodriguez-Arciniega T. G., Sierra-Diaz E., Flores-Martinez J. A., Alvizor-Perez M. E., Lopez-Leal I. N., Corona-Nakamura A. L., Castellanos-Garcia H. E., Bravo-Cuellar A. Frequency and risk factors for spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 662358. DOI: 10.3389/fmed.2021.662358.
24. Арутюнов, Г. П., Тарловская, Е. И., Арутюнов, А. Г., Беленков, Ю. Н., Конради, А. О., Лопатин, Ю. М., Ребров, А. П., Терещенко, С. Н., Чесникова, А. И., Айрапетян, Г. Г., Бабин, А. П., Бакулдин, И. Г., Бакулина, Н. В., Балыкова, Л. А., Благоданова, А. С., Болдина, М. В., Вайсберг, А. Р., Галевич, А. С., Гомонова, В. В., Григорьева, Н. Ю., Губарева, И. В., Демко, И. В., Евзеришина, А. В., Жарков, А. В., Камилова, У. К., Ким, З. Ф., Кузнецова, Т. Ю., Ларева, Н. В., Макарова, Е. В., Мальчикова, С. В., Недогода, С. В., Петрова, М. М., Починка, И. Г., Протасов, К. В., Проценко, Д. Н., Рузанов, Д. Ю., Сайганов, С. А., Сарыбаев, А. Ш., Селезнева, Н. М., Сугралиев, А. Б., Фомин, И. В., Хлынова, О. В., Чижкова, О. Ю., Шапошник, И. И., Шукарев, Д. А., Абдрахманова, А. К., Аветисян, С. А., Авоян, О. Г., Азарян, К. К., Аймаханова, Г. Т., Айытова, Д. А., Акунов, А. Ч., Алиева, М. К., Апаркина, А. В., Арусланова, О. Р., Ашина, Е. Ю., Бадина, О. Ю., Барышева, О. Ю., Батчаева, А. С., Битишева, А. В., Бихтеев, И. У., Бородулина, Н. А., Брагин, М. В., Буду, А. М., Бурьгина, Л. А., Быкова, Г. А., Варламова, Д. Д., Везикова, Н. Н., Вербицкая, Е. А., Вилкова, О. Е., Винникова, Е. А., Вустина, В. В., Галова, Е. А., Генкель, В. В., Горшенина, Е. И., Гостищев, Р. В., Григорьева, Е. В., Губарева, Е. Ю., Давылова, Г. М., Демченко, А. И., Долгих, О. Ю., Дуванов, И. А., Дуйшобаев, М. Ы., Евдокимов, Д. С., Езорова, К. Е., Ермилова, А. Н., Желдыбаева, А. Е., Заречнова, Н. В., Иванова, С. Ю., Иванченко, Е. Ю., Ильина, М. В., Казаковцева, М. В., Казымова, Е. В., Калинин, Ю. С., Камардина, Н. А., Караченова, А. М., Каретников, И. А., Кароли, Н. А., Карпов, О. В., Карсиев, М. Х., Каскаева, Д. С., Касымова, К. Ф., Керимбекова, Ж. Б., Керимова, А. Ш., Ким, Е. С., Киселева, Н. В., Клименко, Д. А., Климова, А. В., Ковалишина, О. В., Колмакова, Е. В., Колчинская, Т. П., Колядич, М. И., Кондрякова, О. В., Конова, М. П., Константинов, Д. Ю.,

Константинова, Е. А., Кордюкова, В. А., Королева, Е. В., Крапошина, А. Ю., Крюкова, Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев, К. В., Кулчороева, Ч. К., Куприна, Т. В., Куранова, И. М., Куренкова, Л. В., Курчугина, Н. Ю., Кушубакова, Н. А., Леванкова, В. И., Левин, М. Е., Любавина, Н. А., Магдеева, Н. А., Мазалов, К. В., Майсенко, В. И., Макарова, А. С., Марипов, А. М., Марусина, А. А., Мельников, Е. С., Моисеев, Н. Б., Мурадова, Ф. Н., Мурадян, Р. Г., Мусаелян, Ш. Н., Никитина, Н. М., Огурлиева, Б. Б., Одегова, А. А., Омарова, Ю. В., Омурзакова, Н. А., Оспанова, Ш. О., Пахомова, Е. В., Петров, Л. Д., Пластинина, С. С., Погребецкая, В. А., Поляков Д. С., Пономаренко, Е. В., Попова, Л. Л., Прокофьева, Н. А., Пудова, И. А., Раков, Н. А., Рахимов, А. Н., Розанова, Н. А., Серикболкызы, С., Симонов, А. А., Скачкова, В. В., Смирнова, Л. А., Соловьева, Д. В., Соловьева, И. А., Сохова, Ф. М., Субботин, А. К., Сухомлинова, И. М., Сушилова, А. Г., Тагаева, Д. Р., Титойкина, Ю. В., Тихонова, О. В., Филь, Т. С., Торгунакова, М. С., Треногина, К. В., Тростянецкая, Н. А., Трофимов, Д. А., Туличев, А. А., Тупицин, Д. И., Турсунова, А. Т., Уланова, Н. Д., Фатенков, О. В., Федоришина, О. В., Филь, Т. С., Торгунакова, И. Ю., Фомина, И. С., Фролова, И. А., Цвингер, С. М., Цома, В. В., Чолпонбаева, М. Б., Чудиновских, Т. И., Шахгильдян, Л. Д., Шевченко, О. А., Шешина, Т. В., Шишкина, Е. А., Шишкова, К. Ю., Шербakov, С. Ю., Яушева, Е. А.; Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (4): 116–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470 [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoova V.V., Grigorieva N.U., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protosenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.S., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.C., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Y., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkova O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakoutseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.K., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Z.B., Kerimova A.S., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishina O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya

T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Y., Kuzmichev K.V., Kulchorgoeva C.K., Kuprina T.V., Kouranova I.V., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian S.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova S.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastina S.S., Pogrebet-skaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serik-bolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholonbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yausheva E.A. International register «Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors» (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology / Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2021; 26 (4): 4470. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470].

25. Gu S., Li R., Leader J.K., Zheng B., Bon J., Gur D., Sciarba E., Jin C., Pu J. Obesity and extent of emphysema depicted at CT. *Clin Radiol*. 2015; 70 (5): e14–e19. DOI: 10.1016/j.crad.2015.01.007. PMID: 25703460.

26. Guerra S., Sherrill D.L., Bobadilla A., Martinez E.D., Barbee R.A. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002; 122 (4): 1256–1263. DOI: 10.1378/chest.122.4.1256. PMID: 12377850.

27. Grace J., Leader J.K., Nouraie S.M., Pu J., Chandra D., Zhang Y., Sciarba F.C., Bon J. Mediastinal and subcutaneous chest fat are differentially associated with emphysema progression and clinical outcomes in smokers. *Respiration*. 2017; 94 (6): 501–509. DOI: 10.1159/000479886. PMID: 28910816.

28. Bhatia S., Sood A. Obesity and obstructive lung disease: An epidemiologic review. *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease*. 2019; 67–87. DOI: 10.1016/B978-0-12-813553-2.00004-X.

29. Чижова О.Ю., Павлова Е.Ю., Семенова Е.А. Системные эффекты двойной бронходилатации в терапии хронической обструктивной болезни легких (клиническое наблюдение). *Практическая пульмонология*. 2017; 3: 115–120. [Chizhova O.Yu., Pavlova E.Yu., Semenova E.A. Systemic effects of double bronchodilation in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: a clinical case. *Practical pulmonology / Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2017; 3: 115–120. (in Russ.).]

Поступила 20.03.2022

Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование)

М. А. Магомедов^{1,2}, Н. Г. Бурда³, З. Ф. Мисиков⁴,
А. Ю. Рыжков⁵, В. В. Антонова^{5,6}, Р. А. Черпаков^{5,6*}

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

³ Городская клиническая больница №64 им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

⁴ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

⁵ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

⁶ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

Для цитирования: М. А. Магомедов, Н. Г. Бурда, З. Ф. Мисиков, А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 11–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-11-19> [На русск. и англ.]

Резюме

В действующие рекомендации МЗ (№15 от 22.02.22) не включены препараты с пульмонопротекторным эффектом. Вместе с тем, одна из основных проблем, с которой сталкивается врач отделения интенсивной терапии при лечении пациентов с COVID-19 — развитие тяжелого и крайне тяжелого ОРДС на фоне вирусной пневмонии. Синтетический аналог лей-энкефалина потенциально эффективен в решении данной проблемы.

Цель исследования: изучить эффективность синтетического аналога лей-энкефалина при ОРДС у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 35 пациентов, разделенных на 2 группы. Группа I (основная, $n=15$) — терапию согласно 15-м временным рекомендациям МЗ дополнили продленной инфузией синтетического аналога лей-энкефалина со скоростью 5 мкг/кг/час в течение 5 дней. Группа II (контрольная, $n=20$) — проводили только стандартное лечение. Оценивали данные лучевой диагностики, частоту, тяжесть и динамику респираторных осложнений, изменения показателей P/F, прогностических шкал APACHE II, SOFA и NEWS.

Результаты. У пациентов, получавших исследуемый препарат, процент повреждения ткани легких не изменился: Median (IQR) 0 [–8; 0], а в контрольной группе — увеличился в среднем на 10%: Median (IQR) +10,0 [+2; +20] ($p=0,001$). Доля пациентов в I группе с положительной динамикой в интервале сроков с 5-го по 9-й день была значимо выше и составила 46,7% [24,8%; 69,9%], в группе II — 15,0% [5,2%; 36,0%] ($p=0,04$). Также в группе I, начиная с 4-х суток, медиана индекса P/F была значимо выше, чем в группе II — 220 [185; 245] против 127 [111; 158], соответственно ($p=0,014$). Необходимость проведения НИВЛ в группе I к 7 суткам составила в среднем 6,7%, а в группе II — 45,0%, что было значимо выше по отношению к основной группе ($p=0,013$).

Заключение. Применение синтетического аналога лей-энкефалина оказало значимое влияние на основные показатели тяжести течения вирусной пневмонии при COVID-19, что может служить основанием разработки новой эффективной стратегии лечения.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; ОРДС; даларгин; пульмонопротекция; интенсивная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело сторонней финансовой поддержки.

Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a Prospective Clinical Study)

Marat A. Magomedov^{1,2}, Natalia G. Burda³, Zaur F. Misikov⁴,
Alexander Yu. Ryzhkov⁵, Victoria V. Antonova^{5,6}, Rostislav A. Cherpakov^{5,6*}

Адрес для корреспонденции:

Ростислав Александрович Черпаков
E-mail: Zealot333@mail.ru

Correspondence to:

Rostislav A. Cherpakov
E-mail: Zealot333@mail.ru

¹ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

³ V. V. Vinogradov Municipal Clinical Hospital № 40,
61 Vavilov Str., 117292 Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 24, Moscow Department of Health
10 Pistsovaya Str., 127015 Moscow, Russia

⁵ 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

⁶ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Department of Health,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

Summary

One of the main problems facing intensivists when treating patients with COVID-19 is severe and critical acute respiratory distress syndrome (ARDS) with the underlying viral pneumonia. The current guidelines of the Russian Ministry of Health (Version 15 of 22.02.22) do not include drugs with a lung protective effect. This issue could be solved by administration of a synthetic analogue of leu-enkephalin.

Aim. Study the efficacy of a synthetic analogue of leu-enkephalin in ARDS in patients with COVID-19.

Materials and methods. The study included 35 patients divided into 2 groups. Group 1 (main) patients ($n=15$) in addition to standard therapy received a continuous infusion of synthetic analogue of leu-enkephalin at a rate of 5 µg/kg/hour for 5 days. Patients from group 2 (control, $n=20$) were treated according to the Temporary Guidelines of the Ministry of Health (V.15), but without the synthetic analogue of leu-enkephalin. The radiological data, frequency, severity and evolution of respiratory complications, changes in P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratio, as well as changes in the scores of prognostic APACHE II, SOFA, and NEWS scales were evaluated.

Results. In patients taking the studied drug, the percentage of lung damage did not change with the median (IQR) of 0 [-8; 0], while in the control group it increased by approximately 10% with the median (IQR) of +10,0 [+2; +20] ($P=0.001$). The proportion of patients in group 1 with positive disease evolution within 5–9 days after treatment initiation was significantly higher and reached 46.7 [24.8; 69.9]%, whereas in group 2 it was 15.0 [5.2; 36.0]% ($P=0.04$). Also, in group 1, starting from day 4, the median P/F ratio was significantly higher than in group 2 reaching 220 [185;245] versus 127 [111;158], respectively ($P=0.014$). The need for non-invasive lung ventilation in group 1 on day 7 averaged 6.7%, while in group 2 it was as high as 45.0%, which was significantly higher than in the main group ($P=0.013$).

Conclusions. The use of synthetic analogue of leu-enkephalin according to the specified regimen had a significant impact on the main parameters of the viral pneumonia severity. The results serve as a rationale for the development of a novel effective treatment strategy to supplement the current standard COVID-19 management.

Keywords: COVID-19; pneumonia; ARDS; dalarгин; lung protection; intensive care

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

Funding. The study had no third-party financial support.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) — это респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2. Общеизвестно, что вызванное SARS-CoV-2 повышение содержания цитокинов, зачастую реализующееся как «цитокиновый шторм», связано с ухудшением состояния пациентов с COVID-19 [1]. Течение COVID-19 может быстро осложниться опасной для жизни пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [2].

Более 30 лет назад в клинику был внедрен синтетический аналог лей-энкефалина с дельта-опиоидной активностью — далаггин. В ранних исследованиях было показано наличие у препарата кардиопротекторных свойств при операциях с искусственным кровообращением (ИК) [3]. В дальнейших исследованиях были показаны его пульмонопротекторные свойства [4]. Кроме этого, в ряде исследований отмечена способность даларгина снижать частоту инфекционных ослож-

нений [5, 6]. Однако механизм его органопротекторных свойств оставался не ясным до недавнего времени. В 2018 году в экспериментальном исследовании был показан защитный эффект даларгина в отношении эндотелия, находившегося в контакте с сывороткой пациентов с септическим шоком [7], а в недавнем исследовании *in vitro* был продемонстрирован дозозависимый противовоспалительный эффект синтетического аналога лей-энкефалина, обусловленный его влиянием на активированные бактериальными компонентами (липополисахарид и формил-пептид) нейтрофилы [8].

Представляют большой интерес данные недавних исследования *in vivo*, в которых было показано, что синтетический аналог лей-энкефалина обладает противовоспалительными свойствами и снижает летальность на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей [9, 10].

В основе выполненного клинического исследования лежала следующая гипотеза: эф-

фективность препарата даларгин в отношении скорости разрешения клинической симптоматики острого респираторного дистресс-синдрома средней и тяжелой степени, развившегося на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, превосходит эффективность лечения, рекомендованного в рамках действовавших на тот момент временных методических рекомендаций Минздрава России (№ 15 от 22.02.2022).

Цель исследования — изучить эффективность синтетического аналога лей-энкеφαлина при ОРДС у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Перед включением пациента в исследование исследователь предлагал заполнить форму информированного согласия с подробным разъяснением цели, задач и схемы исследования, а также объяснял в доступной форме все аспекты, связанные с особенностями применяемого препарата синтетического аналога лей-энкеφαлина, даларгина.

Согласно действующей инструкции к применению, препарат даларгин относится к клинко-фармакологической группе «противоязвенный препарат с антисекреторной активностью». Учитывая крайне высокий риск развития язв желудка у пациентов в критических состояниях в целом [11, 12] и на фоне гормональной терапии в частности [13], продленную инфузию даларгина проводили с целью гастропротекции и назначали консилиумом врачей по показаниям (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе). В группу сравнения включили сопоставимых по тяжести заболевания пациентов с аналогичным анамнезом. Изучение органопротекторного потенциала препарата даларгин было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации (ФНКЦ РР)», протокол № 5/21/7 от 23/12/2021.

Проспективное исследование выполнили на двух базах:

- Временный госпиталь ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы на базе павильона № 75;
- Ковидный госпиталь в Сокольниках ГБУЗ ГКБ им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы.

Основным критерием первичного поступления или перевода пациентов из профильного отделения в отделение реанимации служила невозможность обеспечения адекватного газообмена на фоне проведения низкочастотной оксигенотерапии (до 10 л/мин). Дополнительными критериями перевода являлась выраженная отрицательная динамика по КТ, субъективное ухудшение состояния, явления нестабильности гемодинамики и выраженное прогрессирование дыхательной недостаточности. Всем пациентам прово-

дили лечение, соответствующее актуальным временным методическим рекомендациям Минздрава России по лечению коронавирусной инфекции (версия 15 от 22.02.22). Пациентов разделили на две группы. В группе I (основной, $n=15$) с целью гастропротекции пациентам осуществляли непрерывную продленную инфузию даларгина со скоростью 5 мкг/кг/час в течение 5 дней. В группе II (контрольной, $n=20$) проводили только стандартное лечение.

Критерии включения:

- Письменное согласие пациента на участие в исследовании.
- Возраст 18–85 лет.
- Установленный диагноз COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести согласно методическим рекомендациям Минздрава России № 15 от 22.02.2022.

- ОРДС средней и тяжелой степени (Берлинские дефиниции).
- Рентгенологическое (КТ-2,3,4) подтверждение диагноза ОРДС.

Критерии не включения (при наличии хотя бы одного из критериев):

- Гиперчувствительность к даларгину и любому компоненту препарата в анамнезе.
- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (цирроз печени, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С, декомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемая артериальная гипертензия, феохромоцитома, инфаркт миокарда или инсульт менее чем за 6 месяцев до момента включения в исследование, нестабильная стенокардия, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости; тяжелые хронические заболевания легких (ОФВ₁ менее 20 мл/кг должной массы тела), хроническое интерстициальное заболевание легких с постоянной интерстициальной инфильтрацией на рентгенограмме или при КТ, документированная хроническая ретенция CO₂ (PaCO₂ > 50 мм рт. ст.) или хроническая гипоксемия (PaO₂ < 55 при FiO₂ = 0,21) и любые прочие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняли интерпретацию результатов лечения.
- Наличие основного заболевания с ожидаемой 6-месячной летальностью > 50%.
- Неврологические заболевания с риском внутримозговой гипертензии (при которых необходимо избегать гиперкапнии).
- Нервно-мышечные заболевания, которые могли потребовать продленной ИВЛ.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Отягощенный аллергологический анамнез.
- Острая психическая продуктивная симптоматика (психоз, бред, галлюцинации).
- Активный неопластический процесс, карциноидный синдром.
- Активный туберкулез.
- Печеночная недостаточность (АЛТ или АСТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы или

общий билирубин или щелочная фосфатаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы).

• Клинически регистрируемые нарушения функции почек или тяжелая декомпенсированная почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, перитонеального диализа.

- Алкоголизм.
- Наркомания или токсикомания.

Критерии исключения:

• Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

• Развитие нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему проведению лечения.

• Развитие жизнеугрожающих состояний.

• Нарушение функции печени (т. е. повышение АСТ, АЛТ или ЩФ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы, или повышение общего билирубина в 2 раза относительно верхней границы нормы, или развитие желтухи).

• Клинически регистрируемые нарушения функции почек.

• Возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний, не связанных с приемом препаратов (по усмотрению врача).

• Иные причины, препятствующие, по мнению врача-исследователя, продолжению участия пациента в исследовании.

Критерии оценки эффективности:

Первичная конечная точка:

• Доля пациентов с положительной динамикой результатов компьютерной томографии органов грудной полости (уменьшение объема и/или площади поражения легочной ткани и/или количества очагов поражения) в группах сравнения.

Вторичные конечные точки:

• Динамика индекса P/F на 1–7-е сутки в группах сравнения.

• Доля пациентов (%) с улучшением клинической картины по шкалам APACHE II, SOFA и NEWS на 5–7-е сутки в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась неинвазивная вентиляция (НИВЛ) в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась ИВЛ в группах сравнения.

• Доля пациентов (%), которым потребовалась вазопрессорная/инотропная поддержка (ВИП).

• 28-дневная летальность в группах сравнения.

Статистическая обработка данных. Показатели, описываемые количественными переменными (сравнение между группами и динамика внутри групп), анализировали с использованием статистических программ AtteStat, STATISTICA, XLSTAT методами непараметрической статистики (*U*-критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона для связанных выборок, непараметрический дисперсионный анализ Фридмана, критерий Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Фримана–Холтона) Уровень значимости для двусторонних тестов принимали как $\alpha=0,05$. Для доказательства превосходящей эффективности вида лечения рассчитывали 95% двусторонние доверительные интервалы различий.

Ввиду особенностей исследования, «ослепление» выполняли только на этапе анализа врачом лучевым диагнозом изображений, полученных в результате КТ.

Результаты

По демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы были сопоставимы (табл. 1).

По большинству показателей, характеризующих клиническую картину заболевания на начало лечения, сравниваемые группы также были сопоставимы (табл. 2), за исключением

Таблица 1. Демографические и антропометрические данные пациентов, коморбидный фон.

Характеристики	Вид статистического показателя	Значения характеристик в группах		<i>p</i>
		основная (<i>n</i> =15)	контрольная (<i>n</i> =20)	
Пол:				
Мужской	<i>n</i> (%)	6 (40%)	13 (65%)	0,142 [#]
Женский	<i>n</i> (%)	9 (60%)	7 (35%)	
Возраст, полных лет	Median [IQR]	70 [65; 74]	68,5 [61; 74]	0,442*
	min–max	60–86	50–84	
Масса, кг	Median [IQR]	82 [78; 98]	85 [72; 93]	0,640*
	min–max	50–138	50–108	
Рост, см	Median [IQR]	165 [164; 173]	166 [166; 175]	0,471*
	min–max	155–181	155–187	
ИМТ, кг/м²	Median [IQR]	31,6 [26; 35]	28,7 [26; 31]	0,309*
	min–max	20,8–48,9	19,5–45	
Коморбидный фон				
Сахарный диабет, %	5 (33,3%)	4 (20%)	0,174 χ²	
Гипертоническая болезнь, ХСН	7 (46,6 %)	10 (50%)	0,241 χ²	
Бронхиальная астма, ХОБЛ	3 (20%)	5 (25%)	0,221 χ²	
Заболевания мочеполовой системы	1 (6,6%)	2 (10%)	0,116 χ²	
Психические заболевания	0 (0%)	1 (5%)	0,165 χ²	

Примечание. Для табл. 1–4: Median — медиана; IQR — межквартильный интервал (первый квартиль — третий квартиль); min–max — размах; *p* — значение согласно: * — критерию Хи-квадрат Пирсона; [#] — критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Сравнение групп по клиническим аспектам основного заболевания.

Клинический аспект	Статистический показатель	Группы		p
		основная (n=15)	контрольная (n=20)	
Результаты инструментальных методов обследования				
Степень повреждения легочной ткани:				
КТ 1	n (%)	0 (0%)	1 (5%)	0,545 [#]
КТ 2		2 (13%)	4 (20%)	
КТ 3		7 (47%)	11 (55%)	
КТ 4		6 (40%)	4 (20%)	
% повреждения легких по данным КТ	Median [IQR] min–max	62,5% [55%; 78,1%] 27,5–85,0%	54,4% [45%; 67,8%] 10,0–80,0%	0,048*
SpO ₂ , %	Median [IQR] min–max	88,0% [85%; 91%] 76–94%	86,5% [83%; 87%] 60–92%	0,192*
Индекс оксигенации (PaO ₂ /FiO ₂)	Median [IQR] min–max	196,0 [177; 237] 150–262	194,5 [166,25; 227] 105–290	0,828*
ЧДД (в мин)	Median [IQR] min–max	24 [22,5; 24] 21–26	23 [21; 24] 18–29	0,400*
Клиническая оценка тяжести состояния согласно шкалам				
Шкала ВОЗ:				
4 балла	n (%)	0 (0%)	3 (15%)	
5 баллов		15 (100%)	17 (85%)	0,244**
APACHE II (баллы)	Median [IQR] min–max	15 [13; 19] 9–20	16 [15; 24] 3–38	0,133*
SOFA (баллы)	Median [IQR] min–max	4 [3; 4,5] 2–7	6 [4; 6] 2–10	0,066*
NEWS (баллы)	Median [IQR] min–max	6 [4,75; 7] 2–9	7 [5; 8,25] 3–14	0,351*
Коморбидный фон				
Ожирение (ИМТ≥35 кг/м²):				
есть	n (%)	5 (33%)	2 (10%)	0,088 [#]
нет		10 (67%)	18 (90%)	
Возраст ≥60 лет				
есть	n (%)	15 (100%)	16 (80%)	0,119**
нет		0 (0%)	4 (20%)	

Примечание. Для таблиц 2–7: p — значение согласно: ** — точному критерию Фишера; [#] — критерию Фримана–Холтона; * — критерию Хи-квадрат Пирсона; * — U-критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Сравнение исследуемых показателей на 5–9-й день от начала лечения.

Показатели	Значения показателей в группах		Разница между группами, % [95% ДИ]	p
	основная (n=15)	контрольная (n=20)		
Повреждение ткани легких, %, Median [IQR], min-max	0 [–8,0] –28,8; +6,3	+10,0 [–2; +20] –35,0; +37,5	–15,0 [–27,5; –7,5]	0,001*
Доля пациентов с положительной динамикой КТ, % [95% ДИ]	46,7 [24,8; 69,9]	15,0 [5,2; 36,0]	+31,7 [–1,3; +56,9]	0,040 [#]
Степень тяжести повреждения тканей и структур легких, % [95% ДИ]	20,0 [7,0; 45,2]	5,0 [0,9; 23,6]	+15,0 [–7,7; 40,5]	0,292**

доли повреждения тканей и структур легких, которая в основной группе была выше, чем в контрольной (различия статистически значимы при $p=0,048$ согласно U-критерию Манна–Уитни).

На 5–9-й день лечения изменение объема повреждения ткани легких по данным КТ в основной группе в среднем составило $M=+5,8\%$ ($SD=11,1\%$), в контрольной — $+10,1\%$ (16,9%), т. е. было в 1,7 раза меньше. Медианное значение этого показателя в основной группе не изменилось, а в контрольной — увеличилось на 10%. Верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) медианы различий между группами составила –7,5%, что характеризовало положительное влияние далагина (табл. 3).

Считали, что положительная динамика имела место, если по данным КТ на 5–9-й день доля повреждения ткани легких сократилась.

Среди пациентов основной группы положительную динамику КТ наблюдали в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе, нижняя граница 95% ДИ разницы долей в группах составила +1,3% (табл. 3).

При сравнении динамики степени тяжести повреждения тканей и структур легких (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4), статистически значимых различий между группами не выявили при $p=0,292$ согласно точному критерию Фишера (табл. 3).

В обеих группах наблюдали выраженную динамику индекса P/F (PaO₂/FiO₂) — его значительный регресс на вторые сутки и постепенный рост в последующие дни (рис.). Значимость динамики в обеих группах подтвердили согласно дисперсионному анализу Фридмана при $p=0,001$ в основной группе и при $p=0,013$ — в контрольной.

В период с первого по 4-й день лечения различий значений индекса оксигенации между группами не отметили, но уже с 5-го дня лечения нижняя граница 95% ДИ медианы различия была в основной группе значимо выше, чем в контрольной (табл. 4). На 7-й день лечения среднее значение индекса P/F составило в основной группе $M=211,9$ ($SD=80,5$), в контрольной — $147,2$ ($54,9$), т. е. было в 1,4 раза выше.

По показателям доли пациентов с улучшением клинической картины на 3-й и на 7-й день лечения, оцениваемой как по шкале APACHE II, так и по шкалам SOFA и NEWS, основная и контрольная группа статистически значимо не различались при $p>0,05$ (табл. 5).

По потребности в ИВЛ основная и контрольная группы были сопоставимы (статистически значимо не различались при $p>0,05$, табл. 6).

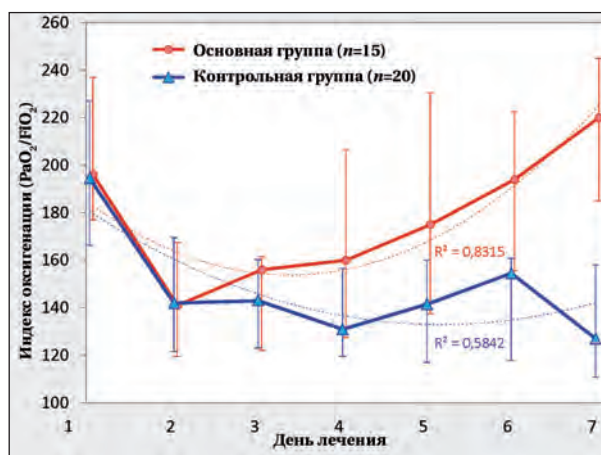


Рис. Динамика индекса P/F (медиана ± квантили, R^2 — коэффициент детерминации).

Таблица 4. Изменение индекса P/F (PaO_2/FiO_2) по дням лечения.

Дни лечения	Индекс P/F в группах, Median [IQR], min-max		Разница между группами, % [95% ДИ]	p^{*1}
	основная (n=15)	контрольная (n=20)		
1-й	196 [177; 237]	194,5 [166; 227]	+4,5 [-24; +41]	0,828
2-й	141 [120; 168]	142 [122; 170]	-1,5 [-26; +21]	0,920
3-й	156 [122; 162]	143 [120; 157]	+2 [-26; +22]	0,777
4-й	160 [128; 207]	131 [117; 160]	+33 [0; +65]	0,040
5-й	175 [138; 231]	141,5 [117; 160]	+41 [+8; +82]	0,020
6-й	194 [156; 245]	154,5 [118; 161]	+55,5 [+24; +95]	0,004
7-й	220 [185; 245]	127 [111; 158]	+64,5 [+15; +114]	0,014
p^2	0,001	0,013		

Примечание. ¹ — межгрупповое сравнение; ² — p — значение согласно дисперсионному анализу Фридмана (оценка динамики).

Таблица 5. Сравнение доли пациентов с улучшением клинической картины по оценочным шкалам.

Дни лечения	Шкалы	Доля пациентов с улучшением клинической картины в группах, % [95% ДИ]		Разница между группами, % [95% ДИ]	p
		основная (n=15)	контрольная (n=20)		
3-й	APACHE II	6,7 [1,2; 29,8]	10,0 [2,8; 30,1]	-3,3 [-24,2; +20,9]	>0,999**
	SOFA	20,0 [7,0; 45,2]	5,0 [0,9; 23,6]	+15,0 [-7,7; +40,5]	0,292**
	NEWS	26,7 [10,9; 52,0]	10,0 [2,8; 30,1]	+16,7 [-8,9; +43,0]	0,195*
7-й	APACHE II	33,3 [15,2; 58,3]	10,0 [2,8; 30,1]	+23,3 [-3,8; +49,3]	0,088*
	SOFA	33,3 [15,2; 58,3]	15,0 [5,2; 36,0]	+18,3 [-9,5; +45,1]	0,201*
	NEWS	20,0 [7,0; 45,2]	5,0 [0,9; 23,6]	+15,0 [-7,7; +40,5]	0,292**

Таблица 6. Сравнение доли пациентов, которым потребовалась ИВЛ, НИВЛ, ВП.

День лечения	Показатель	Доля пациентов в группах, % [95% ДИ]		Разница долей в группах, % [95% ДИ]	p
		основная (n=15)	контрольная (n=20)		
2-й	ИВЛ	6,7 [1,2; 29,8]	5,0 [0,9; 23,6]	+1,7 [-17,7; +25,2]	>0,999**
	НИВЛ	20,0 [7,0; 45,2]	50,0 [29,9; 70,1]	-30 [-53,9; +2,2]	0,069*
	ВП	6,7 [1,2; 29,8]	0,0 [0,0; 16,1]	+6,7 [-10,4; +29,8]	0,429**
3-й	ИВЛ	13,3 [3,7; 37,9]	5,0 [0,9; 23,6]	+8,3 [-12,6; +33,2]	0,565**
	НИВЛ	20,0 [7,0; 45,2]	50,0 [29,9; 70,1]	-30 [-53,9; +2,2]	0,069*
	ВП	0,0 [0,0; 20,4]	0,0 [0,0; 16,1]	0 [-16,1; +20,4]	>0,999**
4-й	ИВЛ	—	—	—	—
	НИВЛ	—	—	—	—
	ВП	0,0 [0,0; 20,4]	0,0 [0,0; 16,1]	0 [-16,1; +20,4]	>0,999**
5-й	ИВЛ	13,3 [3,7; 37,9]	10,0 [2,8; 30,1]	+3,3 [-18,9; +28,9]	>0,999**
	НИВЛ	20,0 [7,0; 45,2]	50,0 [29,9; 70,1]	-30 [-53,9; +2,2]	0,069*
	ВП	6,7 [1,2; 29,8]	5,0 [0,9; 23,6]	+1,7 [-17,7; +25,2]	>0,999**
6-й	ИВЛ	—	—	—	—
	НИВЛ	13,3 [3,7; 37,9]	65,0 [43,3; 81,9]	-52 [-71,1; -18,9]	0,002*
	ВП	20,0 [7,0; 45,2]	10,0 [2,8; 30,1]	+10,0 [-13,9; +36,2]	0,403*
7-й	ИВЛ	0,0 [0,0; 20,4]	30,0 [14,5; 51,9]	-30 [-51,9; -4,4]	0,060*
	НИВЛ	6,7 [1,2; 29,8]	45,0 [25,8; 65,8]	-38 [-59,8; -8,3]	0,013*
	ВП	0,0 [0,0; 20,4]	20,0 [8,1; 41,6]	-20,0 [-41,6; +3,6]	0,119**

Таблица 7. Сравнение 28-дневной летальности.

Частота летальных исходов в группах, % [95% ДИ]		Разница долей в группах, % [95% ДИ]	p*
основная (n=15)	контрольная (n=20)		
26,7 [10,9; 52,0]	50,0 [29,9; 70,1]	-23,3 [-48,9; +8,9]	0,163

Таблица 8. Берлинские дефиниции острого респираторного дистресс-синдрома.

Время	В течение недели после клинического начала, или возникновение новых респираторных симптомов, или их ухудшение
Рентгенологическая и КТ-картина	Билатеральные инфильтраты — не вызванные выпотом, ателектазами долей или всего легкого, лимфоузлами
Происхождение отека	Респираторная недостаточность не объясняется полностью сердечной недостаточностью или избытком жидкости; требуется дополнительное исследование (ЭхоКГ) для исключения гидростатического отека, если нет факторов риска ОРДС
Нарушения оксигенации	
Умеренные	200 мм рт. ст. < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт. ст. с PEEP или CPAP ≥ 5 см вод. ст.
Средней тяжести	100 мм рт. ст. < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 мм рт. ст. с PEEP ≥ 5 см вод. ст.
Тяжелые	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 мм рт. ст. с PEEP ≥ 5 см вод. ст.

По показателю доли пациентов, которым потребовалась НИВЛ, основная и контрольная группы в период со второго по 5-й день лечения статистически значимо не различались при $p > 0,05$ (табл. 6). На 6-й и 7-й дни лечения различие между группами стало статистически значимым при $p < 0,05$, согласно критерию Хи-квадрат Пирсона. В основной группе на 6–7-й день лечения частота применения НИВЛ была в 4,9–6,7 раз ниже, чем в контрольной.

По показателю доли пациентов, которым потребовалась ВИП основная и контрольная группы статистически значимо не различались при $p > 0,05$ (табл. 6).

Частота 28-дневной летальности в основной группе была в 1,9 раза ниже, чем в контрольной. Однако значимых статистических различий значений этого показателя между группами, при $p = 0,163$, согласно критерию Хи-квадрат Пирсона не выявили (табл. 7). Не исключено, что при большем объеме выборки эффективность далагина была бы продемонстрирована.

Обсуждение результатов

Эпидемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обратила внимание врачей и ученых всего мира на проблему стремительно развивающегося повреждения легких, требующую принятия своевременных и патогенетически обоснованных мер. Разработка и внедрение новых принципов лечения невозможна без понимания патогенетических факторов, формирующих такую опасную патологию, как ОРДС, развитие которого и лежит в основе повреждения легочной ткани у данной категории пациентов.

В 1988 г. была предложена и введена в рутинную практику одна из первых классификаций ОРДС, в основе которой лежали клинико-лабораторные данные, позволяющие разделить течение процесса на 4 стадии [14]. Позже, в 2007 г., была предложена новая классификация,

в основу которой легли не только клинико-экспериментальные методы диагностики, но и анализ морфологических проявлений в легочной ткани, а также их корреляции с клинической картиной [15]. Данная классификация была напрямую связана с морфологической классификацией ОРДС, также выделяющей стадии: экссудативную, фибропролиферативную и фиброз легких [16, 17]. На сегодняшний день актуальными считаются Берлинские дефиниции (табл. 8), принятые в 2012 году и применяемые для определения тяжести ОРДС в том числе и при пневмонии, вызванной COVID-19 [18].

