



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

№ 5

Москва
Moscow
2022

Профессору Валерию Николаевичу ЛУКАЧУ — 80 лет

Валерий Николаевич Лукач родился 25 октября 1942 г. в Щербакульском районе Омской области. После окончания в 1968 г. Омского государственного медицинского института им. М. И. Калинина он начал свою трудовую деятельность в качестве анестезиолога-реаниматолога в ГКБ № 2 г. Перми. Через 8 лет защитил кандидатскую диссертацию на тему «Интенсивная терапия массивных кровопотерь». С 1982 г. и по настоящее время Валерий Николаевич — преподаватель, ассистент, доцент, профессор Омского медицинского института, медицинской академии и медицинского университета. В 2001 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Интенсивная терапия септических осложнений в акушерстве-гинекологии и хирургии». С этого же года Валерий Николаевич возглавил, и возглавлял до 2012 г., созданную им кафедру анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи.

Работая внештатным главным анестезиологом-реаниматологом г. Омска с 1985 по 2010 гг., В. Н. Лукач проявил незаурядный талант организатора и клинициста, принимал активное участие в работе Федерации анестезиологов-реаниматологов России, многократно был участником всемирных конгрессов анестезиологов-реаниматологов в Европе, Африке, Австралии. Как признание медицинских заслуг профессора и врача Лукача В. Н. в области анестезиологии-реаниматологии город Омск неоднократно становился центром проведения важных мероприятий анестезиологов-реаниматологов Российского и международного значения. В 1997 г. Валерий Николаевич был организатором Российского Пленума правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России, а в 2002 г. — VIII съезд анестезиологов-реаниматологов России, на котором профессор В. Н. Лукач был избран, и в дальнейшем неоднократно переизбирался, вице-президентом Федерации анестезиологов и реаниматологов России. В 2009 г. в г. Омске, также при его непосредственном участии, была организована Всероссийская Международная конференция и Пленум правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России, что позволило внедрить в практику работы врачей анестезиологов-реаниматологов не только Омской области, но и многих регионов нашей страны, последние достижения этого важного раздела медицины.

Под руководством профессора В. Н. Лукача успешно защищены 3 диссертации на соискание ученой степени доктора и 11 — на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Валерий Николаевич является автором и со-



автором 190 публикаций, нескольких монографий и учебных пособий по оказанию помощи при сепсисе, массивных кровопотерях, политравме, лечения болевого синдрома, которые стали руководством к действию не только во всех городских медицинских учреждениях, но и в районах Омской области и Сибирском регионе.

Профессор В. Н. Лукач уделяет огромное внимание и время подготовке молодых кадров. Ежегодно на кафедре проходят первичную подготовку более 30 ординаторов по специальностям «Анестезиология и реаниматология» и «Скорая медицинская помощь», не только для Омска и Омской области, но и других регионов страны. Ежегодно на кафедре повышают свою квалификацию более 300 врачей анестезиологов-реаниматологов и врачей скорой медицинской помощи, врачей различных специальностей, обучающихся в системе НМО. Ученики профессора Лукача работают в различных регионах России и возглавляют научные и врачебные коллективы в Москве, Екатеринбурге, Сургуте, Ханты-Мансийске, Нижнем Новгороде и в других городах.

Его многолетняя плодотворная врачебная, научная и организаторская деятельность в 2002 г. отмечена Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2008 г. ему был вручен отраслевой нагрудный знак «Отличник здравоохранения». В 2012 г. за заслуги в охране здоровья населения, организации и оказании лечебно-профилактической помощи Валерию Николаевичу Лукачу присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы». Длительное время Валерий Николаевич входил в редакционный совет журналов «Общая реаниматология», «Анестезиология и реаниматология».

Дорогой Валерий Николаевич! Члены Правления ФАР, коллектив кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО ОмГМУ, ученики, коллеги, студенты и Ваши многочисленные друзья анестезиологи-реаниматологи, а также редакция журнала «Общая реаниматология» от всего сердца поздравляют Вас с юбилеем, желают Вам крепкого здоровья, творческого долголетия, талантливых учеников, удачи и успехов в профессиональной деятельности!

**Научному руководителю
Федерального
научно-клинического центра
реаниматологии
и реабилитологии (ФНКЦ РР)
профессору
Виктору Васильевичу Морозу
исполнилось 85 лет**



14 октября 2022 г. исполнилось 85 лет Виктору Васильевичу Морозу — члену-корреспонденту РАН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, полковнику медицинской службы.

Виктор Васильевич Мороз родился 14 октября 1937 года в городе Ростове-на-Дону. В 1961 году окончил Военно-медицинскую академию им. С. М. Кирова, а в 1965 году — ординатуру при кафедре госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Говоря о научной деятельности, необходимо начать с первых исследований молодого ординатора, принявшего решение посвятить свой творческий поиск и энергию изучению механизмов формирования критических и терминальных состояний, поиску адекватных диагностики и лечения критических состояний.

В 1969 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Объем циркулирующей крови и его компоненты при хирургических заболеваниях легких и их оперативном лечении». С 1967 по 1996 годы работал в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко, где прошел путь от старшего ординатора отделения анестезиологии до начальника отделения реаниматологии. В 1994 году он защитил докторскую диссертацию на тему «Пути коррекции гипоксии при критических состояниях».

В 1995 году Виктор Васильевич был избран профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова. В 1996 году ему было присвоено звание профессора. В этом же году по предложению академика РАМН В. А. Неговского Виктор Васильевич избирается директором НИИ общей реаниматологии Российской ака-

демии медицинских наук, а в 2005 году — заведующим кафедрой Московского государственного медико-стоматологического университета.

Вся творческая жизнь Виктора Васильевича связана с анестезиологией-реаниматологией. Круг научных проблем, которые решает член-корреспондент РАН В. В. Мороз со своими многочисленными учениками, отличается широтой и глубиной научного поиска. Это касается фундаментальных и прикладных аспектов патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики критических, экстремальных и терминальных состояний, различных форм шока и гипоксии, сепсиса, эндотоксикоза и полиорганной недостаточности, использования перфторуглеродов для медико-биологических целей, патогенеза боевой травмы.

Виктор Васильевич разработал и внедрил в клиническую практику длительную внеорганную малопоточную оксигенацию, применив впервые в мире фторуглеродный оксигенатор, новый класс препаратов с газотранспортной функцией на основе перфторуглеродов. Профессор В. В. Мороз является одним из пионеров исследования роли генетической предрасположенности, роли биоритмов в течении различных критических состояний, исследований и внедрения в клиническую практику сорбционной детоксикации, плазмафереза, ультрафильтрации, методов лечения острой дыхательной недостаточности, алгоритмов инфузионно-трансфузионной терапии, парентерального и энтерального питания при критических и терминальных состояниях.

Под руководством и при непосредственном участии В. В. Мороза созданы фторуглеродные оксигенаторы, кровезаменитель с газотранспорт-

ной функцией на основе перфторуглеродов — «Перфторан», аппарат и устройство для гемосорбции. За фундаментальные исследования «Создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма» В. В. Морозу в составе авторского коллектива в 1999 году присуждена премия Правительства Российской Федерации, а в 2002 году он стал Лауреатом первой национальной премии лучшим врачам России «Призвание».

Неоценимый вклад профессор В. В. Мороз внес в исследования и разработку организационных и анестезиолого-реанимационных проблем военной медицины и медицины катастроф как непосредственный участник ликвидации последствий событий в Афганистане, Армении, Чечне, Чернобыле и других катастроф.

В сложные годы перестройки Институт реаниматологии удалось сохранить благодаря научному авторитету, организаторским способностям и бойцовским качествам Виктора Васильевича Мороза.

В. В. Морозом опубликовано более 900 научных работ, 12 томов трудов НИИ общей реаниматологии РАМН, 9 тематических сборников научных трудов.

Виктор Васильевич Мороз — председатель Диссертационного совета ФНКЦ РР, принимающего к защите диссертации по специальностям «Анестезиология и реаниматология» и «Патологическая физиология». Под руководством и при консультации В. В. Мороза выполнено 19 докторских и 44 кандидатских диссертаций.

В 2000 году В. В. Мороз был избран членом-корреспондентом РАМН, членом бюро Отделения медико-биологических наук РАН. Он также является академиком и членом Президиума Академии медико-технических наук России с 1999 года. В течение многих лет В. В. Мороз работал в президиуме Всесоюзного, Всероссийского обществ анестезиологов и реаниматологов России, членом правления Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов (МНОАР), являясь сегодня Почетным членом всех этих обществ. В 1987 году на альтернативной основе МНОАР избрало его первым председателем МНОАР. На этом посту он проработал более 10 лет.

В 2014 году профессор В. В. Мороз выступил инициатором и организатором создания российского Общества по изучению шока, ставшего частью Международной федерации обществ по изучению шока. В. В. Мороз был избран и по настоящее время остается Президентом российского Общества по изучению шока.

Виктор Васильевич является одним из основателей и главным редактором рецензируемого научно-практического журнала «Общая реаниматология», который входит с 2005 года, включен в перечень ВАК при Минобрнауки России и индексируется в отечественных и международных базах данных, таких как РИНЦ, RSCI, Scopus, DOAJ и многих других. В. В. Мороз — член редакционного совета журналов «Неотложная медицинская помощь», «Журнал им. Н. В. Склифосовского» и «Политравма», член редколлегии журналов «Анестезиология и реаниматология» и редсовета «Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова», журнала «Journal of Critical Care». В настоящее время является президентом Национального Совета по реанимации, почетным членом Президиума Европейского Совета по реанимации, почетным членом словацкого научного медицинского общества анестезиологов.

Награжден 14 медалями, знаком «Отличник здравоохранения». В 1999 году В. В. Морозу присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2008 году — «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 февраля 2011 года Виктору Васильевичу Морозу вместе с группой исследователей присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе разработки и внедрение новейших медицинских технологий». В 2020 году В. В. Мороз награжден Орденом Почета за большой вклад в развитие науки и многолетнюю плодотворную деятельность.

Виктор Васильевич — человек широчайшей эрудиции. С ним интересно работать, дискутировать, обсуждать научные проблемы. Он сразу же и охотно включается в разговор, старается понять проблему до конца.

В настоящее время Виктор Васильевич Мороз является научным руководителем Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР). В этой должности он продолжает успешно руководить несколькими направлениями российских научных исследований в области реаниматологии.

Глубокоуважаемый Виктор Васильевич! Коллектив ФНКЦ РР и редакция журнала «Общая реаниматология» поздравляют Вас с юбилеем и желают крепкого здоровья, долгих плодотворных лет жизни.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ**OBŜAÂ REANIMATOLOGIÂ**

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

GENERAL REANIMATOLOGY**OBŜHCHAYA REANIMATOLOGIYA**

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

Издатель: Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), 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 Reanimatology, Federal 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, Федеральный центр медицины катастроф (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: 22.10.2022

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

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Center for Disaster Medicine (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. Vladimirsky 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. PEREPELTSIA, 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: 22.10.2022

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19
М. В. Бычинин, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель 6 Regional Cerebral Oxygenation in Patients with Severe COVID-19
Mikhail V. Bychinin, Sergey A. Andreichenko, Tatiana V. Klypa, Irina A. Mandel
- Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19
Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич 10 Hemoadsorption in Patients with Various Types of Respiratory Support for Severe COVID-19
Ruslan E. Yakubtsevich, Dmitry N. Rakashevich

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)
Л. А. Давыдова, Д. А. Остапченко, С. В. Царенко, А. И. Гутников, Г. Н. Арболишвили, В. А. Ковзель 18 Acute Myocardial Infarction Complicating Coronavirus Infection (Case Report)
Lyubov A. Davydova, Dmitry A. Ostapchenko, Sergey V. Tsarenko, Alexey I. Gutnikov, Georgy N. Arbolishvili, Victor A. Kovzel
- Механика дыхания при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19
Р. А. Ибадов, Д. М. Сабиров, С. Х. Ибрагимов, Б. Б. Бурхонов, Р. Р. Ибадов 24 Respiratory Mechanics and Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19
Ravshan A. Ibadov, Djurabay M. Sabirov, Sardor Kh. Ibragimov, Bakhodir B. Burkhonov, Raufbek R. Ibadov

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Структурно-функциональная реорганизация нейронных комплексов сенсомоторной коры при перевязке общих сонных артерий (экспериментальное исследование)
Л. М. Макарьева, В. А. Акулинин, М. С. Коржук, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, Д. Б. Авдеев, И. Г. Цускман 32 Structural and Functional Reorganization of the Sensorimotor Cortex During Ligation of the Common Carotid Arteries (Experimental Study)
Lyubov M. Makarieva, Viktor A. Akulinin, Mikhail S. Korzhuk, Sergey S. Stepanov, Anastasia Y. Shoronova, Dmitry B. Avdeev, Irina G. Tsuskman

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Органопротективные свойства аргона (обзор)
Е. А. Боева, О. А. Гребенчиков 44 Organoprotective Properties of Argon (Review)
Ekaterina A. Boeva, Oleg A. Grebenchikov
- Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор)
А. Беллетти, М. Л. Аццолини, Л. Балдетти, Дж. Ландони, Анналиса Франко, А. Дзангрилло 60 Inotropes and Vasopressors Use in Critical Care and Perioperative Medicine: Evidence-Based Approach (Review)
Alessandro Belletti, Maria Luisa Azzolini, Luca Baldetti, Giovanni Landoni, Annalisa Franco, Alberto Zangrillo
- Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор)
А. А. Проказюк, М. А. Жанаспаяев, С. К. Аубакирова, А. С. Мусабеков, А. С. Тлемисов 78 Polytrauma: Definition of the Problem and Management Strategy (Review)
Alexander A. Prokazyuk, Marat A. Zhanaspayev, Sabina K. Aubakirova, Arman S. Musabekov, Aidos S. Tlemissov

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

LETTERS

- Нейротоксичность анестетиков и седативных средств и их влияние на послеоперационные дезадаптивные расстройства поведения в педиатрической анестезиологии (письмо в редакцию)
З. А. Петрикова, Б. Дробна Саньова, И. Йоб 89 Neurotoxicity of Anaesthetics and Sedatives and Their Influence on Post-Operative Maladaptive Behavioural Disorders in Paediatric Anaesthesia (The Letter)
Z. A. Petriková, B. Drobná Sáníová, I. Jób

Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19

М. В. Бычинин¹, С. А. Андрейченко¹, Т. В. Клыпа¹, И. А. Мандель^{1,2*}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: М. В. Бычинин, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель. Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 6–9. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-6-9> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценка регионарной церебральной оксигенации (rScO₂) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19.