Воздействие на ключевые звенья формирования ОРДС послужили обоснованием к разработке и реализации действующих рекомендаций по лечению COVID-19.

Однако, согласно действующим рекомендациям, лечение пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, не включает в себя препараты с пульмонопротекторным эффектом [19]. При обзоре препаратов, способных эффективно реализовать данный эффект в рамках комплексного лечения, стоит вспомнить о таких препаратах, как опиаты. Опиаты представляют из себя достаточно обширную группу препаратов, чье действие направлено на цитопротекцию при критических состояниях [20, 21]. Из всего арсенала опиатов, применяемых в клинической практике, стоит выделить далагин, обладающий по-своему уникальным эффектом в виде блокады дельта-опиоидных рецепторов. Именно воздействие на данный тип рецепторов в дальнейшем и было связано с опиоидной органопротекцией [22]. Применение далагина в серии экспериментальных работ отчетливо продемонстрировало его способность к цитопротекции при достаточно широком спектре неблагоприятных воздействий. Кроме того, наличие дельта-опиоидных рецепторов практически во всех органах и тканях способствовало определенной универсальности его эффектов [7, 23, 24].

Заключение

Полученные ранее экспериментальные данные, реализованные в виде ряда патентов [25, 26], а также обширный клинический опыт применения данного препарата легли в основу проспективного пилотного исследования по оценке его пульмонопротекторного потенциала у пациентов с тяжелым вариантом течения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Повреждение аэрогематического барьера является патогенетической основой развития ОРДС, а таргетное воздействие даларгина на ключевые звенья данного процесса позволило снизить выраженность повреждения легочной ткани.

Наиболее значимо применение даларгина повлияло на уменьшение площади повреждения легочной ткани, что, вероятно, и обусловило положительную клиническую динамику. Повышение индекса оксигенации к 4–7 суткам от начала введения даларгина дает основание считать, что накопление данных позволит уточнить сроки и схему применения препарата. Кроме того, уменьшение под влиянием даларгина частоты и сроков применения НИВЛ позволяет предположить его наибольшую эффективность у пациентов с условно пограничной тяжестью течения ОРДС.

Положительную динамику КТ в группе пациентов, получавших даларгин (основная группа), наблюдали в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе ($p=0,040$).

В группе пациентов, получавших даларгин, в сравнении с контрольной группой, начиная с 5-го дня лечения, были значимо лучшие показатели индекса P/E, что свидетельствует об улучшении оксигенирующей функции легких.

В основной группе НИВЛ применяли в 4,9 раз реже на 6-й день лечения ($p=0,020$) и в 6,7 раз реже на 7-й день лечения ($p=0,013$), чем в контрольной.

Результаты пилотного исследования показали перспективы применения даларгина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. Это, как представляется, позволяет инициировать III фазу клинического испытания даларгина по новым показаниям. Можно надеяться, что добавление к принятому на сегодняшний день лечению даларгина поможет существенно улучшить прогноз заболевания у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым вариантом течения COVID-19.

Литература

- Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, Qin X., Guo Y, Zhang P. Cytokine storm: the primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration. *Front Immunol.* 2021; 12: 589095. DOI: 10.3389/fimmu.2021.589095 PMID: 33995341.
- Osuchowski M.F., Winkler M.S., Skirecki T., Cajander S., Shankar-Hari M., Lachmann G., Monneret G., Venet F., Bauer M., Brunkhorst E.M., Weis S., Garcia-Salido A., Kox M., Cavaillon J.-M., Uhle F., Weigand M.A., Flohé S.B., Wiersinga W.J., Almansi R., de la Fuente R.A., Martin-Loeches I., Meisel C., Spinetti T., Schefold J.C., Cilloniz C., Torres A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Ferrer R., Girardis M., Cossarizza A., Netea M.G., van der Poll T., Bermejo-Martin J.F., Rubio I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (6): 622–642. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00218-6. PMID: 33965003.
- Шлозников Б.М., Лихванцев В.В., Кузнецов А.Ю., Перетрухин А.И., Тверской А.Л., Мачулин А. В., Гринько А.Н. Даларгин — основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии. *Анестезиология и реаниматология.* 1989; 4: 21–25. PMID: 2817493. [Shloznikov B.M., Likhvantsev V.V., Kuznetsov A.Yu., Peretruxhin A.I., Tverskoj A.L., Machulin A.V., Grin'ko A.N. Dalargin — a basic means of intraoperative protection of a patient during correction of an atrial septal defect under conditions of artificial circulation: a new method of anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol. / Anesteziologya i reanimatologiya.* 1989; 4: 21–25. (in Russ.). PMID: 2817493].
- Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Кузнецов А. Ю., Перетрухин А.И., Какурин Ф.Ф., Гринько А.Н. Сравнительные аспекты применения Даларгина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Анестезиология и реаниматология* 1992; 4: 23–28. PMID: 8239021. [Likhvantsev V.V., Smirnova V.I., Kuznetsov A. Yu., Peretruxhin A.I., Kakurin F.F., Grin'ko A.N. Comparative aspects of the use of dalargin in comprehensive anesthesiologic protection during the surgical correction of congenital heart defects. *Anesthesiol Reanimatol / Anesteziologya i reanimatologiya.* 1993; 4: 23–28. (in Russ.) PMID: 8239021].
- Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994–1998 гг. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии.* 1999; 5 (6): 36–40. [Onopriev V.I., Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Dynamics of complications in the early postoperative period in gastroenterological patients in 1994–1998. The role of anesthesia optimization. *Ann Crit Care. / Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova.* 1999; 5 (6): 36–40]. (In Russ.).
- Golda A, Kosikowska-Adamus P, Babyak O, Lech M, Wysocka M, Lesner A, Potempa J, Koziel J. Conjugate of enkephalin and temporin peptides as a novel therapeutic agent for sepsis. *Bioconjug Chem.* 2018; 29 (12): 4127–4139. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00763. PMID: 30525485.
- Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зинюкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции in vitro. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (2): 60–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68. [Grebenshchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Ulitkina O.N., Lugovoy A.V., Prihodko A.S., Ryzhkov A.Yu., Zinovkin R.A. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction in vitro. *General reanimatologiya / Obshchaya reanimatologiya.* 2018; 14 (2): 60–68. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68].
- Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (3): 228–235. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026. [Grebenshchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., Skripkin Yu.V., Yavorovsky A.G., Likhvantsev V.V. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine / Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2019; 47 (3): 228–235. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026].
- Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина.* 2020; 16 (4): 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51. [Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. Prophylactic and therapeutic administration of leutragin increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed. / Biomeditsina.* 2020; 16 (4): 44–51. (In Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51].
- Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Агелдинов Р.А., Зотова Л.В., Колоскова Е.М., Слободенюк В.В., Скворцова В.И. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина.* 2020; 16 (4):

- 34–43. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43. [Karkishchenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V., Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Zotova L.V., Koloskova E.M., Slobodenyuk V.V., Skvortsova V.I. Leutragin inhibits expression of cytokines, including Interleukin-6, in a «cytokine storm» model in C57BL/6Y mice with induced acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed. / Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 34–43. (In Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43.]
11. Monnig A.A., Prittie J.E. A review of stress-related mucosal disease. *J Vet Emerg Crit Care* (San Antonio). 2011; 21 (5): 484–95. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00680.x. PMID: 22316196.
 12. Ray A., Gulati K., Henke P. Stress gastric ulcers and cytoprotective strategies: perspectives and trends. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (25): 2982–2990. DOI: 10.2174/1381612826666200521143203. PMID: 32436823.
 13. Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (25): 2962–2970. DOI: 10.2174/1381612826666200521142746. PMID: 32436822.
 14. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Из-во «Медицина»; 1988; 288. [Ryabov G. A. Hypoxia of critical states. M.: «Medicine»; 1988; 288].
 15. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (6): 7–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9. [Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2007; 3 (6): 7–9. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9].
 16. Martin G.S., Bernard G.R. *International Sepsis Forum*. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med*. 2001; 27 Suppl 1: S63–79. DOI: 10.1007/pl00003798. PMID: 11307371.
 17. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13. DOI.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13. [Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology / Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 13. (In Russ.). DOI.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13].
 18. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
 19. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. [Temporary guidance note. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infections (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf]
 20. Arrigo-Reina R., Ferri S. Evidence of an involvement of the opioid peptidergic system in the reaction to stressful conditions. *Eur J Pharmacol*. 1980; 64 (1): 85–8. DOI: 10.1016/0014-2999 (80)90372-6. PMID: 7449818.
 21. Kunecki M., Plazak W., Roleder T., Biernat J., Oleksy T., Podolec P., Golba K.S. 'Opioidergic postconditioning' of heart muscle during ischemia/reperfusion injury. *Cardiol J*. 2017; 24 (4): 419–426. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0090. PMID: 27734456.
 22. Bell S.P., Sack M.N., Patel A., Opie L.H., Yellon D.M. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (7): 2296–2302. DOI: 10.1016/s0735-1097 (00)01011-1. PMID: 11127476.
 23. Plotnikov E.Y., Grebenchikov O.A., Babenko V.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Likhvantsev V.V., Zorov D.B. Nephroprotective effect of GSK-3 β inhibition by lithium ions and δ -opioid receptor agonist dalargin on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett*. 2013; 220 (3): 303–308. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.04.023. PMID: 23651617.
 24. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов — ингибиторов гликоген-синтазы-киназы — 3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37. [Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs — direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 β inhibitors: experimental study. *General Reanimatology / Obshchaya reanimatologiya*. 2012; 8 (6): 37. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37].
 25. Каркищенко В. Н., Скворцова В. И., Помыткин И.А., Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Патент № 2737799 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/72, А61К 38/08, А61Р 11/00. Ингаляционный гексапептид для лечения респираторных заболеваний, связанных с интерлейкином-6: № 2020124422: заявл. 23.07.2020; опубл. 03.12.2020; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). — EDN DCZYLF. [Karkishchenko V. N., Skvortsova V. I., Pomytkin I. A., Samoilov A. S., Astrelina T. A., Udalov Yu. D. Patent No. 2737799 C1 Russian Federation, IPC A61K 9/72, A61K 38/08, A61P 11/00. Inhaled hexapeptide for the treatment of respiratory diseases associated with interleukin-6: No. 2020124422: application 23.07.2020; publ. 03.12.2020; applicant Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency» (FSBI SCBT FMBA of Russia). — EDN DCZYLF (in Russ.).]
 26. Виноградов В. А., Скворцова В. И., Каркищенко В. Н., Помыткин И.А., Самойлов А.С., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д. Патент № 2728821 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/08, А61Р 11/00. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома Даларгином и легочным сурфактантом: № 2020115728: заявл. 13.05.2020; опубл. 31.07.2020; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). — EDN KBSGQR. [Vinogradov V. A., Skvortsova V. I., Karkishchenko V. N., Pomytkin I. A., Samoilov A. S., Astrelina T. A., Udalov Yu. D. Patent No. 2728821 C1 Russian Federation, IPC A61K 38/08, A61P 11/00. Method of treatment acute respiratory distress syndrome by dalargin and pulmonary surfactant: No. 2020115728: application 13.05.2020; publ. 31.07.2020; applicant Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency» (FSBI SCBT FMBA of Russia). — EDN KBSGQR. (in Russ.).]

Поступила 25.05.2022

Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований)

В. В. Лихванцев^{1,2}, Дж. Ландони^{3,4}, В. В. Субботин¹, К. К. Каданцева^{1,5}, Л. А. Жукова⁵, М. Я. Ядгаров^{1*}, А. Белетти³, А. А. Новиков⁵, Л. Б. Берикашвили¹, А. Н. Кузовлев¹

¹ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,

Россия, 111991, г. Москва, 2-я Трубецкая ул. д. 8

³ Отдел анестезиологии и интенсивной терапии, Научный институт Сан-Рафаэле,

Италия, 20132, г. Милан, Виа Олгиттина, д. 60

⁴ Университет Вита-Салуте Сан-Рафаэле,

Италия, 20132, г. Милан, Виа Олгиттина д. 58

⁵ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы,

Россия, 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

Для цитирования: В. В. Лихванцев, Дж. Ландони, В. В. Субботин, К. К. Каданцева, Л. А. Жукова, М. Я. Ядгаров, А. Белетти, А. А. Новиков, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев. Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 20–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-20-28> [На русск. и англ.]

Резюме

Последние данные свидетельствуют о том, что ингаляционная анестезия (ИА) связана с более высокой летальностью от рака по сравнению с тотальной внутривенной анестезией (ТВА), возможно, из-за модуляции иммунного ответа.

Цель. В связи с появлением данных о возможном влиянии выбора метода анестезии на иммунный статус и, как следствие, развитие рецидивов злокачественных новообразований, целью настоящего исследования стало определение влияния выбора метода анестезии на некоторые параметры иммунитета пациенток.

Методы. Провели мета-анализ клинических исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane и направленных на оценку влияния анестезии на послеоперационный иммунный статус больных, перенесших операцию по поводу рака молочной железы (РМЖ). Включили пять рандомизированных и три обсервационных исследования (всего с участием 637 пациенток, из них 320 (50,2%) в группе ТВА). Извлекли данные о содержании лейкоцитов, матричных металлопротеиназ (ММП)-9 и -3, интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10 и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ).

Результаты. Пациентки с операцией по поводу РМЖ, перенесшие ТВА, имели значительно более низкое содержание лейкоцитов (стандартизованная разница средних (SMD) = -0,32; 95% доверительный интервал (ДИ): -0,58 — -0,06; $I^2=58\%$, $P=0,020$) и ММП-9 (SMD = -0,35; 95% ДИ: -0,67 — -0,03; $p=0,030$; $I^2=0\%$) в послеоперационном периоде по сравнению с больными, получавшими ИА. Концентрации ММП-3, ИЛ-6, ИЛ-10 и НЛИ статистически значимо не отличались в двух группах.

Заключение. У пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ в условиях ТВА, обнаружили более низкое содержание лейкоцитов крови и фермента, участвующего в ремоделировании структур внеклеточного матрикса — ММП-9 по сравнению с пациентками, оперированными в условиях ИА, что может свидетельствовать о возможном влиянии выбора метода анестезии на иммунитет пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: анестезия; рак молочной железы; хирургия; иммуномодуляция; ингаляционные анестетики; внутривенная анестезия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of Anesthesia Method on Immune Response in Patients Undergoing Radical Surgery for Breast Cancer (a Meta-Analysis of Comparative Clinical Studies)

Valery V. Likhvantsev^{1,2}, Giovanni Landoni^{3,4}, Valery V. Subbotin¹, Kristina K. Kadantseva^{1,5}, Ludmila A. Zhukova⁵, Mikhail Ya. Yadgarov^{1*}, Alessandro Beletti³, Alexander A. Novikov⁵, Levan B. Berikashvili¹, Artem N. Kuzovlev¹

Адрес для корреспонденции:

Михаил Яковлевич Ядгаров
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

Correspondence to:

Mikhail Ya. Yadgarov
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

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

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

³ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁴ Vita-Salute San Raffaele University,
58 Via Olgettina, 12132 Milan, Italy

⁵ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,
86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

Summary

Introduction and aim. Recent evidence suggests that inhalation anesthesia (IA) is associated with higher cancer mortality than total intravenous anesthesia (TIVA), possibly due to a modulation of the immune response.

The aim of this study was to determine the impact of anesthesia techniques on selected parameters of patient immunity considering the evidence of relationship between the anesthesia methods and immune status and, consequently, the incidence of cancer recurrence.

Methods. We performed a meta-analysis of clinical studies published in PubMed, Google Scholar, and Cochrane databases, aimed at assessing the impact of anesthesia on the postoperative immune status of patients undergoing breast cancer (BC) surgery. Five randomized and three observational studies were included (a total of 637 patients, of which 320 (50.2%) in the TIVA group). Data on leukocyte counts, matrix metalloproteinases (MMP) 9 and 3, interleukins (IL) 6 and 10 levels, and neutrophil-lymphocyte index (NLI) values were retrieved.

Results. Patients after breast cancer surgery who underwent TIVA had significantly lower white blood cell counts (standardized mean difference (SMD)=-0.32; 95% CI: -0.58 to -0.06; $I^2=58\%$, $P=0.020$) and MMP-9 (SMD=-0.35; 95% CI: -0.67 to -0.03; $P=0.030$; $I^2=0\%$) in the postoperative period compared with patients receiving IA. No significant differences in the levels of MMP-3, IL-6, IL-10, and NLI values were found between the two groups.

Conclusion. The patients who underwent breast cancer surgery under TIVA had lower blood leukocyte counts and levels of MMP-9, which is involved in the remodeling of extracellular matrix, compared with those operated on under IA, suggesting that the anesthesia method may have an impact on the immunity of breast cancer patients.

Keywords: *anesthesia; breast cancer; surgery; immunomodulation; inhaled anesthesia; intravenous anesthesia*

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

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Современная онкология предполагает мультидисциплинарный подход к выбору метода лечения: в зависимости от вида опухоли и индивидуальных особенностей пациента может использоваться химио- и (или) лучевая терапия, иммуномодулирующие препараты и (или) элементы генной инженерии, а также биологически активные вещества, модулирующие клеточный цикл (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа) [1, 2]. Радикальная операция по-прежнему является самым эффективным и наиболее широко используемым методом лечения солидных опухолей: она показана как минимум 80% вновь выявленных онкологических больных [3]. И тенденция последних лет указывает на высокую вероятность роста обсуждаемого показателя, по крайней мере, в обозримом будущем [3]. Так, например, потребность в хирургическом лечении рака молочной железы (РМЖ) в мире увеличится с 3,022,883 операций в 2015 году до 3,810,168 операций в 2030 году [3].

Большинство хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей выполнялись и выполняются в условиях общей ане-

стезии, а большинство исследований в области интраоперационной защиты ограничивались изучением особенностей проведения анестезии при различных типах оперативных вмешательств. Однако сегодня появляются новые данные, свидетельствующие о том, что использование ингаляционной анестезии (ИА) может быть связано с большим количеством неблагоприятных исходов в отдаленные сроки после радикальных операций, что, в свою очередь, объясняется якобы более высокой частотой рецидивов опухоли [4]. Ответственными за инициацию описанного процесса считают галогенсодержащие анестетики, которым приписывают влияние на апоптоз, системный воспалительный ответ и иммуносупрессию [5–8]. Таким образом, иммунитет, по-видимому, является основным звеном на пути реализации возможного негативного влияния анестезии на показатели послеоперационной выживаемости у онкологических больных. Данная стройная гипотеза, однако, пока недостаточно подтверждена результатами исследований, которые могли бы быть признаны убедительными в рамках доказательной медицины [9]. Возможно, один из существенных недостатков предыдущих

мета-анализов заключался в попытке объединить в одном исследовании слишком гетерогенные группы пациенток (разные стадии рака; существенные различия по объему и зоне операции и, конечно же, различный уровень базовой летальности).

В этой связи цель настоящего систематического обзора заключалась в определении влияния выбора метода анестезии (ТВА vs. ИА) на сывороточную концентрацию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ у пациенток, оперированных по поводу РМЖ.

Материал и методы

Данный мета-анализ соответствует рекомендациям «Руководства по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (PRISMA) [10–13] и зарегистрирован в системе PROSPERO (CRD42021255272).

Стратегия поиска и отбора исследований. Двумя независимыми исследователями (МЯ и КК) был произведен поиск статей, опубликованных за последние 10 лет в базах данных PubMed, Cochrane и Google Scholar. В мета-анализ включали опубликованные в рецензируемых журналах рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых сравнивалось влияние ИА и ТВА на иммунитет больных РМЖ. Исключили экспериментальные исследования на животных, исследования с недостаточной информацией для выполнения мета-анализа (например, отсутствие абсолютных значений количественных параметров). После удаления дубликатов, двумя рецензентами были выбраны публикации, подходящие для анализа полнотекстового варианта для решения вопроса о включении/не включении в соответствии с заранее заданными критериями. Окончательное решение принималось консенсусом, при возникновении расхождений — Главным исследователем. Поиск проводили в форме запросов по следующим ключевым словам: [anesthesia breast cancer / total intravenous anesthesia versus volatile anesthetics breast cancer / TIVA inhalation anesthesia breast cancer / breast cancer propofol / neutrophil-lymphocyte ratio breast cancer anesthesia / anesthesia immune cell / anesthesia immune response]. Дополнительно использовали рассмотрение литературных источников в анализируемых статьях.

Блок-схему отбора статей представили на рис. 1. Из 1861 публикации, первоначально идентифици-

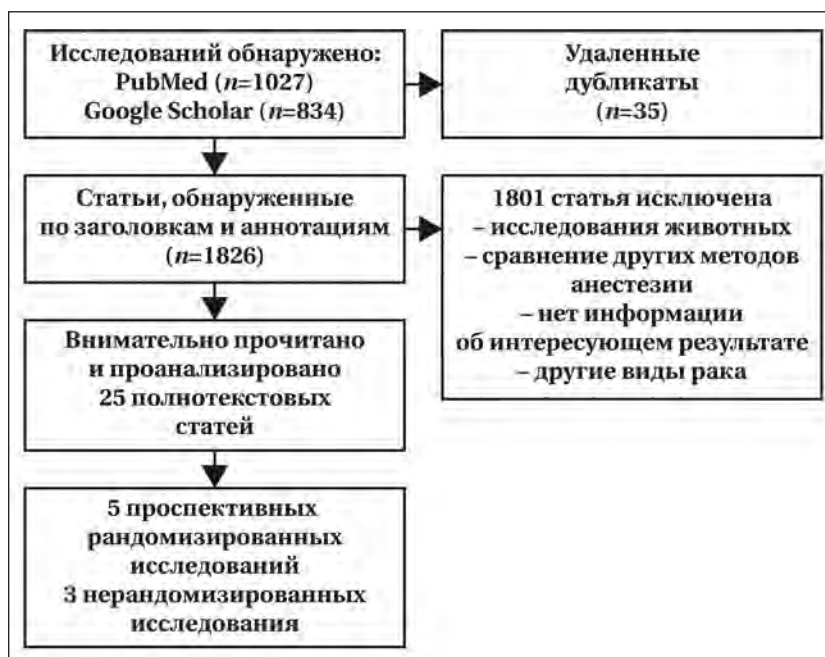


Рис. 1. Схема включения исследований в мета-анализ.

рованной в базах данных, только пять рандомизированных и три нерандомизированных исследования отвечали критериям включения/исключения (637 пациенток: 320 в группе ТВА и 317 в группе ИА) и были подвергнуты анализу.

Сбор данных. Из каждого исследования извлекли следующие данные: дизайн, метод анестезии (ИА или ТВА), количественные параметры иммунных маркеров (определенные авторами каждого исходного исследования).

Статистический анализ. Данные проанализировали с использованием Кокрановского инструмента «RevMan, version 5.3, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration».

Для случая представления авторами данных в виде медианы (межквартильный размах) или среднее (доверительный интервал) применяли рекомендованные методы преобразования в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение» [14, 15]. Оценку гетерогенности исследований проводили с использованием коэффициента неоднородности I^2 и Кокрановского коэффициента Q . Непрерывные данные сравнивали с использованием стандартизированной разницы средних (SMD) и ее 95% доверительного интервала (ДИ). Для обобщенной оценки величины стандартизированной разницы в средних значениях использовали две модели: фиксированную модель и модель случайных эффектов [16]. Модель случайных эффектов использовали в случае умеренной и высокой гетерогенности (определяется как $I^2 > 60\%$).

Первичной конечной точкой исследования выбрали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс НЛИ в первые сутки послеоперационного периода.

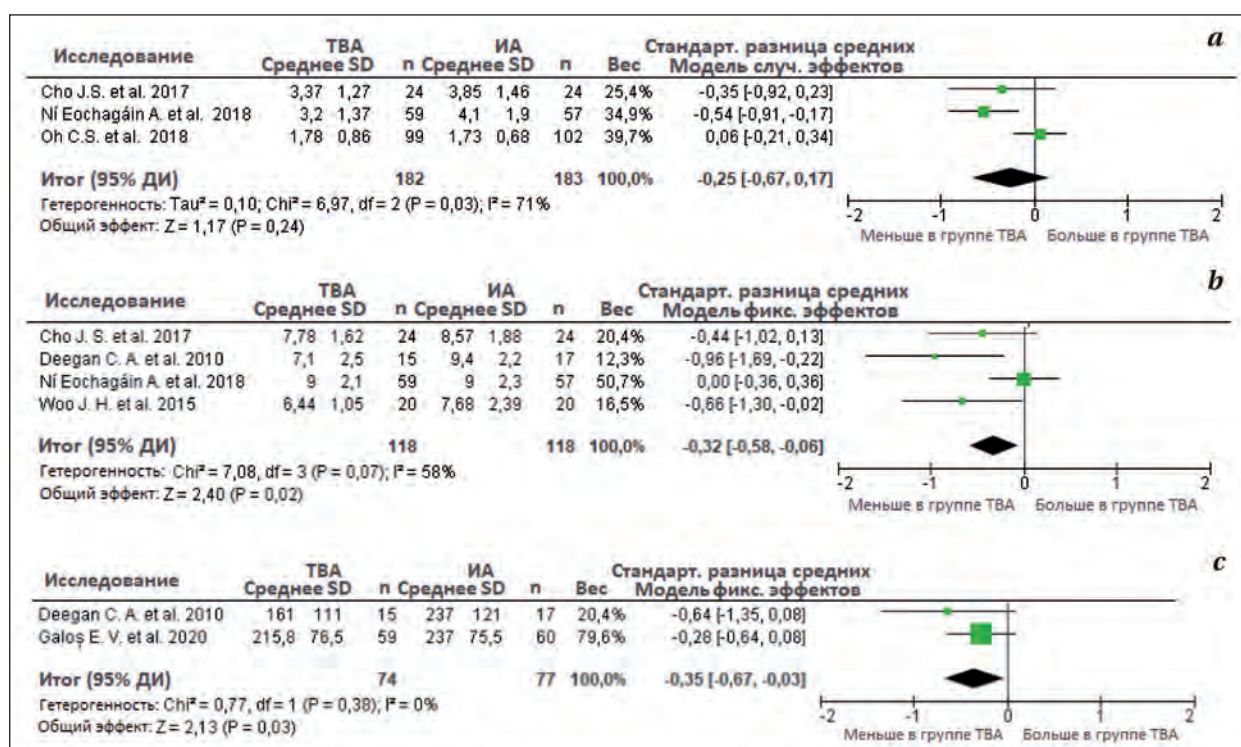


Рис. 2. Диаграмма «forest-plot», мета-анализ нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (а), содержания лейкоцитов (б) и ММП-9 (с) в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы с ингаляционной анестезией (ИА) и тотальной внутривенной анестезией (ТВА).

Примечание. Графики отображают исследование, среднее и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, стандартизованную разницу средних (SMD), ее 95% доверительный интервал (95% ДИ) и расчетные параметры оценки гетерогенности и общего эффекта (значение p). Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой SMD для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия — его 95% ДИ. Ромб — это объединенный SMD для всех исследований, его горизонтальная отражает 95% ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и величины эффекта.

Вторичными конечными точками являлись уровень лейкоцитов, ИЛ-6, ИЛ-10, ММП-3, ММП-9 в вышеуказанные сроки.

Оценка риска систематической ошибки. Для оценки риска систематической ошибки использовали соответствующие Кокрановские инструменты для рандомизированных (RoB 2) [17] и нерандомизированных исследований (ROBINS-I) [18]. Статьи, включенные в мета-анализ, были независимо оценены на предмет риска систематической ошибки двумя рецензентами (КК и МЯ) и рецензировались третьим (ЛБ). Для оценки риска систематической ошибки публикации использовали два статистических теста: тест Эггера [19] и тест Бегга (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [20]. Воронкообразные графики (funnel-plot) использовали для визуальной оценки систематической ошибки публикации [21].

Результаты

Характеристики исследования. Характеристики исследований, включенных в настоящую работу, представили в таблице.

Анализ данных. В отношении первичной конечной точки статистически значимых межгрупповых различий не обнаружили (рис. 2, а): среднее значение НЛИ в группе ТВА составило

$2,45 \pm 1,32$ против $2,74 \pm 1,72$ в группе ИА ($SMD = -0,25$; 95% ДИ: $-0,65 - 0,17$; $p = 0,240$, $I^2 = 71\%$; включили три исследования).

На рис. 2, б представили forest-plot 4 исследований, которые сравнивали содержание лейкоцитов в послеоперационном периоде у пациенток в группах ТВА и ИА. Пациентки в группе ТВА имели статистически значимо более низкое содержание лейкоцитов в сравнении с пациентками, которые получали ингаляционные анестетики (среднее количество лейкоцитов в группе ТВА $= 8,08 \pm 2,16 \times 10^3$ /мл против $8,75 \pm 2,26 \times 10^3$ /мл в группе ИА, $SMD = -0,32$; 95% ДИ: $-0,58 - -0,06$; $p = 0,020$; $I^2 = 58\%$) (рис. 2, б). Визуальный осмотр воронкообразного графика (дополнительный рис. 1), а также тесты Эггера ($p = 0,005$) и Бегга ($p = 0,042$) свидетельствуют о наличии публикационного смещения (publication bias).

В двух исследованиях оценивались послеоперационные концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Пациентки, получавшие тотальную внутривенную анестезию, имели статистически значимо более низкую концентрацию ММП-9 в послеоперационном периоде по сравнению с пациентками группы ИА (среднее значение ММП-9 в группе ТВА $= 204,7 \pm 86,6$ нг/мл

против 237,0±84,8 нг/мл в группе ИА; SMD=−0,35; 95% ДИ: −0,67–0,03; $p=0,030$; $I^2=0\%$) (рис. 2, с).

Статистически значимых различий в сывороточных концентрациях цитокинов и ММП-3 не обнаружили:

- ИЛ-6 (среднее значение ИЛ-6 в группе ТВА — 215,8±170,5 пг/мл против 232,8±148,4 пг/мл в группе ИА; SMD=−0,34; 95% ДИ: −0,82–0,33; $p=0,404$; $I^2=77\%$; включили четыре исследования) (дополнительный рис. 2, а),

- ИЛ-10 (среднее значение ИЛ-10 в группе ТВА — 789,9±714,7 пг/мл против 723,4±470,0 пг/мл в группе ИА; SMD=0,16; 95% ДИ: −0,08–0,40; $p=0,190$; $I^2=10\%$; включили три исследования) (дополнительный рис. 2, б) и

- ММП-3 (среднее значение ММП-3 в группе ТВА=341,4±697,1 нг/мл против 507,3±1120,4 нг/мл в группе ИА; SMD=−0,10; 95% ДИ: −0,99–0,80; $p=0,830$; $I^2=80\%$; включили два исследования) (дополнительный рис. 2, с).

Риск систематической ошибки. Результаты анализа риска систематической ошибки представили на дополнительном рис. 3.

В целом, два рандомизированных контролируемых исследования имели низкий риск систематической ошибки, в то время как все наблюдательные исследования характеризовались наличием критического риска возникновения подобной ошибки.

Обсуждение

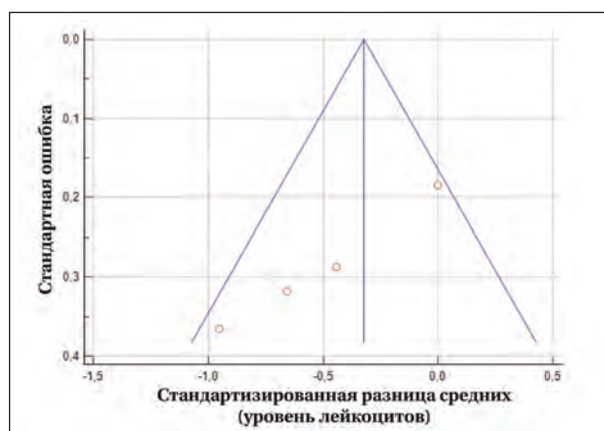
В ходе проведения настоящего исследования не удалось обнару-

Характеристики включенных исследований (данные представлены в исходном виде).

Исследование и размер выборки (n)	Дизайн	Лейкоциты, 10 ⁹ /мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ММП-3, нг/мл	ММП-9, нг/мл	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
Kim R. et al. 2017, TBA n=21 ИА n=16	Проспективное нерандомизированное [22]	—	Медиана и квартили TBA: 4,1 [3,2; 8,7] ИА: 15,4 [9,6; 23,9]	—	—	—	—
Deegan C. A. et al. 2010, TBA n=15 ИА n=17	Рандомизированное [23]	Среднее и 95% доверительный интервал TBA: 7,1 (6,2–8,0) ИА: 9,4 (8,6–10,2)	Медиана и квартили TBA: 9,3 [5,5; 19,8] ИА: 8,3 [4,4; 11,1]	Медиана и квартили TBA: 2358 [1652; 3245] ИА: 1528 [1406; 2344]	Медиана и квартили TBA: 123 [112; 248] ИА: 264 [148; 298]	—	—
Cho J. S. et al. 2017, TBA n=24 ИА n=24	Рандомизированное [24]	Среднее±стандартное отклонение TBA: 7,78 ± 1,62 ИА: 8,57 ± 1,88	—	—	—	—	Среднее ± стандартное отклонение TBA: 3,37±1,27 ИА: 3,85±1,46
Ní Eochagáin A. et al. 2018, TBA n=59 ИА n=57	Рандомизированное [25]	Медиана и квартили TBA: 9,0 (IQR=2,8) ИА: 9,0 (IQR=3,1)	—	—	—	—	Медиана и квартили TBA: 3,0 [2,4; 4,2] ИА: 4 [2,9; 5,4]
Oh C. S. et al. 2018, TBA n=99 ИА n=102	Рандомизированное [26]	—	Медиана и квартили TBA: 330 [230; 400] ИА: 340 [290; 370]	Медиана и квартили TBA: 610 [500; 730] ИА: 610 [530; 670]	—	—	Медиана и квартили TBA: 1,62 [1,29; 2,43] ИА: 1,68 [1,3; 2,21]
Lim J. A. et al. 2018, TBA n=23 ИА n=21	Рандомизированное [27]	—	Медиана и квартили TBA: 90 [90; 100] ИА: 90 [90; 100]	Медиана и квартили TBA: 470 [430; 570] ИА: 470 [440; 500]	—	—	—
Woo J. H. et al. 2015, TBA n=20 ИА n=20	Проспективное случай-контроль [28]	Медиана и квартили TBA: 6,92 [5,54; 6,86] ИА: 7,62 [6,22; 9,21]	—	—	—	—	—
Galoş E. V. et al. 2020, TBA n=59 ИА n=60	Рандомизированное [29]	—	—	—	—	—	Среднее ± стандартное отклонение TBA: 215,8±76,5 ИА: 237,0±75,5

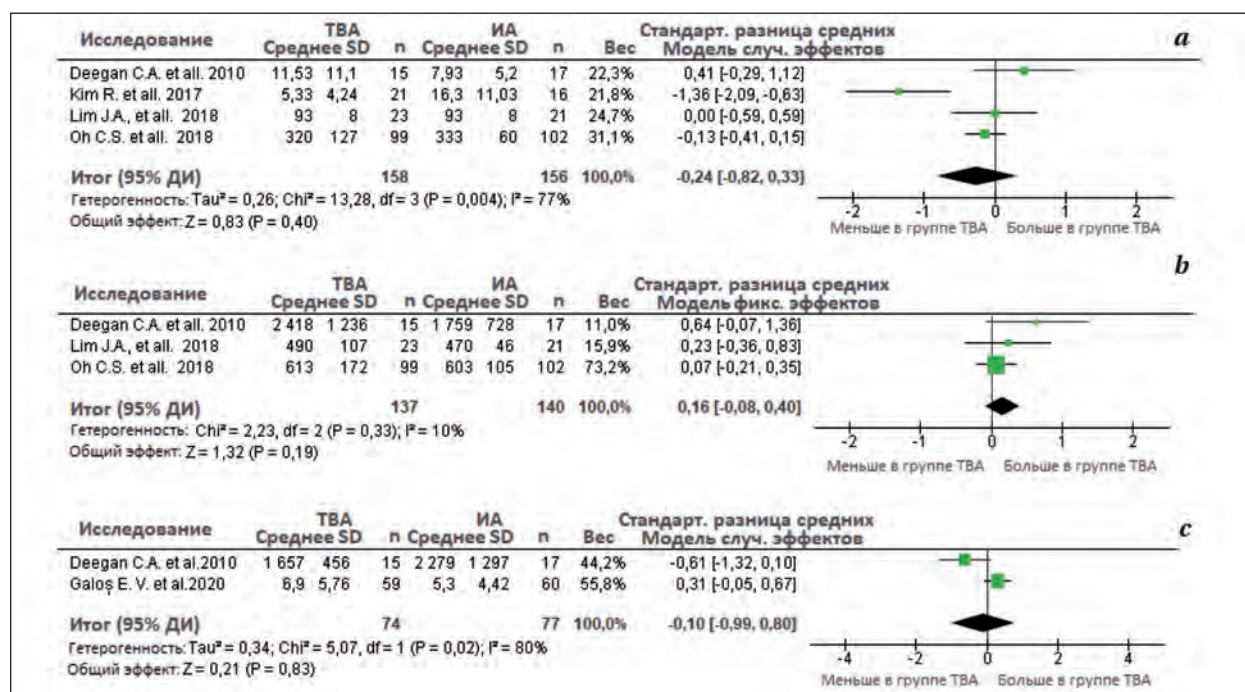
жить различий в уровнях НЛИ в послеоперационном периоде в сравниваемых группах. Учитывая высокий риск систематической ошибки в исходных обсервационных исследованиях, отсутствие статистической разницы по первичной конечной точке может трактоваться как сомнительный результат — мы не в состоянии ни подтвердить, ни опровергнуть влияние ингаляционной анестезии на иммунный статус пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы. Данная ситуация очень напоминает положение, сложившееся вокруг изучения влияния ингаляционной анестезии на иммунный статус и летальность у раковых больных, в целом: часть исследователей подобное влияние подтверждает [30, 31], другая часть — не находит [9, 32]. А результаты мета-анализа не дают окончательного ответа [33, 34]. Возможно, стоит подождать результатов крупных мРКИ, которые в настоящий момент проводятся (NCT01975064, NCT04316013) и даже близки к завершению.

Обнаруженная межгрупповая разница в количестве лейкоцитов вряд ли может трактоваться в пользу того или иного метода анестезии, т. к. данный показатель и в группе ТВА, и в группе ИА практически не превышает рефе-



Дополнительный рис. 1. Диаграмма «funnel-plot»: риск систематической ошибки публикации для исследований, оценивающих послеоперационное количество лейкоцитов.

Примечание. На графике отображаются результаты исследований (ось X) и точность (ось Y). На приведенном рисунке результаты представляют собой стандартизованную разницу средних (SMD), а точность — это стандартная ошибка SMD. Каждая точка графика представляет собой отдельное исследование. Также отображены две линии с каждой стороны, которые представляют собой 95% доверительные интервалы. Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа. Идеальный воронкообразный график — это график, на котором включенные исследования разбросаны по обе стороны от общей линии эффекта симметричным образом. На представленном рисунке отмечается асимметрия в левую сторону, что указывает на присутствие систематической ошибки публикации (publication bias).



Дополнительный рис. 2. Диаграмма «forest-plot», мета-анализ сывороточных концентраций ИЛ-6 (a) и ИЛ-10 (b), содержания ММП-3 в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы с ингаляционной анестезией (ИА) и тотальной внутривенной анестезией (ТВА).

Примечание. Графики отображают исследование, среднее и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, стандартизованную разницу средних (SMD), ее 95% доверительный интервал (95% ДИ) и расчетные параметры оценки гетерогенности и общего эффекта (значение p). Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой SMD для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия — его 95% ДИ. Ромб — это объединенный SMD для всех исследований, его горизонталь отражает 95% ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и величины эффекта.

ренсных значений. Данное наблюдение только подтверждает гипотезу, высказанную в предыдущем абзаце.

Вместе с тем, у пациенток с РМЖ, перенесших операцию в условиях ИА, наблюдались более высокие послеоперационные ММП-9. В экспериментальном исследовании Leifler et al. [35] было показано, что ММП-9 участвует в регуляции противоопухолевого врожденного иммунного ответа, влияя, таким образом, на метастатическую активность злокачественных новообразований. Несомненная значимость уровня экспрессии ММП-9 как прогностического маркера выживания при РМЖ была подтверждена и в большом мета-анализе, включающем 15 исследований (с 2001 по 2012 гг.) с 2344 участниками. Цитируемый мета-анализ показал, что положительная экспрессия ММП-9 связана с более низкой общей выживаемостью (скорректированное отношение рисков (hazard ratio, HR): 1,70, 95% ДИ: 1,41–2,04) и безрецидивной выживаемостью (скорректированный HR: 1,54, 95% ДИ: 1,17–2,01) у больных РМЖ [36]. Позже Ren et al. провели мета-анализ 28 исследований с участием 4944 пациенток (включая 9 исследований ММП-9, N=1044), подтвердивший негативное влияние повышенной экспрессии ММП-9 на общую выживаемость (относительный риск (OR)=1,694, 95% ДИ: 1,347–2,129, $p<0,001$; HR=1,611, 95% ДИ: 1,419–1,830, $p<0,001$) [37].

Таким образом, наблюдаемые в настоящем исследовании различия уровней ММП-9 в сравниваемых группах не позволяют сбросить со счетов возможное влияние ИА на иммунный статус пациенток с РМЖ и подтверждают слабую изученность обсуждаемой проблемы.

Мы не фиксировали влияния сравниваемых методов анестезии на уровни ИЛ-6, ИЛ-10 и ММП-3, что может свидетельствовать против гипотезы негативного влияния ИА на системный воспалительный ответ и иммунитет в целом.

Таким образом, получены противоречивые данные, затрудняющие однозначную оценку влияния метода анестезии на иммунный статус пациенток в послеоперационном периоде после радикальной операции по поводу рака молочной железы.

Ограничения. Обнаружили значимую статистическую неоднородность при объединении в мета-анализе результатов оценки ИЛ-6 и НЛИ различных исследований, что могло повлиять на значимость полученных результатов

Только 3 из 8 исследований, включенных в мета-анализ, имели «низкий» или «умеренный» риск систематической ошибки, что ограничивает клиническую значимость результатов и диктует необходимость проведения многоцент-



Дополнительный рис. 3. Оценка риска систематической ошибки в РКИ с использованием инструмента «ROB 2» (a) и в нерандомизированных исследованиях с использованием инструмента «ROBINS-I» (b).

Примечание. Представленные рисунки иллюстрируют распределение оценок риска систематической ошибки для рандомизированных (a) и нерандомизированных (b) исследований по отдельным доменам, которые потенциально могут влиять на качество исследования. a — оценивается успешность и адекватность процесса рандомизации (D1), наличие потенциальных различий в ведении пациентов в различных группах (D2), возможные недостающие данные (D3), объективность и стандартизация оценки конечных точек в исследуемых группах (D4) и возможное выборочное представление результатов (D5). b — оценивается влияние неучтенных факторов, потенциально влияющих на изучаемую конечную точку (D1), наличие предвзятости в отборе пациентов в исследование (D2), возможная предвзятость при классификации вмешательств (D3) и предвзятость в назначении определенных вмешательств пациентам различных групп (D4), пропуски в данных (D5), нестандартизованная и необъективная оценка конечных точек в исследуемых группах (D6) и избирательное представление результатов (D7).

рового РКИ для оценки влияния анестезии на параметры иммунитета пациенток с РМЖ.

Кроме того, результаты получены из однокцентровых РКИ, которые, как известно, способны переоценивать размер эффекта вмешательства по сравнению с многоцентровыми РКИ [38, 39].

Тем не менее, на сегодняшний день необходимо проведение крупного многоцентрового РКИ, в котором комплексно будет оценено влияние ИА на развитие воспалительного процесса и иммунную систему у пациенток, оперированных по поводу РМЖ, чтобы однозначно ответить на вопрос, влияет ли выбор метода анестезии на иммунный статус пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ. Только исследование, посвященное оценке осложнений раннего послеоперационного периода и отдаленной выживаемости, позволит рекомендовать

применение ИА или воздержаться от применения данного метода анестезии при этом виде оперативного вмешательства.

Заключение

Пациентки с РМЖ, оперированные в условиях ТВА, имели более низкие уровни ММП-9 по сравнению с пациентками, оперированными в условиях ИА, что не позволяет исключить возможность негативного влияния ИА на иммунный статус пациенток с раком молочной железы.

Необходимо продолжить исследования влияния различных типов анестезии на иммунный статус пациенток, возможно, изучить классические показатели иммунного статуса: иммуноглобулины, компоненты комплемента, острофазовые белки (в частности, определение С-реактивного белка высокочувствительным методом), показатели клеточного иммунитета.

Литература

1. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev.* 2020; 86: 102019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019. PMID: 32251926.
2. Zaimy M.A., Saffarzadeh N., Mohammadi A., Pourghadamyari H., Izadi P., Sarli A., Moghaddam L.K., Paschepari S.R., Azizi H., Torkamandi S., Tavakkoly-Bazzaz J. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther.* 2017; 24 (6): 233–243. DOI: 10.1038/cgt.2017.16. PMID: 28574057.
3. Sullivan R., Alatisse O.I., Anderson B.O., Audisio R., Autier P., Aggarwal A., Balch C., Brennan M.F., Dare A., D'Cruz A., Eggermont A.M., Fleming K., Gueye S.M., Hagander L., Herrera C.A., Holmer H., Ilbawi A.M., Jarnheimer A., Ji J.F., Kingham T.P., Liberman J., Leather A.J.M., Meara J.G., Mukhopadhyay S., Murthy S.S., Omar S., Parham G.P., Pramesh C.S., Riviello R., Rodin D., Santini L., Shrikhande S.V., Shrima M., Thomas R., Tsunoda A.T., van de Velde C., Veronesi U., Vijaykumar D.K., Watters D., Wang S., Wu Y.-L., Zeiton M., Purushotham A. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (11): 1193–1224. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00223-5. PMID: 26427363.
4. Soltanizadeh S., Degett T.H., Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J Clin Anesth.* 2017; 42: 19–25. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001. PMID: 28797751.
5. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010; 105 (2): 106–115. DOI: 10.1093/bja/aeq164. PMID: 20627881.
6. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007; 26 (9): 1324–1337. DOI: 10.1038/sj.onc.1210220. PMID: 17322918.
7. Jaura A.I., Flood G., Gallagher H.C., Buggy D.J. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014; 113 (Suppl 1): i63–7. DOI: 10.1093/bja/aet581. PMID: 25009197.
8. Yan T., Zhang G.-H., Wang B.-N., Sun L., Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18 (1): 131. DOI: 10.1186/s12871-018-0588-3. PMID: 30243294.
9. Likhvantsev V., Yadgarov M., Di Piazza M., Kadantseva K. Inhalation vs total intravenous anesthesia in cancer surgery: where is the «pendulum» now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology.* 2020; 16 (6): 91–104. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
10. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100. PMID: 19621070.
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. PMID: 19621072.
12. Dixon E., Hameed M., Sutherland F., Cook D.J., Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg.* 2005; 241 (3): 450–459. DOI: 10.1097/01.sla.0000154258.30305.df. PMID: 15729067.
13. Young C., Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet.* 2005; 366 (9480): 107–108. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)66846-8. PMID: 16005318.
14. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK). John Wiley & Sons; 2019: 1–694.
15. Wan X., Wang W., Liu J., Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014; 14: 135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135. PMID: 25524443.
16. Borenstein M. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons; 2011: 1–450. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. *Introduction to Meta-Analysis*, 2nd Edition. John Wiley & Sons; 2021: 1–544. ISBN: 978-1-119-55835-4.
17. Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., Elbers R.G., Blencowe N.S., Boutron I., Cates C.J., Cheng H.-Y., Corbett M.S., Eldridge S.M., Emberson J.R., Hernán M.A., Hopewell S., Hróbjartsson A., Junqueira D.R., Jüni P., Kirkham J.J., Lasserson T., Li T., McAleenan A., Reeves B.C., Shepperd S., Shrier I., Stewart L.A., Tilling K., White I.R., Whiting P.F., Higgins J.P.T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019; 366: l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
18. Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M., Henry D., Altman D.G., Ansari M.T., Boutron I., Carpenter J.R., Chan A.-W., Churchill R., Deeks J.J., Hróbjartsson A., Kirkham J., Jüni P., Loke Y.K., Pigott T.D., Ramsay C.R., Regidor D., Rothstein H.R., Sandhu L., Santaguida P.L., Schünemann H.J., Shea B., Shrier I., Tugwell P., Turner L., Valentine J.C., Waddington H., Waters E., Wells G.A., Whiting P.F., Higgins J.P. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355: i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354.
19. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315 (7109): 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563.
20. Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994; 50 (4): 1088–1101. PMID: 7786990.
21. Sterne J.A., Sutton A.J., Ioannidis J.P., Terrin N., Jones D.R., Lau J., Carpenter J., Rücker G., Harbord R.M., Schmid C.H., Tetzlaff J., Deeks J.J., Peters J., Macaskill P., Schwarzer G., Duval S., Altman D.G., Moher D., Higgins J.P. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011; 343: d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002. PMID: 21784880.
22. Kim R., Kawai A., Wakisaka M., Funaoka Y., Ohtani S., Ito M., Kadoya T., Okada M. Differences in immune response to anesthetics used for day surgery versus hospitalization surgery for breast cancer patients. *Clin Transl Med.* 2017; 6 (1): 34. DOI: 10.1186/s40169-017-0163-4. PMID: 28905322.
23. Deegan C.A., Murray D., Doran P., Moriarty D.C., Sessler D.I., Mascha E., Kavanagh B.P., Buggy D.J. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35 (6): 490–495. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181ef4d05. PMID: 20975461.
24. Cho J.S., Lee M.-H., Kim S.L., Park S.H., Park H.S., Oh E., Lee J.H., Koo B.-N. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective

- randomized study. *Int J Med Sci.* 2017; 14 (10): 970–976. DOI: 10.7150/ijms.20064. PMID: 28924368.
25. Eochagáin A.N., Burns D., Riedel B., Sessler D.I., Buggy D.J. The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. *Anaesthesia.* 2018; 73 (5): 603–611. DOI: 10.1111/anae.14207. PMID: 29457215.
 26. Oh C.-S., Lee J., Yoon T.-G., Seo E.-H., Park H.-J., Piao L., Lee S.-H., Kim S.-H. Effect of equipotent doses of propofol versus sevoflurane anesthesia on regulatory T cells after breast cancer surgery. *Anesthesiology.* 2018; 129 (5): 921–931. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002382. PMID: 30074934.
 27. Lim J.-A., Oh C.-S., Yoon T.-G., Lee J.Y., Lee S.-H., Yoo Y.-B., Yang J.-H., Kim S.-H. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 159. DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8. PMID: 29415668.
 28. Woo J.H., Baik H.J., Kim C.H., Chung R.K., Kim D.Y., Lee G.Y., Chun E.H. Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (10): 1503–1508. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1503. PMID: 26425050.
 29. Galoş E.V., Tat T.-F., Popa R., Efrimescu C.-I., Finnerty D., Buggy D.J., Ionescu D.C., Mihu C.M. Neutrophil extracellular trapping and angiogenesis biomarkers after intravenous or inhalation anaesthesia with or without intravenous lidocaine for breast cancer surgery: a prospective, randomised trial. *Br J Anaesth.* 2020; 125 (5): 712–721. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.003. PMID: 32616309.
 30. Enlund M., Berglund A., Andreasson K., Cicek C., Enlund A., Bergkvist L. The choice of anaesthetic — sevoflurane or propofol — and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Ups J Med Sci.* 2014; 119 (3): 251–261. DOI: 10.3109/03009734.2014.922649. PMID: 24857018.
 31. Wigmore T.J., Mohammed K., Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2016; 124 (1): 69–79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936. PMID: 26556730.
 32. Kim M.H., Kim D.W., Kim J.H., Lee K.Y., Park S., Yoo Y.C. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget.* 2017; 8 (52): 90477–90487. DOI: 10.18632/oncotarget.21014. PMID: 29163846.
 33. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J., Hiller J., Riedel B; Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019; 66 (5): 546–561. DOI: 10.1007/s12630-019-01330-x. PMID: 30834506.
 34. Pang Q.-Y., Duan L.-P., Jiang Y., Liu H.-L. Comparison of outcomes after breast cancer surgery between inhalational and propofol-based intravenous anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2021; 14: 2165–2177. DOI: 10.2147/JPR.S315360. PMID: 34295185.
 35. Leifler K.S., Svensson S., Abrahamsson A., Bendrik C., Robertson J., Gauldie J., Olsson A.-K., Dabrosin C. Inflammation induced by MMP-9 enhances tumor regression of experimental breast cancer. *J Immunol.* 2013; 190 (8): 4420–4430. DOI: 10.4049/jimmunol.1202610. PMID: 23509357.
 36. Song J., Su H., Zhou Y.-Y., Guo L.-L. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in breast cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (3): 1615–1621. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1615. PMID: 23679245.
 37. Ren F., Tang R., Zhang X., Madushi W.M., Luo D., Dang Y., Li Z., Wei K., Chen G. Overexpression of MMP family members functions as prognostic biomarker for breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0135544. DOI: 10.1371/journal.pone.0135544. PMID: 26270045.
 38. Baiardo Redaelli M., Belletti A., Monti G., Lembo R., Ortalda A., Landoni G., Bellomo R. The impact of non-blinding in critical care medicine trials. *J Crit Care.* 2018; 48: 414–417. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.09.031. PMID: 30317050.
 39. Baiardo Redaelli M., Landoni G., Di Sanzo S., Frassoni S., Sartini C., Cabrini L., Monti G., Scandroglio M., Zangrillo A., Bellomo R. Interventions affecting mortality in critically ill and perioperative patients: a systematic review of contemporary trials. *J Crit Care.* 2017; 41: 107–111. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.005. PMID: 28505485.

Поступила 20.04.2022

Коррекция гипертензии у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии

А. С. Казаков^{1,2*}, К. Б. Колонтарев^{2,3},
Е. С. Горелова⁴, О. А. Гребенчиков¹

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

² Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 101234, г. Москва, ул. Вучетича, д. 21

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова,
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: А. С. Казаков, К. Б. Колонтарев, Е. С. Горелова, О. А. Гребенчиков. Коррекция гипертензии у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 29–35. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-39-35> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности применения урапидила гидрохлорида в схеме анестезиологического пособия для коррекции гипертензивной реакции кровообращения при робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП).

Материалы и методы. В исследование включили 93 пациента с верифицированным раком предстательной железы, которым предстояло выполнение РАРП. Пациентов рандомизировали на 2 группы: пациенты основной группы ($n=44$) интраоперационно, с целью коррекции гипертензии, получали урапидил гидрохлорид, пациенты группы сравнения ($n=49$) получали стандартное анестезиологическое пособие. Центральную гемодинамику контролировали на 5 этапах операции.

Результаты. На 2-м этапе в группе сравнения среднее артериальное давление увеличилось на 24,3% ($p=0,045$), общее периферическое сопротивление сосудов — на 46,6% ($p=0,011$) по сравнению с 1-м этапом, а в основной группе значимых изменений этих показателей не обнаружили. В основной группе среднее артериальное давление было ниже на 20,2% ($p=0,047$), постнагрузка — на 36,9% ($p=0,02$), а сердечный выброс — выше на 22,2% ($p=0,043$) относительно группы сравнения. Позиционирование пациента в положение Тренделенбурга (3 этап) привело в группе сравнения к увеличению ударного объема на 22,4% ($p=0,038$), а в основной группе — на 19,2% ($p=0,049$) по сравнению с предыдущим этапом. В основной группе сердечный выброс был выше на 34% ($p=0,002$) относительно группы сравнения, а среднее артериальное давление и сосудистое сопротивление — ниже на 24,4% ($p=0,031$) и 45,7% ($p=0,001$) соответственно. На четвертом и пятом этапах отмечали постепенную стабилизацию кардиогемодинамики и нивелирование различий между группами.

Заключение. Применение урапидила гидрохлорида при РАРП позволило стабилизировать гемодинамику на 2-м этапе операции, избежать гипертензии на 3-м этапе и снизить общее периферическое сопротивление сосудов.

Ключевые слова: робот-ассистированная простатэктомия; положение Тренделенбурга; урапидил

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correction of the Elevated Blood Pressure in Patients Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy

Andrey S. Kazakov^{1,2*}, Konstantin B. Kolontarev^{2,3},
Elena S. Gorelova⁴, Oleg A. Grebenchikov¹

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

² Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
21 Vuchetich Str., 101234 Moscow, Russia

³ A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Андрей Сергеевич Казаков
E-mail: anesteziolog@icloud.com

Correspondence to:

Andrey S. Kazakov
E-mail: anesteziolog@icloud.com

Summary

The aim of the study was to evaluate the role of urapidil hydrochloride for the management of abnormal cardiovascular response in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy (RARP).

Material and methods. The total of 93 prostate cancer patients scheduled for elective RARP were included and randomized in two groups: urapidil ($n=44$) and standard anesthesia control group ($n=49$). Urapidil was used to control the elevated blood pressure intraoperatively. Central hemodynamic monitoring was performed at 5 steps of the surgery.

Results. In the control group, the step 2 of the procedure was associated with elevated mean blood pressure (by 24.3%, $P=0.045$) and increased total peripheral vascular resistance (by 46.6%, $P=0.011$) compared with step 1, while in the urapidil group no significant changes in these parameters were found. In the urapidil group, the blood pressure was lower by 20.2% ($P=0.047$), afterload by 36.9% ($P=0.02$) vs the control group values, whereas the cardiac output was higher by 22.2% ($P=0.043$). Placing patient in the steep Trendelenburg position (step 3) resulted in a 22.4% increase in stroke volume ($P=0.38$) in the control group and a 19.2% increase in stroke volume ($P=0.049$) in the urapidil group compared with the previous step. Cardiac output in the urapidil group was higher by 34% ($P=0.002$) and blood pressure and vascular resistance were lower by 24.4% ($P=0.031$) and 45.7% ($P=0.001$), respectively, vs the control group. At steps 4 and 5, gradual stabilization of the hemodynamic parameters and peripheral vascular tone with significantly smaller differences between the groups were revealed.

Conclusion. Urapidil was effective for maintaining central hemodynamic parameters in patients during robotic-assisted radical prostatectomy at step 2 of the procedure, avoiding blood pressure elevation at step 3 and significantly reducing the total peripheral vascular resistance compared with the control group.

Keywords: *robotic-assisted prostatectomy; steep Trendelenburg position; urapidil*

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

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАП) постепенно вытесняет в урологии открытую радикальную простатэктомию, занимая во многих странах мира место «золотого стандарта» лечения пациентов с локализованной формой рака предстательной железы. Прежде всего, это связано с ее минимальной инвазивностью, лучшими функциональными результатами (относительно удержания мочи и эректильной функции), а также достижением клинических успехов в более короткие сроки [1, 2].

Неотъемлемыми условиями, необходимыми для оптимальной визуализации операционного поля при РАП, являются создание карбоксиперитонеума и погружение пациента в положение Тренделенбурга. Эта комбинация может повлечь за собой существенные негативные изменения функционирования как дыхательной, так и сердечно-сосудистой системы, что требует от анестезиолога глубокого понимания происходящих патофизиологических процессов, а также наличия своевременной обратной связи контроля функций для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний.

Помимо легочной дисфункции, связанной с образованием ателектазов и повышением давления в дыхательных путях, РАП приводит к выраженным гемодинамическим изменениям [3–6]. По данным Lestar M. и соавт., оценивших параметры центральной гемодинамики с использованием катетера Свана–Ганца, в положении Тренделенбурга под углом 45° центральное венозное давление увеличивалось почти в 3 раза по сравнению с исходным значением, с одновременным повышением в 2 раза среднего

давления в легочной артерии и давления в легочных капиллярах ($p<0,01$). При этом среднее артериальное давление увеличилось на 35% [7].

В исследовании Pawlik M. T. и соавт. центральную гемодинамику при выполнении РАП оценивали при помощи инвазивной методики PICCO+ (Pulse Index Contour Cardiac Output — непрерывное измерение сердечного выброса с помощью анализа формы пульсовой волны). Авторы регистрировали периоперационные кардиальные осложнения у 5,9% пациентов, при этом у 11,8% в интраоперационном периоде наблюдалось ухудшение сердечной деятельности со значительным снижением сердечного индекса (до 1,5 л/мин/м² в сравнении с исходным в 2,6 л/мин/м² ($p=0,003$) после создания карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга и увеличением общего периферического сопротивления сосудов до 6865 дин·с·см⁻⁵ в сравнении с 2879 дин·с·см⁻⁵ в исходном состоянии ($p=0,001$) [8].

Таким образом, наиболее значимым гемодинамическим осложнением при проведении РАП является артериальная гипертензия при создании карбоксиперитонеума и придании пациенту положения Тренделенбурга. В этой связи представляется целесообразным изучить применение в схеме анестезиологического пособия препаратов с хорошо управляемым гипотензивным эффектом. Как нам представляется, этой цели наиболее соответствует урапидила гидрохлорид, препарат с выраженной альфа-адреноблокирующей активностью. В доступной литературе мы не нашли исследований, которые бы предусматривали медикаментозную коррекцию гипертензии при РАП.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов.

Параметры	Группы		p
	Основная (n=44)	Сравнения (n=49)	
Возраст, лет	57,9±0,72	57,3±0,67	0,99, t-критерий Стьюдента
Вес, кг	74,1±2,93	73,3±2,34	0,98, t-критерий Стьюдента
ASA	1,59±0,13	1,68±0,1	0,55, критерий χ^2
ASA 1, % пациентов	38,6	32,7	
ASA 2, % пациентов	61,4	67,3	
Сопутствующие заболевания, % пациентов			
Ишемическая болезнь сердца	38,6	44,9	0,32, критерий χ^2
Хроническая обструктивная болезнь легких	6,8	14,3	0,32
Эрозивный гастрит или язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии	6,8	20,4	0,08

Не вызывает сомнений, что наиболее объективным методом оценки параметров центральной гемодинамики является использование катетера Свана–Ганца [7, 9], но ввиду достаточной сложности и вероятности развития осложнений при использовании этого инвазивного метода сейчас все большую популярность завоевывают альтернативные неинвазивные способы исследования параметров гемодинамики [10, 11]. В своем исследовании для оценки сократительной функции сердца, преднагрузки и постнагрузки мы использовали метод импедансной кардиографии с применением аппарата Nissomo® (Medizinische Messtechnik GmbH, ФРГ).

Цель исследования — оценка эффективности применения урапидила гидрохлорида в схеме анестезиологического пособия для коррекции гипертензивной реакции кровообращения при робот-ассистированной радикальной простатэктомии.

Материал и методы

После одобрения этическим комитетом (решение этического комитета Федерального научно-клинического центра Реаниматологии и реабилитологии № 5/20/6 от 23.12.2020) и получения письменного информированного согласия в открытое рандомизированное проспективное исследование включили 93 пациента (рис.) с верифицированным раком предстательной железы, которым предстояло выполнение РАРП.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 50 до 70 лет;
- риск анестезии по классификации ASA 1–2 (American Society of Anesthesiologists — Американское общество анестезиологов);
- подписание информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- отказ от участия в исследовании или подписания формы согласия;
- оценка анестезиологического риска ASA ≥ 3,

- индекс массы тела более 33 кг/м²,
- хронические неспецифические заболевания легких и/или дыхательная недостаточность 2–3-й степени,
- хроническая сердечная недостаточность NYHA ≥ 2 (New York Heart Association — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

Пациентов рандомизировали «методом конвертов» на 2 группы: пациенты основной группы (n=44) получали стандартное анестезиологическое пособие и интраоперационно, с целью коррекции гипертензии — урапидил гидрохлорид, пациенты группы сравнения (n=49) получали только стандартное анестезиологическое пособие. Характеристику групп привели в табл. 1.

В обеих группах преобладали пациенты 50–60 лет, 2/3 пациентов на момент установления диагноза работали, остальные были на пенсии. Различия между группами по возрасту и весу были статистически не значимы, что свидетельствует о сопоставимости групп (табл. 1).

В целом, различия между группами по степени анестезиологического риска ASA были статистически не значимы (табл. 1).



Схема набора пациентов в исследование.

Анализ параметров гемодинамики проводили на следующих ключевых этапах операции:

- 0 этап: исходные значения до оперативного вмешательства;
- 1 этап: вводный наркоз, горизонтальное положение;
- 2 этап: создание карбоксиперитонеума, установка троакаров;
- 3 этап: приведение в 30° положение Тренделенбурга, 5 мин после начала операции с роботической ассистенцией;
- 4 этап: максимально травматичный этап операции, 30–60 мин после начала операции с роботической ассистенцией;
- 5 этап: 15 минут после экстубации трахеи.

На каждом из ключевых этапов регистрировали следующие гемодинамические параметры:

- частоту сердечных сокращений (ЧСС), мин⁻¹;
- систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.;
- диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.;
- среднее артериальное давление (АД_{ср}), мм рт. ст.;
- сердечный выброс (СВ), л×мин⁻¹;
- ударный объем (УО), мл;
- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин×с×см⁻⁵.

После транспортировки пациента в операционную начинали стандартный мониторинг (электрокардиограмма, неинвазивное артериальное давление, пульсоксиметрия) и периферическим венозным катетером 18G-20G пунктировали вену левой верхней конечности (правую руку во время операции приводили к туловищу и фиксировали). В качестве дополнительного компонента мониторинга подключали аппарат Nissomo®, 4 двоянных электрода накладывали на шею и грудную клетку предварительно.

Расчет дозировки препаратов, комбинированного эндотрахеального наркоза проводили на основе идеальной массы тела. Всем пациентам выполняли стандартную медикаментозную премедикацию на операционном столе на фоне инсuffляции 100% кислорода через лицевую маску с потоком 6–8 л/мин: атропина сульфат 0,1% — 0,01–0,02 мг/кг, клемастин (тавегил®) 0,2% — 0,03–0,05 мг/кг, мидазолам (дормикум®) 0,02–0,06 мг/кг, фентанил 0,005% — 1–3 мкг/кг. Вводный наркоз индуцировали введением гипнотика пропофол (диприван®) 1,5–2,5 мг/кг до достижения целевых цифр BIS 30–40.

На фоне угнетенного сознания вводили расчетную дозировку недеполяризующего миорелаксанта рокурония бромид 0,5 мг/кг и выполняли интубацию трахеи эндотрахеальной трубкой № 8,0–9,0. В связи с возможностью смещения дистального конца эндотрахеальной трубки в сторону карины и развития односторонней вентиляции после приведения в положение Тренделенбурга осуществляли обязательный аускультативный контроль на всех этапах

позиционирования пациента. После интубации трахеи устанавливали назогастральный зонд с целью минимизации риска травматического повреждения желудка во время установки троакаров, а также для профилактики развития послеоперационной тошноты и рвоты. Поддержание анестезии проводили ингаляционным анестетиком севофлуран (Севоран®) из расчета BIS 40–50. Миорелаксации достигали болюсным введением расчетных доз рокурония бромида. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Drager Primus (Dragerwerk, Германия), кислородно-воздушной смесью в соотношении 0,4–0,6 с потоком 0,8–1 л/мин в режиме управляемого давления PCV (Pressure Control Ventilation — вентиляция с управляемым давлением) с параметрами: частота дыхания 10×мин⁻¹, дыхательный объем 6–8 мл/кг, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст., соотношение вдох-выдох 1:1, как наиболее оптимальное с точки зрения снижения риска развития баротравмы легких и нарушения венозного возврата. Аппаратные установки частоты дыхания в процессе анестезии корректировали с целью достижения оптимального парциального давления углекислого газа на выдохе 4,9–6,4 об%. Для поддержания нормокапнии учитывали постоянную инсuffляцию CO₂ через порт роботического троакара и неизбежное его попадание в сосудистое русло, с последующей динамической коррекцией выставляемых параметров аппарата искусственной вентиляции легких [12].

Урапидила гидрохлорид пациентам основной группы вводили болюсно в количестве 25 мг на этапе создания карбоксиперитонеума и установки троакаров (2-й этап) с дальнейшим его постоянным введением через инфузионный насос со скоростью, достаточной для поддержания среднего артериального давления на уровне 75–80% от исходных значений.

Во время операции инфузировали сбалансированные кристаллоидные растворы в лимитированном количестве — 1–2 мл/кг/ч до момента создания уретро-везикального анастомоза с целью ограничения продукции и попадания мочи в операционное поле, а также с целью предупреждения затруднений визуализации зоны операционного интереса и снижения уменьшения вероятности развития отека верхних дыхательных путей в положении Тренделенбурга. После создания анастомоза вводили дополнительно 1000 мл сбалансированных кристаллоидных растворов.

Длительность оперативного вмешательства (212,13±11,2 мин для пациентов основной группы и 225,2±13,6 мин для пациентов контрольной группы) не различалась между группами ($p=0,83$, t -критерий Стьюдента). Интраоперационная кровопотеря в обеих группах составляла менее 100 мл. После окончания у всех пациентов осуществили экстубацию трахеи и перевод в стабильном состоянии в послеоперационную палату для проведения симптоматической терапии и клинико-лабораторного мониторинга. Средняя длительность нахождения в стационаре для па-

Таблица 2. Гемодинамические показатели пациентов основной группы ($n=44$) и группы сравнения ($n=49$) на протяжении операции ($M \pm \sigma$).

Группа	Исходно	Этапы				
		1	2	3	4	5
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹						
Сравнения	77,1±2,78	83,1±2,56	67,1±3,45*.*	65,2±2,36*	66,1±1,76*	74,2±2,3
Основная	74,1±1,53	81,4±2,26	71,5±2,78*	68,1±1,78*	72,7±2,31*	80,7±3,5
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.						
Сравнения	125,8±2,32*	102,4±3,4	136,4±1,85*.*	141,3±2,12*	133,2±1,76	126,6±1,3*
Основная	129,1±1,78*	99,4±3,2	131,5±1,6*.*	105,7±1,57*.*.*	107,1±2,14*.*	132,4±2,2*.*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.						
Сравнения	80,1±1,48	68,2±1,96	87,5±1,05*.*	92,3±1,34*	84,8±2,15	73,7±1,6
Основная	83,3±2,16	72,1±1,46	70,7±1,52*.*	71,3±1,56*.*	68,6±1,75*.*	78,4±2,32*
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.						
Сравнения	95,4±1,3	80,2±1,8	99,7±1,15*.*	112,6±1,42*	102,3±2,13*	92,6±1,4
Основная	91,4±1,6	84,1±1,2	79,6±2,04*.*	85,1±2,12*.*	78,7±1,67*.*	93,2±1,9*
Сердечный выброс, л×мин ⁻¹						
Сравнения	6,1±0,23	5,4±0,24	4,5±0,3	4,7±0,14	5,4±0,16*	5,7±0,23
Основная	5,5 ±0,41	5,7±0,14	5,5±0,24*.*	6,3±0,35*.*	5,8±0,24*	5,2±0,35
Ударный объем, мл						
Сравнения	78±2,78*	65±2,85	67±1,98	82±2,63*.*	83±3,02*	77±2,48
Основная	74±3,16	71±3,65	78±2,34	93±1,87*.*	91±2,56*	75±3,13
Общее периферическое сосудистое сопротивление, дин×с×см ⁻⁵						
Сравнения	1254±24,1	1138±29,3	1668±27,2*	1763±19,3*	1418±26,2 [#]	1210±24,2
Основная	1275±26,3	1208±24,7	1053±23,8 [#]	957±16,7*.*	1024±20,1 [#]	1094±17,4

Примечание. Наличие статистически значимых различий: * — по сравнению с 1 этапом, $p < 0,05$, критерий Дункана; # — по сравнению с предыдущим этапом, $p < 0,05$, критерий Ньюмена-Кеулса; ## — между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$, t -критерий Стьюдента.

пациентов обеих групп статистически не отличалась и составляла 7 ± 1 суток.

РАРП выполняли при помощи системы da Vinci Si (Intuitive Surgical, Mountain View, США). После интубации трахеи пациента укладывали в литотомическое положение, под плечи пациента устанавливали специальные мягкие фиксаторы, ограничивающие его смещение во время операции относительно операционного стола. В брюшную полость устанавливали 5 портов, для чего в брюшной полости создавали карбоксиперитонеум с исходным давлением CO_2 15 мм рт. ст., после окончания этого этапа и перемещения пациента в положение Тренделенбурга давление газа в брюшной полости снижали до безопасных 12 мм рт. ст. [6, 9, 13].