Материалы и методы. В поперечное исследование включили 28 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Оценивали rScO₂ с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области, лабораторные маркеры церебрального повреждения, клинико-лабораторные показатели.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 65 лет (50% мужчин). У 3 (11%) пациентов был ОРДС тяжелой степени, у 8 (29%) пациентов — среднетяжелый, у 17 (60%) пациентов — легкой степени. Искусственную вентиляцию легких проводили 20 (71%) пациентам, вазопрессоры использовали у 14 (50%) пациентов. Медиана церебральной сатурации была в норме и не отличалась между левым (rScO_{2L}) и правым (rScO_{2R}) полушариями (68 (58–75) и 69 (59–76), соответственно, $p=0,819$). Концентрация протеина S-100 была повышена (0,133 (0,061–0,318) мкг/л), в отличие от нормальной концентрации нейрон-специфическая енолаза (12,5 (8,0–16,5) мкг/л). Корреляцию выявили только между rScO₂ и содержанием гемоглобина ($\rho=0,437$, $p=0,02$), лимфоцитов ($\rho=-0,449$, $p=0,016$). Повышение содержания протеина S-100 отрицательно коррелировало со снижением балльной оценки по шкале ком Глазго ($\rho=-0,478$, $p=0,028$).

Заключение. У пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, не выявили снижения rScO₂. Определение S-100 может быть полезным маркером для оценки угнетения сознания. Необходимо дальнейшее изучение причин церебральной дисфункции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и методов ее ранней идентификации.

Ключевые слова: церебральная оксигенация; неврологическая дисфункция; COVID-19; протеин S-100

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Regional Cerebral Oxygenation in Patients with Severe COVID-19

Mikhail V. Bychinin¹, Sergey A. Andreichenko¹, Tatiana V. Klypa¹, Irina A. Mandel^{1,2*}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 28 Orekhovy bulvar, 115682 Moscow, Russia

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

Summary

The aim of the study was to assess regional cerebral oxygenation (rScO₂) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with COVID-19.

Material and methods. The cross-sectional study was conducted. Twenty-eight patients with severe COVID-19 who were admitted in the intensive care unit were enrolled. Regional cerebral oxygenation was assessed using near-infrared spectroscopy, laboratory markers of cerebral damage, clinical and laboratory characteristics.

Адрес для корреспонденции:

Ирина Аркадьевна Мандель
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Correspondence to:

Irina A. Mandel
E-mail: irina.a.mandel@gmail.com

Results. Median age of patients was 65 years, of whom 50% were men. Three (11%) patients had severe ARDS, 8 (29%) patients had moderate ARDS, and 17 (60%) patients had mild ARDS. Mechanical ventilation was performed in 20 (71%) patients, vasopressors were used in 14 (50%) patients. The median levels of cerebral saturation were normal and did not differ between the left ($rScO_2l$) and right ($rScO_2r$) hemispheres (68 (58–75) and 69 (59–76), respectively). The level of S-100 protein was increased (0.133 (0.061–0.318) $\mu\text{g/l}$) in contrast to the normal level of neuron-specific enolase (12.5 (8.0–16.5) $\mu\text{g/l}$). A correlation was found only between $rScO_2$ and hemoglobin level ($\rho=0.437$, $P=0.02$) and between $rScO_2$ and lymphocyte count ($\rho=-0.449$, $P=0.016$). An increase in S-100 negatively correlated with a decrease in Glasgow Coma Scale score ($\rho=-0.478$, $P=0.028$).

Conclusion. Near-infrared spectroscopy did not reveal a decrease in $rScO_2$ among patients with ARDS associated with COVID-19. The S-100 protein is a useful marker for the assessment of impaired consciousness. Further study of the causes of cerebral dysfunction in patients with severe COVID-19 and methods for its early identification is warranted.

Keywords: cerebral oxygenation; neurological dysfunction; COVID-19; S-100 protein

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) за короткий промежуток времени охватила более 140 стран и стала глобальной проблемой для мирового здравоохранения [1]. Помимо высокой частоты развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2] и сердечно-сосудистых осложнений [3], характерной особенностью пациентов с COVID-19 стали неврологические осложнения [4], существенно затрудняющие их раннюю реабилитацию.

Исходная патология центральной нервной системы (ЦНС), полиорганная недостаточность, использование седации и миорелаксации затрудняют раннюю диагностику церебральной дисфункции, связанной с COVID-19 [5]. Мы предположили, что скрининг регионарной церебральной оксигенации ($rScO_2$) с помощью спектроскопии в ближней инфракрасной области у больных с тяжелым течением COVID-19 позволит не только неинвазивно оценить церебральную перфузию в условиях ОРДС, но и выявить ее связь с прогностическими маркерами тяжести течения заболевания.

Таким образом, целью исследования стала оценка регионарной церебральной оксигенации ($rScO_2$) у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19.

Материал и методы

В ходе поперечного исследования оценили показатели $rScO_2$ 28 у случайным образом отобранных пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в течение одних суток. Критериев исключения не было. Диагностику COVID-19, оценку тяжести болезни и лечение, включая респираторную терапию острой дыхательной недостаточности, проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [6]. Искусственную вентиляцию легких

(ИБЛ) проводили аппаратами Hamilton G5 и Hamilton C2 (Hamilton Medical, Швейцария). Билатеральный мониторинг $rScO_2$ проводили с помощью аппарата INVOS® 5100C cerebral oxymeter (Somanetics, Troy, Michigan, USA) до достижения стабильных показателей церебральной оксигенации (разница между значениями менее 10%) в течение 30 мин. Непосредственно во время измерения $rScO_2$ у всех пациентов регистрировали среднее артериальное давление (MAP), показатели газообмена (SpO_2 , PaO_2 , PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$) и гемограммы (гемоглобин (Hb), лимфоциты (LYM)), концентрацию маркеров воспаления (прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6)) и D-димер, а также — маркеров нейронального повреждения (protein S-100 (S-100), нейрон-специфическая енолаза (NSE)). Пациентов, которым не проводили седацию и миорелаксацию, дополнительно разделили на подгруппы — с нарушением сознания ($n=7$) и в ясном сознании ($n=14$). Для оценки глубины седации у больных, которым проводили ИБЛ, использовали шкалу возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale). У пациентов с нарушением сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ).

Количественные данные представили в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные — в виде абсолютного количества (n) и доли (%). Для изучения различий количественных признаков между подгруппами использовали критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляционных связей — критерий Спирмена (ρ). Объем пропущенных данных не превышал 10% по каждому параметру. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливали при $p<0,05$. Статистическую обработку данных выполнили при помощи программного пакета SPSS 28.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA).

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 65 лет, число мужчин и женщин было одинаковым. 20 (71%) пациентам во время измерения $rScO_2$ проводили ИБЛ в течение 12–72 ч, при этом 50% всех пациентов получали седацию дексме-

детомидином до достижения целевого уровня седации от –5 до 0 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда в зависимости от клинической ситуации. После прекращения седации у 7 (33%) пациентов наблюдали угнетение сознания (от 7 до 14 баллов ШКГ). При этом нейровизуализация (компьютерная, либо магнитно-резонансная томография) лишь у одного из этих пациентов выявила признаки повреждения головного мозга, тогда как у остальных больных изменения ограничивались расширением ликворных пространств. У 7 пациентов достоверно оценить уровень бодрствования было невозможно вследствие проводимой миорелаксации и глубокой седации. 50% всех пациентов во время измерения $rScO_2$ получали вазопрессорную (норэпинефрин) поддержку с целью поддержания $MAP \geq 60$ мм рт. ст. В связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, 6 (21%) пациентов находились в пронпозиции (таблица).

Показатели церебральной сатурации левого ($rScO_{2l}$) и правого ($rScO_{2r}$) полушарий не различались и составили в среднем 68 и 69%, соответственно, $p=0,819$. Показатели $rScO_2$ в целом имели нормальные значения (эпизоды снижения $rScO_2$ ниже 45% отсутствовали), несмотря на то, что у 8 (29%) пациентов соотношение PaO_2/FiO_2 соответствовало среднетяжелому ОРДС (согласно Берлинским критериям ОРДС [7]), а у 3 (11%) пациентов — тяжелому. При сравнительном анализе подгрупп показатели $rScO_{2l}$ ($p=0,488$) и $rScO_{2r}$ ($p=0,322$) не различались у пациентов в ясном сознании и при его угнетении.

В общей когорте пациентов обнаружили умеренное повышение концентрации протеина S-100 при нормальном содержании NSE. При сравнении подгрупп концентрации протеина S-100 были выше у пациентов с нарушением сознания, чем у пациентов в ясном сознании (0,154 (0,122–0,424) против 0,095 (0,044–0,128), $p=0,025$, соответственно), содержание NSE не различалось между подгруппами (14,1 (9,9–42,2) против 11,2 (6,0–15,4), $p=0,11$, соответственно).

Выявили слабую корреляционную связь значений $rScO_2$: прямую — с содержанием гемоглобина ($\rho=0,437$, $p=0,02$) и обратную — лимфоцитов ($\rho=-0,449$, $p=0,016$). Концентрация S-100 слабо отрицательно коррелировала с балльной оценкой по ШКГ ($\rho=-0,478$, $p=0,028$), а содержание NSE имело статистически значимую положительную взаимосвязь средней силы с концентрацией IL-6 ($\rho=0,546$, $p=0,035$). Связи $rScO_2$ с тяжестью ОРДС, частотой применения вазопрессорной поддержки и седации выявить не удалось.

Обсуждение

На сегодняшний день предполагаемые механизмы формирования неврологической дис-

Общая характеристика пациентов, $n=28$.

Показатели	Значения показателей
Возраст, лет	65 (57–75)
Мужской пол, n (%)	14/28 (50%)
ИВЛ	20/28 (71%)
Вазопрессоры	14/28 (50%)
Седация	14/28 (50%)
Пронпозиция	6/28 (21%)
ШКГ, баллы	15 (13–15)
Пациенты с нарушением сознания	7/21 (33%)
MAP , мм рт. ст.	88 (82–95)
SpO_2 , %	96 (94–99)
PaO_2 , мм рт. ст.	90,8 (70,9–113)
$PaCO_2$, мм рт. ст.	40,9 (35,7–46,2)
PaO_2/FiO_2	218 (155–269)
Hb, г/л	119 (91–136)
LYM , тыс/мкл	1,02 (0,66–1,46)
PCT , нг/мл	0,87 (0,32–2,10)
CRP , мг/л	137 (53–209)
$IL-6$, пг/мл	111 (40–625)
D-dimer, мкг/мл	1,46 (0,93–2,71)
S-100, мкг/л	0,133 (0,061–0,318)
NSE, мкг/л	12,5 (8,0–16,5)
$rScO_{2l}$, %	68 (58–75)
$rScO_{2r}$, %	69 (59–76)

Примечание. ШКГ — шкала ком Глазго; MAP — среднее артериальное давление; SpO_2 — насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии; PaO_2 — напряжение кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси; Hb — содержание гемоглобина; LYM — абсолютное число лимфоцитов; CRP — С-реактивный белок; $IL-6$ — интерлейкин-6; D-dimer — Д-димер; S-100 — белок S-100; NSE — нейронспецифическая енолаза; $rScO_{2l}$ — региональная церебральная оксигенация левого полушария головного мозга; $rScO_{2r}$ — региональная церебральная оксигенация правого полушария головного мозга.

функции при COVID-19 включают гиперкоагуляцию, сосудистое повреждение, гипоксию, иммунную дисрегуляцию, электролитные нарушения, а также прямое вирусное повреждение головного мозга [8–11] и находятся в фокусе изучения. Лабораторные маркеры этих патологических состояний, такие как лимфоцитопения, повышенные концентрации D-димера, IL-6 и прокальцитонина, являются также предикторами тяжести заболевания и неблагоприятного исхода [12–14], что может указывать на многофакторность поражения ЦНС в рамках единого патогенетического процесса. Отсутствие корреляции значений $rScO_2$ с содержанием этих лабораторных маркеров в нашем исследовании не позволило уточнить конкретную причину церебральной дисфункции при COVID-19. Широкий спектр нейровизуализационных изменений в головном мозге при тяжелой форме заболевания и низкая частота обнаружения коронавируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости [11, 15, 16] вызывают сомнения в том, что прямое вирусное повреждение головного мозга является ведущим механизмом. Вероятно, сосредоточение фокуса внимания на изменениях эндотелия и последствиях

Заключение

патологического иммунного ответа позволит объяснить механизмы формирования дисфункции ЦНС при COVID-19.

Небольшой размер выборки, которой предвзвешенно не рассчитывали, и отсутствие сопоставления клинических результатов с результатами патологоанатомических исследований являются основными ограничениями нашей работы. Кроме того, необходима оценка динамики изменений церебральной оксигенации и лабораторных показателей на разных стадиях заболевания.