В исследовании, учитывая эксплоративный характер без первичной конечной цели, не создали выборки определенного размера. 93 пациентов рассценили как подходящих для анализа гемодинамических параметров в ходе РАРП. Проверку на соответствие нормальному закону распределения количественных данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая нормальное распределение переменных, статистические переменные представили в виде средних значений (M) со стандартными отклонениями (σ). Сравнение между группами проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Статистические различия между средними на протяжении этапов операции внутри группы оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (критерий Ньюмена-Кеулса для сравнения с аналогичным показателем на предыдущем этапе и критерий Дункана для сравнения с показателем 1-го этапа). Для сравнения частот использовали критерий χ^2

Пирсона, при ожидаемых частотах меньше 10 применяли поправку Йетса, при ожидаемых частотах менее 5 дополнительно вычисляли точный критерий Фишера. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели гемодинамического профиля пациентов не выходили за границы референсных значений (таблица), ввиду проведенной накануне премедикации седативными препаратами, а также беседой анестезиолога с подробным описанием предстоящих событий, что редуцировало влияние психоэмоционального компонента на гемодинамику пациентов. После проведения вводной анестезии показатели среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$) незначимо снизились в обеих группах, оставаясь в пределах целевых значений, обеспечивающих поддержание адекватной микроциркуляции.

На 2-м этапе, характеризующимся установкой портов и применением карбоксиперитонеума (давление CO_2 15 мм рт. ст.), в группе сравнения происходил комплекс изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, проявлявшийся увеличением САД на 33,2% ($p=0,037$), ДАД на 28,3% ($p=0,041$), $\text{АД}_{\text{ср}}$ на 24,3% ($p=0,045$) и сосудистого сопротивления на 46,6% ($p=0,011$), а также незначимым снижением сердечного выброса на 16,7% ($p=0,61$), в сравнении с первым этапом. Карбоксиперитонеум, очевидно, обладает выраженным стрессогенным фактором для сердечно-сосудистой системы, что потре-

бовало дополнительных доз опиоидных анальгетиков на данном этапе. К аналогичным результатам пришли в своем исследовании Falabella A. и соавт. и Meininger D. и соавт. [14–16].

В основной группе на 2-м этапе отметили незначимое снижение АД_{ср} на 5,4% ($p=0,62$) и ОПСС на 12,8% ($p=0,092$) по сравнению с этапом 1.

В основной группе ДАД было ниже на 19,2% ($p=0,049$), АД_{ср} — на 20,2% ($p=0,047$), ОПСС — на 36,9% ($p=0,02$) относительно группы сравнения, а СВ — выше на 22,2% ($p=0,043$).

Позиционирование пациента в положение Тренделенбурга (3-й этап) приводило в группе сравнения к увеличению ударного объема на 22,4% ($p=0,038$) и к незначимому увеличению АД_{ср} на 12,9% ($p=0,62$), постнагрузки на 5,7% ($p=0,83$) по сравнению с предыдущим этапом, что, вероятно, обусловлено увеличением венозного возврата к сердцу вследствие поднятых относительно тела нижних конечностей, повышением внутрибрюшного давления и активацией симпатического тонуса [8]. Полученные результаты согласуются с данными, полученными в исследовании Rosendal C. и соавт., которые отмечали значимое увеличение ОПСС на всех этапах РАРП и его снижение до значений ниже исходных только в конце операции [15].

В основной группе на 3-ем этапе отметили следующие изменения по сравнению с предыдущим этапом: увеличение ударного объема на 19,2% ($p=0,049$) и уменьшение САД на 19,6% ($p=0,049$). Незначимыми по сравнению с предыдущим этапом были увеличение сердечного выброса — на 14,5% ($p=0,61$), АД_{ср} — на 6,9% ($p=0,23$) и снижение постнагрузки на 9,1% ($p=0,12$).

СВ в основной группе был выше относительно группы сравнения на 34% ($p=0,002$), а АД_{ср} и ОПСС — ниже на 24,4% ($p=0,031$) и 45,7% ($p=0,001$) соответственно. Ударный объем в основной группе был незначимо выше на 13,4% ($p=0,13$) относительно группы сравнения.

На четвертом, наиболее травматичном этапе операции, характеризующимся выделением семенных пузырьков, диссекцией дорсального венозного комплекса и отсечением предстательной железы с последующим наложением уретро-везикального анастомоза, отметили стабилизацию показателей кардиогемодинамики. Однако в основной группе САД было ниже на 24,4% ($p=0,035$), ДАД — на 23,6% ($p=0,039$), АД_{ср} — на 30% ($p=0,004$), чем в группе сравнения. ОПСС было незначимо ниже относительно группы сравнения — на 27,8% ($p=0,12$), а УО и СВ — выше на 9,6% ($p=0,51$) и 7,4% ($p=0,73$), соответственно.

Аналогичные результаты приводили в своих работах Lestar M. и соавт. и Falabella A. и соавт. [7, 16]. В ряде исследований был продемонстрирован широкий разброс показателей УО и СВ,

от снижения на 11% до значительного повышения, более чем на 20% на аналогичном этапе операции [17, 18].

Заключительный этап исследования характеризовался возвратом большинства исследуемых параметров к исходным значениям в обеих группах. Только показатели ДАД и УО в основной группе оставались незначительно снижены относительно 1-го этапа, что, вероятно, было обусловлено лимитированной интраоперационной инфузией кристаллоидных растворов ввиду хирургических особенностей данной операции. В послеоперационной палате всем пациентам корригировали волевический статус путем введения сбалансированных кристаллоидных растворов [16].

Таким образом, применение урапидила гидрохлорида во время анестезиологического пособия при РАРП позволило стабилизировать гемодинамику на 2-м этапе операции, избежать гипертензии на 3-м этапе и значимо снизить постнагрузку.

Можно говорить о более «стабильном» гемодинамическом профиле у пациентов группы исследования на таких сложных этапах оперативного вмешательства, как создание карбоксиперитонеума и приведение пациента в положение Тренделенбурга [19–22].

Другим важным качеством урапидила гидрохлорида во время анестезиологического пособия при РАРП явилось снижение частоты «критических» гемодинамических инцидентов на этапах операции. Так, на 3-м этапе у 25 (51,0%) пациентов группы сравнения наблюдали выраженную гипертензию (увеличение АД_{ср} более чем на 40% от значений этапа 1), в то время как в основной группе только у 3 (6,8%) пациентов отметили подобную реакцию ($p=0,00001$); у 8 (16,3%) пациентов группы сравнения регистрировали значительное снижение СВ (аналогично), в то время как в основной группе — только у 1 (2,3%) ($p=0,033$); у 6 (12,2%) пациентов группы сравнения отметили значительное увеличение ОПСС (аналогично), в то время как в основной группе такого роста постнагрузки не выявили ни у одного пациента ($p=0,028$).

Заключение

Применение в схеме анестезиологического пособия урапидила гидрохлорида с целью нивелирования гипердинамического ответа со стороны сердечно-сосудистой системы позволяет добиться целевых значений АД_{ср} в течение всех этапов оперативного вмешательства за счет снижения постнагрузки и сохранения производительности сердца без снижения перфузии органов и тканей и напряжения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Использование урапидила гидрохлорида обеспечивает стабильность гемодинамических параметров в течение всего интраоперационного периода, что способствует адекватности

и безопасности проводимой анестезии и может иметь решающее значение у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Karagiannis T, Witt J.H., Jankowski T, Mendrek M., Wagner C., Schuette A., Liakos N., Rachubinski P, Urbanova K., Oelke M., Kachanov M., Leyh-Bannurah S.R. Two-year quality of life after robot-assisted radical prostatectomy according to pentafecta criteria and cancer of the prostate risk assessment (CAPRA-S). *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 244. DOI: 10.1038/s41598-021-04289-2. PMID: 34997130.
2. Porpiglia F, Fiori C., Bertolo R., Manfredi M., Mele F., Checucci E., De Luca S., Passera R., Scarpa R.M. Five-year outcomes for a prospective randomized controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol Focus.* 2018; 4 (1): 80–86. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.007. PMID: 28753822.
3. Kapur A., Kapur V. Robotic surgery: anaesthesiologist's contemplation. *Malays J Med Sci.* 2020; 27 (3): 143–149. DOI: 10.21315/mjms2020.27.3.15. PMID: 32684815.
4. Zeuzem-Lampert C., Groene P, Brummer V., Hofmann-Kiefer K. Kardiorespiratorische Effekte perioperativer Positionierungsmaßnahmen [Cardiorespiratory effects of perioperative positioning techniques]. (In German). *Anaesthesist.* 2019; 68 (12): 805–813. DOI: 10.1007/s00101-019-00674-9. PMID: 31713665.
5. Kilic O.F., Börgers A., Köhne W., Musch M., Kröpfl D., Groeben H. Effects of steep Trendelenburg position for robotic-assisted prostatectomies on intra- and extrathoracic airways in patients with or without chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (1): 70–76. DOI: 10.1093/bja/aeu322. PMID: 25236948.
6. Кючюкџаташ Б., Ййиликчи Л., Озбилгин С., Озбилгин М., Унек Т., Эллидокуз Х. Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (6): 33–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-33-41. [Küçüköztas B., Yyilikçi L., Ozbilgin S., Ozbilgin M., Ünek T., Ellidokuz H. The effects of different pressure pneumoperitoneum on the pulmonary mechanics and surgical satisfaction in the laparoscopic cholecystectomy. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* (in Russ.) 2021; 17 (6): 33–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-33-41].
7. Lestar M., Gunnarsson L., Lagerstrand L., Wiklund P, Odeberg-Wernerman S. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. *Anesth Analg.* 2011; 113 (5): 1069–1075. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182075d1f. PMID: 21233502.
8. Pawlik M.T., Prasser C., Zeman F, Harth M., Burger M., Denzinger S., Blecha S. Pronounced haemodynamic changes during and after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2020; 10 (10): e038045. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038045. PMID: 33020097.
9. Choi E.M., Na S., Choi S.H., An J., Rha K.H., Oh Y.J. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation in steep Trendelenburg position for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Clin Anesth.* 2011; 23 (3): 183–188. DOI: 10.1016/j.jclinane.2010.08.006. PMID: 21377341.
10. Cao L., Yang Z., Qi L., Chen M. Robot-assisted and laparoscopic vs open radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: perioperative, functional, and oncological outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (22): e15770. DOI: 10.1097/MD.00000000000015770. PMID: 31145297.
11. Rajaram S.S., Desai N.K., Kalra A., Gajera M., Cavanaugh S.K., Brampton W., Young D., Harvey S., Rowan K. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013 (2): CD003408. DOI: 10.1002/14651858.CD003408.pub3. PMID: 23450539.
12. Christensen C.R., Maatman T.K., Maatman T.J., Tran T.T. Examining clinical outcomes utilizing low-pressure pneumoperitoneum during robotic-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg.* 2016; 10 (3): 215–219. DOI: 10.1007/s11701-016-0570-3. PMID: 27059614.
13. Rohloff M., Cicic A., Christensen C., Maatman T.K., Lindberg J., Maatman T.J. Reduction in postoperative ileus rates utilizing lower pressure pneumoperitoneum in robotic-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg.* 2019; 13 (5): 671–674. DOI: 10.1007/s11701-018-00915-w. PMID: 30604275.
14. Meininger D., Westphal K., Bremerich D.H., Runkel H., Probst M., Zuissler B., Byhahn C. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. *World J Surg.* 2008; 32 (7): 1400–1405. DOI: 10.1007/s00268-007-9424-5. PMID: 18224479.
15. Rosendal C., Markin S., Hien M.D., Motsch J., Roggenbach J. Cardiac and hemodynamic consequences during capnoperitoneum and steep Trendelenburg positioning: lessons learned from robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Clin Anesth.* 2014; 26 (5): 383–389. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.01.014. PMID: 25086483.
16. Falabella A., Moore-Jeffries E., Sullivan M.J., Nelson R., Lew M. Cardiac function during steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum for robotic-assisted prostatectomy: a trans-oesophageal Doppler probe study. *Int J Med Robot.* 2007; 3 (4): 312–315. DOI: 10.1002/rcs.165. PMID: 18200624.
17. Haas S., Haese A., Goetz A.E., Kubitz J.C. Haemodynamics and cardiac function during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep Trendelenburg position. *Int J Med Robot.* 2011; 7 (4): 408–413. DOI: 10.1002/rcs.410. PMID: 21815239.
18. Hofer C.K., Zalunardo M.P., Klaghofer R., Spahr T., Pasch T., Zollinger A. Changes in intrathoracic blood volume associated with pneumoperitoneum and positioning. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46 (3): 303–308. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.t01-1-460313.x. PMID: 11939922.
19. Matanes E., Weissman A., Rivlin A., Lauterbach R., Amit A., Wiener Z., Lowenstein L. Effects of pneumoperitoneum and the steep Trendelenburg position on heart rate variability and cerebral oxygenation during robotic sacrocolpopexy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25 (1): 70–75. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.07.009. PMID: 28734974.
20. Hoyer S., Mose F.H., Ekeløf P., Jensen J.B., Bech J.N. Hemodynamic, renal and hormonal effects of lung protective ventilation during robot-assisted radical prostatectomy, analysis of secondary outcomes from a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021; 21 (1): 200. DOI: 10.1186/s12871-021-01401-x. PMID: 34348666.
21. Peard L., Goodwin J., Hensley P., Dugan A., Bylund J., Harris A.M. Examining and understanding value: the impact of preoperative characteristics, intraoperative variables, and postoperative complications on cost of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2019; 33 (7): 541–548. DOI: 10.1089/end.2019.0066. PMID: 31017013.

Поступила 05.04.2022

Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы

Е. А. Сенокосова^{1*}, С. С. Крутицкий¹, О. В. Груздева¹, Л. В. Антонова¹,
М. В. Скулачев², Е. В. Григорьев¹

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского,
Россия, 119992, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

Для цитирования: Е. А. Сенокосова, С. С. Крутицкий, О. В. Груздева, Л. В. Антонова, М. В. Скулачев, Е. В. Григорьев. Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 36–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-36-44> [На русск. и англ.]

Резюме

Митохондриально-направленные антиоксиданты на основе ионов Скулачёва (SkQ1) крайне привлекательны для нейтрализации активных форм кислорода непосредственно в матриксе митохондрий.

Цель — изучить антиоксидантный и кардиопротективный эффект митохондриально-направленного антиоксиданта — SkQ1 на модели ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы в условиях холодовой кардиоплегии.

Материалы и методы. Исследование эффектов SkQ1 (1200 нг/мл, 120 нг/мл, 12 нг/мл) провели на изолированных сердцах крыс линии Wistar ($n=50$) в условиях 240-минутной холодовой кардиоплегии. Оценили уровень окислительного стресса, динамику маркеров повреждения миокарда (классические и высокоспецифичные) и функцию сердечной мышцы (скорость коронарного протока, частоту сердечных сокращений, систолическое давление).

Результаты. Использование SkQ1 в концентрации 12 нг/мл привело к статистически значимой нейтрализации проявлений окислительного стресса ($p<0,05$): минимальное содержание NO-метаболитов — нитратов и нитритов (36,2 [30,8; 39,8] мкмоль/мл) поддерживалось на доишемическом уровне всю 30-минутную реперфузию, а концентрация малонового диальдегида (49,5 [41,1; 58,9] мкмоль/г) была ниже в сравнении с применением SkQ1 в концентрации 120 нг/мл. Вследствие «смягчения» окислительного стресса внутриклеточные ферменты и высокоспецифичные маркеры повреждения миокарда при реперфузии нарастали медленно, а восстановление сердечной функции произошло более высокими темпами и показало свою стабильность при возобновлении перфузии.

Заключение. SkQ1 в концентрации 12 нг/мл проявил выраженные антиоксидантные и кардиопротективные свойства в исследовании *ex vivo*.

Ключевые слова: *пластомитин; SkQ1; искусственное кровообращение; изолированное сердце; окислительный стресс*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и ткане-инженерных имплантатов».

The Antioxidant Effect of Mitochondrially Targeted Antioxidant SkQ1 on the Isolated Rat Heart Model

Evgeniya A. Senokosova^{1*}, Sergey S. Krutitsky¹, Olga V. Gruzdeva¹,
Larisa V. Antonova¹, Maxim V. Skulachev², Evgeniy V. Grigoriev¹

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

² A. N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie gory, Bldg 40, 119992 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Евгения Андреевна Сенокосова
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

Correspondence to:

Evgeniya A. Senokosova
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

Summary

Mitochondrially targeted antioxidants based on Skulachev ions (SkQ1) are extremely attractive for neutralizing reactive oxygen species directly in the mitochondrial matrix.

The aim was to examine the antioxidant and cardioprotective status of the SkQ1 mitochondrially targeted antioxidant in an isolated rat heart model of ischemia and reperfusion after cold cardioplegia.

Material and methods. The effects of different concentrations of SkQ1 (1200 ng/ml, 120 ng/ml, 12 ng/ml) were explored on isolated hearts of Wistar rats ($n=50$) during 240-min cold cardioplegia. The levels of oxidative stress, changes in myocardial damage markers (classical and highly specific) and cardiac function (coronary flow velocity, heart rate, systolic pressure) were assessed.

Results. The use of SkQ1 at 12 ng/ml resulted in a significant neutralization of oxidative stress manifestations ($P<0.05$). The minimum concentration of NO metabolites (nitrates and nitrites) ($36.2 [30.8; 39.8] \mu\text{mol/ml}$) was maintained at pre-ischemic level throughout the 30-minute reperfusion period, while the malonic dialdehyde concentration ($49.5 [41.1; 58.9] \mu\text{mol/g}$) was lower compared with SkQ1 use at 120 ng/ml dose. Due to the «mitigation» of oxidative stress, intracellular enzymes and highly specific markers of myocardial damage rose more slowly during reperfusion, while cardiac function recovery occurred at a higher rate and showed stability upon restoration of perfusion.

Conclusion. SkQ1 at 12 ng/ml concentration showed strong antioxidant and cardioprotective properties in an *ex vivo* study.

Keywords: *plastomitin; SkQ1; bypass circulation; isolated heart; oxidative stress*

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

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения остаются крайне востребованы. Коморбидность пациентов кардиохирургического профиля, искусственное кровообращение, продолжительное время ишемии/аноксии, которое испытывает миокард во время операции, реперфузия в совокупности обуславливают накопление продуктов метаболизма, развитие окислительного стресса и системного воспалительного ответа, которые могут привести к различным послеоперационным осложнениям, в том числе к полиорганной недостаточности [1, 2]. Поэтому активно развиваются исследования, направленные на поиск активных веществ и разработку методов, способных минимизировать послеоперационные осложнения в кардиохирургии. Окислительный стресс как одна из причин осложнений инициируется при нарушении нормального митохондриального дыхания и приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), запускающих множество патофизиологических процессов [3]. Локальная нейтрализация АФК, находящихся в матриксе митохондрий, может стать наиболее эффективным способом смягчения окислительного стресса.

Большой интерес вызывают митохондриально-направленные антиоксиданты. Пластомитин является лекарственной формой одного из таких антиоксидантов — препаратом системного действия, основанного на ионах Скулачева (SkQ1). Собственную формулу антиоксиданта, содержащего пластохинон (SkQ1), разработала и активно изучает команда ученых под руководством академика РАН В. П. Скулачева [4, 5]. Антиоксидант SkQ1 в виде коммерческого продукта уже занял свои ниши в фарминдустрии и кос-

метологии: глазные капли «Визомитин» используются при синдроме сухого глаза и начальных стадиях катаракты, в основе патогенеза которых лежит окислительный стресс, а сыворотка для лица «Mitovitan» применяется для уменьшения выраженности признаков старения, при котором АФК играют немаловажную роль [6–8]. В изучении эффективности SkQ1 нуждаются также многие отрасли медицины, ветеринарии и сельского хозяйства [9, 10]. В частности, наша исследовательская группа заинтересована в разработке методов снижения послеоперационных осложнений в кардиохирургии, в основе развития которых в большинстве случаев лежит окислительный стресс, и способах сохранения жизнеспособности трансплантата сердца [11]. Выполненная работа посвящена исследованию эффектов SkQ1 на изолированном сердце, подвергнутом длительной аноксии и реперфузии *ex vivo*. В данном случае отсутствие системной регуляции со стороны организма позволило судить о «чистых» эффектах самого препарата.

Цель исследования — оценить антиоксидантный и кардиопротективный эффект митохондриально-направленного антиоксиданта — SkQ1 на модели ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы в условиях холодовой кардиopleгии.

Материал и методы

Препарат Пластомитин (концентрация SkQ1 1,7 мг/мл) был предоставлен в рамках договора о научном сотрудничестве с ООО «Митотех» (Россия). Рабочие растворы SkQ1 готовили разведением препарата Пластомитин перфузионным раствором в соответствующей пропорции.

Эксперименты провели на изолированных сердцах здоровых самцов крыс линии Wistar ($m=300\pm 50$ г),

$n=50$. Животных содержали в стандартных условиях вивария без ограничения в пище и воде. Эксперименты и процедуры с лабораторными животными соответствовали правилам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 150 от 16.11.2021).

Перфузия изолированных сердец по методу Langendorff. Подобную схему эксперимента мы уже использовали в исследованиях эффективности других препаратов [12]. Изначально крыс анестезировали внутривенным введением тиопентала натрия (25 мг/кг). Далее проводили торакотомию, сердца с необходимым участком аорты иссекали и сразу погружали в раствор Кребса–Хензеляйта ($t=4^{\circ}\text{C}$). Далее аорту канюлировали к системе перфузирования собственной сборки, включающей газовый и температурный контуры, с подачей стандартного раствора Кребса–Хензеляйта (ммоль/л): NaCl — 118,0, NaHCO_3 — 25,0, глюкоза — 11,0, KCl — 4,8, KH_2PO_4 — 1,2, MgSO_4 — 1,2; CaCl_2 — 1,2, обогащенного смесью газов — 95% O_2 и 5% CO_2 , pH=7,3 — 7,4. Во время всех этапов эксперимента на изолированных сердцах поддерживали стабильную температуру перфузионного раствора в допустимом диапазоне от 37°C до 38°C , а также постоянное давление столба жидкости в 80 см вод. ст.

Протокол перфузирования.

Пилотный этап эксперимента. Стабилизация сердца — 20 минут; нормотермическая гипоперфузия (20 мл/ч) раствором Кребса–Хензеляйта с SkQ1 — 20 минут; реперфузия — 15 минут. Для сердец первой опытной группы провели гипоперфузию перфузионным раствором с SkQ1 в концентрации 12 нг/мл (группа «SkQ1 12», $n=5$), для второй опытной группы — 120 нг/мл («SkQ1 120», $n=5$), третьей — 1200 нг/мл («SkQ1 1200», $n=5$). В контрольной группе ($n=5$) исключили добавление SkQ1 в период гипоперфузии.

Исследуемые параметры. На 20-й минуте перфузии (доишемический уровень, ДУ) и 15-й минуте реперфузии регистрировали скорость коронарного потока (СКП, мл/мин). В оттекаемом от сердец перфузате устанавливали активность ферментов: креатинфосфокиназы миокардиальной фракции (КФК-МБ, Ед/л) и лактадегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л) методом ферментативной кинетики на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Thermo Fisher, США).

Основной этап эксперимента. Стабилизация сокращения сердца — 20 минут; подключение второго потока перфузионного раствора с SkQ1 — 10 минут; гипоперфузия (20 мл/ч) охлажденным ($t=4^{\circ}\text{C}$) кардиоплегическим раствором (кустодиол, Dr. F.KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия) — 10 минут; глобальная кардиоплегическая ишемия — 240 минут; реперфузия — 30 минут. Сердца первой опытной группы перфузировали двойным потоком раствором Кребса–Хензеляйта с SkQ1 в концентрации 120 нг/мл («SkQ1 120», $n=10$). Сердца второй опытной группы перфузировали аналогично первой группе с отли-

чим в концентрации SkQ1, которая составила 12 нг/мл («SkQ1 12», $n=10$). В контрольной группе ($n=10$) исключили добавление SkQ1 во второй поток перфузионного раствора.

Исследуемые параметры. На доишемическом уровне, 1-й, 10-й, 20-й и 30-й минутах реперфузионного периода регистрировали СКП, частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолическое давление (мм рт. ст.) при помощи аппарата прикроватного мониторинга, BSM-2301K (Nihon Kohden, Япония).

Активность таких ферментов, как КФК-МБ, ЛДГ, аспаратаминотрансферазы (АСТ, Ед/л) определяли аналогично пилотному этапу исследования. Концентрации сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК, нг/мл) и сердечного тропонина I (пг/л) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Nycult biotech (США) и Cusabio (КНР), соответственно. Общую концентрацию нитритов и нитратов, митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД-2), маркера перекисного повреждения митохондриальной ДНК (8-OHdG), изучали методом ИФА при помощи наборов Biomedica (Австрия) и R&D (США). Малоновый диальдегид (МДА) в гомогенате миокарда определяли коммерческим набором OxiSelect™ TBARS Assay Kit MDA Quantitation (Cell Biolabs, США).

Полученные данные статистически обработали с помощью программы «GraphPad Prism 7.0». Разницу регистрируемых показателей определяли с использованием непараметрического U -критерия Манна–Уитни для несвязанных пар, и критерием Вилкоксона — для зависимых групп. Различия между группами принимали статистически значимыми при $p<0,05$. Также применили поправки Данна и Тьюки при множественных сравнениях. Данные в разделе «Результаты и обсуждение» представили в виде Ме [25%; 75%], а также — полученных значений в исследуемом диапазоне или конкретной точке.

Результаты и обсуждение

Молекула SkQ1 (10-(6'-пластохинонилдецил) трифенилфосфоний бромид) имеет уникальное строение, позволяющее ей направленно и конформационно верно встраиваться в мембрану митохондрий (рис. 1).

Пилотный этап эксперимента. Известно, что SkQ1 проявляет высокую антиоксидантную активность в наномолярных концентрациях [15]. Известно также, что другой митохондриально-направленный антиоксидант MitoQ оказывал выраженный антиоксидантный эффект в концентрации 50 нмоль/л на модели ишемии почки свиньи, что привело к повышению общего кровотока и диуреза [16]. Однако, учитывая, что в собственном исследовании предполагали крайне продолжительный этап аноксии, при котором неизбежны серьезные нарушения клеточного дыхания и проницаемости мембраны митохондрий [17], провели пилотный эксперимент для

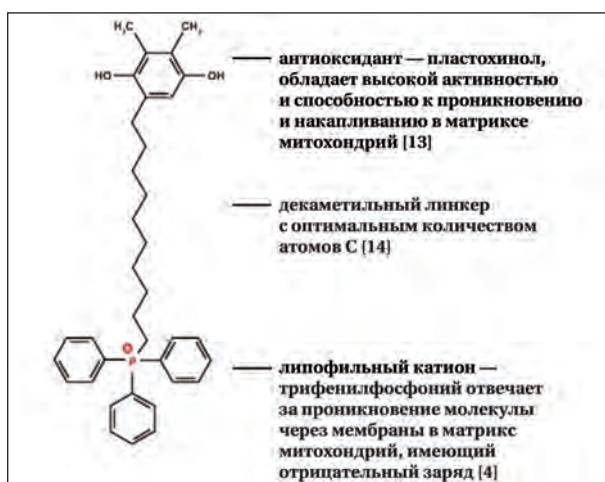


Рис. 1. Молекула SkQ1.

выбора адекватной концентрации SkQ1. Изолированные сердца крыс перфузировали тремя разными концентрациями антиоксиданта: 12 нг/мл, 120 нг/мл и 1200 нг/мл. На начальном этапе определили, какое количество SkQ1 проникает и депонируется в миокарде.

Как и предполагалось, количество ионов на 1 г ткани возрастало соответственно уве-

личению концентрации ионов в перфузионном растворе. Так максимальную концентрацию ионов установили в группе «SkQ1 1200» — 6234,0 [4569,0; 8867,0] нг/г, в «SkQ1 120» — 1059,0 [825,5; 1317,0] нг/г, в «SkQ1 12» — 268,1 [100,2; 293,0] нг/г (рис. 2, а).

Скорость коронарного протока восстановилась до исходного уровня во всех опытных группах после периода гипоперфузии и реперфузии. Следует отметить, что в «SkQ1 120» медиана СКП (15,1 [14,7; 16,0] мл/мин) была статистически значимо выше относительно значений группы контроля (10,0 [9,0; 14,0] мл/мин, $p=0,003$) и на 15,8 % выше исходных значений 13,0 [12,1; 15,1] мл/мин. Однако повышение концентрации SkQ1 в перфузионном растворе до 1200 нг привело к снижению СКП на 3% относительно исходного уровня (рис. 2, б). Уровень активности КФК-МБ статистически не отличался при межгрупповом сравнении, но увеличение концентрации SkQ1 до 1200 нг/мл способствовало повышению активности КФК-МБ на 38,5% относительно исходных значений (рис. 2, с). Уровень активности ЛДГ в «SkQ1 1200» достиг 5,0 [0,0; 8,0] Ед/л, что было значимо

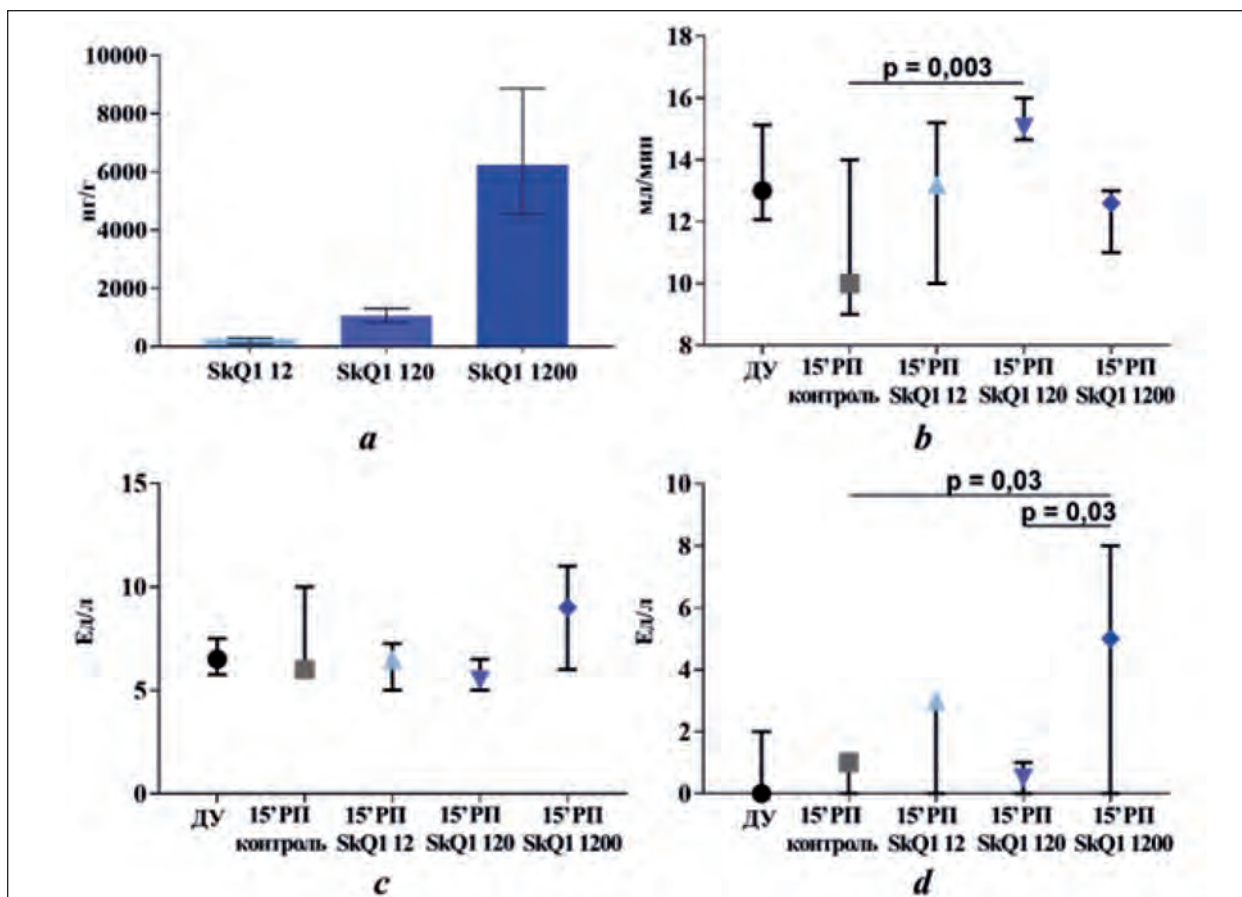


Рис. 2. Результаты пилотного исследования SkQ1 на модели изолированного сердца крысы.

а — концентрация SkQ1 в ткани миокарда; б — скорость коронарного протока; в — креатинфосфокиназа миокардиальная фракция; г — лактатдегидрогеназа.

Примечание. Для рис. 2, 4–6: ДУ — доишемический уровень; РП — реперфузия.

выше уровня активности в группе контроля (1,0 [0,0; 1,0] Ед/л) и «SkQ1 120» (0,5 [0,0; 1,0] Ед/л, $p=0,003$, рис. 2, *d*). Рост активности ЛДГ, как и КФК-МБ на 15-й минуте реперфузии в группе «SkQ1 1200», может указывать на повышение интенсивности анаэробного дыхания, образования АФК и повреждения сарколеммы кардиомиоцитов при наличии в перфузионном растворе SkQ1 в концентрации 1200 нг/мл, что можно рассматривать как токсические эффекты препарата в данной концентрации.

Проведение пилотного этапа исследования позволило выделить потенциально эффективные и безопасные концентрации SkQ1 на модели изолированного сердца крысы без окклюзии аорты. Нормотермическая гипоперфузия, предполагающая содержание SkQ1, равное 12 нг/мл или 120 нг/мл, не повлияла на изначальные параметры изолированных сердец, в отличие от концентрации 1200 нг/мл, которая спровоцировала повышение выхода внутриклеточных ферментов на фоне снижения СКП. Поэтому в основной этап исследования включили концентрации SkQ1 12 нг/мл и 120 нг/мл.

Основной этап эксперимента. Исследование нового митохондриально-направленного антиоксиданта на лабораторном этапе предполагало усложнение и приведение к клиническим условиям эксперимента на изолированном сердце, включившего 240-минутную кардиоплегическую тотальную ишемию (аноксию) с целевой температурой миокарда $+11^{\circ}\text{C}$. Спектр изучаемых параметров расширили и объединили в 3 части: окислительный стресс, маркеры повреждения миокарда и сердечные показатели.

Окислительный стресс. Антиоксидантная поддержка в концентрации 12 нг/мл привела к статистически значимому снижению стабильных NO-метаболитов по сравнению с контролем и группой «SkQ1 120»: общая концентрация нитратов и нитритов в исследуемом гомогенате ткани миокарда равнялась 36,2 [30,8; 39,8] мкмоль/мл ($p=0,02$), тогда как в группе «SkQ1 120» — 52,3 [46,6; 55,0] мкмоль/мл ($p=0,0006$, рис. 3, *a*). Известно, что NO является прооксидантом и вместе с пероксинитритом непосредственно повреждает ДНК [18, 19]. Однако в наших экспериментах не установили наличие продукта окислительного стресса митохондриальной ДНК — 8-ОН-дезоксигуанозина в гомогенате миокарда ни в одной группе исследования. Концентрация МДА, отражающая перекисное окисление липидов, была наименьшей в группе «SkQ1 12 нг» — 49,5 [41,1; 58,9] мкмоль/г, что статистически значимо ниже в сравнении с контролем ($p=0,02$, рис. 3, *b*) [20]. В норме в клетке постоянно образуются АФК в низких концентрациях. Для поддержания их безопасного уровня

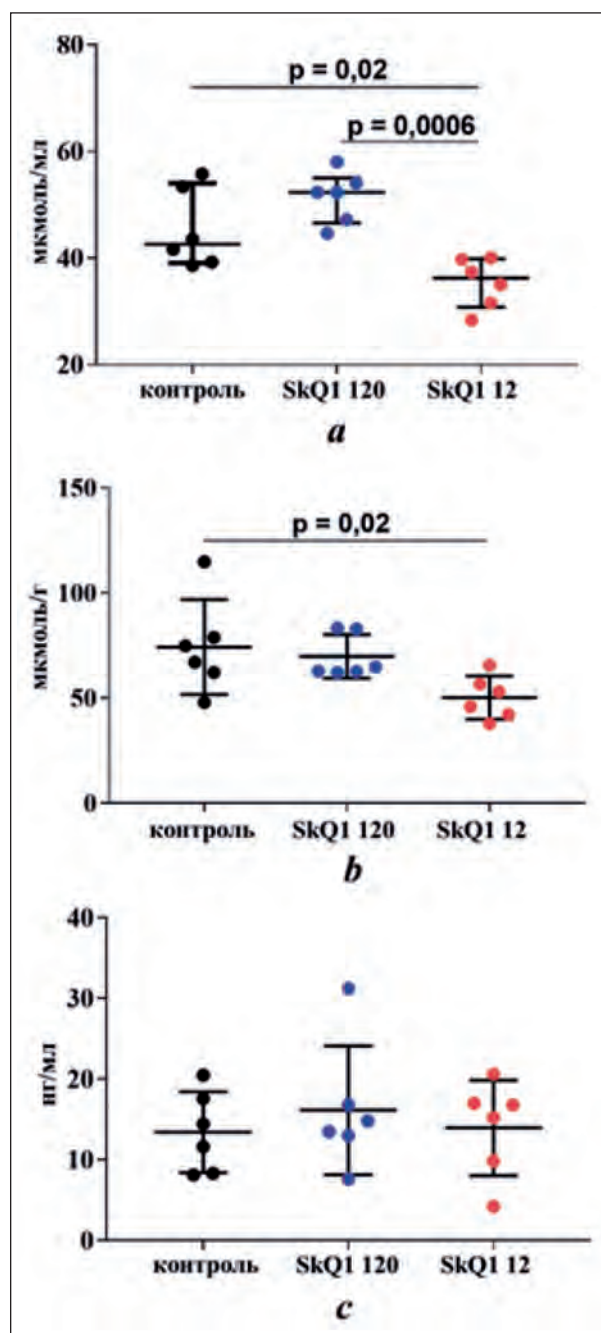


Рис. 3. Продукты окислительного стресса.

a — общая концентрация нитритов и нитратов; *b* — малоновый диальдегид; *c* — митохондриальная супероксиддисмутаза.

существует антиоксидантная система, включающая фермент СОД-2 [21, 22]. Однако по митохондриальной СОД значимых отличий между группами сравнения не отметили: в среднем, концентрация фермента составляла 14,4 нг/мл (рис. 3, *c*). Поэтому можно предположить, что снижение окислительного стресса в группе «SkQ1 12» связано именно с антиоксидантной активностью SkQ1.

Маркеры повреждения миокарда. При единовременном измерении динамики выхода КФК-МБ и ЛДГ до и после ишемии и реперфузии

миокарда примечательно то, что изменение активности обоих ферментов не превышало 1–2 Ед/л (рис. 4, а, б). Однако добавление SkQ1 к перфузионному раствору способствовало статистически значимому увеличению выхода АСТ в миокардиальный отток относительно исходных значений и группы контроля ($0,01 \leq p \leq 0,047$, рис. 4, с). Наибольший прирост выхода АСТ отмечен при концентрации ионов 120 нг/мл: к 30-й минуте активность фермента превосходила доишемическую в 12 раз. Данную динамику можно расценивать как признак кардиотоксичности SkQ1 в концентрации 120 нг/мл.

Уменьшение концентрации SkQ1 до 12 нг/мл привело к удержанию высвобождения АСТ на 1-й минуте (3,0 [1,0; 16,0] Ед/л). К концу реперфузии медиана активности данного фермента в 5,5 раз превысила исходную, но эти изменения не имели статистической значимости и не отличалась от значений данного показателя на 30-й минуте реперфузии в контрольной группе (рис. 4, с).

Наиболее активное высвобождение высокоспецифичного маркера повреждения миокарда — сБСЖК, согласно определению его концентрации в перфузате, наблюдали в группе «SkQ1 120»: в среднем — 14,6 нг/мл весь период реперфузии. В группе «SkQ1 12» отметили активное снижение концентрации сБСЖК в перфузате, которая достигла 0,8 [0,6; 6,0] нг/мл к 30-й минуте реперфузии что было статистически значимо ниже концентрации маркера на 10-й минуте реперфузии ($p=0,03$, рис. 5, а).

Добавление к перфузионному раствору антиоксиданта опосредованно защищало миофибриллы миокарда в течение всего периода реперфузии: при его концентрациях 12 нг/мл и 120 нг/мл активность повреждения сократительных структур сердца снизилась относительно группы контроля, в которой концентрация сердечного тропонина I достигла 47,4 [29,3; 54,15] нг/мл к 30-й минуте после восстановления оксигенированного потока перфузионного раствора к ишемизированному миокарду (рис. 5, б).

Сердечные показатели. Введение в состав перфузионного раствора SkQ1 в концентрации 12 нг/мл до периода холодовой кардиopleгии способствовало положительным эффектам при реперфузии. ЧСС стабилизировалась и достигла исходного уровня (211 [200; 225] уд/мин) только в условиях антиоксидантной поддержки, тогда как в группе контроля наблюдали статистически значимое «угасание» ЧСС к концу эксперимента до значений, составивших только 52% от исходных (рис. 6, а). В группе «SkQ1 12» отметили восстановление стабильного систолического давления — 98 [90; 102] мм рт. ст. уже с 10-й мин реперфузии (рис. 6, б).

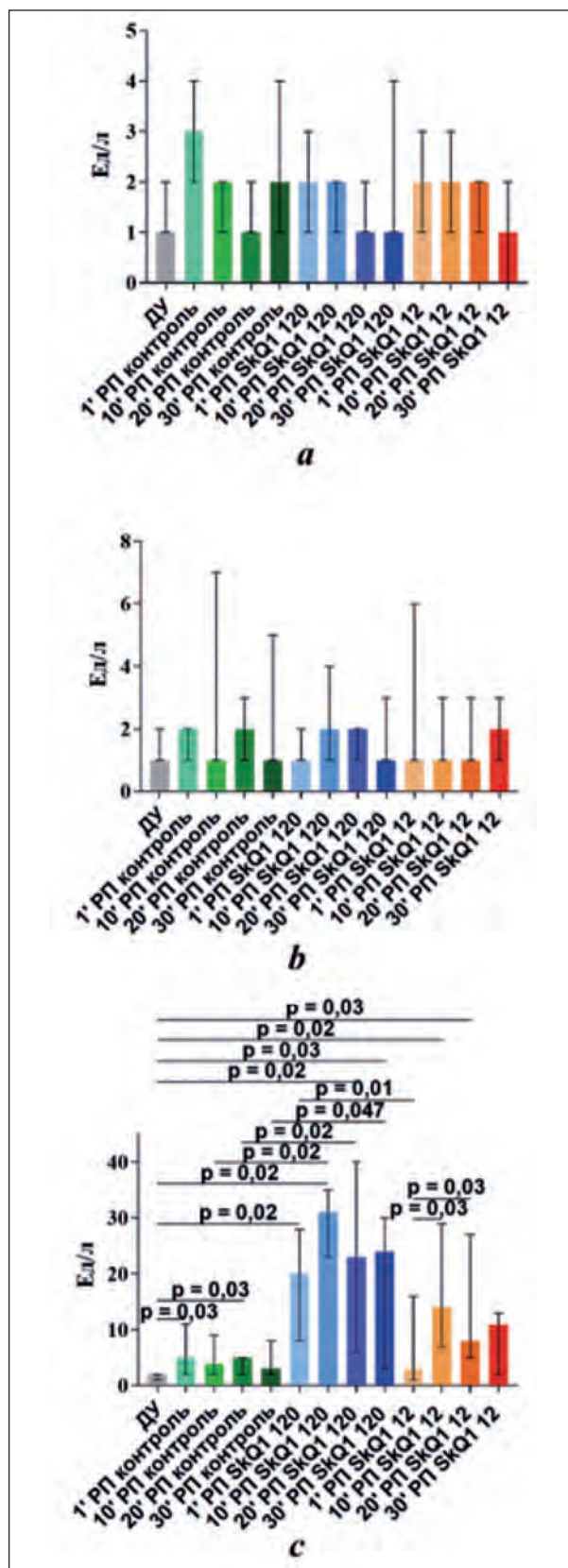


Рис. 4. Динамика содержания внутриклеточных ферментов в перфузате, оттекающем от изолированного сердца крысы.

а — креатинфосфокиназа миокардиальная фракция; б — лактатдегидрогеназа; с — аспартатаминотрансфераза.

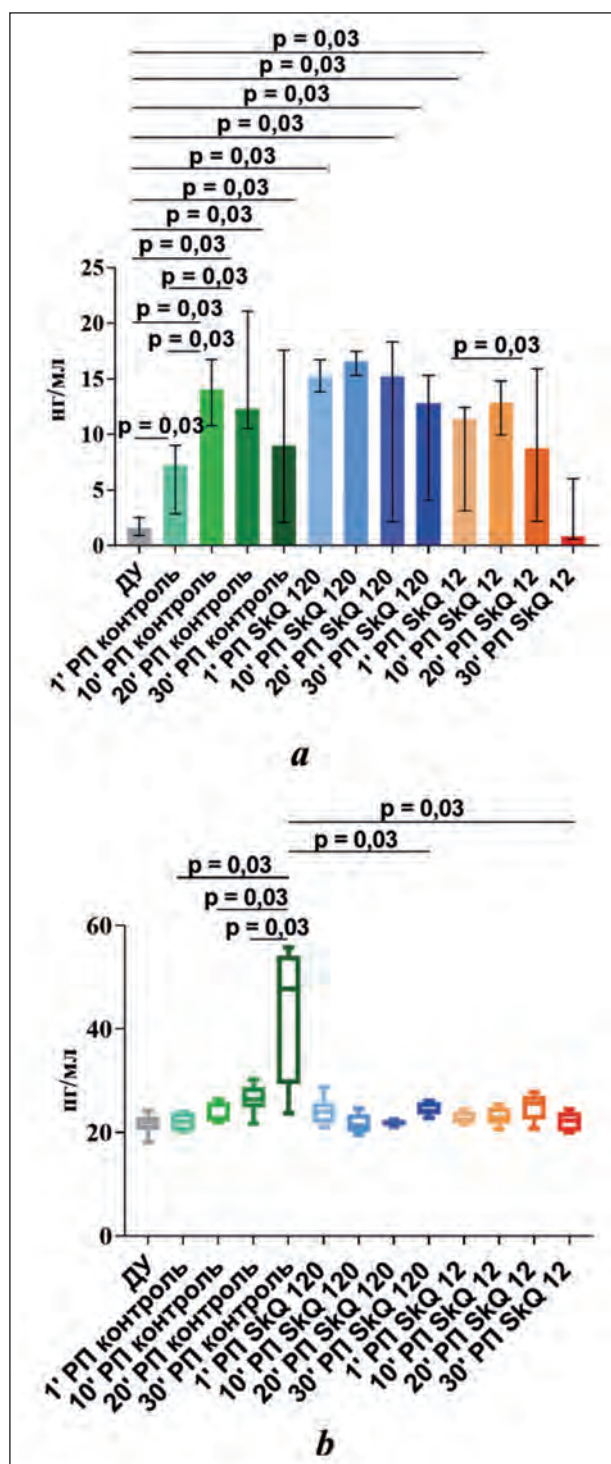


Рис. 5. Высокоспецифичные маркеры повреждения миокарда.

a — сердечный белок, связывающий жирные кислоты; *b* — сердечный тропонин I.

СКП восстановилась к 10-й минуте реперфузии только в группе «SkQ1 12» и оставалась равной 11,0 [8,4; 12,0] мл/мин к концу эксперимента. В группе «SkQ1 120» наблюдали снижение СКП на 14,4 % относительно исходного уровня — 10,4 [10,0; 11,8] мл/мин (рис. 6, *c*). Использование более низкой концентрации ан-

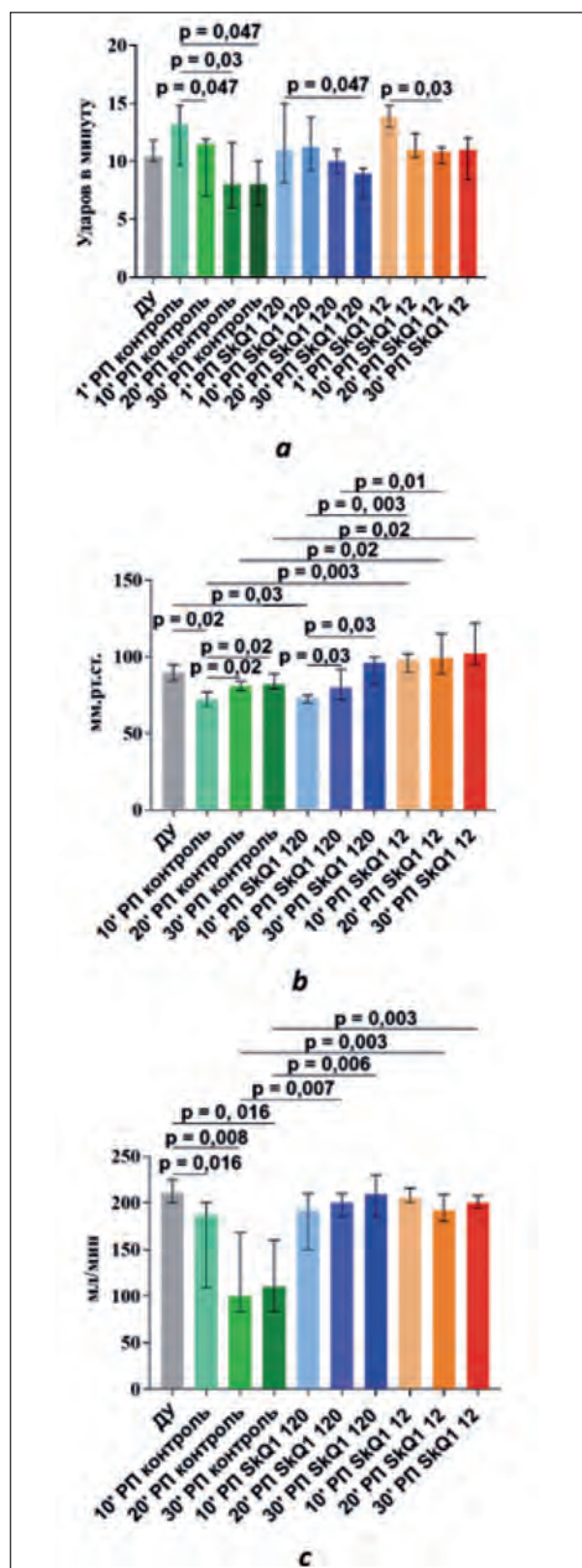


Рис. 6. Физиологические показатели деятельности изолированного сердца крысы.

a — частота сердечных сокращений; *b* — систолическое давление; *c* — скорость коронарного протока.

тиоксиданта оказалось эффективнее в отношении восстановления сердечных показателей. В исследованиях под руководством профессора

В. И. Капелько также отмечены положительные эффекты SkQ1 в отношении поддержки сократительной функции миокарда в экспериментах *in vivo* [23]. Нарушения ритма на 1–2-й минуте в каждой группе исследования отметили в 100% наблюдений. В группе «SkQ1 120» отметили 40 % частоту появления краткосрочных периодов аритмий в период с 15-й по 30-ю минуту реперфузии, тогда как в «SkQ1 12» — только в 1 случае. Контрольная группа характеризовалась максимальным количеством аритмий — 50%, в 1 случае нарушения ритма сердца сохранялись с 16-й по 30-ю минуту реперфузии. Полученные нами результаты согласуются с данными В. И. Капелько и В. Л. Лакомкина, которым удалось значительно снизить выраженность аритмий изолированного сердца при минимальных дозировках SkQ1 [24]. Bakeeva L. E. с коллегами в исследовании на крысах установили также, что при приеме с пищей чрезвычайно низкой дозировки SkQ1 (0,02 нмоль/кг в сутки в течение 3 недель) устранялась сердечная аритмия, а повышение дозировки до

125–250 нмоль/кг в сутки в течение 3 недель уменьшало площадь инфаркта миокарда [25].

Заключение

Модель холодовой кардиологической ишемии/аноксии изолированного миокарда позволяет имитировать состояние сердца при операциях в условиях искусственного кровообращения. Кардиоплегический раствор в сочетании с низкой температурой сердца около +11°C снижает скорость метаболизма сердца в период аноксии, но не сводит к безопасному минимуму накопление продуктов окислительного стресса. Антиоксидантная поддержка SkQ1 в концентрации 12 нг/мл, оказанная до периода аноксии, максимально эффективно нейтрализовала АФК, предупреждала увеличение уровня молекулярных маркеров повреждения миокарда и восстанавливала его сократимость в реперфузионном периоде. Минимальные дозы митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 оказывают кардиопротективное действие.

Литература

1. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* 2008; 153 (1): 21–33. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707526. PMID: 17952108.
2. Bartels K., Karhausen J., Clamby E.T., Grenz A., Eltzschig H.K. Perioperative organ injury. *Anesthesiology.* 2013; 119 (6): 1474–1489. DOI: 10.1097/ALN.000000000000022. PMID: 24126264.
3. Betteridge D.J. What is oxidative stress? *Metabolism.* 2000; 49 (2 Suppl 1): 3–8. DOI: 10.1016/S0026-0495 (00)80077-3. PMID: 10693912.
4. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N., Chernyak B.V., Cherepanov D.A., Chistyakov V.A., Egorov M.V., Kolosova N.G., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Plotnikov E.Y., Roginsky V.A., Savchenko A.Y., Severina I.I., Severin F.F., Shkurat T.P., Tashlitsky V.N., Shidlovsky K.M., Vyssokikh M.Y., Zamyatin A.A. Jr., Zorov D.B., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets.* 2011; 12 (6): 800–826. DOI: 10.2174/138945011795528859. PMID: 21269268.
5. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S., Lyamzaev K.G., Mansikh V.N., Moshkin M.P., Novikov E.A., Popovich I.G., Rogovin K.A., Shabalina I.G., Shekarova O.N., Skulachev M.V., Titova T.V., Vygodin V.A., Vyssokikh M.Yu., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany NY).* 2011; 3 (11): 1110–1119. DOI: 10.18632/aging.100404. PMID: 22166671.
6. Яни Е.В., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Савченко А.Ю., Выгодин В.А., Гудкова Е.Ю., Замыатин А.А., Скулачев М.В. Первый опыт использования препарата Визомитин® в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина.* 2012; 4 (59): 134–137. УДК: 615: 617.764.1-008.811.4 [Yani E.V., Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Savchenko A.Yu., Vygodin V.A., Gudkova E.Yu., Zamyatin A.A., Skulachev M.V. The first experience of using the drug Visomitin® in the therapy of «dry eyes». *Practical medicine/Prakticheskaya medicina.* 2012; 4 (59): 134–137. (in Russ.). UDC: 615: 617.764.1-008.811.4].
7. Егоров Е.А. Особенности терапии синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2018; 3: 146–149. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-146-149. [Egorov E.A. Features of dry eye syndrome treatment. *RMJ. Clinical ophthalmology/ RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2018; 3: 146–149. (in Russ.). DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-146-149].
8. Gu Y., Han J., Jiang C., Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev.* 2020; 59: 101036. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101036. PMID: 32105850.
9. Усков А.И., Ускова Л.Б., Кравченко Д.В., Галушка П.А., Закабунина Е.Н. Регуляция процессов физиологического старения при длительном репродуктивном картофеле. *Земледелие.* 2018; 5: 40–44. DOI: 10.24411/0044-3913-2018-10511. [Uskov A.I., Uskova L.B., Kravchenko D.V., Galushka P.A., Zakabunina E.N. Regulation of physiological aging processes during long-term potato reproduction. *Agriculture/Zemledeliye.* 2018; 5: 40–44. (in Russ.). DOI: 10.24411/0044-3913-2018-10511].
10. Ловат М.Л., Аврущенко М.И., Аверина О.А., Павшинцев В.В., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Егоров М.В. Действие антиоксиданта SkQ1 на структурнофункциональное состояние мозга в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (2): 6–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-6-19 [Lovat M.L., Avrushchenko M.Sh., Averina O.A., Pavshintsev V.V., Ostrova I.V., Zarzhetsky Y.V., Moroz V.V., Egorov M.V. Effect of SkQ1 antioxidant on structural and functional conditions of the brain in postresuscitation period. *General Reanimatology/ Obshchaya reanimatologiya.* 2016; 12 (2): 6–19. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-6-19].
11. Sponga S., Bonetti A., Ferrara V., Beltrami A.P., Isola M., Vendramin I., Finato N., Ortolani F., Livi U. Preservation by cold storage vs ex vivo normothermic perfusion of marginal donor hearts: clinical, histopathologic, and ultrastructural features. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (12): 1408–1416. DOI: 10.1016/j.jhealeun.2020.08.021. PMID: 33041182.
12. Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А., Цепкина А.В., Кузьмина А.А., Третьяк В.М., Денисова С.В., Груздева О.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Применение левосимендана и фосфокреатина в целях коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда: экспериментальное исследование *ex vivo*. *Анестезиология и реаниматология.* 2019. 2: 67–74. DOI: 10.17116/anaesthesiology201902167. [Senokosova E.A., Krutitsky S.S., Velikanova E.A., Tsepokina A.V., Kuzmina A.A., Tretyak V.M., Denisova S.V., Gruzdeva O.V., Antonova L.V., Grigoriev E.V. Levosimendan and phosphocreatin administration for the correction of myocardial ischemic — reperfusion injury: experimental research *ex vivo*. *Anesthesiology and intensive care/Anesteziology i reanimatologiya.* 2019. 2: 67–74. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology201902167].
13. Antonenko Y.N., Roginsky V.A., Pashkovskaya A.A., Rokitskaya T.I., Kotova E.A., Zasp A.A., Chernyak B.V., Skulachev V.P. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidant SkQ in aqueous and lipid membrane environments. *J Membr Biol.* 2008; 222 (3): 141–149. DOI: 10.1007/s00232-008-9108-6. PMID: 18493812.
14. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S., Lyamzaev K.G., Mansikh V.N., Moshkin M.P., Novikov E.A., Popovich I.G., Rogovin K.A., Shabalina I.G., Shekarova O.N., Skulachev M.V., Titova T.V., Vygodin V.A., Vyssokikh M.Yu., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany NY).* 2011; 3 (11): 1110–1119. DOI: 10.18632/aging.100404. PMID: 22166671.
15. Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Chertkov V.A., Domnina L.V., Ivanova O.Yu., Izyumov D.S., Khailova L.S., Klishin S.S., Korshunova G.A., Lyamzaev K.G., Muntyan M.S., Nepryakhina O.K., Pashkovskaya A.A., Pletushkina O.Yu., Pustovidko A.V., Roginsky V.A., Rokitskaya T.I., Ruuge E.K., Saprunova V.B., Severina I.I., Simonyan R.A., Skulachev I.V., Skulachev M.V., Sumbatyan N.V., Sviryayeva I.V., Tashlitsky V.N., Vassiliev J.M., Vyssokikh M.Yu., Yaguzhinsky L.S., Zamyatin A.A. Jr., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and in vitro studies. *Biochemistry (Mosc.).* 2008; 73 (12): 1273–1287. DOI: 10.1134/S0006297908120018. PMID: 19120014.

16. Hamed M., Logan A., Gruszczak A.V., Beach T.E., James A.M., Dare A.J., Barlow A., Martin J., Georgakopoulos N., Gane A.M., Crick K., Fouto D., Fear C., Thiru S., Dolezalova N., Ferdinand J.R., Clatworthy M.R., Hosgood S.A., Nicholson M.L., Murphy M.P., Saeb-Parsy K. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates ischaemia-reperfusion injury in kidney transplantation models. *Br J Surg.* 2021; 108 (9): 1072–1081. DOI: 10.1093/bjs/znab108. PMID: 33963377.
17. Сергеева Е.А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А., Цепоккина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Антонова Л.В., Григорьев Е.В. Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и реперфузионного повреждения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (3): 10–15. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-10-15. [Sergeeva E.A., Krutitskiy S.S., Velikanova E.A., Tsepokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V., Antonova L.V., Grigoriev E.V. Diagnostic significance of optical myocardial biopsy to assess the severity of ischemic and reperfusion injury. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases/ Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabolevaniy.* 2016; (3): 10–15. (In Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-10-15].
18. Tomomi G., Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26 (7): 1439–1446. DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15. PMID: 16645155.
19. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция: в монографии: Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Андронova И.А., Абрамов А.В., Островая Т.В., Бухтиярова Н.В., Кучеренко Л.И. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; 2009: 262. ISBN 978-611-7001-00-0. [Belenichev I.F. Rational neuroprotection: in the monograph: Belenichev I.F., Cherniy V.I., Kolesnik Yu.M., Pavlov S.V., Andronova I.A., Abramov A.V., Ostrovaya T.V., Bukhtiyarova N.V., Kucherenko L.I. Donetsk: Publisher Zaslavsky A.Yu.; 2009: 262. ISBN 978-611-7001-00-0].
20. Weismann D., Binder C.J. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1818 (10): 2465–2475. DOI: 10.1016/j.bbame.2012.01.018. PMID: 22305963.
21. Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005; 120 (4): 483–495. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.001. PMID: 15734681.
22. Mizobuti D.S., Fogaça A.R., Moraes F.D.S.R., Moraes L.H.R., Mancio R.D., Hermes T.A., Macedo A.B., Valduga A.H., de Lourenco C.C., Pereira E.C.L., Minatel E. Coenzyme Q10 supplementation acts as antioxidant on dystrophic muscle cells. *Cell Stress Chaperones.* 2019; 24 (6): 1175–1185. DOI: 10.1007/s12192-019-01039-2. PMID: 31620981.
23. Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В., Лукошкова Е.В., Капелько В.И. Улучшение функции сердца под влиянием митохондриального антиоксиданта пластомицина при доксорубициновой кардиомиопатии. *Кардиология.* 2019; 59 (6): 35–41. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2649. [Abramov A.A., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Lukoshkova E.V., Kapelko V.I. Mitochondrial antioxidant plastoquinone improves cardiac function in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Kardiologiya.* 2019; 59 (6): 35–41. (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2649. PMID: 31242839].
24. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Профилактический эффект нового антиоксиданта SkQ1 на аритмии при окислительном стрессе. *CardioСоматика.* 2011; 2 (2): 105–110. eLIBRARY ID: 16542330. [Lakomkin V.L., Kapelko V.I. Prophylactic effect of new antioxidant SkQ1 on arrhythmias at oxidative stress. *Cardiosomatics/ CardioSomatika.* 2011; 2 (2): 105–110. (in Russ.). eLIBRARY ID: 16542330].
25. Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V., Isaev N.K., Kapelko V.I., Kazachenko A.V., Kirpatovsky V.I., Kozlovsky S.V., Lakomkin V.L., Levina S.B., Pisarenko O.I., Plotnikov E.Y., Saprunova V.B., Serebryakova L.I., Skulachev M.V., Stelmashook E.V., Studneva I.M., Tskitishvili O.V., Vasilyeva A.K., Victorov I.V., Zorov D.B., Skulachev V.P. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry (Mosc).* 2008; 73 (12): 1288–299. DOI: 10.1134/s000629790812002x. PMID: 19120015.

Поступила 08.04.2022

Персонализированная медицина критических состояний (обзор)

А. М. Голубев*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Голубев. Персонализированная медицина критических состояний. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-45-54> [На русск. и англ.]

Резюме

Персонализированная медицина (ПМ) является главным вектором развития здравоохранения в XXI веке и включает направления, касающиеся факторов риска развития заболевания (предикативность), мероприятия по предотвращению заболевания (профилактика), индивидуализацию диагностики и лечения (персонализация), информирование пациента по вопросам профилактики и лечения заболевания (партиципативность). В последние годы ведется активная исследовательская работа, направленная на внедрение принципов ПМ в процесс оказания помощи пациентам, находящимся в критических состояниях. Это касается выделения групп пациентов на основе исследования генома, разработки диагностических тестов с использованием молекулярных маркеров, создания нового класса лекарств с учетом индивидуальных характеристик пациентов.

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные о внедрении принципов ПМ в практику работы медицинских учреждений, обеспечивающих лечение пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Провели анализ более 300 источников литературы международных баз данных Pubmed, Scopus и РИНЦ. Из общего массива отобрали 85 источников, которые в наибольшей степени соответствуют цели обзора.

В обзоре представили сведения об организации и результатах внедрения принципов и передовых технологий ПМ, таких как банк образцов неотложной медицины — EMSB, в работу клиник, оказывающих неотложную помощь при критических состояниях. Рассмотрели формирование представлений о ПМ, в том числе признаки новой концепции, ориентированной на лечение пациентов в критическом состоянии. Изложили сведения о специфике развития конкретных критических состояний (острых нарушений мозгового кровообращения, острого респираторного дистресс-синдрома, черепно-мозговой травмы, шока, инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости), а также об эффективности применения лекарственных препаратов, в зависимости от индивидуальных генетических особенностей пациентов.

Ограничений исследований по вопросам темы не выявили.

Заключение. Анализ данных литературы свидетельствует о позитивных результатах внедрения принципов ПМ в профилактику, диагностику и лечение больных в критических состояниях. Создание биобанков, разработка учебных программ и нормативной документации, активизация научных исследований, внедрение новых методов диагностики и лечения способствуют реализации принципов ПМ в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: персонализированная медицина; критические состояния

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Personalized Critical Care Medicine (Review)

Arkady M. Golubev*

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

Summary

Personalized medicine (PM) is a major trend in health care development in the 21st century. This area includes studying risk factors for disease development (prediction), interventions for preventing diseases (prophylaxis), individualization of diagnosis and treatment (personalization), informing the patient on disease prevention and treatment (participation). In the recent years, an intense research to introduce the personalized medicine principles into the management of critically ill patients, has been under way. This includes identification of patient groups based on genomic research, development of diagnostic tests using molecular markers, creation of novel classes of drugs based on individual patient characteristics.

Адрес для корреспонденции:

Аркадий Михайлович Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Arkady M. Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

The aim of the review is to summarize the available data on the implementation of the principles of PM in the routine practice of critical care institutions.

We analyzed more than 300 sources of literature from the Pubmed and Scopus databases, as well as the RSCI database. Eighty five most relevant sources were selected for the review. The paper reports data on the organization and results of implementation of PM principles and advanced technologies, such as Emergency Medicine Sample Bank (EMSB), in the daily activity of clinics providing emergency critical care. The formation of the novel PM concept focused on the treatment of critically ill patients has been discussed. The review contains detailed data on the patterns of development of specific critical illnesses such as acute cerebrovascular events, acute respiratory distress syndrome, traumatic brain injury, shock, myocardial infarction, cardiac rhythm and conduction disturbances. Medication efficacy in view of individual genetic patient characteristics has also been highlighted. No research limitations on the subject were identified.

Conclusion. The analysis of literature has demonstrated positive results of implementing PM principles in prevention, diagnosis and treatment of critically ill patients. Creation of Biobanks, development of training programs and regulatory documentation, advancing the scientific research, introduction of new methods of diagnosis and treatment will contribute to the implementation of PM principles in practical healthcare.

Keywords: *personalized medicine; critical illness*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Индивидуальный подход к процессу лечения заболеваний известен в течение многих столетий. Значительный вклад в развитие этого направления внесли основоположники отечественной медицины М. Я. Мудров, С. П. Боткин, И. М. Сеченов и другие.

В конце двадцатого века Лео Голланд (США) сформулировал направление, получившее название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение» и символизирующее начало развития персонализированной медицины (ПМ). В 1999 г. был предложен термин «персонализированная медицина» [1], отражающий парадигму здравоохранения 21 века [2]. Основными принципами ПМ (медицина 4П) являются: предикативность (возможность «предсказать» болезнь), профилактика (мероприятия по предотвращению заболевания), персонализация (индивидуальное лечение), партисипативность (активная роль пациента в процессах профилактики и лечения заболевания) [3].

Повышение внимания, уделяемого ПМ, вызвано переходом от парадигмы «один размер для всех» к парадигме, включающей индивидуализированную, таргетную терапию. К индивидуальным особенностям пациента относят генетические и фенотипические признаки (совокупность физиологических, биохимических, молекулярных, морфологических характеристик). Уникальные личные характеристики определяются такими инструментами ПМ, как персономика, учитывающая личность человека, его предпочтения, ценности, цели, убеждения в отношении здоровья, а также — имеющуюся сеть социальной поддержки, финансовые ресурсы и индивидуальные жизненные обстоятельства, которые влияют на то, как организм человека будет реагировать на лечение [4].

Необходимость внедрения принципов ПМ обусловлена недостаточной эффективностью

существующих методов лечения. По данным Food and Drug Administration, у 75% пациентов применяемые медикаменты не эффективны, что требует пересмотра принципов медикаментозного лечения [5] и разработки новых лекарств, устройств, визуализационных технологий [6].

Анализ, проведенный в 153 организациях США, свидетельствует о значительной неоднородности степени внедрения ПМ [7]. Относительно немного организаций, предоставляющих медицинские услуги в Соединенных Штатах, предлагают ПМ как часть клинического рабочего процесса [8].

Для развития ПМ необходимы разработка эффективных технологий, способствующих достижению цели ПМ в реализации индивидуализированного ухода за пациентами, разработке нормативной документации, активном участии образовательных учреждений [9], снижении затрат на здравоохранение за счет выбора эффективной терапии отдельного пациента [10].

В развитии ПМ государственные системы здравоохранения играют ключевую роль, поскольку для пациентов с их помощью гарантированы новые возможности при внедрении индивидуализированных подходов к лечению [11]. В Российской Федерации развитие ПМ регламентируется Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. N 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», Приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 (концепция персонализированной медицины), от 01.02.2019 № 42 (целевая программа «Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины»).

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные о внедрении принципов ПМ в практику работы медицинских учреждений, обеспечивающих лечение пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Роль генетических исследований в развитии ПМ

Влияние ПМ на медицинскую практику в значительной степени обусловлено геномными исследованиями. В связи с этим расширение генетических программ в медицинском образовании — первый ключевой шаг к обеспечению широкого внедрения ПМ [12].

По результатам опроса лиц в возрасте 18 лет и старше, многие респонденты назвали образовательные ресурсы критически важными для успешного внедрения ПМ [13]. Опрос 559 студентов факультетов медицины, фармации, генетики, биоинженерии свидетельствует о положительном отношении студентов к генетическому тестированию и ПМ. Подчеркивается важность фармакогеномного образования для более эффективного внедрения ПМ в клиническую практику [14]. Результаты опроса среди населения и врачей показали, что имеются серьезные опасения по поводу защиты генетической конфиденциальности и отсутствия поддержки единой генетической базы данных [15]. Беспрецедентные возможности предоставления популяционные биобанки, хранящие большие массивы генетической информации и стимулирующие развитие ПМ [16] с использованием преимуществ цифровой медицины [17]. Интеграция электронных медицинских карт и геномных исследований является важным направлением развития ПМ. Развитие сети электронных медицинских записей и данных геномики в виде консорциума, созданного в 2007 г., финансируется Национальным институтом здоровья (NIH) [18].

На основании анализа данных литературы, касающихся проблем, связанных с ПМ, определен спектр использования методов диагностики и индивидуальной биологической информации, включающей генетические данные и биомаркеры, оценку эффективности новых лекарств [19]. Благодаря генетическим знаниям стали понятней специфика клинического фенотипа и индивидуальная реакция на лекарства [20].

Проведено несколько национальных и международных проектов по геному в рамках ПМ на основе аналитики больших данных (полное и целевое секвенирование, использование искусственного интеллекта), направленных на решение сложных задач и разработку новых программ развития ПМ [21].

Прогноз развития ПМ к 2025 г. включает широкое секвенирование генома, которое станет доступным по цене и будет часто использоваться в молекулярной диагностике [22]. В рамках программы Partners Health Care Personalized Medicine (внедрение генетики и геномики в исследования и клиническую прак-

тику) разработан процесс секвенирования полного генома (WGS), который используется для исследования как здоровых людей, так и пациентов с различными заболеваниями [23].

Важную роль в развитии заболеваний играют не только геномные, но и эпигеномные изменения, включающие метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование ДНК и гистоновых белков (нуклеосом), а также ремоделирование хроматина. В связи с этим для реализации принципов ПМ необходимо как генетическое, так и эпигенетическое диагностическое тестирование [24].

В некоторых центрах скорой медицинской помощи для выяснения механизмов развития заболеваний на молекулярном уровне используются различные молекулярные анализы на основе геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики. Однако результаты подобных подходов при неотложной помощи крайне недостаточно обсуждаются в научной литературе [25].

Внедрение принципов ПМ в медицину критических состояний

Несмотря на определенные трудности по внедрению принципов ПМ в медицину критических состояний, имеется ряд примеров успешной реализации мероприятий в этом направлении.

Несомненным прогрессом является создание «банка образцов неотложной медицины» (EMSB). EMSB — это биохранилище клинических данных и биологических образцов, собранных у взрослых пациентов, которые находились на лечении в отделении неотложной помощи больницы Колорадо (США). Это первый биобанк для оказания неотложной помощи, который стремится охватить всех пациентов, обращающихся в отделение неотложной помощи. Он был интегрирован в клинический рабочий процесс и служит мощным инструментом для исследователей, выявляющих новые биомаркеры острых состояний, определяющих механизмы реакции на лекарства и выясняющих механизмы развития критических заболеваний. Сопоставление образцов с данными из электронной медицинской карты способствует более точному определению фенотипов пациентов. Объединение этих данных с индивидуальной геномикой пациента позволяет определить генетические основы клинических проявлений и вариабельности ответа на лечение. Авторы считают, что биобанки будут важным ресурсом в неотложной медицине [26].