Тем не менее, можно сделать несколько выводов.

Литература

1. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (5): 105955. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. PMID: 32234468.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
3. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, Gupta M, Das A, Chakraborty S, Pal I, Patel N, Amgai B, Ghosh R.K., Fonarow G.C., Lavie C, Naidu S.S. COVID-19 pandemic: cardiovascular complications and future implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20 (4): 311–324. DOI: 10.1007/s40256-020-00420-2. PMID: 32578167.
4. Paterson R, Brown R, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharuch T, Jayaseelan D, Kumar G, Raftopoulos R, Zambreanu L, Vivekanandam V, Khoo A, Geraldine R, Chinthapalli K, Boyd E, Tuzlali H, Price G, Christofi G, Morrow J, McNamara P, McLoughlin B, Lim S, Mehta P, Levee V, Keddie S, Yong W, Trip S, Foulkes A, Hottton G, Miller T.D., Everitt A.D., Carswell C, Davies N.W.S., Yoong M, Attwell D, Sreedharan J, Silber E, Schott J.M., Chandratheva A, Perry R.J., Simister R, Checkley A, Longley N., Farmer S.E, Carletti E, Houlihan C., Thom M., Lunn M.P., Spillane J., Howard R., Vincent A., Werring D.J., Hoskote C., Jäger H.R., Manji H., Zandi M.S. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143 (10): 3104–3120. DOI: 10.1093/brain/awaa240. PMID: 32637987.
5. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции». Версия 7. Минздрав России, 2020. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection». Version 7. Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.). https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
7. The 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.
8. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Neurological dysfunction in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Acad Radiol*. 2020; 27 (9): 1329–1330. DOI: 10.1016/j.acra.2020.05.024. PMID: 32546339.
9. Li W, Li M., Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J*. 2020; 287 (17): 3672–3676. DOI: 10.1111/febs.15491. PMID: 32692465.
10. Mastitskaya S., Thompson N., Holder D. Selective vagus nerve stimulation as a therapeutic approach for the treatment of ARDS: a nationwide for neuro-immunomodulation in COVID-19 disease. *Front Neurosci*. 2021; 15: 667036. DOI: 10.3389/fnins.2021.667036. PMID: 33927594.
11. Kandemirli S.G., Dogan L., Sarikaya Z.T., Kara S., Akinci C., Kaya D., Kaya Y., Yildirim D., Tuzuner F., Yildirim M.S., Ozluk E., Guçyetmez B., Karaarslan E., Koyluoglu I., Demirel Kaya H.S., Mammadov O., Kisa Ozdemir I., Afsar N., Citci Yalcinkaya B., Rasimoglu S., Guduk D.E., Kadir Jima A., Ilksoz A., Ersoz V., Yonca Eren M., Celtik N., Arslan S., Korkmazer B., Dincer S.S., Gulek E., Dikmen I., Yazici M., Unsal S., Ljama T., Demirel I., Ayyildiz A., Kesimci I., Bolsoy Deveci S., Tutuncu M., Kizilkilic O., Telci L., Zengin R., Dincer A., Akinci I.O., Kocer N. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020; 297 (1): E232–E235. DOI: 10.1148/radiol.2020201697. PMID: 32384020.
12. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front Pediatr*. 2021; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647. PMID: 33859967.
13. Klypa T.V., Bychinn M.V., Mandel I.A., Andreichenko S.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Troitsky A.V. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice* 2020; 11 (2): 6–20. DOI: 10.17816/clinpract34182. eLIBRARY ID: 43459801.
14. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. PMID: 32344011.
15. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., Ferré J.-C., Maamar A., Carsin-Nicol B., Collange O., Bonneville F., Adam G., Martin-Blondel G., Rafiq M., Geeraerts T., Delamarre L., Grand S., Krainik A., Kremer S., Caillard S., Constans J.M., Metanbou S., Heintz A., Helms J., Schenck M., Lefebvre N., Boutet C., Fabre X., Forestier G., de Beaurepaire J., Bornet G., Lacalm A., Oesterlé H., Bolognini F., Messié J., Hmeydia G., Benzakoun J., Oppenheim C., Bapst B., Megdiche I., Feugeas M.-C.H., Khalil A., Gaudemer A., Jager L., Nesser P., Mba Y.T., Hemmert C., Feuerstein P., Sebag N., Carré S., Alleg M., Lecocq C., Schmitt E., Anxionnat R., Zhu F., Comby P.-O., Ricolfi F., Thouant P., Desal H., Boulouis G., Berge J., Kazémi A., Pyatigorskaya N., Lecler A., Saleme S., Edjlali-Goujon M., Kerleroux B., Zorn P.-E., Matthieu M., Baloglu S., Ardellier F.-D., Willaume T., Briset J.-C., Boulay C., Mutschler V., Hansmann Y., Mertes P.-M., Schneider F., Fafi-Kremer S., Ohana M., Meziani F., David J.-S., Meyer N., Anheim M., Cotton F. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology* 2020; 297 (2): E242–E251. DOI: 10.1148/radiol.2020202222. PMID: 32544034.
16. Sarubbo F., El Haji K., Vidal-Balle A., Lleornat J.B. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: a new challenge for neuroscience. *Brain Behav Immun Health*. 2022; 19: 100399. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100399. PMID: 34870247.

Поступила 08.04.2022

Принято в печать 22.09.2022

Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19

Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич*

Гродненский государственный медицинский университет,
Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80

Для цитирования: Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 10–17. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-10-17> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность гемосорбции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки.

Методы. Ретроспективно продольно изучили клинико-лабораторные показатели 49 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, находившихся на лечении в ОАиР №1 Гродненской университетской клиники в период с сентября 2020 года по ноябрь 2021 года, при проведении гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб». Всех пациентов разделили на две группы: «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» ($n=22$) — гемосорбцию проводили на фоне инвазивной ИВЛ, и «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» ($n=27$) — гемосорбцию проводили на фоне низко- и высокопоточной оксигенотерапии, либо неинвазивной ИВЛ (НИВЛ).

Результаты. На фоне гемосорбции в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» отметили снижение прокальцитонина (РСТ) (0,27 (0,12–2,08) — 0,14 (0,05–1,77)), при $p=0,027$, С-реактивного белка (СРБ) (135,4 (10,6–303,0) — 64,3 (1,2–147,0)), при $p=0,003$, фибриногена (11,7 (4,9–19,49) — 8,2 (3,7–14,7)), при $p=0,00004$, Д-димеров (1432,0 (443,0–6390,0) — 1087,0 (415,0–3247,0)), при $p=0,006$ на 3-и сутки после сеанса ЭКД. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» также отметили снижение РСТ (0,29 (0,14–21,25) — 0,14 (0,04–11,91)), при $p=0,002$, СРБ (132,6 (30,7–183,0) — 28,55 (5,3–182,0)), при $p=0,0002$, фибриногена (10,2 (4,41–15,5) — 6,5 (2,8–11,9)), при $p=0,00005$, Д-димеров (1445,0 (365,0–4830,0) — 1049,0 (301,0–3302,0)), при $p=0,005$, наблюдали повышение индекса SpO_2/FiO_2 (238 (88–461) — 320 (98–471)), при $p=0,011$. На 5-7-е сутки в группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» наблюдали положительную динамику индекса SpO_2/FiO_2 (238 (88–461) — 320 (96–471)), при $p=0,002$, а также — тенденцию к дальнейшему снижению СРБ (132,6 (30,7–183,0) — 23,85 (2,2–200,0)), при $p=0,0001$ и фибриногена (10,2 (4,41–15,5) — 5,11 (2,3–11,5)), при $p=0,0017$. Состояния пациентов на фоне гемосорбции на всех этапах исследования оценивали по шкале NEWS2. В группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» отметили уменьшение среднего балла на 2–3-и сутки исследования (8,0 (4,0–11,0) — 6,0 (2,0–10,0)), при $p=0,0002$, на 5–7-е сутки отметили его рост по сравнению со 2 этапом, но значения были ниже чем на этапе «до гемосорбции» (8,0 (4,0–11,0) — 7,0 (2,0–9,0)), при $p=0,011$. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» на 3-и сутки лечения отметили уменьшение среднего балла по шкале NEWS2 (7,0 (3,0–9,0) — 5,0 (1,0–9,0)), при $p=0,00002$, на 5–7-е сутки тенденция к его снижению сохранялась (7,0 (3,0–9,0) — 3,0 (1,0–8,0)), при $p=0,00002$.

Заключение. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении как кислородотерапии, так и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) эффективна гемосорбция ввиду снижения уровней маркеров воспаления, гиперкоагуляции, уменьшения баллов по шкале NEWS2.

Ключевые слова: Sars-CoV-2, COVID-19; цитокиновый шторм; гемосорбция; Гемо-Протеазосорб; искусственная вентиляция легких; ИВЛ; неинвазивная респираторная поддержка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemoadsorption in Patients with Various Types of Respiratory Support for Severe COVID-19

Ruslan E. Yakubtsevich, Dmitry N. Rakashevich*

Grodno State Medical University,
80 Gorky Str., 230009 Grodno, Belarus

Summary

Study aim. To evaluate the efficacy of hemoadsorption in patients with severe COVID-19 on mechanical lung ventilation (MLV) and noninvasive respiratory support.

Material and methods. We retrospectively analysed longitudinal clinical and laboratory parameters of 49 patients with severe coronavirus infection who were treated in the First Intensive care unit of Grodno University

Адрес для корреспонденции:

Дмитрий Николаевич Ракашевич
E-mail: www.rakashevichdima2011@mail.ru

Correspondence to:

Dmitry N. Rakashevich
E-mail: www.rakashevichdima2011@mail.ru

Hospital from September 2020 to November 2021 and underwent hemoadsorption using the Hemo-Proteasorb sorbent. All patients were divided into two groups: Hemo-Proteasorb + MLV (22 patients who underwent hemoadsorption while being on MLV) and Hemo-Proteasorb without MLV (27 patients who had hemoadsorption while receiving the low- and high-flow oxygen therapy or noninvasive lung ventilation).

Results. In the Hemo-Proteasorb + MLV group a decrease in procalcitonin (PCT) (from 0.27 [0.12–2.08] down to 0.14 [0.05–1.77], $P=0.027$), C-reactive protein (CRP) (from 135.4 [10.6–303.0] down to 64.3 [1.2–147.0], $P=0.003$), fibrinogen (from 11.7 [4.9–19.49] to 8.2 [3.7–14.7], $P=0.00004$), and D-dimer (from 1432.0 [443.0–6390.0] to 1087.0 [415.0–3247.0], $P=0.006$) was seen on day 3 after the hemoadsorption session. The Hemo-Proteasorb without MLV group also demonstrated a reduction in the levels of CRP (from 4 [10.6–303.0] to 64.3 [1.2–147.0], $P=0.003$), fibrinogen (from 11.7 [4.9–19.49] to 8.2 [3.7–14.7], $P=0.00004$), D-dimer (from 1432.0 [443.0–6390.0] to 1087.0 [415.0–3247.0], $P=0.006$) on day 3 after the hemoadsorption session. The Hemo-Proteasorb without MLV group also showed a decrease in PCT (from 0.29 [0.14–21.25] to 0.14 [0.04–11.91], $P=0.002$), CRP (from 132.6 [30.7–183.0] to 28.55 [5.3–182.0], $P=0.0002$), fibrinogen (from 10.2 [4.41–15.5] to 6.5 [2.8–11.9], $P=0.00005$), D-dimer (from 1445.0 [365.0–4830.0] to 1049.0 [301.0–3302.0], $P=0.005$), while an increase in SpO_2/FiO_2 (from 238 [88–461] up to 320 [98–471], $P=0.011$) was registered. On days 5–7, positive changes in SpO_2/FiO_2 index (238 [88–461] vs 320 [98–471], $P=0.0020$) were observed in the Hemo-Proteasorb without MLV group, as well as a trend toward further reduction in the levels of CRP (132.6 [30.7–183.0] vs 23.85 [2.2–200.0], $P=0.0001$) and fibrinogen (10.2 [4.41–15.5] to 5.11 [2.3–11.5], $P=0.0017$). The patients were assessed using the NEWS2 score at all the stages of the study. On days 2–3 of the study, a reduction in the mean NEWS2 score was noted in the Hemo-Proteasorb + MLV group (8.0 [4.0–11.0] vs 6.0 [2.0–10.0], $P=0.0002$), whereas on days 5–7 its increase was seen vs stage 2 of the study with its values still lower than those prior to hemoadsorption (8.0 [4.0–11.0] vs 7.0 [2.0–9.0], $P=0.011$). On day 3 of treatment, in the Hemo-Proteasorb without MLV group we observed a decreased mean NEWS2 score (7.0 [3.0–9.0] vs 5.0 [1.0–9.0], $P=0.00002$), on days 5–7, this trend was still present (7.0 [3.0–9.0] vs 3.0 [1.0–8.0], $P=0.00002$).

Conclusion. Hemoadsorption was beneficial for patients with severe COVID-19 during both oxygen therapy and mechanical ventilation due to decreased levels of inflammatory markers, hypercoagulation, and reduced NEWS2 scores.

Keywords: Sars-CoV-2; COVID-19; cytokine storm; hemoadsorption; Hemo-Proteasorb; mechanical lung ventilation; ventilatory support; noninvasive respiratory support

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Коронавирусная болезнь COVID-19, возникшая в декабре 2019 г., стала настоящим вызовом для ученых и врачей всего мира и, несмотря на колоссальные усилия, направленные на борьбу с инфекцией, в апреле 2020 г. приняла статус пандемии и по состоянию на сентябрь 2021 г. является серьезной угрозой для здоровья человека. Серьезность пандемии обусловлена высокой летальностью при тяжелом течении инфекции. Так как пациенты при течении инфекции в тяжелой форме находятся на лечении в отделении интенсивной терапии и, как правило, поступают с осложнениями в виде обширных легочных повреждений с дыхательной недостаточностью и в большинстве случаев с тяжелым коморбидным фоном, вопрос эффективного лечения таких пациентов остается актуальным. С учетом высокой общей летальности (42–62%) при тяжелом течении инфекции, особое внимание следует уделить пациентам, которым эффективная респираторная поддержка, ввиду тяжести состояния, возможна только в виде ИВЛ. Летальность у этой категории пациентов колеблется от 75 до 90% [1, 2]. В некоторых крупных эпидемиологических исследованиях отмечается высокая частота проведения инвазивной механической вентиляции среди всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии: от 29% в Китае до 89,9% в США [3, 4].

Следует отметить, что еще до начала пандемии отмечалась высокая летальность паци-

ентов в возрасте 80–90 лет с тяжелым коморбидным фоном, которым проводилась ИВЛ. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США в 2010 г., летальный исход наблюдался у 50% лиц в возрасте 85 лет и старше, находящихся на ИВЛ [5].

Первой проблемой, с которой приходится бороться врачам, является ОРДС на фоне легочного повреждения с тяжелой дыхательной недостаточностью, что является причиной смерти у 70% пациентов в отделениях реанимации. Вторым, но не менее значимым фактором, обуславливающим летальность в 28% случаев у пациентов с тяжелым течением COVID-19 инфекции, является развитие «цитокинового шторма» как следствие «неадекватного» ответа иммунной системы на вирус SARS-CoV-2. Механизм такого цитокинового ответа на данное время не выяснен, однако известно, что вирус способен внедрять свою РНК в клетку посредством взаимодействия с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE-2), что приводит к активации системы интерферона и образованию новых рецепторов ACE-2, и, как следствие, способствует появлению новых «ворот» для инфекции [6]. Прямое вирусное повреждение возникает вследствие репликации вируса в дыхательных путях, приводящей к развитию пироптоза (программируемой гибели клеток, сопровождаемой развитием воспалительной реакции) и синдрома капиллярной утечки. Следствием воспалительной реакции,

возникающей при пироптозе, является гиперцитокинемия, превращающая защитную физиологическую цитокиновую реакцию организма в патологическую (непосредственно «цитокиновый шторм») [7].

Другим механизмом повреждения легочной ткани является диффузное альвеолярное повреждение легких в результате секреции протеаз и активных форм кислорода, приводящих к развитию отека легких [8]. Кроме повреждения легких, развитие «цитокинового шторма» при COVID-19 инфекции характеризуется поражением сердечно-сосудистой, выделительной, гепато-билиарной систем и сопровождается возникновением полисистемной органной дисфункции [9–11].

В настоящее время широко используемым методом для блокады «цитокинового шторма» является медикаментозная супрессия ингибитором рецепторов к интерлейкину-6 тоцилизумабом [12]. Однако существует категория пациентов, для которых использование данного препарата противопоказано: лица с длительной фоновой иммуносупрессией, с риском возникновения генерализованной бактериальной инфекции или при ее наличии и пр. [13]. Применение тоцилизумаба несет с собой высокий риск возникновения не только генерализованной бактериальной инфекции, но и инвазивного кандидоза, что может ухудшить исход у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [14].

Из альтернативных методов борьбы с «цитокиновой агрессией» обосновано применение таких методов экстракорпорального очищения крови как, каскадная гемофильтрация, высокообъемная гемофильтрация, плазмаферез, гемоперфузия, экстракорпоральная поддержка печени, высокоадсорбционная гемофильтрация и перфузия через мембраны с отсежкой молекул средней массы для удаления цитокинов и химических медиаторов из крови пациентов с тяжелым течением COVID-19 [15]. Следует отметить, что еще до начала пандемии С. Ronco и соавторами была доказана эффективность различных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) и дано патофизиологическое обоснование их применения для восстановления «иммунного гомеостаза» при сепсис-ассоциированном «цитокиновом шторме» [16].

Среди методов ЭКД значимую эффективность в лечении пациентов с COVID-19 продемонстрировала антицитокиновая гемосорбция. Доказано, что применение данной методики позволяет провести экстракорпоральную элиминацию ключевых цитокинов (IL-6, IL-10, ФНО), которые оказывают значимое влияние на формирование «цитокинового шторма» [17, 18]. Применение методов экстракорпорального очи-

щения обосновано у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ввиду того, что удаление медиаторов воспаления из циркулирующей крови снижает выраженность воспалительных реакций, приводящих к органной недостаточности и смерти.

Уже в апреле 2020 года FDA пришла к выводу, что селективная гемосорбция через сорбент CytoSorb эффективна в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, и одобрила применение методики у данной категории пациентов [19]. Об эффективности этой методики экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) при тяжелом течении коронавирусной инфекции свидетельствуют результаты, полученные исследователями в США и Германии при использовании сорбента CytoSorb, Китае и ПРИТ НМИЦ кардиологии Российской Федерации, где с целью экстракорпоральной элиминации цитокинов применялась гемосорбция через селективный гемосорбент HA-330. Результаты всех исследований указывали на значимое снижение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови после проведенной процедуры и повышение уровня выживаемости на фоне применения гемосорбции [20–23]. В серии случаев в госпитале Noorafshar в Иране в период с 1 по 31 мая 2020 г. у пациентов, которым требовалось проведение ИВЛ ввиду тяжелого течения инфекции, была продемонстрирована эффективность гемосорбции через сорбент HA 380, Jafron Biomedical. На фоне проведенной гемосорбции у всех пациентов наблюдалось улучшение дыхательной функции организма, проявляющееся повышением уровней pO_2 и SpO_2 в крови, а у 5 из 6 пациентов была в дальнейшем экстубирована трахея, их перевели из отделения интенсивной терапии [24].

Из преимуществ гемосорбции стоит отметить отсутствие абсолютных противопоказаний, выраженных побочных эффектов, а также доказанную эффективность данной методики по результатам исследований, проведенных в США, Германии, Италии, Китае и России.

Цель работы — оценить эффективность гемосорбции у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной респираторной поддержки.

Материал и методы

Ретроспективно продольно изучили клинико-лабораторные показатели 49 пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции и при развившемся «цитокиновом шторме», находившихся на лечении в ОАиР №1 Гродненской университетской клиники в период с сентября 2020 г. по ноябрь 2021 г.,

при проведении гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеазосорб».

Всех пациентов разделили на две группы: «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» ($n=22$) — среди них 14 мужчин (64%) и 8 женщин (36%), средний возраст в исследуемой группе составил 56 (19,0–89,0) лет индекс коморбидности Charlson составил 4,0 (1,0–8,0) баллов; «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» ($n=27$) — среди них 16 мужчин (59%) и 11 женщин (41%), средний возраст в исследуемой группе — 61 (35,0–86,0) лет индекс коморбидности Charlson — 4,0 (1,0–9,0) баллов.

Критерием включения в исследования являлась лабораторно и клинически подтвержденная COVID-19 инфекция, осложненная «цитокиновым штормом». Критериями исключения являлись: беременность, острое нарушение мозгового кровообращения, наличие у пациента злокачественного новообразования (IV клиническая группа) в момент включения в исследование, наличие ВИЧ-инфекции, наличие хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз, туберкулез легких или внутренних органов, эпилепсия с клонико-тоническими судорогами, алкоголизм и наркомания, цирроз печени в стадии декомпенсации, острый панкреатит, сепсис.

В работе учитывали 14-дневную и 30-дневную выживаемость пациентов после назначения им гемосорбции. Оценивали динамику маркеров воспаления, показателей гемостазиограммы, индекса SpO_2/FiO_2 и состояния пациентов, оцененного по шкале NEWS2 на различных этапах исследования.

Все пациенты в обеих исследуемых группах получали стандартизованную терапию согласно актуальным на каждый период пандемии рекомендациям МЗ Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ № 393; Приказ МЗ РБ № 690; Приказ МЗ РБ № 900).

Для низкопоточной оксигенотерапии у всех пациентов последовательно применяли интраназальные катетеры, лицевые маски, поток кислорода составлял 15 л/мин. Неинвазивную ИВЛ, в случае необходимости, проводили аппаратом Mindray Syno Vent E3 (КНР) в режиме NIV при FiO_2 от 30 до 100%. Инвазивную ИВЛ проводили аппаратом Mindray Syno Vent E3 (КНР) в режиме P-SIMV при FiO_2 от 30 до 100%. Критериями для перевода пациентов на следующий этап респираторной поддержки являлись: нарастание $ЧД > 22/мин^{-1}$, $SpO_2/FiO_2 \times 100\% < 60\%$, $SpO_2 < 90\%$ на фоне проводимой оксигенотерапии.

Инвазивную ИВЛ проводили 22 пациентам (45%), 27 пациентов (55%) нуждались в оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких. Показаниями для начала ЭКД являлось прогрессивное повышение маркеров воспаления (Интерлейкина-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов), Д-димеров, фибриногена.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике содержания провоспалительных цитокинов (СРБ, прокальцитонина). Для оценки дыхательной системы организма в условиях гипериммун-

ной воспалительной реакции проводили контроль индекса SpO_2/FiO_2 ; для определения влияния процедуры на гемостаз исследовали концентрацию фибриногена, динамика которого также отражает и выраженность воспалительного процесса, и Д-димеров; состояние пациентов на фоне гемосорбции на всех этапах исследования оценивали по шкале NEWS2.

Гемосорбцию всем пациентам выполняли через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» (РБ) следующим образом: перед началом гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен. До начала процедуры проводили гепаринизацию экстракорпорального контура 5000 ЕД нефракционированного гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществляли с соблюдением правил асептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9% раствора NaCl. После этого осуществляли забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 однократного применения с помощью роликового насоса ВР-742 (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Гемо-Протеазосорб», после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80–90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 мин. Среднее количество сеансов за время лечения — 4,5 (3,0–6,0).

Забор крови для исследования осуществляли за 6 ч до проведения процедуры экстракорпорального очищения крови. Контроль результатов проводили на 3-и и 5–7-е сутки в обеих группах.

Общий анализ крови выполняли анализатором ABX «Micros» (Roche, France). Концентрацию фибриногена, Д-димеров определяли биохимическим методом на аппарате «Architect® c8000 System» (USA). Содержание С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (PCT) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA). Для комплексной оценки дыхательной функции рассчитывали отношение SpO_2 (показатель пульсоксиметрии) к FiO_2 (% кислорода во вдыхаемой смеси).

Полученные результаты обработали статистически с помощью лицензионной программы «Statistica version 10.0» (Statsoft Inc, USA). Статистические параметры нормально распределенных признаков описывали средними значениями (M). Медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального. Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представили величины, не имеющие приближенно нормального распределения. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков — с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали U -критерий

Таблица 1. Динамика изменения исследуемых показателей в группах пациентов, Ме (25%, 75%).

Показатель	Этапы исследования	Значения показателей в группах			
		Гемо-Протеазосорб + ИВЛ, n=22	p	Гемо-Протеазосорб без ИВЛ, n=27	p
СРБ, мг/л	До гемосорбции	135,4 (10,6–303,0)		132,6 (30,7–183,0)	0,911 [#]
	На 3-и сутки	64,3 (1,2–147,0)	0,003*	28,55 (5,3–182,0)	0,0002* 0,142 [#]
	На 5–7-е сутки	107 (19,6–253,0)	0,249*	23,85 (2,2–200,0)	0,0002* 0,003 [#]
PCT, нг/мл	До гемосорбции	0,27 (0,12–2,08)		0,29 (0,14–21,25)	0,499 [#]
	На 3-и сутки	0,14 (0,05–1,77)	0,028*	0,14 (0,04–11,91)	0,002* 1,0000000 [#]
	На 5–7-е сутки	0,27 (0,08–0,45)	0,285*	0,22 (0,05–9,29)	0,721* 0,866 [#]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	До гемосорбции	15,18 (6,7–26,56)		11,64 (2,1–29,0)	0,031 [#]
	На 3-и сутки	12,78 (8,17–26,97)	0,502*	9,13 (2,75–20,9)	0,0008* 0,002 [#]
	На 5–7-е сутки	19,6 (6,17–38,4)	0,093*	12,1 (1,34–26,1)	0,677* 0,010 [#]
SpO ₂ /FiO ₂ , %	До гемосорбции	183 (87–448)		238 (88–461)	0,067 [#]
	На 3-и сутки	169 (85–471)	0,615*	320 (98–471)	0,012* 0,039 [#]
	На 5–7-е сутки	161 (84–467)	0,852*	320 (96–471)	0,002* 0,011 [#]
Фибриноген, г/л	До гемосорбции	11,7 (4,9–19,49)		10,2 (4,41–15,5)	0,011 [#]
	На 3-и сутки	8,2 (3,7–14,7)	0,00004*	6,5 (2,8–11,9)	0,00005* 0,141 [#]
	На 5–7-е сутки	9,6 (4,6–17,9)	0,003*	5,11 (2,3–11,5)	0,00006* 0,002 [#]
Д-димеры, мкг/мл	До гемосорбции	1432,0 (443,0–6390,0)		1445,0 (365,0–4830,0)	0,718 [#]
	На 3-и сутки	1087,0 (415,0–3247,0)	0,006*	1049,0 (301,0–3120,0)	0,006* 0,849 [#]
	На 5–7-е сутки	1114,0 (481,0–10000,0)	0,650*	1335,0 (335,0–3302,0)	0,179* 0,968 [#]

Примечание. * — значение *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); [#] — значение *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе с ИВЛ (Критерий Манна-Уитни).

Манна-Уитни. Наличие статистической значимости устанавливали при *p* < 0,05.