Выделение пациентов с генотипическими и фенотипическими особенностями, влияющее на успех диагностических и лечебных мероприятий, является важным принципом ПМ. В

частности, предложены методики стратификации, основанные на сопоставлении признаков и являющиеся инструментом для персонализации пациентов, имеющих риск развития острых нарушений кровообращения [27] и онкологических заболеваний [28].

Предложена новая концепция ПМ, ориентированная на лечение пациентов в критическом состоянии, базирующаяся на четырех принципах: учете физиологических резервов, мониторинге ключевых физиологических параметров в процессе заболевания и лечения, оценке успеха реанимационных мероприятий, интеграции физиологических и клинических данных в адаптивную модель пациента [29].

Для реализации преимуществ ПМ необходимо решить ряд организационных моментов: определить регламент клинических испытаний, выработать критерии совместных разработок и диагностических стандартов, устранить несовместимость информационных систем [30] с привлечением ресурсных преимуществ искусственного интеллекта [31].

Возрастает число публикаций, освещающих развитие, лечение и исходы критических состояний с позиций ПМ. Одним из направлений является исследование острых нарушений мозгового кровообращения. Цереброваскулярные заболевания, в частности инсульт, представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Отмечается, что генетические исследования еще широко не используются в повседневной практике для профилактики инсульта. В настоящее время персонализированные аспекты профилактики инсульта применяются в рамках модели организованной помощи и обучения пациентов [32]. Более точно определять фенотип пациентов, отслеживать прогрессирование заболевания и реакцию на используемые методы лечения позволяет эффективное использование биомаркеров.

Предложена схема использования биомаркеров для диагностики аневризматического субарахноидального кровоизлияния [33]. Важным диагностическим биомаркером в процессе развития инсульта является церебральная гемодинамика. Авторами разработан основанный на моделировании метод, который позволяет рассчитывать церебральную гемодинамику на основе конфигурации сосудов пациента и имеет высокую специфичность и чувствительность при обнаружении изменений перфузии сосудов головного мозга [34].

Использование ПМ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин имеет решающее значение для организации медицинской помощи по признаку пола [35]. На ос-

новании исследования процессов ангиогенеза и нейропластичности предложены современные биомаркеры восстановления после инсульта, которые рекомендуется использовать в клинической практике [36].

Одним из опасных критических состояний является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), характеризующийся 40% летальностью пациентов отделений интенсивной терапии и выявляемый на основании острой гипоксемии, двусторонней легочной инфильтрации и некардиогенного отека легких. ОРДС неоднороден с точки зрения клинических факторов риска, механизмов развития повреждения легких, что в большинстве случаев потенциально объясняет неэффективность фармакологических методов при лечении ОРДС. Выявление фенотипов ОРДС и интеграция этой информации при отборе пациентов для клинических испытаний повышают шансы на эффективность новых методов лечения. Проколлагеновый пептид альвеолярного типа III (РСР-III) является убедительным кандидатным биомаркером среди белков бронхоальвеолярной жидкости, концентрация которого связана с механизмами развития и исходами ОРДС. В обсервационном исследовании 32 пациентов РСР-III оказался высокочувствительным (0,90) и специфичным (0,92) для диагностики фибропролиферации при ОРДС [37]. Его потенциал реализуется при разработке новых терапевтических средств с учетом механизмов развития ОРДС и выделении субпопуляций внутри ОРДС, в отношении которых будут определены наиболее эффективные лекарственные препараты [38].

Выявление генетических биомаркеров дает надежду на создание эффективных методов стратификации, прогнозирования и разработки новых методов лечения ОРДС [39]. Сочетание ОРДС и сепсиса характеризуется значительной летальностью. С учетом подтипов как сепсиса, так и ОРДС, появляются перспективы персонализированного подхода для эффективного лечения пациентов в этих критических состояниях [40].

На основании изучения биомаркеров крови, включающих интерлейкины (IL-6 и IL-8), интерферон гамма (IFN- γ), поверхностно-активные белки (SPD и SPB), антиген фактора фон Виллебранда, ангиопоэтин 1/2 и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI -1), были идентифицированы два субфенотипа ОРДС: гиповоспалительный и гипервоспалительный. Больные с идентифицированным гипервоспалительным либо гиповоспалительным фенотипом имеют существенно различающиеся клинические исходы и дифферен-

цированный ответ на ИВЛ, инфузионную терапию и симвастатин [41]. Гипервоспалительный субфенотип ассоциирован с шоковым состоянием, метаболическим ацидозом и худшим клиническим исходом [42–44].

Гемодинамические нарушения нередко являются причиной неблагоприятного исхода критических состояний. Поэтому прогнозирование развития острой гипотензии у пациентов необходимо для разработки методов интенсивной терапии [45].

Частая причина развития критических состояний — черепно-мозговая травма (ЧМТ), являющаяся одной из основных причин смерти молодых людей. При ЧМТ пациенты с одинаковыми повреждениями, возрастом и состоянием здоровья часто демонстрируют различия при восстановлении после травмы.

В настоящее время делается акцент на разработке персонализированного подхода при лечении ЧМТ. Исследования на модельных системах, использование генов-кандидатов при исследованиях у людей позволили выявить факторы, влияющие на исходы ЧМТ. Функциональные исходы после ЧМТ широко варьируют у пациентов с «внешне схожими» травмами. Выявлено, что наличие/отсутствие одонуклеотидного полиморфизма (SNP) влияет на исход после ЧМТ. Один из наиболее хорошо охарактеризованных из SNP — Val66Met SNP ассоциирован с геном нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Этот SNP влияет на неврологическую функцию как у здоровых субъектов, так и у пациентов с ЧМТ [46]. Использование методов нейровизуализации позволило разработать адаптированные к пациентам методы изучения атрофии головного мозга, связанной с ЧМТ [47].

С позиций ПМ обобщены сведения о метаболизме эндоканнабиноидов и их терапевтических эффектах при ЧМТ [48]. Ведутся разработки моделей нейронных систем для исследования течения травм человека с использованием чипов. Выделены три класса чипов: микрофлюидные, компартментализированные и гидрогелевые. Разработаны способы применения 3D-печати для проектирования и производства чипов следующего поколения, использования стволовых клеток для их создания, и применение чипов в «персонализированной неврологии» [49].

Шок — одна из важных проблем медицины критических состояний. В рамках ПМ идентифицированы подклассы септического шока, основанные на экспрессии генов с фенотипическими различиями. Данные по экспрессии генов для 100 генов с определяемыми подклассами были получены с использованием плат-

формы количественной оценки мультиплексной информационной РНК и визуализированы с использованием мозаики экспрессии генов. На основе этой технологии воспроизведены два подкласса (в одном из них выявлено снижение экспрессии генов), характеризующихся различным течением септического шока. Этот подкласс был независимо связан с летальностью, а применение кортикостероидов в этом подклассе также было независимо связано с летальностью [50].

Роль кортикостероидов в выживаемости при септическом шоке остается неоднозначной. Однако проведена оценка индивидуального лечебного эффекта кортикостероидов у взрослых с септическим шоком в отделениях интенсивной терапии [51]. Полученные данные свидетельствуют о том, что индивидуальная стратегия лечения, позволяющая решить, какого пациента с септическим шоком нужно лечить кортикостероидами, дала положительные результаты независимо от учета потенциальных побочных эффектов препаратов [52].

Инфаркт миокарда — одно из частых жизнеугрожающих критических состояний. В рамках ПМ ведутся исследования по расшифровке патогенеза нарушений кровообращения в системе коронарных артерий и поиску диагностических молекулярных маркеров. Показано, что изменения эпигенома могут прояснить некоторые этапы патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). «Сетевая медицина» объединяет стандартные клинические признаки и неинвазивные инструменты визуализации сердца с эпигенетикой для углубленного молекулярного фенотипирования ИБС. В частности, этот подход используется для разработки новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.

Некоторые клинические испытания сосредоточены на оценке циркулирующих miRNA (например, miR-8059 и miR-320a) в крови в сочетании с такими параметрами визуализации, как наличие коронарных кальцификатов и степень стеноза коронарных артерий [53].

Жизнеугрожающим состоянием являются нарушения ритма и проводимости. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной аритмией. Несмотря на достижения хирургических технологий, антиаритмические препараты остаются основой лечения симптоматической ФП. Однако ответ у пациентов значительно различается: у более половины пациентов, получавших терапию с контролем ритма, в течение года регистрируются рецидивы ФП.

Ограниченный успех терапии с контролем ритма частично связан с индивидуальными

различиями в механизмах заболевания и неспособностью предсказать ответ на применение лекарств у отдельных пациентов. Исследования ФП за последнее десятилетие показали, что восприимчивость к терапии ФП обусловлена генетическим регулированием. Установлено, что риск предрасположенности к ФП связан с локусом хромосомы 4q25. Скрининг генов-кандидатов, регулирующих функцию сердечных калиевых и ионных каналов у пробандов и семей, характеризующихся ранним началом ФП, выявил нескольких редких вариантов. Выделение ДНК из предсердий идентифицировало мутацию гена GJA5, лежащую в основе нарушений электрических связей между сердечными клетками. На основании метаанализа было идентифицировано более 10 локусов, имеющих отношение к развитию ФП [54].

Исследование 6 567 пациентов европейского происхождения выявило связь частоты развития фибрилляции предсердий с более высоким ростом женщин [55].

Гены калиевых каналов оказались связанными с риском развития ФП. Усиление их функции приводит к более быстрому реполяризирующему току и более короткому эффективному рефрактерному периоду, повышая возбудимость клеток и подверженность аритмии. Мутации в генах субъединиц натриевых каналов также были связаны с ФП. Обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм в SCN10A связан с ранним началом ФП [56].

Обобщены возможные взаимодействия между обструктивным апноэ во сне (ОА), фибрилляцией предсердий (ФП) и коннексивами. Эпидемиологические исследования показывают, что ОА связано с увеличением частоты и прогрессирования ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта, а также аритмий, особенно ФП. Роль коннексивов при ФП в настоящее время достаточно хорошо установлена. Понимание биологии и регуляторных механизмов коннексивов при ОА на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях позволит выяснить роль коннексивов в развитии ОА-индуцированной ФП [57]. Восприимчивость к эпизодам ФП можно объяснить различными факторами риска, изменяющими субстрат левого предсердия [58].

Фибрилляция предсердий характеризуется структурным и электрическим ремоделированием сердца. Фиброз предсердий, символ структурного ремоделирования предсердий, представляет собой сложный многофакторный процесс, вовлеченный в возникновение и поддержание ФП [59]. Разработанные модели предсердий включают детализацию анатомии предсердий, ультраструктуры тканей и характера

распределения фиброза. Использование моделей предсердий дало важное понимание механизмов, лежащих в основе ФП, показав важность фиброзного субстрата предсердий и измененной электрофизиологии предсердий в инициации и поддержании ФП [60]. Недавние данные демонстрируют наследственный компонент, лежащий в основе ФП [61].

При критических состояниях нередко развиваются жизнеугрожающие инфекционные осложнения. Достижения в области диагностики позволили минимизировать частоту назначения антибиотиков без своевременной лабораторной оценки. Молекулярная диагностика, в свою очередь, была оптимизирована с помощью нанобиотехнологий и сочетается с усовершенствованием доставки противомикробных агентов. Секвенирование геномов микробов, вирусов и изучение генетической предрасположенности пациентов позволяют разрабатывать индивидуальные подходы к их лечению [62].

Пациентам, находящимся в критических состояниях, нередко назначается энтеральное или парентеральное питание. Персонализированное питание в целом может быть более эффективным в изменении образа жизни по сравнению с другими факторами. В исследовании [63] оценивалось влияние 10-недельной программы персонализированного системного питания на образ жизни и результаты в отношении здоровья. Вмешательство уменьшило потребление калорий, углеводов, сахара, общего жира, насыщенных жиров. В исследуемой когорте снизились масса тела, жировые отложения и окружность бедер. Улучшение здоровья было наиболее выражено в подгруппе с фенотипическими нарушениями, что указывает на то, что программа персонализированного питания может быть особенно эффективной для изменения поведения в целевых группах с ослабленным здоровьем.

Для разработки персонализированного питания было введено понятие «системная гибкость», предполагающее оценку метаболизма и других процессов в режиме реального времени. Генетические варианты и показатели эффективности интегрированы в этот системный подход, чтобы обеспечить стратегию сбалансированной оценки индивидуального питания [64].

ПМ в процессе лечения заболеваний учитывает и половые различия. Термины «пол» и «гендер» часто неправильно используются как синонимы. Пол — это анатомические и физиологические различия, а гендер — психические, культурные, социальные различия. Учет половых и гендерных различий имеет важное значение с точки зрения эффективной

профилактики заболеваний, выявления клинических признаков, определения прогноза и оптимизации терапии [65].

Фармакогеномика критических состояний. Фармакогеномика является важнейшим звеном в решении проблем ПМ. Сложности на пути реализации принципов фармакогеномики связаны с изменчивостью генов. Например, CYP2D6 имеет несколько аллелей, которые детерминируют различную скорость метаболизма лекарственных средств, что может изменить терапевтическое воздействие [66] и влиять на индивидуальные варианты ответа на лечение и проявления токсичности препарата [67]. Клиническое внедрение персонализированной терапии на основе фармакогеномики все еще ограничено. В Корее проведена оценка знаний врачей о персонализированной терапии на основе фармакогеномики. 53% врачей сообщили об отсутствии достаточных знаний о фармакогеномике. Главным препятствием для ее клинического внедрения была высокая стоимость генетического тестирования, отсутствие образования у медицинских работников и клинических экспертов в области фармакогеномики [68].

Неясно, можно ли использовать данные фармакогеномики для прогноза госпитализации в отделения неотложной помощи. Когортное исследование показало, что учет таких традиционных факторов риска, как возраст и самооценка здоровья, с гораздо большей вероятностью предопределяют госпитализацию и лечение в отделениях неотложной помощи, чем фармакогеномическая информация [69]. В то же время, фармакогенетическое тестирование может помочь выявить пациентов с повышенным риском токсичности лекарств. Разработан пошаговый подход к фармакогенетическому тестированию в процессе первичной медико-санитарной помощи, предусматривающий идентификацию и обучение пациентов, заказ фармакогенетических тестов, интерпретацию результатов их применения [70].

Первый пример оценки характера взаимодействия в паре фармакогеномный препарат — ген: клопидогрель и варианты CYP2C19. Клопидогрель — антиагрегантное средство, используемое для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Исследования показали, что определенные варианты гена CYP2C19 могут вызывать изменения ферментов, участвующих в метаболизме клопидогреля, что подвергает пациентов с острым коронарным синдромом риску тромботических осложнений [71].

Фармакогенетика используется для разработки индивидуализированных методов лечения, специфичных для людей из различных этнических или расовых групп с разной степенью гене-

тического разнообразия. Генетические различия могут изменить терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Фармакогенетические исследования в смешанных этнических группах выявили гены-кандидаты, лучшим примером из которых является ген, кодирующий рецептор-мишень терапии бета-агонистами, ADRB2 [72].

В 2015 г. сеть IGNITE («Внедрение геномики на практике») создала набор онлайн-ресурсов по внедрению геномной медицины, позволяющий пользователям создавать целевые руководства по внедрению геномной медицины, включая фармакогеномику [73].

Множество генов-драйверов могут вызывать «устойчивость» к отдельным лекарствам. Разработаны новые персонализированные драйверные гены и комбинаторный алгоритм идентификации лекарств (CPGD). Результаты показали, что новая технология эффективнее по сравнению с существующими синергетическими комбинаторными стратегиями [74].

Нежелательные реакции на лекарства (НЛР) — важная и частая причина неэффективного лечения. Генетическая предрасположенность к побочным реакциям является новой проблемой в различных областях медицины. Улучшение корреляции генотип-фенотип с помощью новых лабораторных методов и внедрения искусственного интеллекта может способствовать персонализированному прогнозированию нежелательных реакций, подбору оптимального для каждого пациента препарата и его дозы [75].

Лекарственные препараты-кандидаты, демонстрирующие четко определенные фармакокинетические и фармакодинамические профили, часто не подтверждают их эффективности во II и III фазах клинических исследований. Предложена система (платформа QSP), основанная на стратегии разработки лекарств, которая внедрена в Институте создания лекарств Питтсбургского университета. Данная платформа решает проблемы биологической неоднородности и эволюции механизмов устойчивости, которые являются серьезными проблемами при разработке лекарств, и предполагает смену парадигмы от традиционной медицины к персонализированной [76].

Проводятся исследования по персонализированной эффективности фармакологических препаратов при критических состояниях, например, при астме [77], тромботических осложнениях [78], коронавирусной инфекции COVID-19 с привлечением анализа *in silico* (компьютерные модели) [79].

ПМ постоянно развивается, включая новые ее направления. Одно из них — тераностика, создание фармакологических препа-

ратов, с помощью которых комплексно решаются вопросы диагностики и лечения. В частности, с позиций тераностики разрабатываются лекарства для индивидуальной диагностики и лечения заболеваний центральной нервной системы [80]. Наши исследования молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсультах свидетельствуют о персонализированных изменениях их содержания в сыворотке крови в процессе развития заболевания [81, 82].

Литература

- Jørgensen J.T. Twenty years with personalized medicine: past, present, and future of individualized pharmacotherapy. *Oncologist*. 2019; 24 (7): e432–e440. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0054. PMID: 30940745.
- Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Rosei E.A., Touyz R.M. Personalized medicine — a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131 (22): 2671–2685. DOI: 10.1042/CS20160407. PMID: 29109301.
- Fröhlich H., Balling R., Beerenwinkel N., Kohlbacher O., Kumar S., Lengauer T., Maathuis M.H., Moreau Y., Murphy S.A., Przytycka T.M., Rebhan M., Röst H., Schuppert A., Schwab M., Spang R., Stekhoven D., Sun J., Weber A., Ziemek D., Zupan B. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Med*. 2018; 16 (1): 150. DOI: 10.1186/s12916-018-1122-7. PMID: 30145981.
- Ziegelstein R.C. Personomics: The missing link in the evolution from precision medicine to personalized medicine. *J Pers Med*. 2017; 7 (4): 11. DOI: 10.3390/jpm7040011. PMID: 29035320.
- Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74 (1): 61–70. DOI: 10.15690/vramn1108. [Dedov I.I. Personalized Medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences/ Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* (in Russ.). 2019; 74 (1): 61–70. DOI: 10.15690/vramn1108].
- Ho D., Quake S.R., McCabe E.R.B., Chng W.J., Chow E.K., Ding X., Gelb B.D., Ginsburg G.S., Hassenstab J., Ho C.-M., Mobley W.C., Nolan G.P., Rosen S.T., Tan P., Yen Y., Zarrinpar A. Enabling technologies for personalized and precision medicine. *Trends Biotechnol*. 2020; 38 (5): 497–518. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.12.021. PMID: 31980301.
- Agarwal A., Pritchard D., Gullett L., Amanti K.G., Gustavsen G.A. Quantitative framework for measuring personalized medicine integration into US healthcare delivery organizations. *J Pers Med*. 2021; 11 (3): 196. DOI: 10.3390/jpm11030196. PMID: 33809012.
- Bush W.S., Bailey J.N.C., Beno M.F., Crawford D.C. Bridging the gaps in personalized medicine value assessment: a review of the need for outcome metrics across stakeholders and scientific disciplines. *Public Health Genomics*. 2019; 22 (1–2): 16–24. DOI: 10.1159/000501974. PMID: 31454805.
- Erikainen S., Chan S. Contested futures: envisioning «Personalized», «Stratified», and «Precision» medicine. *New Genet Soc*. 2019; 38 (3): 308–330. DOI: 10.1080/14636778.2019.1637720. PMID: 31708685.
- Strianese O., Rizzo F., Ciccarelli M., Galasso G., D'Agostino Y., Salvati A., Del Giudice C., Tesorio P., Rusciano M.R. Precision and personalized medicine: how genomic approach improves the management of cardiovascular and neurodegenerative disease. *Genes (Basel)* 2020; 11 (7): 747. DOI: 10.3390/genes11070747. PMID: 32640513.
- Eden C., Johnson K.W., Gottesman O., Bottinger E.P., Abul-Husn N.S. Medical student preparedness for an era of personalized medicine: findings from one US medical school. *Per Med*. 2016; 13 (2): 129–141. DOI: 10.2217/pme.15.58. PMID: 27528879.
- Vorderstrasse A., Katsanis S.H., Minear M.A., Yang N., Rakhra-Burris T., Reeves J.W., Cook-Deegan R., Ginsburg G.S., Simmons L.A. Perceptions of personalized medicine in an academic health system: educational findings. *J Contemp Med Educ*. 2015; 3 (1): 14–19. DOI: 10.5455/jcme.20150408050414. PMID: 26236542.
- Mahmutovic L., Akcesme B., Durakovic C., Akcesme E.B., Maric A., Adilovic M., Hamad N., Wjst M., Feeney O., Semiz S. Perceptions of students in health and molecular life sciences regarding pharmacogenomics and personalized medicine. *Hum Genomics*. 2018; 12: 50. DOI: 10.1186/s40246-018-0182-2. PMID: 30424805.
- Kichko K., Marschall P., Flessa S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. *J Pers Med*. 2016; 6 (2): 15. DOI: 10.3390/jpm6020015. PMID: 27144585.
- Abul-Husn N.S., Kenny E.E. Personalized medicine and the power of electronic health records. *Cell*. 2019; 177 (1): 58–69. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.039. PMID: 30901549.
- Phillips K.A., Douglas M.P., Trosman J.R., Marshall D.A. «What goes around comes around»: lessons learned from economic evaluations of personalized medicine applied to digital medicine. *Value Health*. 2017; 20 (1): 47–53. DOI: 10.1016/j.jval.2016.08.736. PMID: 28212968.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о позитивных результатах внедрения принципов ПМ в профилактику, диагностику и лечение больных в критических состояниях. Создание биобанков, разработка учебных программ и нормативной документации, активизация научных исследований, внедрение новых методов диагностики и лечения будут способствовать реализации принципов ПМ в практическом здравоохранении.

- Smoller J.W., Karlson E.W., Green R.C., Kathiresan S., MacArthur D.G., Talkowski M.E., Murphy S.N., Weiss S.T. An eMERGE clinical center at partners personalized medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 5. DOI: 10.3390/jpm6010005. PMID: 26805891.
- Di Paolo A., Sarkozy F., Ryll B., Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 289. DOI: 10.1186/s12913-017-2205-4. PMID: 28424057.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Personalized or precision medicine? The example of cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 390. DOI: 10.3389/fphar.2017.00390. PMID: 28676762.
- Suwinski P., Ong CK, Ling MHT, Poh YM, Khan AM, Ong HS Advancing personalized medicine through the application of whole exome sequencing and big data analytics. *Front Genet*. 2019; 10: 49. DOI: 10.3389/fgene.2019.00049. PMID: 30809243.
- Jain K.K. Future of personalized medicine. In: *Textbook of Personalized Medicine*. 2020: 713–724. DOI: 10.1007/978-3-030-62080-6_28.
- Tsai E.A., Shakbatyan R., Evans J., Rossetti P., Graham C., Sharma H., Lin C.-F., Lebo M.S. Bioinformatics workflow for clinical whole genome sequencing at partners healthcare personalized medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 12. DOI: 10.3390/jpm6010012. PMID: 26927186.
- Rasool M., Malik A., Naseer M.I., Manan A., Ansari S.A., Begum I., Qazi M.H., Pushparaj P.N., Abuzenadah A.M., Al-Qahtani M.H., Kamal M.A., Gan S.H. The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015; 8 (Suppl 1): S5. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S1-S5. PMID: 25951941.
- Limkakeng A.T., Monte Jr A., Kabrhel C., Puskarić M., Heitsch L., Talik E.L., Shapiro N.I. Systematic molecular phenotyping: a path towards precision emergency medicine? *Acad Emerg Med*. 2016; 23 (10): 1097–1106. DOI: 10.1111/ace.13027. PMID: 27288269.
- Saben J.L., Shelton S.K., Hopkinson A.J., Sonn B.J., Mills E.B., Welham M., Westmoreland M., Zane R., Ginde A.A., Bookman K., Oeth J., Chavez M., DeVivo M., Lakin A., Heldens J., Romero L.B., Ames M.J., Roberts E.R., Taylor M., Crooks K., Wicks S.J., Barnes K.C., Monte A.A. The emergency medicine specimen bank: an innovative approach to biobanking in acute care. *Acad Emerg Med*. 2019; 26 (6): 639–647. DOI: 10.1111/ace.13620. PMID: 302390.
- Solbiati M., Quinn J.V., Dipaola F., Duca P., Furlan R., Montano N., Reed M.J., Sheldon R.S., Sun B.C., Ungar A., Casazza G., Costantino G., SYNERGI (SYNcope Expert Research Group International). Personalized risk stratification through attribute matching for clinical decision making in clinical conditions with aspecific symptoms: The example of syncope. *PLoS One*. 2020; 15 (3): e0228725. DOI: 10.1371/journal.pone.0228725. PMID: 32187195.
- Jahn B., Rochau U., Kurthaler C., Hubalek M., Miksad R., Sroczyński G., Paulden B., Bundo M., Stenelhjem D., Brixner D., Krahm N., Siebert U. Personalized treatment of women with early breast cancer: a risk-group specific cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapy accounting for companion prognostic tests OncotypeDX and Adjuvant!Online. *BMC Cancer*. 2017; 17: 685. DOI: 10.1186/s12885-017-3603-z. PMID: 29037213.
- Ince C. Personalized physiological medicine. *Crit Care*. 2017; 21 (Suppl 3): 308. DOI: 10.1186/s13054-017-1907-7. PMID: 29297391.
- Knowles L., Luth W., Bubela T. Paving the road to personalized medicine: recommendations on regulatory, intellectual property and reimbursement challenges. *J Law Biosci*. 2017; 4 (3): 453–506. DOI: 10.1093/jlb/lsx030. PMID: 29868182.
- Johnson K.B., Wei W.-Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. *Clin Transl Sci*. 2021; 14 (1): 86–93. DOI: 10.1111/cts.12884. PMID: 32961010.
- Kim J., Thrift A.G., Nelson M.R., Bladin C.F., Cadilhac D.A. Personalized medicine and stroke prevention: where are we? *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 601–611. DOI: 10.2147/VHRM.S77571. PMID: 26664130.
- Simpkins A.N., Janowski M., Oz H.S., Roberts J., Bix G., Doré S., Stowe A.M. Biomarker application for precision medicine in stroke *Transl Stroke Res*. 2020; 11 (4): 615–627. DOI: 10.1007/s12975-019-00762-3. PMID: 31848851.
- Frey D., Livne M., Leppin H., Akay E.M., Aydin O.U., Behland J., Sobesky J., Vajkoczy P., Madai V.I. A precision medicine framework for

- personalized simulation of hemodynamics in cerebrovascular disease. *Biomed Eng Online*. 2021; 20: 44. DOI: 10.1186/s12938-021-00880-w. PMID: 33933080.
34. Bello N.A., Miller E.C., Cleary K.L., Wapner R. Cases in precision medicine: A personalized approach to stroke and cardiovascular risk assessment in women. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (11): 837–842. DOI: 10.7326/M19-1601. PMID: 31610550.
 35. Wlodarczyk L., Szelenberger R., Cichon N., Saluk-Bijak J., Bijak M., Miller E. Biomarkers of angiogenesis and neuroplasticity as promising clinical tools for stroke recovery evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 3949. DOI: 10.3390/ijms22083949. PMID: 33920472.
 36. Matthay M.A., Arabi Y.M., Siegel E.R., Ware L.B., Bos L.D.J., Sinha P., Beitler J.R., Wick K.D., Curley M.A.Q., Constantin J.-M., Levitt J.E., Calfee C.S. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (12): 2136–2152. DOI: 10.1007/s00134-020-06296-9. PMID: 33206201.
 37. Reilly J.P., Calfee C.S., Christie J.D. Acute respiratory distress syndrome phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40 (1): 19–30. DOI: 10.1055/s-0039-1684049. PMID: 31060085.
 38. Hernández-Beefink T., Guillen-Guio B., Villar J., Flores C. Genomics and the acute respiratory distress syndrome: current and future directions. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (16): 4004. DOI: 10.3390/ijms20164004.
 39. Rogers A.J., Meyer N.J. Precision medicine in critical illness: sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Precision in Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2020: 267–288. DOI: 10.1007/978-3-030-31507-8_18. PMID: PMC7120471.
 40. Sinha P., Calfee C.S. Phenotypes in ARDS: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (1): 12–20. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000571. PMID: 30531367.
 41. Beitler J.R., Goligher E.C., Schmidt M., Spieth P.M., Zanella A., Martin-Loeches I., Calfee C.S., Cavalcanti A.B., the ARDSne (x)t Investigators. Personalized medicine for ARDS: the 2035 research agenda. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 756–767. DOI: 10.1007/s00134-016-4331-6. PMID: 27040103.
 42. Spadaro S., Park M., Turrini C., Tunstall T., Thwaites R., Mauri T., Ragazzi R., Ruggeri P., Hansel T.T., Caramori G., Volta C.A. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm (Lond)*. 2019; 16: 1. DOI: 10.1186/s12950-018-0202-y. PMID: 30675131.
 43. Wildi K., Livingstone S., Palmieri C., LiBassi G., Suen J., Fraser J. The discovery of biological subphenotypes in ARDS: a novel approach to targeted medicine? *J Intensive Care*. 2021; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/s40560-021-00528-w. PMID: 33478589.
 44. Chan B., Chen B., Sedghi A., Laird P., Maslove D., Mousavi P. Generalizable deep temporal models for predicting episodes of sudden hypotension in critically ill patients: a personalized approach. *Sci Rep*. 2020; 10: 11480. DOI: 10.1038/s41598-020-67952-0. PMID: 32651401.
 45. Finan J.D., Udani S.V., Patel V., Bailes J.E. The Influence of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor on neurological function after traumatic brain injury. *J Alzheimers Dis*. 2018; 65 (4): 1055–1064. DOI: 10.3233/JAD-180585. PMID: 30149456.
 46. Irimia A., Goh S.Y., Torgerson C.M., Vespa P., Van Horn J.D. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2014; 58 (3): 129–144. PMID: 24844173.
 47. Garcia-Rudolph A., Garcia-Molina A., Opiso E., Muñoz J.T. Personalized web-based cognitive rehabilitation treatments for patients with traumatic brain injury: cluster analysis. *JMIR Med Inform*. 2020; 8 (10): e16077. DOI: 10.2196/16077. PMID: 33021482.
 48. Haring A.P., Sontheimer H., Johnson B.N. Microphysiological human brain and neural systems on a chip: potential alternatives to small animal models and emerging platforms for drug discovery and personalized medicine. *Stem Cell Rev*. 2017; 13 (3): 381–406. DOI: 10.1007/s12015-017-9738-0. PMID: 28488234.
 49. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., Allen G.L., Thomas N.J., Bigham N.T., Weiss S.L., Fitzgerald J., Checchia P.A., Meyer K., Shanley T.P., Quasney M., Hall M., Gedeit R., Freishtat R.J., Nowak J., Shekhar R.S., Gertz S., Dawson E., Howard K., Harmon K., Beckman E., Frank E., Lindsell C.J. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (3): 309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC. PMID: 25489881.
 50. Gibbison B., López-López J.A., Higgins J.P.T., Miller T., Angelini G.D., Lightman S.L., Annane D. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 78. DOI: 10.1186/s13054-017-1659-4. PMID: 28351429.
 51. Pirracchio R., Hubbard A., Sprung C.L., Chevret S., Annane D. Assessment of machine learning to estimate the individual treatment effect of corticosteroids in septic shock. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (12): e2029050. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29050. PMID: 33301017.
 52. Infante T., Del Viscovo L., De Rimini M.L., Padula S., Caso P., Napoli C. Network medicine: a clinical approach for precision medicine and personalized therapy in coronary heart disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 27 (4): 279–302. DOI: 10.5551/jat.52407. PMID: 31723086.
 53. Levin M.G., Judy R., Gill D., Vujkovic M., Verma S.S., Bradford Y., Regeneron Genetics Center, Ritchie M.D., Hyman M.C., Nazarian S., Rader D.J., Voight B.F., Damrauer S.M. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2020; 17 (10): e1003288. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003288. PMID: 33031386.
 54. Darbar D. The role of pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics: is personalized therapy in sight? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016; 67 (1): 9–18. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000280. PMID: 25970841.
 55. Gutierrez A., Chung M.K. Genomics of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18 (6): 55. DOI: 10.1007/s11886-016-0735-8. PMID: 27139902.
 56. Khalyfa A., Gozal D. Connexins and atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Curr Sleep Med Rep*. 2018; 4 (4): 300–311. DOI: 10.1007/s40675-018-0130-7. PMID: 31106116.
 57. Matei L.-L., Siliste C., Vinereanu D. Modifiable risk factors and atrial fibrillation: the quest for a personalized approach. *Maedica (Bucur)*. 2021; 16 (1): 88–96. DOI: 10.26574/maedica.2020.16.1.88. PMID: 34221161.
 58. Li C.Y., Zhang J.R., Hu W.N., Li S.N. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 47 (3): 9. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4842. PMID: 33448312.
 59. Aronis K.N., Ali R., Traynov N.A. The role of personalized atrial modeling in understanding atrial fibrillation mechanisms and improving treatment. *Int J Cardiol*. 2019; 287: 139–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.096. PMID: 30755334.
 60. Lubitz S.A., Ellinor P.T. Personalized medicine and atrial fibrillation: will it ever happen? *BMC Med*. 2012; 10: 155. DOI: 10.1186/1741-7015-10-155. PMID: 23210687.
 61. Kewal K. Jain. Personalized therapy of Infectious Diseases. In: *Textbook of Personalized Medicine*. 2020: 325–341. DOI: 10.1007/978-3-030-62080-6_15.
 62. De Hoogh I.M., Winters B.L., Nieman K.M., Bijlsma S., Krone T., van den Broek T.J., Anderson B.D., Caspers M.P.M., Anthony J.C., Wopereis S. A novel personalized systems nutrition program improves dietary patterns, lifestyle behaviors and health-related outcomes: results from the habit study. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 1763. DOI: 10.3390/nu13061763. PMID: 34067248.
 63. Van Ommen B., van den Broek T., de Hoogh I., van Erk M., van Someren E., Rouhani-Rankouhi T., Anthony J.C., Hogenelst K., Pasman W., Boersma A., Wopereis S. Systems biology of personalized nutrition. *Nutr Rev*. 2017; 75 (8): 579–599. DOI: 10.1093/nutrit/nux029. PMID: 28969366.
 64. Gemmati D., Varani K., Bramanti B., Piva R., Bonaccorsi G., Trentini A., Manfrinato M.C., Tisato V., Carè A., Bellini I. «Bridging the Gap» Everything that could have been avoided if we had applied gender medicine, pharmacogenetics and personalized medicine in the gender-omics and sex-omics era. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1): 296. DOI: 10.3390/ijms21010296. PMID: 31906252.
 65. Reis S.S., Carvalho A.S., Fernandes R. Pharmacogenomics, CYP2D6, and tamoxifen: a survey of the reasons sustaining European clinical practice paradigms. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (7): 344. DOI: 10.3390/medicina55070344. PMID: 31284530.
 66. Puangpetch A., Vanwong N., Nuntamool N., Hongkaew Y., Chamnanphon M., Sukasem C. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016; 9: 131–147. DOI: 10.2147/PGPM.S107772. PMID: 27942231.
 67. Kim W.-Y., Kim H.-S., Oh M., Shin J.-G. Survey of physicians' views on the clinical implementation of pharmacogenomics-based personalized therapy. *Transl Clin Pharmacol*. 2020; 28 (1): 34–42. DOI: 10.12793/tcp.2020.28.e6. PMID: 32274379.
 68. Takahashi P.Y., Ryu E., Bielinski S.J., Hathcock M., Jenkins G.D., Cerhan J.R., Olson J.E. No association between pharmacogenomics variants and hospital and emergency department utilization: a Mayo clinic biobank retrospective study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2021; 14: 229–237. DOI: 10.2147/PGPM.S281645. PMID: 33603442.
 69. Weitzel K.W., Duong B.Q., Arwood M.J., Owusu-Obeng A., Abul-Husn N.S., Bernhardt B.A., Decker B., Denny J.C., Dietrich E., Gums J., Madden E.B., Pollin T.I., Wu R.R., Haga S.B., Horowitz C.R. A stepwise approach to implementing pharmacogenetic testing in the primary care setting. *Pharmacogenomics*. 2019; 20 (15): 1103–1112. DOI: 10.2217/pgs-2019-0053. PMID: 31588877.
 70. Aquilante C.L., Kao D.P., Trinkley K.E., Lin C.-T., Crooks K.R., Hearst E.C., Hess S.J., Kudron E.L., Lee Y.M., Liko I., Lowery J., Mathias R.A., Monte A.A., Rafaels N., Rieth M.J., Roberts E.R., Taylor M.R.G., Williamson C., Barnes K.C. Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (6): 375–386. DOI: 10.2217/pgs-2020-0007. PMID: 32077359.
 71. Ortega V.E., Meyers D.A. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (1): 16–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.040. PMID: 24369795.
 72. Duong B.Q., Arwood M.J., Hicks J.K., Beitelshes A.L., Franchi E., Houder J.T., Limdi N.A., Cook K.J., Obeng A.O., Petry N., Tuteja S., Elsey A.R., Cavallari L.H., Wiisanen K., IGNITE Network. Development of customizable implementation guides to support clinical adoption of pharmacogenomics: experiences of the implementing Genomics In pracTice (IGNITE) Network. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2020; 13: 217–226. DOI: 10.2147/PGPM.S241599. PMID: 32765043.
 73. Guo W.-H., Zhang S.-W., Feng Y.-H., Liang J., Zeng T., Chen L. Network controllability-based algorithm to target personalized driver genes

- for discovering combinatorial drugs of individual patients. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49 (7): e37. DOI: 10.1093/nar/gkaa1272. PMID: 33434272.
74. Micaglio E., Locati E.T., Monasky M.M., Romani F., Heilbron F., Pappone C. Role of pharmacogenetics in adverse drug reactions: an update towards personalized medicine. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 651720. DOI: 10.3389/fphar.2021.651720. PMID: 33995067.
75. Stern A.M., Schurdak M.E., Bahar I., Berg J.M., Taylor D.L. A perspective on implementing a quantitative systems pharmacology platform for drug discovery and the advancement of personalized medicine. *J Biomol Screen.* 2016; 21 (6): 521–534. DOI: 10.1177/1087057116635818. PMID: 26962875.
76. Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. PMID: 25691813.
77. Nagalla S., Bray P.F. Personalized medicine in thrombosis: back to the future. *Blood.* 2016; 127 (22): 2665–2671. DOI: 10.1182/blood-2015-11-634832. PMID: 26847245.
78. Cafiero C., Re A., Micera A., Palmirotta R., Monaco D., Romano F., Fabrizio C., Di Francia R., Cacciamani A., Surico P.L., D'Amato G., Pisconti S. Pharmacogenomics and pharmacogenetics: in silico prediction of drug effects in treatments for novel coronavirus SARS-CoV2 disease. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020; 13: 463–484. DOI: 10.2147/PGPM.S270069. PMID: 33116761.
79. Kevadiya B.D., Ottemann B.M., Thomas M.B., Mukadam I., Nigam S., McMillan J.E., Gorantla S., Bronich T.K., Edagwa B., Gendelman H.E. Neurotheranostics as personalized medicines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019; 148: 252–289. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.011. PMID: 30421721.
80. Голубев А.М., Гречко А.В., Говорукина М.А., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Петрова М.В. Молекулярные маркеры геморрагического инсульта. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (3): 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45. [Golubev A.M., Grechko A.V., Govorukhina M.A., Zakharchenko V.E., Kuzovlev A.N., Petrova M.V. Molecular markers of hemorrhagic stroke. *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya.* (in Russ.). 2020; 16 (3): 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45].
81. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Сравнительная характеристика содержания кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34. [Golubev A.M., Grechko A.V., Zakharchenko V.E., Kanarsky M.M., Petrova M.V., Borisov I.V. Comparative characterization of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya.* (in Russ.). 2021; 17 (5): 23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34].