Показатели выживаемости в исследуемых группах оценивали методом Каплана-Мейера в лицензионной программе «SPSS Statistics». Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, провели многофакторный анализ методом расчета регрессии Кокса.

Результаты

Анализируя лабораторные показатели пациентов до гемосорбции, в обеих исследуемых группах отметили ярко выраженную воспалительную реакцию, сопровождающуюся подъемом содержания СРБ, РСТ, лейкоцитов. После проведенного контроля на 3-и сутки после гемосорбции выявили снижение концентрации СРБ и РСТ в исследуемых группах, но у пациентов, которым проводили неинвазивную респираторную поддержку, отметили значимое снижение количества лейкоцитов при его несущественном снижении в группе ИВЛ. На 5–7-е сутки в этой же группе наблюдали тенденцию к дальнейшему снижению СРБ и незначительный рост количества лейкоцитов. При этом в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» наблюдали обратную си-

туацию, СРБ вырос, по сравнению с предыдущим этапом исследования, а также количество лейкоцитов на данном этапе исследования превысило изначальные значения (табл. 1).

Рассчитав индекс SpO₂/FiO₂ в обеих исследуемых группах до начала сорбции, установили, что в группе «Гемо-Протеазосорб + ИВЛ» он ниже, чем группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ», что свидетельствует о большей тяжести состояния пациентов в этой группе, ввиду более выраженной дыхательной недостаточности. В этой же группе отметили тенденцию к прогрессирующему снижению индекса SpO₂/FiO₂ на всех этапах исследования, что расценивали, как усугубление дыхательной недостаточности. В группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ», наоборот: на 3-и и 5–7-е сутки контроля отметили значимый рост индекса SpO₂/FiO₂ по сравнению с изначальными показателями (табл. 1).

Другим критерием для комплексной оценки дыхательной функции явилась динамика изменения видов протезирования функции внешнего дыхания, улучшающих поглощение кислорода легкими. Результаты проведенного анализа представили в табл. 2

Влияние гемосорбции на гемостаз оценивали, анализируя результаты тестов гемаста-

Таблица 2. Динамика изменения видов протезирования функции внешнего дыхания и клинического состояния пациентов в группах, Ме (25%, 75%).

Показатель	Этапы исследования	Значения показателей в группах			
		Гемо-Протеазосорб + ИВЛ, n=22	p	Гемо-Протеазосорб без ИВЛ, n=27	p
Виды протезирования функции внешнего дыхания	До гемосорбции	2,5 (1,0–3,0)		1,0 (1,0–2,0)	0,00003 [#]
	На 3-и сутки	3,0 (1,0–3,0)	0,441*	1,0 (0,0–2,0)	0,686*
	На 5–7-е сутки	3,0 (1,0–3,0)	0,169*	1,0 (0,0–2,0)	0,00004 [#]
NEWS 2, баллы	До гемосорбции	8,0 (4,0–11,0)		7,0 (3,0–9,0)	0,0129 [#]
	На 3-и сутки	6,0 (2,0–10,0)	0,0002*	5,0 (1,0–9,0)	0,00002*
	На 5–7-е сутки	7,0 (2,0–9,0)	0,011*	3,0 (1,0–8,0)	0,00002*
					0,0001 [#]

Примечание. * — значение *p* по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); [#] — значение *p* по отношению к аналогичному этапу лечения в группе с ИВЛ (Критерий Манна–Уитни). Для статистического расчета в группах, каждому виду протезирования функции внешнего дыхания было присвоено условное числовое значение от 0 до 3 в зависимости от уровня респираторной поддержки: 0 — без кислородной поддержки или поддержка до 5 л/мин; 1 — кислородная поддержка до 15 л/мин при использовании назальных канюлей и/или лицевой маски; 2 — неинвазивная ИВЛ в режиме СРАР; 3 — инвазивная ИВЛ в режиме P-SIMV. Данные внесены в таблицу соответственно. Значение 1 на различных этапах в группе с ИВЛ обусловлено тем, что у некоторых пациентов отмечали положительную динамику изменения видов протезирования функции внешнего дыхания, а у некоторых — отрицательную. Например: пациент №2 в группе с ИВЛ на этапе до гемосорбции нуждался только в кислородной поддержке до 15 л/мин при использовании назальных канюлей и/или лицевой маски, а на 5–7-е сутки ему требовалось проведение ИВЛ, что соответствовало отрицательной динамике с 1 до 3. В свою очередь, у ряда пациентов наблюдали обратную ситуацию: до гемосорбции им требовалось проведение ИВЛ или НИВЛ, а на этапах проведения гемосорбции требовался более низкий уровень респираторной поддержки, что соответствовало положительной динамике с 3 до 2 или с 2 до 1. По этой причине размах значений в группах — от 0,0 до 3,0.

зиограммы (Д-димеры, фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, МНО) и содержание тромбоцитов в крови. Учитывая отсутствие динамики протромбинового времени, АЧТВ, МНО, уровня тромбоцитов на фоне гемосорбции, а также, принимая во внимание, что при COVID-19 Д-димеры и фибриноген являются одними из лабораторных показателей, характеризующих тяжесть течения инфекции, рассматривали только их динамику. В обеих группах наблюдали значимое снижение фибриногена на 3-и сутки после гемосорбции, тенденцию к его снижению отметили и на 5–7-е сутки. На 3-и сутки как у пациентов на ИВЛ, так и у пациентов с неинвазивной респираторной поддержкой концентрация Д-димеров значимо снижалась по сравнению с исходными значениями, но на 3-м этапе отмечали ее рост в обеих группах (табл. 1).

Кроме оценки лабораторных показателей проводили оценку клинического состояния пациентов на фоне гемосорбции. С этой целью использовали шкалу NEWS2. В группе неинвазивной респираторной поддержки на 3-и сутки отметили значимое уменьшение баллов по шкале NEWS2. На 5–7-е сутки тенденция к их дальнейшему снижению сохранялась, что свидетельствовало об улучшении состояния пациентов. В группе «Гемо-Протеазосорб+ИВЛ» на 3-и сутки после гемосорбции наблюдали снижение баллов по шкале NEWS2, а на 5–7-е сутки — их повышение по сравнению с результатами, полученными на 3-и сутки, но при этом

Таблица 3. Оценка факторов риска развития комбинированной конечной точки (летальности) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне гемосорбции.

Показатель	ОР	95% ДИ	p
ИВЛ	4,282	1,62–12,05	0,004
Пол	0,78	0,30–2,05	0,61
Возраст	0,23	0,29–1,89	0,17
Коморбидность	0,54	0,88–3,37	0,51

Примечание. Представили результаты множественного регрессионного анализа Кокса. ОР — отношение рисков (Hazard ratio); ДИ — доверительный интервал.

количество баллов оставалось меньшим по сравнению с первым этапом исследования (до гемосорбции) (табл. 2).

С целью анализа динамики выживаемости пациентов после гемосорбции построили кривую выживаемости Каплана–Мейера (рис. а, б). 14-дневная выживаемость в группе «Гемо-Протеазосорб+ИВЛ» составила 64%, в то время как в группе «Гемо-Протеазосорб без ИВЛ» — 85% (рис. а).

В группе, где пациенты находились на ИВЛ, уровень 30-суточной выживаемости составил 41%, а в группе неинвазивной респираторной поддержки — 73% (рис. б).

Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, провели многофакторный анализ модели пропорциональных рисков — регрессии Кокса (Cox proportional hazards model). Влияния таких факторов

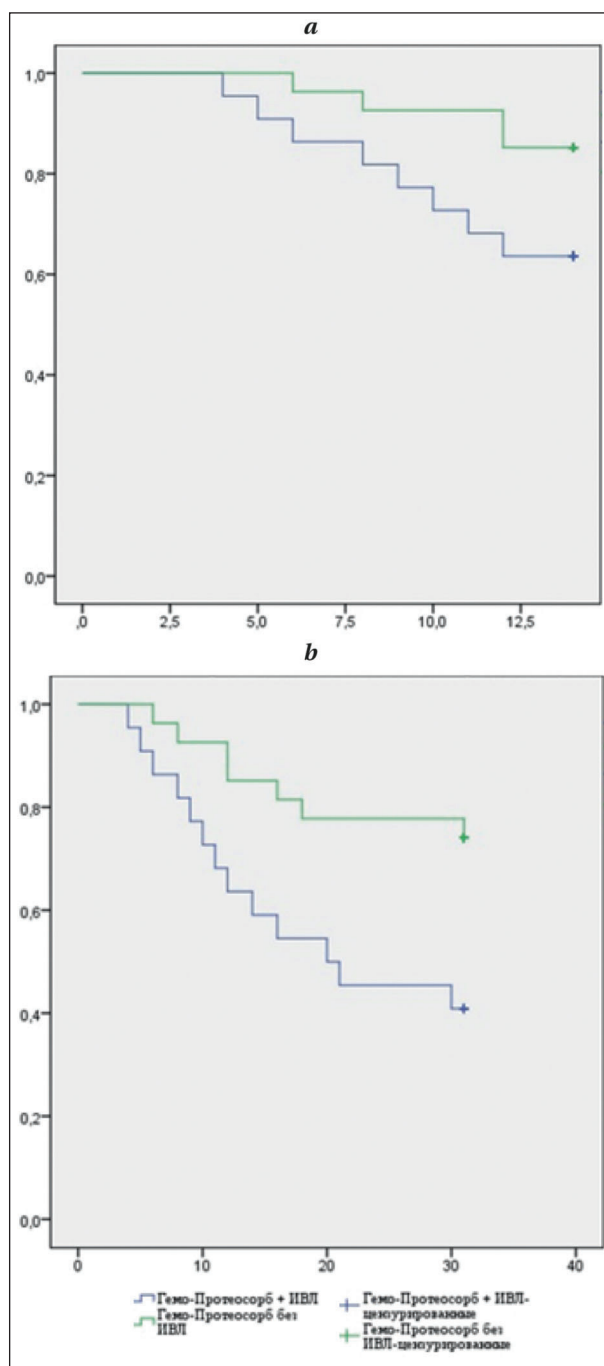
как возраст, пол, коморбидность на летальность на фоне гемосорбции не выявили. Однако ожидаемо отметили влияние фактора проведения инвазивной ИВЛ (табл. 3).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с рандомизированным исследованием, проведенным Dr. Liang Yu из Китая, посвященным применению гемосорбента HA-330 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и продемонстрировавшим более высокие показатели индекса оксигенации через 72 ч после гемосорбции с 74,0 до 222,2 мм рт. ст. в сравнении с контрольной группой (с 83,0 до 122,9 мм рт. ст.), уменьшение количества баллов по шкале APACHE с 16 до 13,5 (в контрольной группе увеличилось с 13 до 18 баллов) и почти двукратное уменьшение индекса тяжести пневмонии по сравнению с контрольной группой с 126,5 до 83 баллов (в контрольной группе увеличился со 125 до 164 баллов). Летальность пациентов группы «Гемосорбция», по сравнению с контрольной группой, оказалась в три раза ниже (15,4% против 47,6% в контрольной группе) [21].

По результатам другого ретроспективного исследования, проведенного Juan Carlos Ruiz-Rodriguez в период с 3 марта 2020 г. по 22 июня 2020 г., включавшего 343 пациента с тяжелым течением инфекции COVID-19, среди которых шестерым была проведена гемосорбция через антицитотоксический сорбент CytoSorb® на фоне проведения инвазивной искусственной вентиляции легких было установлено значимое снижение D-димеров до и после лечения (с 17 868 мкг/мл до 4 488 мкг/мл), С-реактивного белка (с 12,9 мг /дл до 3,5 мг/дл), ферритина (с 1539 мкг/л до 1197 нг/мл) и интерлейкина-6 (с 17 367 пг/мл до 2 403 пг/мл). После проведенной процедуры наблюдалось улучшение оксигенации (с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=103$ до $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=222$ мм рт. ст.) и уменьшение количества баллов по шкале SOFA (прегемоадсорбционный показатель SOFA — 9,0, по сравнению с постгемоадсорбционным SOFA — 7,7 баллов). Летальность в отделении интенсивной терапии составила 33,7% [25].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности гемосорбции через отечественный сорбент «Гемо-Протеасорб» как у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым проводили неинвазивные виды респираторной поддержки, так и у пациентов при инвазивной ИВЛ. Однако эффективность гемосорбции оказалась ниже в группе пациентов, которым была необходима инвазивная ИВЛ. В связи с этим можно полагать, что начинать гемосорбцию целесообразней в период, когда пациентам достаточно неинвазивной респираторной поддержки.



Кривая выживаемости Каплана–Мейера на 14-е (а) и 30-е (b) сутки.

Заключение

Использование гемосорбции при тяжелом течении COVID-19 эффективно как у больных с неинвазивной, так и инвазивной респираторной поддержкой. Положительный эффект гемосорбции был более значим в группе пациентов без инвазивной ИВЛ, что проявлялось увеличением индекса $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$. При проведении гемосорбции отмечали уменьшение баллов по шкале NEWS2 в обеих исследуемых группах, динамика была более значима в группе неинвазивной респираторной поддержки.

Литература

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation Report — 127. Electronic resource. Access at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=\\$7b6655ab_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200526-covid-19-sitrep-127.pdf?sfvrsn=$7b6655ab_8). Date of access: 13.03.2022.
- Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T., Jabaley C.S., Carpenter D., Kaplow R., Hernandez-Romieux A.C., Adelman M.W., Martin G.S., Coopersmith C.M., Murphy D.J. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48 (9): e799–e804; DOI: 10.1097/CCM.0000000000004457. PMID: 32452888.
- Wang Y., Lu X., Li Y., Chen H., Chen T., Su N., Huang F., Zhou J., Zhang B., Yan F., Wang J. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (11): 1430–1434. DOI: 10.1164/rccm.202003-0736LE. PMID: 32267160.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. PMID: 32320003.
- Wunsch H., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Hartman M.E., Milbrandt E.B., Kahn J.M. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010; 38 (10): 1947–1953. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ef4460. PMID: 20639743.
- Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. PMID: 32015507.
- Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun.* 2005; 73 (4): 1907–1916. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005. PMID: 15784530.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. PMID: 32085846.
- Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. *Springer, Cham.* 2019; 31–41. DOI: 10.1007/978-3-030-22094-5_3.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. PMID: 32192578.
- Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab maybe the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. PMID: 32234467.
- Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117. PMID: 32350134.
- Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2010; 3: 81–89. DOI: 10.4137/CMAMD.S4864. PMID: 21234291.
- Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V., Rimoldi S., Galimberti L., Sarzi-Puttini P., Ridolfo A.L. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102564. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102564. PMID: 32376396.
- Ronco C., Bagshaw S. M., Bellomo R., Clark W. R., Husain-Syed F., Kellum J. A., Ricci Z., Rimmelé T., Reis T., Ostermann M. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during covid-19 pandemic: expert review and recommendation. *Blood Purif.* 2021; 50 (1): 17–27. DOI: 10.1159/000508125. PMID: 32454500.
- Ronco C., Bellomo R., Lonneman G. Sepsis: theory and therapies. *N Engl J Med.* 2003; 348 (16): 1600–1602. DOI: 10.1056/NEJM200304173481616. PMID: 12700384.
- Bonavia A., Groff A., Karamchandani K., Singbartl K. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoadsorption therapy: a literature review. *Blood Purif.* 2018; 46 (4): 337–349. DOI: 10.1159/000492379. PMID: 30176653.
- Poli E.C., Rimmelé T., Schneider A.G. Hemoadsorption with CytoSorb®. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (2): 236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6. PMID: 30446798.
- FDA. Emergency use authorizations for medical devices. Electronic resource. Access at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>. Date of access: 17.03.2022.
- Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J.V., Leebmann J., Spies C., Träger K., Treskatsch S., Uhrig A., Willam C., Enghard P., Slowinski T., CytoResc Trial Investigators. CytoResc — «CytoSorb» rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0. PMID: 32586396.
- Yu L. Haemoperfusion: a promising extracorporeal blood purification therapy in improving the overall outcomes of COVID-19 critically ill patients (jafon.ru). Electronic resource.
- Полушин Ю. С., Акмалова Р. В., Соколов Д. В., Бовкун И. В., Гаврилова Е. Г., Шлык И. В., Паршин Е. В., Лапин С. В., Ткаченко О. Ю. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 31–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39. [Polushin Y. S., Akmalova R. V., Sokolov D. V., Bovkun I. V., Gavrilo E. G., Shlyk I. V., Parshin E. V., Lapin S. V., Tkachenko O. Y. Changes in the level of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik anesthesiologii i reanimatologii.* 2021; 18 (2): 31–36. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39].
- Vardanjani A.E., Moayedi S., Golitaleh M. COVID-19 pandemic hemoperfusion therapy versus plasma exchange therapy in intensive care. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (S1): 7–9. DOI: 10.18502/ijaai.v19i1(s1.r1).2848. PMID: 32534513.
- Amirsavadvakouhi A., Jahangirifard A., Shahrami R., Safari S., Feizabadi F., Mirshafiei Langari Z., Dastan A., Mirtajani S., Ghaznavi S., Dastan F. The role of hemoperfusion in COVID-19 infection: a case series. *Arch Anesth Crit Care.* 2021; 7 (3): 189–194. DOI: 10.18502/aacc.v7i3.6912.
- Ruiz-Rodríguez J.C., Chiscano-Camón L., Ruiz-Sanmartín A., Palmada C., Plata-Menchaca E.P., Franco-Jarava C., Pérez-Carrasco M., Hernández-González M., Ferrer R. Cytokine hemoadsorption as rescue therapy for critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia with severe respiratory failure and hypercytokinemia. *Front. Med. (Lausanne)* 2022; 8: 779038. DOI: 10.3389/fmed.2021.779038. PMID: 35083241.

Поступила 01.04.2022

Принято в печать 03.10.2022

Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение)

Л. А. Давыдова^{1,2}, Д. А. Остапченко³, С. В. Царенко^{1,2},
А. И. Гутников³, Г. Н. Арболишвили², В. А. Ковзель¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, Университетская пл., д. 1

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д.3

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

Для цитирования: Л. А. Давыдова, Д. А. Остапченко, С. В. Царенко, А. И. Гутников, Г. Н. Арболишвили, В. А. Ковзель. Острый инфаркт миокарда как осложнение коронавирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 18–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-18-23> [На русск. и англ.]

Резюме

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является полиморфным заболеванием за счет генерализованного поражения эндотелия сосудов. Повреждение эндотелия лежит в основе ковид-ассоциированной коагулопатии.

Привели наблюдение подобной коагулопатии, которая стала причиной острого инфаркта миокарда у 43-летнего мужчины без предшествующего коронарного анамнеза. Выполнили анализ доступных литературных источников на предмет патофизиологического обоснования гипотезы о возможности коронарного тромбоза как исхода ковид-ассоциированной коагулопатии при интактной интиме коронарных артерий.

Заключение. Приведенное наблюдение подтверждает важную роль коронавирусной инфекции в запуске эндотелиальной дисфункции на примере коронарного тромбоза при рентгенологически интактной интиме венечных артерий. В настоящий момент наиболее эффективной тактикой при данном виде поражения коронарного русла остается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем электрокардиографической, эхокардиографической картины и динамики тропонина.

Ключевые слова: COVID-19; ковид-ассоциированная коагулопатия; инфаркт миокарда

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute Myocardial Infarction Complicating Coronavirus Infection (Case Report)

Lyubov A. Davydova^{1,2}, Dmitry A. Ostapchenko³, Sergey V. Tsarenko^{1,2},
Alexey I. Gutnikov³, Georgy N. Arbolishvili², Victor A. Kovzel¹

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, 119234 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department
3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Department of Health,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

Summary

Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a multifaceted disease due to generalized vascular endothelial damage. Endothelial damage also underlies COVID-associated coagulopathy.

The paper presents a case of coagulopathy causing myocardial infarction in a 43-year-old patient with no history of coronary disease. We have reviewed the available literature for the pathophysiological rationale of the assumed possibility of coronary thrombosis resulting from coagulopathy with the intact intima of the coronary arteries.

Conclusion. The present observation of coronary thrombosis with radiographically intact coronary artery intima confirms the important role of coronavirus infection in triggering endothelial dysfunction. Currently,

Адрес для корреспонденции:

Алексей Иванович Гутников
E-mail: agutnik@mail.ru

Correspondence to:

Alexey I. Gutnikov
E-mail: agutnik@mail.ru

the most effective strategy for this type of coronary lesions is the use of anticoagulants and antiplatelet agents along with ECG, echocardiography and troponin level monitoring.

Keywords: COVID-19; covid-associated coagulopathy; myocardial infarction

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Коронавирусная инфекция является первично респираторным заболеванием, поэтому новый коронавирус был назван SARS-CoV-2 (от *англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1], однако, в отличие от «классической» внебольничной пневмонии, у COVID-19 существует множество других, в т. ч. и кардиоваскулярных «мишеней» [2]. В частности, эндотелиальная дисфункция и нарушения гемостаза рассматриваются как одни из наиболее часто встречающихся осложнений коронавирусной инфекции [3].

У пациентов с COVID-19 часто тяжелые проявления в виде вирусной пневмонии и системного воспаления сопутствуют дисфункции гемостаза [4–6].

Белки, гликопротеины и протеогликаны на поверхности клеток-хозяев, включая сериновый трансмембранный белок 2 (TMPRSS2) и гепарансульфатные протеогликаны (HSPG), важны для начального взаимодействия между вирусами и клетками [7–13]. Другие белки, которые могут действовать как вирусные рецепторы, например, рецепторы сиаловой кислоты [14, 15], индуктор матричной металлопротеиназы CD147 [16] и ангиотензин-превращающий фермент ACE2, затем опосредуют проникновение вируса в клетку-хозяина [17]. ACE2, который является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [18, 19], в настоящее время является наиболее изученным рецептором в контексте SARS-CoV-2 [19] и считается одним из определяющих клеточных белков-мишеней для вирусной инфекции [20]. Имеются данные о том, что вирус взаимодействует с ACE2 через свой шиповидный трансмембранный гликопротеин, который важен для определения тропности к клетке-хозяина и вирусной диверсификации [5, 17, 18, 21]. Также было продемонстрировано, что связывание HSPG может вызывать значительные конформационные изменения в структуре белка шипа и что рецептор-связывающий домен субъединицы шипа содержит сайт связывания HSPG [22, 23]. HSPG является корецептором протеогликана клеточной поверхности с белком ACE2 для распознавания спайкового белка SARS-CoV-2 [24–26]. Экспериментально установлено, что спайковый белок SARS-CoV-2 обладает высокой аффинностью к человеческому ACE2 [9, 27]. Плотность ACE2 в каждой ткани может коррелировать с выраженностью повреждения этой ткани [28–32].

Вне зависимости от конкретных локусов экспрессии ACE2, SARS-CoV-2 связывается с соответствующими сайтами ACE2 везде, где есть эндотелий, так как именно эндотелиальные клетки экспрессируют ACE2 [33]. Эндотелиальные клетки имеют фундаментальное значение в функционировании эндотелия сосудов, регулирующего агрегацию, тромбообразование, фибринолиз, а также вазодилатацию [5, 17, 34].

ACE2 имеет наиболее обширный паттерн экспрессии в сердце, легких, желудочно-кишечной системе и почках [32, 35]. Кроме того, ACE2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Было высказано предположение, что экспрессия ACE2 в головном мозге способствует развитию нейрогенной гипертензии [36, 37]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 вызывает острое повреждение миокарда и легких за счет нарушений чередования сигнальных путей ACE2 [35]. С одной стороны, повышенная плотность рецепторов ACE2 увеличивает вирусную нагрузку, а с другой — способна снизить степень повреждения сердца, т. к. ACE2-индуцированное превращение ангиотензина II в ангиотензин (1-7) является фактором протекции сердца от действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [38]. Проникновение вируса в клетку вызывает подавление регуляции ACE2 и увеличивает системное содержание ангиотензина II, что приводит к усилению повреждения сердца [39]. Инфекция затрагивает важные пути биохимической регуляции сердца, такие как путь передачи сигналов ACE2, пути фибриногена, окислительно-восстановительный гомеостаз, вызывает разрыв бляшек, связанных со стентом, и, наконец, усугубляет повреждение и дисфункцию миокарда [40, 41]. Повреждение миокарда без прямого разрыва бляшки также может происходить из-за цитокинового шторма, гипоксического повреждения, коронарного спазма и эндотелиального или сосудистого повреждения [42, 43].

Таким образом, COVID-19 увеличивает риск развития заболеваний сердца у пациентов с сердечно-сосудистым преморбидным фоном [44].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 43 лет, страдающий следующими сопутствующими хроническими заболеваниями: ожирение, гипертоническая болезнь, 20 ноября 2021 г. экстренно поступил в ГКБ №52 г. Москвы с предварительным диагнозом ковид-ассоциированной пневмонии и клиникой

острого коронарного синдрома. Из анамнеза заболевания было известно, что 06.11.21 отметил повышение температуры до 38°C, нарушение обоняния. ПЦР (+) — от 10.11.21, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 20.11.21 (рис. 1) — пневмония КТ-1, на догоспитальном этапе принимал эликвис 2,5 мг 1 раз в сутки, ибуклин, дексаметазон, противовирусные препараты. 19.11.21 вечером отметил преходящий дискомфорт за грудиной в покое, утром 20.11.21 — состояние больного ухудшилось, появились давящие боли за грудиной, принимал нестероидные противовоспалительные препараты — без эффекта.

Вечером того же дня, на фоне сохраняющейся клиники, вызвал скорую медицинскую помощь, на электрокардиограмме (ЭКГ) (рис. 2, а) — ритм синусовый, подъем ST-сегмента в I, AVL, V2-V6, QS в V3-V6. Установлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром с подъемом ST-сегмента от 20.11.21; Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден ПЦР 10.11.21)». При поступлении в приемном отделении взяли анализ на тропонин I — 107,00 нг/л.

Пациента госпитализировали в реанимационное отделение с целью проведения коронароангиографии (КАГ). По результатам КАГ от 20.11.21 (рис. 3, а) выявили пристеночный тромбоз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА) с замедлением коронарного кровотока.