Поступила 08.12.2021

Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор)

Л. М. Ценципер^{1*}, И. С. Терехов¹, О. А. Шевелев^{2,3}, М. В. Петрова^{2,3}, А. Н. Кондратьев¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

² НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

³ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: Л. М. Ценципер, И. С. Терехов, О. А. Шевелев, М. В. Петрова, А. Н. Кондратьев. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 55–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-55-67> [На русск. и англ.]

Резюме

Одним из осложнений острого тяжелого повреждения мозга (черепно-мозговая травма, внутричерепные кровоизлияния, ишемия, постгипоксические состояния) как у взрослых, так и у детей является развитие синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА). Высокая частота его встречаемости и тяжелые негативные последствия: органная дисфункция, инфекционные осложнения, нарушения трофики органов и тканей, приводят к повышению инвалидизации и смертности. Сложности в подборе эффективной терапии связаны с многообразием симптомов, трудностями диагностики, отсутствием четкого понимания патофизиологии ПСГА. В настоящее время существуют различные зарубежные и отечественные схемы лечения ПСГА.

Цель обзора — обобщить данные клинических и научных исследований по диагностике и лечению синдрома ПСГА для облегчения подбора эффективной терапии.

Материал. В базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ отобрали 80 источников, содержащих актуальные данные клинических и научных исследований по теме данного обзора.

Результаты. Рассмотрели основные принципы диагностики и лечения пароксизмальной симпатической гиперактивности; описали современные представления об этиологии и патогенезе развития пароксизмальной симпатической гиперактивности; привели клинические данные, касающиеся развития осложнений пароксизмальной симпатической гиперактивности; проанализировали клинические последствия и описали современные методы профилактики развития синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности.

Закключение. Профилактика развития ПСГА, его адекватное и своевременное лечение позволяют предотвратить формирование патологической доминанты (мы рассматриваем ПСГА именно как одну из патологических доминант, формирующихся при тяжелом повреждении ГМ), уменьшить негативные последствия этого синдрома, снизить число осложнений, длительность ИВЛ и пребывания больного в ОРИТ, инвалидизацию и смертность. Подбор патогенетической, симптоматической, а затем поддерживающей терапии значительно улучшает реабилитационный потенциал пациентов.

Ключевые слова: симпатическая гиперактивность; черепно-мозговая травма; внутричерепные кровоизлияния; нейровегетативная стабилизация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Опубликованные материалы взяты из источников, представляющих контент по лицензии CC BY (свободное использование со ссылкой на авторов).

Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Syndrome (Review)

Lyubov M. Tsentsiper^{1*}, Igor S. Terekhov¹, Oleg A. Shevelev^{2,3},
Marina V. Petrova^{2,3}, Anatoly N. Kondratiev¹

¹ A. L. Polenov Russian Research Institute for Neurosurgery, V. A. Almazov National Research Center, 12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia

² Research Institute for Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 777 Lytkino village, 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

³ Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Summary

Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) is one of the complications of acute severe brain injuries (traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, ischemia, and posthypoxic conditions) in both adults and children. Its high incidence and severe sequelae including organ dysfunction, infectious complications, impaired blood

Адрес для корреспонденции:

Любовь Марковна Ценципер
E-mail: lmt1971@yandex.ru

Correspondence to:

Lyubov M. Tsentsiper
E-mail: lmt1971@yandex.ru

supply to organs and tissues associate with increased disability and mortality. The choice of effective therapy can be challenging because of multifaceted manifestations, diagnostic difficulties, and lack of a clear understanding of the pathophysiology of PSH. Currently, there are various local and international treatment strategies for PSH.

The aim of the review is to summarize clinical and scientific research data on diagnosis and treatment of PSH to aid in the selection of an effective therapy.

Material and methods. Web of Science, Scopus and RSCI databases were employed to select 80 sources containing relevant clinical and research data on the subject of this review.

Results. The key principles of diagnosis and treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity have been reviewed. The current views on etiology and pathogenesis of paroxysmal sympathetic hyperactivity development were outlined. The clinical data concerning complications and sequelae of paroxysmal sympathetic hyperactivity were analyzed. We conclude the review with a discussion of current methods of the syndrome prevention.

Conclusion. Preventing PSH and its adequate and prompt treatment could help avoid the abnormal pathway development following a severe brain injury, reduce its negative consequences and rate of complications, along with the duration of mechanical lung ventilation, patient's stay in ICU, disability and mortality rates. Careful selection of pathogenetic, symptomatic and supportive therapy significantly improves the rehabilitation potential of patients.

Keywords: *sympathetic hyperactivity; traumatic brain injury; intracranial hemorrhage; neurovegetative stabilization*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The illustrations were taken from open sources and are used under a CC BY license (free use with credit to the authors).

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Первым опубликованным в 1929 г. наблюдением пароксизмальной симпатической гиперактивности был отчет канадского нейрохирурга Уайлдера Пенфилда о лечении 41-летней женщины с холестеатомой III желудочка [1]. В дальнейшем стали появляться многочисленные сообщения о том, что подобные состояния развиваются при черепно-мозговых травмах (ЧМТ), внутричерепных кровоизлияниях (ВЧК), ишемии, инфекционных, постгипоксических, дисметаболических повреждениях головного мозга (ГМ). Для описания этих состояний использовались различные термины: диэнцефальные припадки, центральная вегетативная дисрегуляция, гиперadrenergическое состояние, синдром среднего мозга, синдром вегетативной дисфункции, дизавтономия, вегетативная буря (шторм), симпатический шторм, диэнцефально-катаболический синдром (ДКС) и др. [2–7]. В Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова изучение синдрома ПСГА началось еще в 50-х годах XX века, именно Ленинградскими учеными был предложен термин «диэнцефально-катаболический синдром», разработаны теория его патогенеза, клинические, лабораторные, патоморфологические критерии и принципы терапии [2, 8, 9]. Принятый в настоящее время в зарубежной практике термин пароксизмальная симпатическая гиперактивность был впервые рекомендован в 2010 г. [10, 11].

Международный совет экспертов в 2014 г. разработал диагностические критерии и окончательно утвердил термин «Пароксизмальная симпатическая гиперактивность», который определялся как «синдром, возникающий у больных после тяжелой приобретенной черепно-мозговой травмы, характеризующийся пароксизмальным повышением симпатической (увеличение АД,

ЧСС, ЧД, температуры, потоотделения) и двигательной активности» [12]. Группа экспертов выбрала 11 из 16 ранее рассмотренных признаков в качестве патогномоничных для ПСГА. Были разработаны 2 шкалы: оценка вероятности диагноза ПСГА и оценка тяжести этого синдрома (табл. 2, 3) [12]. Также были предложены шкалы для детей (табл. 4) [13].

Цель обзора — обобщить данные клинических и научных исследований по диагностике и лечению синдрома ПСГА для облегчения подбора эффективной терапии.

Этиология. Гиперактивность симпатической нервной системы (СНС) развивается при тяжелом повреждении ГМ любой этиологии. Это связано, вероятно, с выработанной в процессе онтогенеза универсальной для млекопитающих адаптивной реакцией «fight or flight» («дерись или беги»), ведущая роль в реализации которой принадлежит СНС. Длительно сохраняющиеся симптомы симпатической гиперактивности из адаптивных переходят в разряд патологических.

Риск развития ПСГА выше у больных с тяжелыми ЧМТ (до 80% всех случаев ПСГА) [14, 15], внутричерепными кровоизлияниями, гипоксическими, дисметаболическими (в частности, гипогликемическими) повреждениями головного мозга, внутричерепной гипертензией (ВЧГ), в том числе вследствие гидроцефалии. Реже синдром ПСГА развивается у пациентов с опухолью ГМ, острыми нарушениями кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, менингитом, энцефалитом [16–18]. Обзор 349 опубликованных наблюдений ПСГА показал, что в 80% случаев синдром развивался после ЧМТ, 10% — у больных с постаноксической энцефалопатией, 5% — после ОНМК, а остальные 5% были связаны с гидроцефалией, опухолью, гипогли-

кемией, инфекциями или неуточненными причинами [10].

Частота возникновения ПСГА после ЧМТ достигает от 8 до 33% [4, 11, 19]. Ретроспективные обзоры показывают, что ПСГА чаще всего развивается при диффузном аксональном повреждении [20].

Этиология и частота развития ПСГА у детей сравнима со взрослыми [21]. Основные причины развития этого синдрома — ЧМТ и постгипоксическая энцефалопатия. Многие исследователи отмечают, что у детей выраженность симпатической активности, как правило, выше, чем у взрослых, что связано с возрастными особенностями вегетативной нервной системы [22, 23].

Обследование 333 пациентов в вегетативном состоянии в Италии показало снижение частоты ПСГА с течением времени, с 32% (для ЧМТ) и 16% (для других этиологий вегетативного состояния) в период 1998–2005 гг. до 18% и 7% соответственно в период 2006–2010 гг. [25]. Существуют работы, указывающие на повышение частоты ПСГА в динамике [10]. Это происходит преимущественно вследствие того, что при переводе пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в профильное отделение или на реабилитацию прекращается прием опиоидных анальгетиков, альфа2-адреноагонистов, таким образом, может усиливаться болевой синдром, вегетативная нестабильность. Подготовка больного к переводу (своевременная отмена сильнодействующих препаратов, подбор пероральных лекарственных средств, адекватной нутритивной поддержки, купирование всех инфекционных процессов) позволяет не только предотвратить рост числа случаев синдрома ПСГА, но и создать предпосылки к его снижению.

Широкий диапазон регистрируемой заболеваемости подчеркивает трудности в диагностике ПСГА. Факторами, объясняющими различия между исследованиями, могут быть различия в их дизайне, оценке тяжести основного заболевания и дифференциальных диагнозов, времени и частоте оценки ПСГА.

Патогенез. Существует множество теорий, касающихся патофизиологии пароксизмальной симпатической гиперактивности. Ни одна из них не объясняет всего симптомокомплекса этого синдрома. Какие причины лежат в возникновении пароксизмов, почему они самостоятельно могут прекращаться, что влияет на их частоту и длительность? На все эти вопросы пока нет однозначного ответа.

Penfield W. предложил эпилептогенную теорию происхождения ПСГА [1, 26]. В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 70–80-х гг. прошлого века ДКС рассматривался как неспецифическая

реакция диэнцефальных структур, развивающаяся в ответ на повреждение мозга и длительно сохраняющаяся после устранения повреждающего фактора, включающая в свою структуру нарушение сознания, центральную гипертермию, расстройства дыхания по гипоталамическому типу, выраженные прессорные реакции со стороны сосудистой системы, распространенные нейродистрофии [2, 8]. Особое внимание уделялось изменениям биоэлектрической активности диэнцефальных структур, появлению дельта и тета-волновой активности [2, 8, 9]. По нашему мнению, эти механизмы могут в ряде случаев лежать в основе патогенеза синдрома ПСГА.

Согласно одной из современных гипотез, комбинация диффузного и/или очагового повреждения «отключает/разъединяет» один или несколько корковых тормозных центров (таких как островковая и поясная кора) с гипоталамическими, диэнцефальными и стволовыми центрами головного мозга, ответственными за супраспинальный контроль симпатического тонуса, — теория разъединения [27, 28]. Существующая теория разъединения (рис. 1, а) основана на том, что тяжелая пароксизмальная активность связана с понятием нарушения регуляторных и интегративных функций, в том числе и ствола ГМ [10, 28]. Симпатическая активность формируется в стволе головного мозга, гипоталамусе и спинном мозге. Передний гипоталамус, продолговатый мозг рассматриваются как основные области, участвующие в активации центральной СНС [20, 28, 29]. Ингибирование симпатической активности происходит в корковых структурах: гиппокамп, миндалина, островковая кора, поясная кора, средняя височная кора и дорсолатеральная префронтальная кора [30]. Впоследствии более детальное исследование показало, что отключение одного или нескольких мозговых центров или нарушения в корковых и подкорковых областях, вызванные очаговыми или диффузными повреждениями, приводят к вегетативной дисфункции [28]. Несмотря на существующие доказательства, подтверждающие теорию разъединения церебральных тормозных путей от возбуждающих центров, они недостаточны для объяснения всех симптомов, наблюдаемых у пациентов с ПСГА.

В нормальных условиях различные корковые, гипоталамические, таламические и другие подкорковые зоны модулируют активность в центрах ствола головного мозга (периаквадуктальное серое вещество считается ключевым центром, ингибирующим возбуждение) [30]. Периаквадуктальное серое вещество оказывает тормозное влияние на спинномозговые реф-

лекторные дуги, тем самым поддерживая баланс между тормозными и возбуждающими межнейронными влияниями на моторные и симпатические эфференты и позволяет адекватно воспринимать нормальные сенсорные стимулы как неопасные. В модели нарушения соотношения возбуждения и торможения (excitatory/inhibitory ratio, EIR) отключение нисходящего торможения вызывает неадаптивную дендритную арборизацию и возбуждение спинномозговой цепи, при этом даже незначительные стимулы (изменение температуры, тактильное раздражение и другие) могут восприниматься как мощные и вызывать увеличение моторной и симпатической активности [27, 28]. Это осложняется относительным снижением функциональной дофаминергической активности. В результате наблюдается активация СНС и повышение уровней циркулирующих катехоламинов [27] (рис. 1, б). В представленной модели ПСГА описывается как двухэтапный патологический процесс. Во-первых, возбуждение возникает из-за отключения нисходящих тормозных путей, а во-вторых, пароксизм прекращается при восстановлении тормозных факторов [10, 27, 28, 31]. Эта теория объясняет патологически усиленную и длительную реакцию на стимулы, которые либо не являются ноцицептивными, либо являются лишь минимально ноцицептивными (например, санация трахеи), как аллодиническую реакцию, напоминающую явления, наблюдаемые при хронических болевых синдромах. Триггерами пароксизма могут стать спазм сосудов, повышение ВЧД, описан случай развития пароксизма после резкого прекращения процедуры гипотермии [32]. Предложенная теория объясняет, почему у людей с меньшими повреждениями ствола ГМ продолжительность пароксизмов короче, и гораздо быстрее наступает торможение в верхних отделах спинного мозга. Это также предполагает, что пароксизм симпатических симптомов может быть реакцией на структурные или функциональные нарушения среднего мозга у пациентов с ЧМТ [10].

На рис. 1, а представлена теория разъединения: слева нормальная связь коркового тормозного центра (островковой и поясной коры) с симпатическими центрами (гипоталамическим, диэнцефальным и ствольным). Справа: отключение корковых тормозных центров от симпатического центра при ЧМТ.

В части рис. 1, б — модель нарушения соотношения возбуждения и торможения. Слева: вариант нормы, корковые и подкорковые, гипоталамические и таламические центры модулируют активность входящих сигналов, а затем оказывают тормозное воздействие на спинномозговую рефлекторную активность; спин-

номозговые центры в норме дают «обратную (афферентную) связь» с чувствительными рецепторами, воспринимающих различные стимулы (болевые, температурные, тактильные и т. п.), и осуществляют эфферентное действие: симпатическое и двигательное. Справа: отключение нисходящего торможения приводит к возбуждению петли обратной связи, при этом незначительный стимул потенциально воспринимается как сильный.

Высказываются предположения, что в основе ПСГА лежат нарушения баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой [27, 28, 33].

Нейровоспаление рассматривается как одна из причин развития ПСГА. Повышенные уровни интерлейкинов стимулируют активность СНС [34]. При тяжелом повреждении ГМ воспаление может стать хроническим и являться триггером симпатотонии.

В последнее время все больше внимания уделяется нарушениям нейроэндокринной регуляции [35]. В системе нейротрансмиттеров пароксизм возникает из-за неконтролируемой активности адренергической системы, приводящей к увеличению циркуляции катехоламинов [10, 33, 36, 37]. Исследования показывают, что уровни адренкортикотропного гормона, адреналина, норадреналина и дофамина значительно увеличиваются в крови во время пароксизма, в межприступный период уровни норадреналина и дофамина снижаются [19, 33, 36].

Хотя анатомическая основа патогенеза ПСГА все еще не определена, ряд исследований показали, что наличие очаговых паренхиматозных поражений ГМ увеличивает вероятность ее развития [33, 38]. Более подробная характеристика структурных повреждений была получена с помощью технологий нейровизуализации [33]. У пациентов с более глубокими повреждениями ГМ в перивентрикулярном белом веществе, мозолистом теле или стволе вероятность развития ПСГА была выше, чем у больных с повреждениями коры и подкорковых структур [33, 39].

Симптомы. Синдром ПСГА характеризуется нарушением сознания (угнетением или возбуждением), гипергидрозом, лихорадкой, увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), артериальной гипертензией (АГ), мидриазом, повышением мышечного тонуса, дистониями, гиперкинезами и миоклониями [10, 33, 40, 41] (табл. 1).

Симпатические кризы могут развиваться от 1 до 15 раз в день и длиться от 10 до 30–40 минут [4]. Считается, что симптомы сохраняются от нескольких месяцев до нескольких лет, при этом одно исследование показало среднюю продолжительность 5 лет после травмы [4].

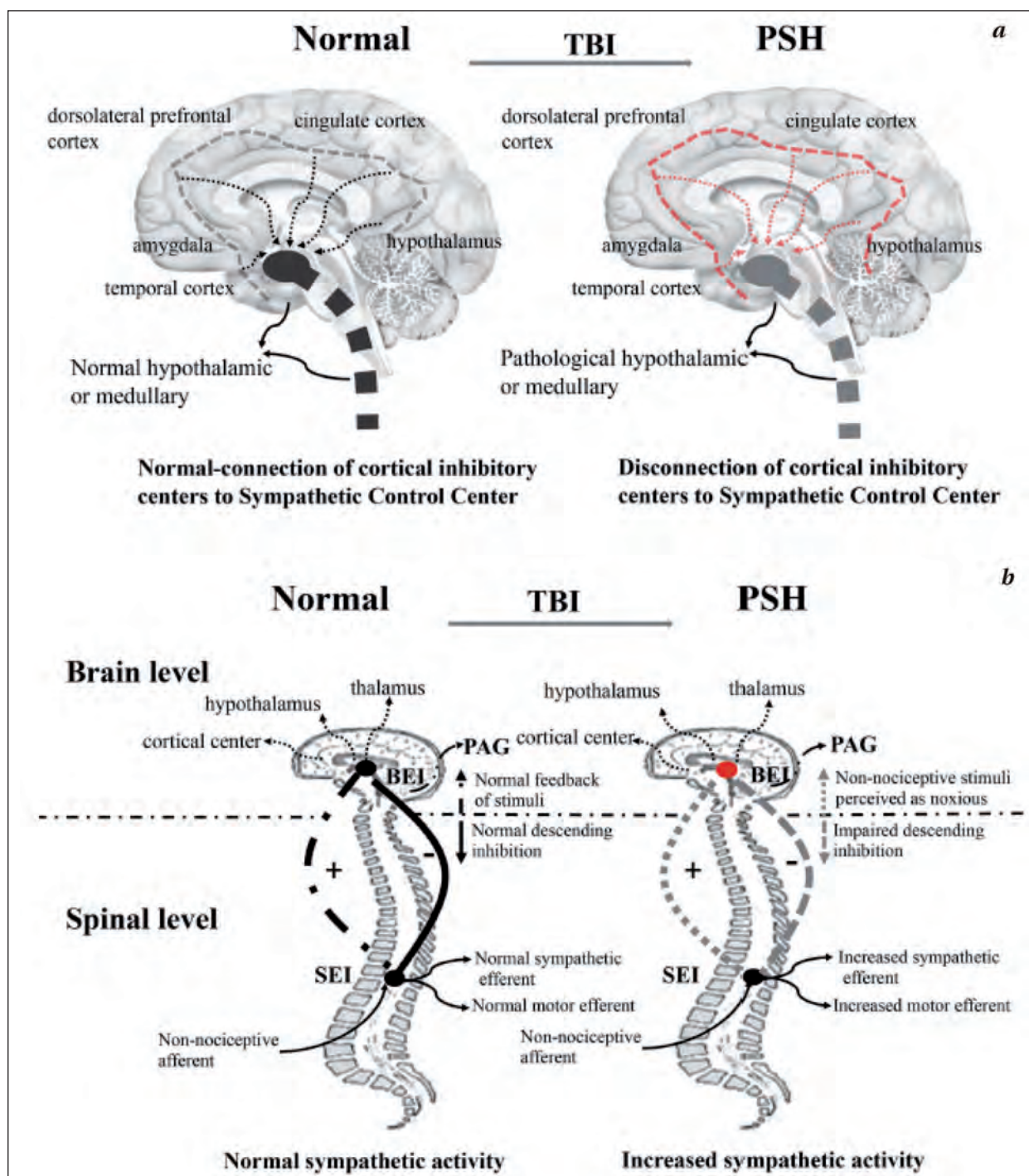


Рис. 1. Теория разъединения и модель нарушения соотношения возбуждения и торможения. Цит. по Zheng R-Z, Lei Z-Q, Yang R-Z et al., 2020 [33].

Примечание. Amygdala, BEI — мозговые центры возбуждения/торможения; brain level — мозговой уровень, cingulate cortex — поясная кора головного мозга, cortical center — корковый центр; disconnection of cortical inhibitory centers to sympathetic control center — отключение кортикальных тормозных центров от симпатического центра; dorsolateral prefrontal cortex — дорсолатеральная префронтальная кора; hypothalamus — гипоталамус; impaired descending inhibition — нарушение нисходящего торможения; increased sympathetic activity — повышенная симпатической активности; increased motor efferent — повышение двигательной эфферентации; increased sympathetic efferent — повышенная симпатической эфферентации; non-noiceptive afferent — не ноцицептивный афферент; non-noiceptive stimuli perceived as noxious — не ноцицептивные стимулы, воспринимаемые как опасные; normal — норма; normal connection of cortical inhibitory centers to sympathetic control center — нормальное соединение кортикальных тормозных центров с симпатическим центром; normal descending inhibition — нормальное нисходящее торможение; normal feedback of stimuli — нормальная обратная связь стимулов; normal hypothalamic or medullary, normal motor efferent — нормальная двигательная эфферентация; normal sympathetic activity — нормальная симпатическая активность; normal sympathetic efferent — нормальная симпатическая эфферентация; pathological hypothalamic or medullary — патология гипоталамуса или продолговатого мозга; PAG — периаквадуктальное серое вещество; PSH — пароксизмальная симпатическая гиперактивность; SEI — спинальные центры возбуждения/торможения; spinal level — уровень спинного мозга; TBI — сотрясение головного мозга; temporal cortex — височная кора; thalamus — таламус.

Таблица 1. Симптомы ПСГА.

Органы и системы	Симптомы
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия Повышение сократимости миокарда Увеличение сердечного выброса Артериальная гипертензия
Бронхо-легочная система	Тахипноэ Расширение бронхов Отек легких
Глаза	Расширение зрачков
Желудочно-кишечный тракт	Снижение моторики Мальабсорбция Илеус
Опорно-двигательная система	Гипертонус Дистония Контрактуры Спастичность Миоклонии
Кожа	Гиперемия Гипергидроз

Таблица 2. Диагностические критерии ПСГА.

Критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	< 100	100–119	120–139	≥140
Частота дыхания, мин ⁻¹	< 18	18–23	24–29	≥30
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<140	140–159	160–179	≥180
Температура (°C)	<37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39
Потоотделение	Отсутствует	+	++	+++
Повышение мышечного тонуса	Отсутствует	+	++	+++

Таблица 3. Дополнительные диагностические критерии ПСГА.

Критерии	Баллы
Одновременность клинических проявлений	1
Пароксизмальная активность	1
Симпатическая гиперактивность в ответ на безболезненные стимулы	1
Сохранение клинических проявлений ≥3 календарных дней	1
Сохранение клинических проявлений ≥2 недель после повреждения	1
Персистенция клинических проявлений, несмотря на лечение альтернативных состояний	1
Реакция на терапию, направленную на уменьшение симпатической гиперактивности	1
Наличие ≥2 эпизодов гиперактивности в день	1
Отсутствие признаков парасимпатической активности во время криза	1
Отсутствие других причин, объясняющих клиническую картину	1
Наличие в анамнезе эпизодов острого повреждения головного мозга	1

Таблица 4. Педиатрическая шкала диагностики ПСГА.

Показатели	Баллы							
	0		1		2		3	
Возраст, лет	1–4	5–15	1–4	5–15	1–4	5–15	1–4	5–15
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	<110	<100	110–124	100–119	125–139	120–139	≥140	
Частота дыхания, мин ⁻¹	<30	<25	30–34	25–29	35–39	30–34	≥40	≥35
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<100	<120	100–109	120–129	110–119	130–139	≥120	≥140
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	<65	<75	65–72	75–82	73–79	83–89	≥80	≥90
Температура, °C	<37		37–37,9		38–38,9		≥39	
Потоотделение	Нормальное		Повышенное		Локальный диафорез		Общий диафорез	
Повышение мышечного тонуса	Отсутствует		Умеренное		Значительное		Общая спастичность или опистотонус	

Диагностика. Диагностические критерии синдрома ПСГА были определены международным соглашением в 2014 году (табл. 2, 3) [12]. В том же году были предложены диагностические шкалы для детей [13] (табл. 4).

Для постановки диагноза ПСГА выделены дополнительные диагностические критерии (табл. 3).

По сумме баллов обязательных и дополнительных критериев принимается решение о возможности постановки диагноза ПСГА: маловероятно <8 баллов; возможно 8–16 баллов; вероятно >17 баллов.

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2019 г. были разработаны критерии постановки диагноза ПСГА [3, 42] (табл. 5, 6).

Таблица 5. Критерии синдрома ПСГА.

Показатели	Баллы			
	0	1	2	3
Основные критерии				
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	< 100	100–119	120–139	≥140
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	< 140	140–159	160–179	≥180
Частота дыхания, мин ⁻¹	< 18	18–23	24–29	≥30
Индекс Кердо	0	+1–+10	+11–+20	>+21
Температура, °С	< 37,0	37,0–37,9	38,0–38,9	≥39,0
Повышение мышечного тонуса, шкала Ашворта	0	1–2	3	4–5
Симпатическая гиперактивность (24 ч)	Отсутствует	1–3	4–6	>6
Дополнительные критерии				
Шкала комы Глазго	15	14–13	12–10	<10
Потоотделение	Отсутствует	+	++	+++
Гиперемия кожного покрова	Отсутствует	+	++	+++
Альбумин, г/л	34–48	28–33	22–27	<22
ЭЭГ признаки ирритации диэнцефальных структур	Отсутствует	+	++	+++

Таблица 6. Дифференциальные критерии.

Показатели	Баллы		
	1	2	3
ΔT, °С	0,5–0,6	0,7–0,9	≥1
Прокальцитонин, нг/мл	>0,5	>2	>10
Наличие болевого синдрома	+	++	+++
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	80–99	60–79	<60
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90–100	80–89	<80
Температура, °С	<36,0	<35,5	<35,0

Интерпретация результатов табл. 5

0 — нет

1–7 баллов по основным критериям, не более 5 баллов по дополнительным критериям — слабо выраженный синдром ПСГА;

8–14 баллов по основным критериям, не более 10 баллов по дополнительным критериям — умеренный синдром ПСГА;

15–21 баллов по основным критериям, 10–15 баллов по дополнительным критериям — выраженный синдром ПСГА.

Интерпретация результатов табл. 6

1–5 баллов — возможно сочетание с другими состояниями, требующими дополнительной диагностики и лечения;

5–11 баллов — синдром ПСГА сомнителен или не является ведущим;

11–18 баллов — синдром ПСГА исключается.

Дополнения

- Оценка проводится только при условии нормоволемии, $pO_2 > 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 > 90\%$, $pCO_2 < 45$ мм рт. ст., гликемии $> 3,5$ ммоль/л

- ΔT°С — разница ректальной и аксиллярной температур

- Индекс Кердо = $100 \times (1 - AD_{\text{диаст}} / ЧСС)$

- Слабая выраженность признака +

- Умеренная выраженность признака ++

- Сильная выраженность признака +++

- Оценка уровня сознания производится по шкале комы Глазго.

- Оценка мышечного тонуса производится по шкале спастичности Ашворта.

Оценка болевого синдрома у пациентов с сохраненным сознанием может производиться по 5-балльной вербальной шкале оценки боли

(Frank A. J. et al., 1982) [43], где 1 балл=+; 2–3 балла=++; 4 балла=+++.

- Оценка уровня симпатической гиперактивности производится не реже 1 раза в сутки
- Использование дифференциальных критериев при первичной и каждой последующей оценке является обязательным.

Ряд исследователей полагает, что развитие синдрома ПСГА происходит поэтапно [33]. Первая стадия часто протекает бессимптомно из-за того, что пациент в острой стадии повреждения ГМ получает различные гипнотики, наркотические анальгетики и, нередко, миорелаксанты. Вторая стадия характеризуется появлением тахикардии, артериальной гипертензии, тахипноэ, гипергидроза, а третья — нарушениями мышечного тонуса, развитием дистоний [4].

Диагноз ПСГА основывается на клинической симптоматике и является во многом «диагнозом исключения», то есть требует проведения дифференциальной диагностики со следующими состояниями: сепсис, гипоксемия, гиперкапния, гипогликемия, судороги, тромбоэмболия легочной артерии, тиреотоксический криз, острый инфаркт миокарда, алкогольная или наркотическая абстиненция, злокачественный нейролептический синдром, серотонинергический синдром, злокачественная гипертермия, внутричерепная гипертензия [3, 4, 33, 43, 44].

Осложнения синдрома ПСГА. Результаты многочисленных исследований показали, что развитие ПСГА приводит к неблагоприятным долгосрочным исходам: снижение уровня сознания, длительное его восстановление, нарушение двигательных функций, развитие

Таблица 7. Осложнения синдрома ПСГА.

Органы и системы	Осложнения
ЦНС	Снижение уровня сознания Нарушения циркадных ритмов Возбуждение Судороги
Кожа и слизистые оболочки	Трофические нарушения Потоотделение Гиперемия Повышенная сальность кожи
Опорно-двигательная система	Полинейромиопатии Миодистрофии Спастичность Дистония Миоклонии Контрактуры
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия Острый инфаркт миокарда Острый коронарный синдром Аритмии Миокардиодистрофия
Бронхо-легочная система	Бронхорея Отек легких
Желудочно-кишечный тракт	Нарушения моторики (тошнота, рвота, запоры, диарея) Мальабсорбция Эрозии и язвы слизистой
Эндокринная система	Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем Гипогонадизм Нарушения терморегуляции
Иммунная система	Снижение иммунитета, хронизация инфекционных процессов
Комплексная патология	Нейродистрофический синдром Полиорганная дисфункция

полиорганной дисфункции, гипотрофии, инфекционных осложнений, длительное пребывание на ИВЛ, в ОРИТ, низкие показатели по шкале исходов Глазго, увеличение инвалидизации и смертности (табл. 7) [3, 4, 33, 45, 46]. Пациенты с длительными бессознательными состояниями и ПСГА имеют меньший реабилитационный потенциал, чем вегетативно стабильные больные [25, 33, 46, 47].

Существует ряд исследований, показывающих, что развитие ПСГА не вызывает серьезных осложнений и не влияет на исход [4, 21].

Расхождения в результатах наблюдений могут быть связаны как с дизайном, так и с методологией исследований. Важным моментом является выбор группы сравнения, тяжесть повреждения ГМ в ней должна быть сопоставима с основной группой. Наличие и выраженность последствий синдрома ПСГА во многом зависит от степени его тяжести и продолжительности. Основываясь на собственных наблюдениях и данных литературы, можно утверждать, что развитие ПСГА значительно ухудшает течение заболевания, его исход и снижает реабилитационный потенциал [3, 4, 46–48].

Профилактика. Профилактика ПСГА у тяжелообольных пациентов может значительно снизить число осложнений, повысить выживаемость и сократить время пребывания в отделении интенсивной терапии [3, 33].

По данным зарубежных исследователей, на сегодняшний день не существует эффективных мер профилактики развития ПСГА [4, 10, 33]. Имеется ряд препаратов, рекомендованных для снижения частоты пароксизмов, именно их в иностранной литературе принято называть профилактическими. К ним относятся клоназепам, бромкриптин, пропранолол, оксикодон, габапентин, клонидин, баклофен. Опыт показывает, что длительно существующая симпатотония хуже поддается коррекции [3, 43, 49]. Профилактикой развития ПСГА, на наш взгляд, являются лечебный наркоз по методике профессора А. Н. Кондратьева (подробное описание в следующем разделе) и терапевтическая гипотермия, в частности, краниocereбральная гипотермия (КЦГ) [3, 49].

Лечение. Терапию ПСГА принято разделять на немедикаментозную, медикаментозную, профилактическую. Основой терапии ПСГА является, прежде всего, соблюдение общереанимационных принципов (адекватные гемодинамика, газообмен, волемический статус, нутритивная поддержка, электролитный баланс, нормогликемия, нормотермия) [3, 4, 10, 33, 49–51]. До начала лечения первым шагом является определение ведущих симптомов, требующих терапии [2, 33]. Следует уделять внимание ежедневному расчету волемического баланса, тщательно учитывать патологические

потери жидкости и электролитов с дыханием, потом, желудочным отделяемым (при рвоте), диареей. Так, у больных с гипергидрозом возмещение жидкости иногда является достаточным для повышения уровня сознания, снижения числа пароксизмов [10, 33].