Учитывая наличие пристеночного тромбоза ПМЖВ с замедлением коронарного кровотока (TIMI-II), без атеросклеротического поражения коронарных артерий с признаками эмболии в терминальный отдел ПМЖВ в зоне верхушки, повреждение миокарда расценили как инфаркт миокарда 2-го типа, возникший на фоне ковид-ассоциированной коагулопатии и эндотелиальной дисфункции. Выдвинули гипотезу, что развившийся на фоне тромбообразования в русле ПМЖВ процесс спонтанного фибринолиза мог обусловить тромбоз фрагментами основного тромба более дистальных отделов сосудистого русла ПМЖВ, оставив при этом русло самой ПМЖВ относительно «чистым» — в виде ангиографической картины пристеночного тромбоза. Именно такая интерпретация клинической и ангиографической картины позволила принять решение о назначении блокатора IIb/IIIa рецепторов Эптифибатида по схеме 0,75 мг/мл (100 мл) внутривенно в течение 12 ч. Помимо этого, начали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 250 мг (нагрузочная доза), далее 100 мг + Тикагрелор 180 мг (во время

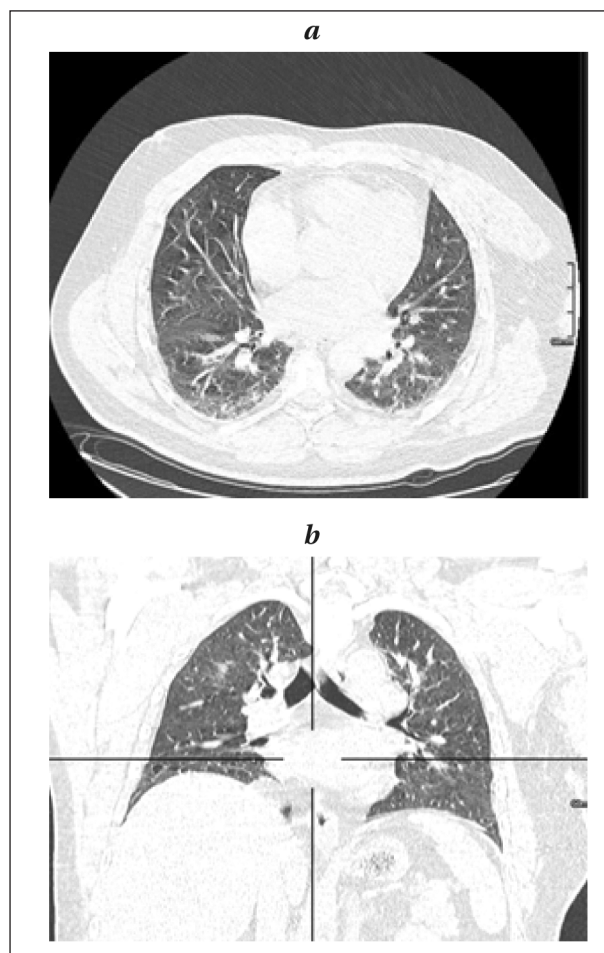


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 20.11.21.

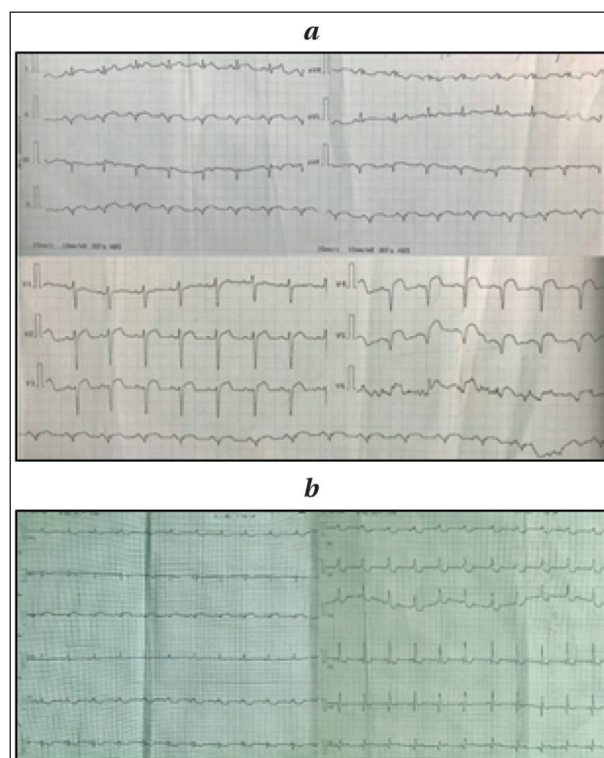


Рис. 2. Электрокардиограмма от 20.11.21 (а) и после восстановления ритма от 23.11.21 (b).

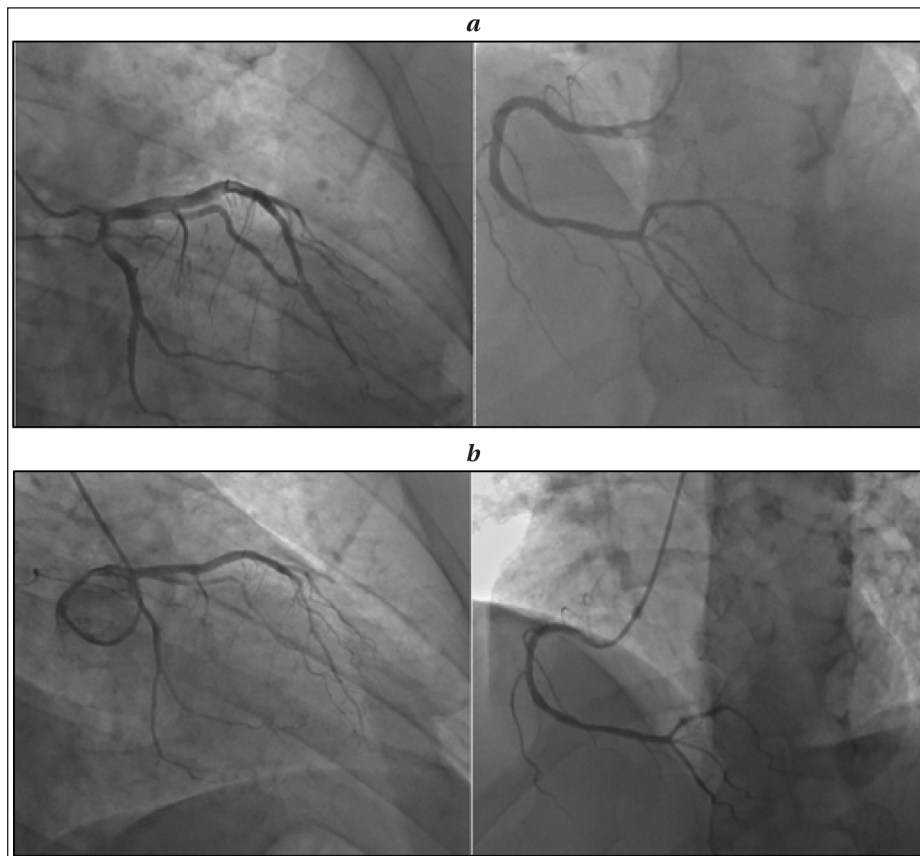


Рис. 3. Коронароангиография от 20.11.21 (a) и от 26.11.21 (b).

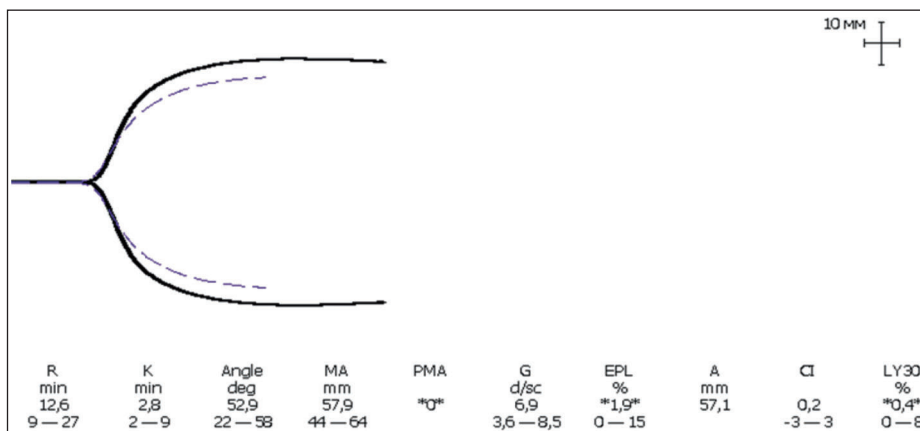


Рис. 4. Тромбоэластография от 20.11.21.

чрескожного коронарного вмешательства), Клопидогрел 600 мг (нагрузочная доза), далее 75 мг). В связи с отсутствием видимых стенозов ПМЖВ, стентирование коронарных артерий не выполняли. Также была выполнена тромбоэластография (ТЭГ) (рис. 4), по данным ТЭГ в нативной пробе с цитратом — норма коагуляция по плазменному звену с формированием сгустка нормальной плотности (Интервал R — 12,6 мин (норма 9–27 мин), MA — 57,9 мм (норма 44–64 мм), G — 6,9 (норма 3,6–8,5), CI — 0,2 (норма -3–+3)). Данные ТЭГ подтвердили гипотезу о приоритете эндотелиальной дисфунк-

ции над коагулопатией, как таковой, в представленном наблюдении.

На фоне проведенного лечения состояние больного улучшилось. Клинически отметил исчезновение давящих болей за грудиной. Эхокардиография (Эхо-КГ) от 21.11.21: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ~60% с нарушением локальной сократимости ЛЖ, циркулярный акинез верхушки, гипо-акинез среднего и апикального сегмента перегородочной стенки, гипокинез базального и среднего сегментов боковой стенки. На ЭКГ от 21.11.21: элевация сегмента ST в I, II, V2–V6, патологический зубец Q в V3–V6 — острый инфаркт миокарда передней, боковой стенки с переходом на верхушку. Тропонин I от 21.11.21 — 74,00 нг/л. Спустя 48 ч на ЭКГ от 22.11.21 сохранялась неполная резолуция ST в I, AVL, V4–V6. Тропонин I от 22.11.21 — 36,00 нг/л.

22.11.21 произошел пароксизм фибрилляции предсердий, который купировали электроимпульсной терапией в срок до 48 ч

от момента начала (рис. 2, b). Дальнейшую антиаритмическую терапию проводили непрерывной инфузией амиодарона. Также провели противовирусную и биологическую терапию в соответствии с методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

После стабилизации состояния пациента перевели в кардиологическое отделение 24.11.21. В связи с наличием ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, невозможностью проведения пробы с физической нагрузкой, а также данными КАГ от 20.11.21 с

целью оценки состояния коронарного русла и определения дальнейшей тактики ведения — 26.11.21 провели контрольную коронарографию (рис. 3, б). По ее результатам отметили положительную динамику относительно КАГ от 20.11.21: ствол ЛКА — не изменен; ПМЖВ — без гемодинамически значимых стенозов, в дистальном отделе (в зоне верхушки) отметили незначительное замедление пассажа контрастного вещества; огибающая артерия (ОА), ветвь тупого края (ВТК), правая коронарная артерия (ПКА) — без гемодинамически значимых стенозов.

По данным контрольного холтеровского мониторирования ЭКГ от 27–28.11.21: основной ритм синусовый с периодами нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий тахисистолической формы, короткими эпизодами пробежек желудочковой тахикардии. На контрольной КТ органов грудной полости 29.11.21 — положительная динамика относительно 20.11.21.

Пациента выписали из стационара в удовлетворительном состоянии (стойкая нормализация температуры, регресс маркеров системной

воспалительной реакции) на 11-й день госпитализации 30.11.21.

Заключение

Приведенное наблюдение подтверждает важную роль коронавирусной инфекции в запуске эндотелиальной дисфункции на примере коронарного тромбоза при рентгенологически интактной интима венечных артерий. В настоящий момент наиболее эффективной тактикой при данном виде поражения коронарного русла остается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия под контролем электрокардиографической, эхокардиографической картины и динамики тропонина. Многие вопросы ковид-ассоциированной коагулопатии и повреждения эндотелия, которые определяют не связанные с атеросклерозом коронарные тромбозы, остаются недостаточно изученными. Неясным остается также феномен спонтанного фибринолиза на фоне общей ковид-ассоциированной гиперкоагуляции. Данные проблемы требуют дальнейшего изучения и проведения большего количества исследований.

Литература

- Chai P, Yu J, Ge S, Jia R, Fan X. Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis. *J Hematol Oncol*. 2020; 13 (1): 43. DOI: 10.1186/s13045-020-00883-5. PMID: 32366279.
- Kurz D. J., Eberli F. R. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020; 150: w20417. DOI: 10.4414/smww.2020.20417. PMID: 33382450.
- Sheth A.R., Grewal U.S., Patel H.P., Thakkar S., Garikipati S., Gaddam J., Bauva D. Possible mechanisms responsible for acute coronary events in COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110125. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110125. PMID: 32763657.
- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluza A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20)30216-7. PMID: 32619411.
- Yuki K., Fujitani M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427. PMID: 32325252.
- Zhang Q., Lu S., Li T., Yu L., Zhang Y., Zeng H., Qian X., Bi J., Lin Y. ACE2 inhibits breast cancer angiogenesis via suppressing the VEGF/VEGFR2/ERK pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 173. DOI: 10.1186/s13046-019-1156-5. PMID: 31023337.
- Matsuyama S., Nagata N., Shirato K., Kawase M., Takeda M., Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*. 2010; 84 (24): 12658–12664. DOI: 10.1128/JVI.01542-10. PMID: 20926566.
- Glowacka L., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfeifferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011; 85 (9): 4122–4134. DOI: 10.1128/JVI.02232-10. PMID: 21325420.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. PMID: 32142651.
- Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., Hasegawa H., Takeda M., Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol*. 2019; 93 (6): e01815-18. DOI: 10.1128/JVI.01815-18. PMID: 30626688.
- Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato E., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020; 117 (13): 7001–7003. DOI: 10.1073/pnas.2002589117. PMID: 32165541.
- Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veles D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2): 281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058. PMID: 32155444.
- Milewska A., Zarebski M., Nowak P., Stozek K., Potempa J., Pyrc K. Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells. *J Virol*. 2014; 88 (22): 13221–13230. DOI: 10.1128/JVI.02078-14. PMID: 25187545.
- Tortorici M.A., Walls A.C., Lang Y., Wang C., Li Z., Koerhuis D., Boons G.-J., Bosch B.-J., Rey F.A., de Groot R.J., Veles D. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol*. 2019; 26 (6): 481–489. DOI: 10.1038/s41594-019-0233-y. PMID: 31160783.
- Hulswit R.J.G., Lang Y., Bakkers M.J.G., Li W., Li Z., Schouten A., Ophorst B., van Kuppeveld F.J.M., Boons G.-J., Bosch B.-J., Huizinga E.G., de Groot R.J. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (7): 2681–2690. DOI: 10.1073/pnas.1809667116. PMID: 30679277.
- Chen Z., Mi L., Xu J., Yu J., Wang X., Jiang J., Xing J., Shang P., Qian A., Li Y., Shaw P.X., Wang J., Duan S., Ding J., Fan C., Zhang Y., Yang Y., Yu X., Feng Q., Li B., Yao X., Zhang Z., Li L., Xue X., Zhu P. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis*. 2005; 191 (5): 755–760. DOI: 10.1086/427811. PMID: 15688292.
- Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., Wang X., Marfella R., Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417. PMID: 32403217.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (4): 586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9. PMID: 32125455.
- Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F., Guignabert C., Humbert M. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020; 56 (1): 2001634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2020. PMID: 32554538.
- Gosain R., Abdou Y., Singh A., Rana N., Puzanov I., Ernstoff M.S. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep*. 2020; 22 (5): 53. DOI: 10.1007/s11912-020-00934-7. PMID: 32385672.
- Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbano I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N., Cao Y., Yousif A.S., Bals J., Hauser B.M., Feldman J., Muus C., Wadsworth 2nd M.H., Kazer S.W., Hughes T.K., Doran B.,