Не менее строгого контроля требуют нутритивная поддержка, расчет калоража, потребности в основных нутриентах, минеральных веществах. Энергозатраты во время пароксизма увеличиваются в три раза по сравнению с межприступным периодом [33, 53]. Помимо этого, при ПСГА развиваются проблемы с усвоением вводимой пищи, это связано не только с влиянием симпатотонии на функции ЖКТ, но и с длительной антибиотикотерапией. Поэтому нередко требуется назначение ферментативных препаратов, пре- и пробиотиков. Подбор оптимального калоража, объема питания, форм нутритивной поддержки позволяет снизить частоту и выраженность пароксизмов, уменьшить их негативные последствия [33, 53]. Поддержание нормальной массы тела является одной из приоритетных задач.

Следующим важным моментом является уход: поддержание комфортной температуры и влажности воздуха, профилактика пролежней, болевого синдрома, контрактур [4, 33, 54].

Еще одним методом немедикаментозной терапии может быть гипербарическая оксигенация, позволяющая повысить доступность кислорода и улучшить аэробный метаболизм в поврежденных тканях [33].

Физиотерапия и лечебная физкультура позволяют уменьшить выраженность спастики, предотвратить развитие контрактур, мышечных дистрофий, профилактировать и улучшать лечение трофических нарушений кожи, болевого синдрома [10].

Выбор медикаментозной терапии зависит от остроты основного процесса, всестороннего анализа различных типов симптомов и индивидуальных особенностей пациента [10, 54, 55]. Так, в острой фазе заболевания преимущество отдается парентеральным формам препаратов, к моменту перевода из ОРИТ, началу реабилитационных мероприятий желательна назначение пациенту таблетированных форм. Транскутанная форма доставки препаратов является все более распространенной и удобной в использовании (пластыри) [33].

Медикаментозное лечение, по данным зарубежных авторов, начинается, как правило, с симптоматической терапии: β -адреноблокаторы (β -АБ), габапентин, бензодиазепины, вальпроаты [10, 19, 33, 54–61]. При отсутствии эффекта предлагается переход к непрерывному введению опиоидов и пропофола. Последние 10–15 лет,

после внедрения в практику дексметомидина для лечения ПСГА стали успешно применяться альфа-2 адреноагонисты [33, 62, 63, 65–70]. Не до конца решенным остается вопрос длительности введения опиоидов, гипнотиков, альфа-2 адреноагонистов. Необходимо помнить, что преждевременное прекращение введения препаратов приведет к возобновлению ПСГА, с другой стороны, их длительное использование задержит начало реабилитации, приведет к кумуляции побочных эффектов. Выведение пациента в «диагностическое окно», уменьшение числа вводимых препаратов, плавный переход на таблетированные формы позволяет избежать различных осложнений проводимой терапии [3, 50].

Необходимо избегать использования нейролептических препаратов из-за опасности развития злокачественного нейролептического синдрома [3, 4, 50, 51].

Интересно, что в действии одних и тех же препаратов были выявлены некоторые различия в зависимости от этиологии повреждения ГМ, в частности травматическая и нетравматическая. Так фентанил и пропофол хорошо снижают АД и ЧСС при травматической этиологии ПСГА, а при нетравматической они малоэффективны [64]. Вероятно, это связано с полиморфностью повреждения ГМ при ЧМТ.

В клинической практике большинству пациентов требуется лечение несколькими препаратами с потенциальной взаимодополняемостью как для лечения различных симптомов, так и для профилактики пароксизмов [3, 10, 33, 54, 55, 64].

Наши многолетние наблюдения показали, что патогенетической терапией ПСГА является проведение лечебного наркоза, разработанного в 90-х годах XX века профессором А. Н. Кондратьевым [3, 43, 50, 51, 71].

Основными задачами лечебного наркоза является создание нейровегетативной стабильности, полноценной защитной реакции в ответ на повреждение головного мозга и формирование адекватного уровня его функционирования, не имеющего патологических компонентов, с сохранением необходимых для саногенеза компенсаторных, адаптивных реакций и интегративной деятельности [43, 50]. Методика проведения наркоза: внутривенное непрерывное введение опиоидного анальгетика фентанила 0,5–1 мкг/кг/ч, альфа-2 адреноагониста (клонидин 0,2–0,7 мкг/кг/ч или дексметомидин 0,2–0,5 мкг/кг/ч), пропофола 2–5 мг/кг/ч (не более 24 часов из-за опасности развития синдрома «длительного введения пропофола»), тиопентала натрия 2–4 мг/кг/ч. Длительность проведения — от 12 часов до 7–10 суток [3, 43, 50, 51].



Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с синдромом ПССГ.

Примечание. α2 АГ — α2 адреноагонисты; β-АБ — β адреноблокаторы; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Проведение сеансов гипотермии является обязательным компонентом терапии острого тяжелого повреждения головного мозга и профилактики развития ПССГ [3, 42]. Тяжелое повреждение ГМ формирует очаговую гипертермию, обусловленную возбуждением нейронов, выбросом глутамата и аспартата, активацией свободнорадикальных процессов и воспалением. Разница между температурой отдельных областей мозга может достигать 2–4°C [72]. Понижение температуры нейронов обеспечивает депрессию метаболизма и снижение потребности клеток ГМ в кислороде и глюкозе. Гипотермия способствует уменьшению нейровоспаления, ограничению свободнорадикальных процессов и проапоптотических реакций [73–76]. Одним из эффективных методов охлаждения является криоцеребральная гипотермия. Методика заключается в понижении температуры кожи головы до 5–8°C при помощи шлемов, охлаждаемых циркулирующей жидкостью, поддерживающих температуру кожи на постоянном уровне в течение всего сеанса охлаждения. Длительность охлаждения — от 12 часов до 7 суток, при повышении температуры после прекращения охлаждения процедура повторяется до достижения стойкой нормотермии. Крайне важным моментом является плавность выхода из сеанса гипотермии [3, 42, 75, 76]. Резкая отмена, как говорилось выше, может стать пусковым стимулом для новых пароксизмов ПССГ.

После выведения пациента из лечебного наркоза при появлении симптомов ПССГ широко используются: непрерывное внутривенное введение клонидина или дексметомидина, β-АБ, противоэпилептические средства (дифе-

нин, клоназепам), нестероидные противовоспалительные препараты и другие симптоматические средства [3, 42].

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова терапевтическая тактика выбирается на основании оценки по разработанным шкалам (табл. 5, 6) (рис. 2).

Длительность терапии определяется индивидуально. Пациента периодически «выводят» в «диагностическое окно» [3, 42].

Несмотря на значительный интерес специалистов к изучению синдрома ПССГ, многие вопросы остаются не до конца ясными: какие механизмы запускают и поддерживают его развитие, по каким критериям лучше проводить диагностику, дифференциальную диагностику, оценивать тяжесть течения, как осуществлять профилактику и подбор адекватной терапии [10, 33, 77–79]. Хотя ПССГ является частым осложнением тяжелого повреждения ГМ, со структурированием данных существуют сложности в связи с отсутствием стандартизации диагностики и лечения [10, 33, 79, 80].

Заключение

Профилактика развития ПССГ, его адекватное и своевременное лечение позволяют предотвратить формирование патологической доминанты (мы рассматриваем ПССГ именно как одну из патологических доминант, формирующихся при тяжелом повреждении ГМ), уменьшить негативные последствия этого синдрома, снизить число осложнений, длительность ИВЛ, пребывания больного в ОРИТ, инвалидизацию и смертность. Подбор патогенетической, симптоматической, а затем поддерживающей терапии значительно улучшает реабилитационный потенциал пациентов. Важно

помнить, что для больных с ПСГА, помимо медикаментозного лечения, большое значение имеют создание комфортных условий (температура, влажность, отсутствие резких звуков, запахов и других сильных раздражителей), тщательный уход и нутритивная поддержка. Проведение реабилитационных мероприятий в условиях вегетативной нестабильности не толь-

ко малоэффективно, но нередко опасно для пациента, так как возможно усиление и учащение пароксизмов ПСГА.

Дальнейшее изучение этого сложного синдрома позволит анестезиологам-реаниматологам, неврологам, реабилитологам своевременно проводить не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение.

Литература

1. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1929; 22: 358–374.
2. Борицаговский М.Л., Дубикайтис Ю.В. Клинические типы патофизиологических реакций на операционную и неоперационную травму головного мозга. Труды 3-й конференции нейрохирургов Прибалтийских республик. Рига. 1972: 26–29. [Borshchagovsky M.L., Dubikaitis Yu.V. Clinical types of pathophysiological reactions to surgical and non-surgical brain injury. *Proceedings of the 3rd Conference of Neurosurgeons of the Baltic Republics*. Riga. (in Russ.). 1972: 26–29].
3. Ценципер Л.М., Шевелев О.А., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Терехов И.С., Кондратьев А.Н. Синдром пароксизмальной симпатической гипергидративности: патофизиология, диагностика и лечение. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2020; 12 (4): 59–64. [Tsentsiper L.M., Shevelev O.A., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Terekhov I.S., Kondratiev A.N. Syndrome of paroxysmal sympathetic hyperactivity: pathophysiology, diagnosis and treatment. *The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. (in Russ.). 2020; 12 (4): 59–64].
4. Godoy D.A., Panhke P., Suarez P.D.G., Murillo-Cabezas F. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. *Med Intensiva*. 2019; 43 (1): 35–43. DOI: 10.1016/j.medint.2017.10.012. PMID: 29254622.
5. Rabinstein A.A. Autonomic hyperactivity. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26 (1): 138–153. DOI: 10.1212/CON.0000000000000811. PMID: 31996626.
6. Monteiro E.B., Fonseca R.C., Mendes R. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: an old but unrecognized condition. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2017; 47 (3): 000562. DOI: 10.12890/2017_000562. PMID: 30755932.
7. Godo S., Irino S., Nakagawa A., Kawazoe Y., Fujita M., Kudo D., Nomura R., Shimokawa H., Kushimoto S. Diagnosis and management of patients with paroxysmal sympathetic hyperactivity following acute brain injuries using a consensus-based diagnostic tool: a single institutional case series. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243 (1): 11–18. DOI: 10.1620/tjem.243.11. PMID: 28890524.
8. Борицаговский М.Л., Дубикайтис Ю.В. Основные клинические синдромы витальных нарушений при тяжелых повреждениях черепа и головного мозга. *Вестник хирургии*. 1969; 1: 103–106. [Borshchagovsky M.L., Dubikaitis Yu.V. The main clinical syndromes of vital disorders in severe injuries of the skull and brain. *Grekov's Bulletin of Surgery/Vesth. Khir. Im. I.I. Grekova*. (in Russ.). 1969; 1: 103–106].
9. Угрюмов В.М. Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы. *Л. Медицина*. 1975: 304. [Ugryumov V.M. Visceral pathology associated with central nervous system lesions. *L. Medicina*. (in Russ.). 1975: 304].
10. Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 721–729. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30259-4. PMID: 28816118.
11. Perkes I., Baguley I.J., Nott M.T., Menon D.K. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Ann Neurol*. 2010; 68: 126–135. DOI: 10.1002/ana.22066. PMID: 20695005.
12. Baguley I.J., Perkes I.E., Fernandez-Ortega J-F., Rabinstein A.A., Dolce G., Hendricks H.T. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1515–1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301. PMID: 24731076.
13. Pozzi M., Locatelli E., Gabiati S., Radice S., Clementi E., Strazzer S. Clinical scales for paroxysmal sympathetic hyperactivity in pediatric patients. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (22): 1897–1898. DOI: 10.1089/neu.2014.3540. PMID: 24964056.
14. Khalid F., Yang G.L., McGuire J.L., Robson M.J., Foreman B., Ngunyana L.B., Lorenz J.N. Autonomic dysfunction following traumatic brain injury: translational insights. *Neurosurg Focus*. 2019; 47 (5): E8. DOI: 10.3171/2019.8.FOCUS19517. PMID: 31675718.
15. Podell J.E., Miller S.S., Jaffa M.N., Pajoumand M., Armahizer M., Chen H., Tripathi H., Schwartzbauer G.T., Chang W-T.W., Parikh G.Y., Hu P., Badjatia N. Admission features associated with paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: a case-control study. *Crit Care Med*. 2021; 49 (10): e989–e1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005076. PMID: 34259439.
16. Wang D., Su S., Tan M., Wu Y., Wang S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a single center retrospective observational study. *Front Immunol*. 2021; 12: 665183. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665183. PMID: 33912193.
17. Li Z., Chen W., Zhu Y., Han K., Wang J., Chen J., Zhang D., Yu M., Lv L., Hou L. Risk factors and clinical features of paroxysmal sympathetic hyperactivity after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Auton Neurosci*. 2020; 225: 102643. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102643. PMID: 32097879.
18. Malinovic M., Kallenberger K., Sandall J. Refractory paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic intracerebral hemorrhage. *Cureus*. 2021; 13 (10): e19086. DOI: 10.7759/cureus.19086. PMID: 34824950.
19. Thomas A., Greenwald B.D. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and clinical considerations for patients with acquired brain injuries: a narrative review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019; 98 (1): 65–72. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000990. PMID: 29939858.
20. van Eijck M.M., Sprengers M.O.P., Oldenbeuving A.W., de Vries J., Schoonman G.G., Roks G. The use of the PSH-AM in patients with diffuse axonal injury and autonomic dysregulation: a cohort study and review. *J Crit Care*. 2019; 49: 110–117. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.10.018. PMID: 30415180.
21. Letzkus L., Keim-Malpass J., Anderson J., Conaway M., Patrick P., Kennedy C. A retrospective analysis of paroxysmal sympathetic hyperactivity following severe pediatric brain injury. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018; 11 (3): 153–160. DOI: 10.3233/PRM-160428. PMID: 30198878.
22. Branstetter J.W., Ohman K.L., Johnson D.W., Gilbert B.W. Management of paroxysmal sympathetic hyperactivity with dexmedetomidine and propranolol following traumatic brain injury in a pediatric patient. *J Pediatr Intensive Care*. 2020; 9 (1): 64–69. DOI: 10.1055/s-0039-1698758. PMID: 31984161.
23. Alofisan T.O., Algarni Y.A., Alharfi I.M., Miller M.R., Stewart T.C., Fraser D.D., Tijssen J.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury in children: prevalence, risk factors, and outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20 (3): 252–258. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001811. PMID: 30489486.
24. Lucca L.E., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Rogano S., Cerasa A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure. *J Neurotrauma*. 2019; 36 (16): 2430–2434. DOI: 10.1089/neu.2018.5963. PMID: 30887860.
25. Pignolo L., Rogano S., Quintieri M., Leto E., Dolce G. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state. *J Rehabil Med*. 2012; 44 (6): 502–504. DOI: 10.2340/16501977-0981. PMID: 22661000.
26. Penfield W., Jasper H. Autonomic seizures. In: Penfield W, Jasper H, eds. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. London: J&A Churchill Ltd, 1954: 412–427.
27. Baguley I.J. The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): an integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes. *Med Hypotheses*. 2008; 70 (1): 26–35. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.037. PMID: 17583440.
28. Baguley I.J., Herisaneu R.E., Cameron I.D., Nott M.T., Slewa-Younan S. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2008; 8: 293–300. DOI: 10.1007/s12028-007-9021-3. PMID: 17968518.
29. Hilz M.J., Liu M., Roy S., Wang R. Autonomic dysfunction in the neurological intensive care unit. *Clin Auton Res*. 2019; 29 (3): 301–311. DOI: 10.1007/s10286-018-0545-8. PMID: 30022321.
30. Tang J-S., Qu C-L., Huo F-Q. The thalamic nucleus submedialis and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway. *Prog Neurobiol*. 2009; 89 (4): 383–389. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.002. PMID: 19819292.
31. Totikov A., Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 162. DOI: 10.1186/s12883-019-1399-y. PMID: 31315589.
32. Peirs C., Seal R.P. Neural circuits for pain: recent advances and current views. *Science*. 2016; 354 (6312): 578–584. DOI: 10.1126/science.aaf8933. PMID: 27811268.
33. Zheng R-Z., Lei Z-Q., Yang R-Z., Huang G-H., Zhang G-M. Identification and management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2020; 11: 81. DOI: 10.3389/fneur.2020.00081. PMID: 32161563.
34. Ichimiya Y., Kaku N., Sakai Y., Yamashita F., Matsuoka W., Muraoka M., Akamine S., Mizuguchi S., Torio M., Motomura Y., Hirata Y.,

- Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Takada H, Maehara Y, Ohga S. Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2017; 39 (7): 621–624. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.023. PMID: 28413125.
35. Renner C.I. Interrelation between neuroendocrine disturbances and medical complications encountered during rehabilitation after TBI. *J Clin Med.* 2015; 4 (9): 1815–1840. DOI: 10.3390/jcm4091815. PMID: 26402710.
 36. Fernandez-Ortega J.F, Baguley I.J., Gates T.A., Garcia-Caballero M., Quesada-Garcia J.G., Prieto-Palomino M.A. Catecholamines and paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2017; 34 (1): 109–114. DOI: 10.1089/neu.2015.4364. PMID: 27251119.
 37. Du Y, Demillard L.J., Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: a critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci.* 2021; 287: 120106. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120106. PMID: 34756930.
 38. Mrkobrada S., Wei X.-C., Gnanakumar V. Magnetic resonance imaging findings of bilateral thalamic involvement in severe paroxysmal sympathetic hyperactivity: a pediatric case series. *Childs Nerv Syst.* 2016. 32: 1299–1303. DOI: 10.1007/s00381-015-2931-z. PMID: 26463401.
 39. Corell A., Ljungqvist J. [Paroxysmal sympathetic hyperactivity]. *Lakartidningen.* (in Swedish). 2021; 118: 21070. PMID: 34914088.
 40. Termsarasab P., Frucht S.J. Dystonic storm: a practical clinical and video review *J Clin Mov Disord.* 2017; 4: 10. DOI: 10.1186/s40734-017-0057-z. PMID: 28461905.
 41. Rafanelli M., Walsh K., Hamdan M.H., Buyan-Dent L. Autonomic dysfunction: diagnosis and management. *Clin Neurol.* 2019; 167: 123–137. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00008-X. PMID: 31753129.
 42. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Смоленский А.В., Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Козжевин А.П., Аржаббе С.А., Гуцалюк А.Г., Усманов Э.Ш., Чубарова М.А. Гипотермия головного мозга в терапии церебральных поражений. Теория и практика. 2020. ООО «Русайнс». М.: 230. ISBN 978-5-9704-5017-8. [Shevelev O.A., Grechko A.V., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh., Smolensky A.V., Kondratiev A.N., Tsentiper L.M., Kozhevnikov A.P., Arzhadeev S.A., Gutsalyuk A.G., Usmanov E.Sh., Chubarova M.A. Brain hypothermia in management of cerebral lesions. Theory and practice. 2020. Rusains LLC. (in Russ.). M.: 230. ISBN 978-5-9704-5017-8].
 43. Frank A. J., Moll J. M., Hort J. F. A comparison of three ways of measuring pain. *Rheumatol Rehabil.* 1982; 21 (4): 211–217. DOI: 10.1093/rheumatology/21.4.211. PMID: 6753088.
 44. Кондратьев А.Н., Лестева Н.А., Савин И.А., Ценципер Л.М., Шеголев А.В. Интенсивная терапия в нейрохирургии. В кн. Интенсивная терапия. Национальное руководство в 2 томах. 2 издание, переработанное и дополненное. под. ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. М. ГЭОТАР-Медиа. 2020; 1: 775–90, ISBN 978-5-9704-0937-4. [Kondratiev A.N., Lesteva N.A., Savin I.A., Tsentiper L.M., Shchegolev A.V. Intensive therapy in neurosurgery. In the book. Intensive care. The National Manual in 2 volumes. 2nd edition, revised and expanded. Ed. by Zabolotskikh I.B., Protosenko D.N. M. GEOTAR-Media. 2020; 1: 775–90. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-0937-4].
 45. Hinson H.E., Schreiber M.A., Laurie A.L., Baguley I.J., Bourdette D., Ling G.S.F. Early fever as a predictor of paroxysmal sympathetic hyperactivity in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2017; 32 (5): E50–E54. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000271. PMID: 28060200.
 46. Lin Q., Xie Q.-Y., He Y.-B., Chen Y., Ni X.-X., Guo Y.-Q., Shen Y., Yu R.-H. [Factors affecting recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness following brain trauma: a logistic regression analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* (in Chinese). 2017; 37 (3): 337–341. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.03.10. PMID: 28377349.
 47. Гречко А.В., Кирячков Ю.Ю., Петрова М.В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 2: 79–86. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86. [Grechko A.V., Kiryachkov Yu.Yu., Petrova M.V. Modern aspects of the relationship between the functional state of the autonomous nervous system and clinical and laboratory indicators of body homeostasis in brain injuries. *Ann Crit Care/ Vestnik intensivnoy terapii im A.I. Saltanova.* 2018; 2: 79–86. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86].
 48. Lucca L.F., De Tanti A., Cava F., Romoli A., Formisano R., Scarponi F., Estraneo A., Frattini D., Tonin P., Bertolino C., Salucci P., Hakiki B., D'Ippolito M., Zampolini M., Masotta O., Premoselli S., Interlenghi M., Salvatore C., Polidori A., Cerasa A. Predicting outcome of acquired brain injury by the evolution of paroxysmal sympathetic hyperactivity signs. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (14): 1988–1994. DOI: 10.1089/neu.2020.7302. PMID: 33371784.
 49. Hasen M., Almojuela A., Zeiler F.A. Autonomic dysfunction and associations with functional and neurophysiological outcome in moderate/severe traumatic brain injury: a scoping review. *J Neurotrauma.* 2019; 36 (10): 1491–1504. DOI: 10.1089/neu.2018.6073. PMID: 30343625.
 50. Ценципер Л.М. Вегетативные, метаболические и гормональные нарушения у нейроонкологических больных. В кн. Нейроонкология глазами анестезиолога-реаниматолога под ред. Кондратьева А.Н., Улитина А.Ю. Барнаул: ИП Колмогоров И.А. 2020; гл.15: 189–212. ISBN 978-5-91556-647-6. [Tsentiper L.M. Vegetative, metabolic and hormonal disorders in neuro-oncological patients. In the book. Neuro-oncology through the eyes of an anesthesiologist-resuscitator. ed. Kondratiev A.N., Ulitin A.Yu. Barnaul. PE Kolmogorov I. A. (in Russ.). 2020; Ch.15: 189–212. ISBN 978-5-91556-647-6].
 51. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А., Назаров Р.В. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 1: 82–84. [Kondratiev A.N., Tsentiper L.M., Kondratieva E.A., Nazarov R.V. Neurovegetative stabilization as pathogenetic therapy of brain damage. *Anesteziol.Reanimatol. i reanimatologiya.* (in Russ.). 2014; 1: 82–84.].
 52. Ценципер Л.М. Гормональные нарушения у больных в вегетативном состоянии. В кн. Вегетативное состояние. Этиология, патогенез, диагностика под ред. Е.А. Кондратьевой, И.В. Яковенко. СПб ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова». 2014; гл. 10: 217–227. ISBN 978-5-225-10023-0. [Tsentiper L.M. Hormonal disorders in patients in a vegetative state. In the book. Vegetative state. Etiology, pathogenesis, diagnostics, ed. by E.A. Kondratieva, I.V. Yakovenko. St. Petersburg, FSBI «Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov». 2014; ch. 10: 217–227. ISBN 978-5-225-10023-0].
 53. Burton J.M., Morozova O.M. Calming the storm: dysautonomia for the pediatrician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017; 47 (7): 145–150. DOI: 10.1016/j.cppeds.2017.06.009. PMID: 28716515.
 54. Yang L., Liao D., Hou X., Wang Y., Yang C. Systematic review and meta-analysis of the effect of nutritional support on the clinical outcome of patients with traumatic brain injury. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (11): 11960–11969. DOI: 10.21037/apm-21-3071. PMID: 34872320.
 55. Letzkus L., Addison N., Turner L., Conaway M., Quatrara B. Paroxysmal sympathetic hyperactivity and environmental factors: a pilot study. *J Neurosci Nurs.* 2018; 50 (2): 88–92. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000349. PMID: 29521731.
 56. Shald E.A., Reeder J., Finnick M., Patel I., Evans K., Faber R.K., Gilbert B.W. Pharmacological treatment for paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Crit Care Nurse.* 2020; 40 (3): e9–e16. DOI: 10.4037/ccn2020348. PMID: 32476028.
 57. Tu J.S.Y., Reeve J., Deane A.M., Plummer M.P. Pharmacological management of paroxysmal sympathetic hyperactivity: a scoping review. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (16): 2221–2237. DOI: 10.1089/neu.2020.7597. PMID: 33823679.
 58. Chen A., Sharoha N. Valproate efficacy for agitation management in a patient with paroxysmal sympathetic hyperactivity due to traumatic brain injury. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021; 23 (5): 20cr02892. DOI: 10.4088/PCC.20cr02892. PMID: 34651470.
 59. Ding H., Liao L., Zheng X., Wang Q., Liu X., Xu G., Li X., Liu L. β -Blockers for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90 (6): 1077–1085. DOI: 10.1097/TA.0000000000003094. PMID: 33496547.
 60. Alali A.S., Mukherjee K., McCredie V.A., Golan E., Shah P.S., Bardes J.M., Hamblin S.E., Haut E.R., Jackson J.C., Khuwaja K., Patel N.J., Raj S.R., Wilson L.D., Nathens A.B., Patel M.B. Beta-blockers and traumatic brain injury: a systematic review, meta-analysis, and Eastern association for the surgery of trauma guideline. *Ann Surg.* 2017; 266 (6): 952–961. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002286. PMID: 28525411.
 61. Nguembu S., Meloni M., Endalle G., Dokponou H., Dada O.E., Senyuy W.P., Kamounye U.S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in moderate-to-severe traumatic brain injury and the role of beta-blockers: a scoping review. *Emerg Med Int.* 2021; 2021: 5589239. DOI: 10.1155/2021/5589239. PMID: 34545310.
 62. Garg M., Garg K., Singh P.K., Satyarthee G.D., Agarwal D., Mahapatra A.K., Sharma B.S. Neurogenic fever in severe traumatic brain injury treated with propranolol: a case report *Neurol India.* 2019; 67 (4): 1097–1099. DOI: 10.4103/0028-3886.266258. PMID: 31512644.
 63. Pozzi M., Conti V., Locatelli F., Galbiati S., Radice S., Clementi E., Strazzer S. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in pediatric rehabilitation: pathological features and scheduled pharmacological therapies. *J Head Trauma Rehabil.* 2017; 32: 117–124. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000255. PMID: 27603764.
 64. Samuel S., Lee M., Brown R.J. Incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity following traumatic brain injury using assessment tools. *Brain Inj.* 2018; 32: 1115–21. DOI: 10.1080/02699052.2018.1482002. PMID: 29856656.
 65. Abdelhakiem A.K., Torres-Reveron A., Padilla J.M. Effectiveness of pharmacological agents and validation of diagnostic scales for the management of paroxysmal sympathetic hyperactivity in Hispanics. *Front Neurol.* 2020; 11: 603011. DOI: 10.3389/fneur.2020.603011. PMID: 33329362.
 66. Tang Q., Wu X., Weng W., Li H., Feng J., Mao Q., Gao G., Jiang J. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study. *Peer J.* 2017; 5: e2986. DOI: 10.7717/peerj.2986. PMID: 28229021.
 67. Carelli S., De Pascale G., Filetici N., Bocci M.G., Maresca G.M., Cutuli S.L., Pizzo C.M., Bello G., Montini L., Caricato A., Conti G., Antonelli M. The place of dexmedetomidine light sedation in patients with

- acute brain injury. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 340. DOI: 10.1186/s13054-019-2637-9. PMID: 31676007.
68. Bozorgi H., Zamani M., Motaghi E., Eslami M. Dexmedetomidine as an analgesic agent with neuroprotective properties: experimental and clinical aspects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2021; 35 (3): 215–225. DOI: 10.1080/15360288.2021.1914280. PMID: 34100671.
 69. Liu H., Busl K.M., Doré S. Role of dexmedetomidine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comprehensive scoping review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022; 34 (2): 176–182. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000728. PMID: 33060552.
 70. Okazaki T., Hifumi T., Kawakita K., Shishido H., Ogawa D., Okauchi M., Shindo A., Kawanishi M., Miyake K., Tamiya T., Kuroda Y. Association between dexmedetomidine use and neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a retrospective observational study. *J Crit Care*. 2018; 44: 111–116. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.10.034. PMID: 29081382.
 71. Kondratyev A.N. Usage of alpha-2 agonists and opioids in neuroanesthesia: twenty years of experience. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2004; 23 (3): 192–195.
 72. Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Усманов В.Ш. Молекулярные маркеры гипотермии головного мозга. В монографии Биологические маркеры повреждения и регенерации центральной нервной системы. Под ред. Голубева А.М., Гречко А.В., Кузовлева А.Н., Мороз В.В. М. ООО «ВЦИ». 2021: 94–176. [Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh., Usmanov V.Sh. Molecular markers of brain hypothermia. In the monograph Biological markers of central nervous system damage and regeneration. Ed. by Golubev A.M., Grechko A.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V. M. ООО ВЦИ. (in Russ.). 2021: 94–176].
 73. Liu X., Wen S., Zhao S., Yan F., Zhao S., Wu D., Ji X. Mild therapeutic hypothermia protects the brain from ischemia/reperfusion injury through upregulation of iASPP. *Aging Dis*. 2018; 9 (3): 401–411. DOI: 10.14336/AD.2017.0703. PMID: 29896428.
 74. Chen Y., Wang L., Zhang Y., Zhou Y., Wei W., Wan Z. The effect of therapeutic mild hypothermia on brain microvascular endothelial cells during ischemia-reperfusion injury. *Neurocrit Care*. 2018; 28 (3): 379–387. DOI: 10.1007/s12028-017-0486-4. PMID: 29327153.
 75. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. М: РУДН. 2019: 265. ISBN 978-5-209-09541-5. [Shevelev O.A., Grechko A.V., Petrova M.V. Therapeutic hypothermia. M: RUDN. (in Russ.). 2019: 265. ISBN 978-5-209-09541-5].
 76. 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. [Shevelev O. A., Petrova M. V., Saidov Sh. Kh., Khodorovich N. A., Pradhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya*. 2019: 15 (6): 94–114. (in Russ.). DOI: /10.15360/1813-9779-2019-6-94-114].
 77. Scott R.A., Rabinstein A.A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020; 40 (5): 485–491. DOI: 10.1055/s-0040-1713845. PMID: 32906174.
 78. Compton E. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome following traumatic brain injury. *Nurs Clin North Am*. 2018; 53 (3): 459–467. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.05.003. PMID: 30100010.
 79. Urtecho J. Paroxysmal sympathetic hyperactivity. *JHN Journal*. 2017; 12 (1): 8. DOI: 10.29046/JHNJ.012.1.008.
 80. Jafari A.A., Shah M., Mirmoeeni S., Hassani M.S., Nazari S., Fielder T., Godoy D.A., Seifi A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 212: 107081. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107081. PMID: 34861468.

Поступила 14.12.2021

АКАДЕМИК РАМН ГЕННАДИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ РЯБОВ



22 июля 2022 г. в возрасте 93 лет скончался Геннадий Алексеевич Рябов — один из основателей отечественной анестезиологии-реаниматологии, первый в национальной истории действительный член Академии медицинских наук СССР по специальности анестезиология-реаниматология.

Г. А. Рябов родился 29 июня 1929 года в городе Тамбове. В 1953 году окончил Второй Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова по специальности врач-хирург. С 1953 г. по 1955 г. обучался в ординатуре при клинике факультетской хирургии 2 МОЛГМИ под руководством А. Н. Бакулева, а затем до 1966 г. работал врачом, младшим, затем старшим научным сотрудником института сердечно-сосудистой хирургии, где сформировался как высококвалифицированный специалист анестезиолог-реаниматолог и научный сотрудник. В 1959 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1966 г. после защиты докторской диссертации, посвященной проблемам анестезии и интенсивной терапии при операциях в условиях искусственного кровообращения и гипотермии, перешел на работу в институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко в качестве заведующего отделением анестезиологии и реаниматологии. С 1968 г. по 2004 г. Г. А. Рябов заведовал кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского центра Управления делами Президента РФ, с 1970 г. одновременно был главным специалистом Медицинского центра.

Г. А. Рябов широко известен в России и за ее пределами как крупный ученый, осново-

положник нескольких научных направлений в анестезиологии-реаниматологии. Приоритетным направлением работы была разработка концепции критических состояний. Именно Г. А. Рябовым впервые в стране разработана и внедрена в клиническую практику система инвазивного гемодинамического мониторинга больных, выработаны критерии оценки тяжести состояния пациента и прогностические индексы на основе анализа изменений в системе транспорта кислорода, начиная с легочного газообмена и кончая тканевым дыханием. Видное место в сфере научных интересов Г. А. Рябова занимали проблемы эндогенной интоксикации и коагулопатии критических состояний. Результаты исследований отражены более чем в 300 печатных работах, в том числе трех учебниках и шести монографиях.

За годы работы Г. А. Рябов создал большую научную школу, под его руководством были защищены 4 докторские и 29 кандидатских диссертаций. Большое число практикующих анестезиологов-реаниматологов считают себя его учениками. Г. А. Рябов — являлся членом редколлегии ведущих профессиональных журналов. Его заслуги отмечены рядом Правительственных наград.

В уходе из жизни Г. А. Рябова друзья ученого, единомышленники, ученики и последователи видят невозполнимую утрату.

Редакция журнала «Общая реаниматология» выражает искреннее соболезнование родным и близким Геннадия Алексеевича.



XXIV Всероссийская конференция
с международным участием
**ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ**



Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии
(ФНКЦ РР)



Научно-исследовательский институт
общей реаниматологии
имени В.А. Неговского ФНКЦ РР

11-12 ноября 2022 | Москва | Онлайн | criticalconf.ru

Уважаемые коллеги!

Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» проводится более 20 лет и является знаковым событием в мире анестезиологии-реаниматологии. Мероприятие ежегодно собирает более 1000 участников из России и зарубежных стран, на ней выступают лидеры ключевых направлений анестезиологии-реаниматологии.

В 2022 году **XXIV Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»** пройдет **11–12 ноября** в смешанном формате: очно на площадке Российского университета дружбы народов с онлайн-трансляцией на платформе **<https://criticalconf.ru>**.

Участников ждет насыщенная научная программа, интересные дискуссии.

10 ноября в рамках конференции состоятся II Общероссийские соревнования реанимационных бригад «ЖКС-практикум 2022». На площадке НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР пройдут практические мастер-классы, посвященные различным аспектам анестезиологии-реаниматологии.

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
- Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР
- Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»
- Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова
- Общество по изучению шока (Россия)
- Национальный совет по реанимации
- Ассоциация анестезиологов и реаниматологов Узбекистана

Мы приглашаем Вас принять участие в мероприятии и уверены, что оно будет для Вас в равной степени ярким и полезным!

Подробная информация о конференции представлена на сайте
<https://criticalconf.ru>

Технический секретариат конференции

Тел.: +7 (499) 390-34-38.

E-mail: criticalconf@confreg.org



Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии
(ФНКЦ РР)



Научно-исследовательский институт
общей реаниматологии
имени В.А. Неговского ФНКЦ РР



XXIV Всероссийская конференция с международным участием **ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

11-12 ноября 2022 | Москва



ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

- острая дыхательная недостаточность, ИВЛ, экстракорпоральная оксигенация;
- травма, кровопотеря, шок;
- структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях;
- инфекционные осложнения критических состояний. Сепсис;
- ведение пациентов в хроническом критическом состоянии;
- ранняя реабилитация в нейрореаниматологии;
- экстракорпоральные методы детоксикации;
- проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии;
- нутритивная поддержка при критических состояниях;
- анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.);
- механизмы развития критических состояний;
- экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии;
- образовательные технологии в анестезиологии-реаниматологии.

ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очно - на площадке РУДН
г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Онлайн - на платформе
<https://criticalconf.ru>

CRITICALCONF.RU

Тел.: +7 (499) 390 34 38
E-mail: criticalconf@confreg.org



Федерация анестезиологов
и реаниматологов



Ассоциация акушерских
анестезиологов-реаниматологов



Кафедра анестезиологии
и реаниматологии с курсом
медицинской реабилитации
Российского университета
дружбы народов



Кафедра анестезиологии и
реаниматологии Московского
государственного медико-
стоматологического университета
имени А.И. Евдокимова



Общество по изучению шока (Россия)



Национальный совет по реанимации



Ассоциация анестезиологов
и реаниматологов
Узбекистана