- Gatter G.J., Vukovic M., Taliaferro F., Mead B.E., Guo Z., Wang J.P., Gras D., Plaisant M., Ansari M., Angelidis I., Adler H., Sucre J.M.S., Taylor C.J., Lin B., Waghray A., Mitsialis V., Dwyer D.F., Buchheit K.M., Boyce J.A., Barrett N.A., Laidlaw T.M., Carroll S.L., Colonna L., Tkachev V., Peterson C.W., Yu A., Zheng H.B., Gideon H.P., Winchell C.G., Lin P.L., Bingle C.D., Snapper S.B., Kropski J.A., Theis E.J., Schiller H.B., Zaragosi L.-E., Barbry P., Leslie A., Kiem H.-P., Flynn J.L., Fortune S.M., Berger B., Finberg R.W., Kean L.S., Garber M., Schmidt A.G., Lingwood D., Shalek A.K., Ordovas-Montanes J., HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; 181 (5): 1016–1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035. PMID: 32413319.
22. Mycroft-West C., Su D., Elli S., Li Y., Guimond S., Miller G., Turnbull J., Yates E., Guerrini M., Fernig D., Lima M., Skidmore M. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv. The preprint server for biology*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.29.971093.
 23. Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I., Rudd T.R., Elli S., Gandhi N.S., Guimond S.E., Miller G.J., Meneghetti M.C.Z., Nader H.B., Li Y., Nunes Q.M., Procter P., Mancini N., Clementi M., Bisio A., Forsyth N.R., Ferro V., Turnbull J.E., Guerrini M., Fernig D.G., Vicenzi E., Yates E.A., Lima M.A., Skidmore M.A. Heparin inhibits cellular invasion by Sars-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparins. *Thromb Haemostasis*. 2020; 120 (12): 1700–1715. DOI: 10.1055/s-0040-1721319. PMID: 33368089.
 24. Guimond S.E., Mycroft-West C.J., Gandhi N.S., Tree J.A., Le T.T., Spalluto C.M., Humbert M.V., Buttigieg K.R., Coombes N., Elmore M.J., Wand M., Nyström K., Said J., Setoh Y.X., Amarilla A.A., Modhiran N., Sng J.D.J., Chhabra M., Young P.R., Rawle D.J., Lima M.A., Yates E.A., Karlsson R., Miller R.L., Chen Y.-H., Bagdonaitė L., Zhang Y., Stewart J., Nguyen D., Laidlaw S., Hammond E., Dredge K., Wilkinson T.M.A., Watterson D., Khromykh A.A., Suhrbier A., Carroll M.W., Trybala E., Bergström T., Ferro V., Skidmore M.A., Turnbull J.E. Synthetic heparan sulfate mimetic pixatimod (PG545) potently inhibits SARS-CoV-2 by disrupting the spike-ACE2 interaction. *ACS Cent Sci*. 2022; 8 (5): 527–545. DOI: 10.1021/acscentsci.1c01293. PMID: 35647275.
 25. Tavassoly O., Safavi F., Tavassoly I. Heparin-binding peptides as novel therapies to stop SARS-CoV-2 cellular entry and infection. *Mol Pharmacol*. 2020; 98 (5): 612–619. DOI: 10.1124/molpharm.120.000098. PMID: 32913137.
 26. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoop K., Puschhof J., Breugem T.L., Ravelli R.B.G., Paul van Schayck J., Mykytyn A.Z., Duimel H.Q., van Donselaar E., Riesebosch S., Kuijpers H.J.H., Schipper D., van de Wetering W.J., de Graaf M., Koopmans M., Cuppen E., Peters P.J., Haagmans B.L., Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369 (6499): 50–54. DOI: 10.1126/science.abc1669. PMID: 32358202.
 27. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507. PMID: 32075877.
 28. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12 (1): 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336.
 29. Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J., Farzan M., Wohlford-Lenane C., Perlman S., McCray Jr. P.B. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005; 79 (23): 14614–14621. DOI: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005. PMID: 16282461.
 30. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron*. 2020; 144 (5): 213–221. DOI: 10.1159/000507305. PMID: 32203970.
 31. Ghebaw M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020; 126 (10): 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. PMID: 32264791.
 32. Delivoula S., Abdulhamid S., Abusalih M.F., Al-Qasbi M.M., Bachuwa G. Encephalopathy as the sentinel sign of a cortical stroke in a patient infected with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Cureus*. 2020; 12 (5): e8121. DOI: 10.7759/cureus.8121. PMID: 32426200.
 33. Chen R., Wang K., Yu J., Howard D., French L., Chen Z., Wen C., Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Front Neurol*. 2021; 11: 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095. PMID: 33551947.
 34. Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (6): e90–e95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367. PMID: 29793992.
 35. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–454. DOI: 10.1038/nature02145. PMID: 14647384.
 36. Hamming I., Timens W., Bultuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203 (2): 631–637. DOI: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377.
 37. Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C., Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Jensen J.U.S., Fralick M., Schou M., Lamberts M., Gerds T., Fosbol E.L., Phelps M., Kragholm K.H., Andersen M.P., Køber L., Torp-Pedersen C., Solomon S.D., Gislason G., Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020; 142 (21): 2080–2082. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809. PMID: 33054349.
 38. Groß S., Jahn C., Cushman S., Bär C., Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 144: 47–53. DOI: 10.1016/j.jmcc.2020.04.031. PMID: 32360703.
 39. Capaccione K.M., Leb J.S., D'souza B., Utukuri P., Salvatore M.M. Acute myocardial infarction secondary to COVID-19 infection: a case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2021; 72: 178–182. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.11.030. PMID: 33296828.
 40. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. PMID: 32247212.
 41. Tajbakhsh A., Hayat S.M. G., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A., Johnston T.P., Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19 (3): 345–357. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822737. PMID: 32921216.
 42. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A., Sepe P.A., Resasco T., Camporotondo R., Bruno R., Baldanti F., Paolucci S., Pelenghi S., Iotti G.A., Mojoli F., Arbustini E. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (5): 911–915. DOI: 10.1002/ehf.1828. PMID: 32275347.
 43. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto E., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sglicco O., Crea E., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106. PMID: 32352535.
 44. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G., Ferreira L.V.L., Junqueira de Andrade L.Z., Oei S.S.M.L., Mello T.S., Muxfeldt E.S. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021; 35 (1): 4–11. DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4. PMID: 32719447.

Поступила 17.05.2022
Принято в печать 23.09.2022

Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19

Р. А. Ибадов^{1,2}, Д. М. Сабилов³, С. Х. Ибрагимов^{1*}, Б. Б. Бурхонов^{1,2}, Р. Р. Ибадов^{1,2}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Узбекистан, 100115, г. Ташкент, р-н Чиланзар, ул. Кичик халка йули, д. 10

² Республиканская специализированная инфекционная больница Зангиота-1, Узбекистан, 111800, Ташкентская область, Зангиатинский р-н, поселок Катартал

³ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Узбекистан, 100007, г. Ташкент, р-н Мирзо Улугбек, ул. Паркентская, д. 51

Для цитирования: Р. А. Ибадов, Д. М. Сабилов, С. Х. Ибрагимов, Б. Б. Бурхонов, Р. Р. Ибадов. Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 24–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-24-31> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель. Сравнить особенности респираторной механики и газообмена у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19 и не связанным с COVID-19.

Материалы и методы. Обследовали 96 пациентов, которых разделили на две группы. В первую (основную) группу включили 48 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19. Во вторую группу (сравнения) — 48 пациентов с ОРДС, не ассоциированным с COVID-19. Подбор пациентов осуществляли по принципу репрезентативности исходных характеристик по следующим критериям: возраст, пол, баллы по SAPS II, тяжесть течения, давление плато (P-плато), индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) и артериально-альвеолярный градиент по кислороду (A-a O_2). Оценивали механику дыхания и параметры газообмена непосредственно после верификации ОРДС в 1-е, 3-и и 7-е сутки лечения: напряжение кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови, дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), положительное давление конца выдоха (ПДКВ, РЕЕР) и P_{плато}.

Результаты. У пациентов основной группы были выше: ДО (9,7 против 5,1 мл/кг, $p < 0,001$), ЧД (38 против 30 мин⁻¹, $p < 0,001$), МОД (27,7 против 10,5 л/мин, $p < 0,001$). У пациентов группы сравнения выявили гиперкапнию ($PaCO_2$ 43 против 38 мм рт. ст., $p < 0,001$), более низкие податливость дыхательной системы (30 против 48 мл/см водн. ст., $p < 0,001$) и коэффициент вентилиции (VR) (1,5 против 2,0, $p < 0,01$). Для пациентов основной группы требовались более низкие значения ПДКВ. Однако, несмотря на более высокую частоту интубации трахеи в группе сравнения (50% против 16,7%) на начальном этапе интенсивной терапии, к 7-му дню доля больных, получавших инвазивную ИВЛ была значимо выше в основной группе (33,3% против 14,6%).

Заключение. На начальных стадиях (первые 7 дней) ОРДС, ассоциированный с COVID-19, характеризуется более высокими значениями ДО, ЧД и МОД, податливости легких, чем «типичный» ОРДС, при почти одинаковых значениях PaO_2/FiO_2 .

Ключевые слова: COVID-19; ОРДС; респираторная поддержка; респираторная механика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory Mechanics and Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19

Ravshan A. Ibadov^{1,2}, Djurabay M. Sabirov³, Sardor Kh. Ibragimov^{1*}, Bakhodir B. Burkhonov^{1,2}, Raufbek R. Ibadov^{1,2}

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after academician V. Vakhidov, 10 Kichik Halka Yuli Str., Chilanazar district, 100115 Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Republican Specialized Infectious Diseases Hospital Zangiota-1, Katartal settlement, Zangiata district, 111800 Tashkent region, Republic of Uzbekistan

³ Center for the development of professional qualification of medical workers, 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent, Republic of Uzbekistan

Summary

Aim. To compare respiratory mechanics and gas exchange in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with and without COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

Сардор Хамдамович Ибрагимов
E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Correspondence to:

Sardor Kh. Ibragimov
E-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Material and methods. We examined 96 patients, who were divided into two groups. The main group included 48 patients with COVID-19-associated ARDS. The control group included 48 patients with ARDS not associated with COVID-19. Most characteristic patients were selected for the following baseline parameters: age, sex, SAPS II score, disease severity, plateau pressure (P_{plateau}), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), and arterial-alveolar oxygen gradient ($A-a\text{O}_2$). Respiratory mechanics and gas exchange parameters assessed immediately after ARDS diagnosis and on days 1, 3 and 7 of treatment included arterial oxygen (PaO_2) and carbon dioxide (PaCO_2) pressure, tidal volume (V_t), respiratory rate (RR), respiratory minute volume (RMV), positive end expiratory pressure (PEEP), and P_{plateau} .

Results. Patients in the main group had higher V_t (9.7 vs. 5.1 ml/kg, $P<0.001$), RR (38 vs. 30 min^{-1} , $P<0.001$), and RMV (27.7 vs. 10.5 l/min, $P<0.001$). Control group patients showed hypercapnia (PaCO_2 43 vs. 38 mmHg, $P<0.001$), lower respiratory compliance (30 vs. 48 ml/cm H_2O , $P<0.001$) and ventilation ratio (VR) (1.5 vs. 2.0, $P<0.01$). Lower PEEP values were required for patients in the main group. However, despite the higher rate of tracheal intubation in the control group (50% vs 16.7%) in the initial period of intensive care, the proportion of patients receiving invasive lung ventilation was significantly higher in the main group (33.3% vs. 14.6%) by day 7.

Conclusion. The initial phase (the first 7 days) of ARDS associated with COVID-19 is characterized by higher values of V_t , RR and RMV, as well as lung compliance vs «typical» ARDS with almost identical $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ values.

Keywords: COVID-19; ARDS; respiratory support; respiratory mechanics

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 привела к резкому росту по всему миру числа пациентов с атипичной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [1, 2]. По мере накопления опыта ведения пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС предпринимаются усилия по разработке его классификации в соответствии с механикой дыхательной системы с целью оптимизации алгоритмов респираторной терапии [3, 4]. На сегодняшний день показано, что развитие вирусной пневмонии сопровождается разнообразными клиническими проявлениями и нарушениями респираторной механики, выраженность которых зависит от характера взаимодействия между тремя основными факторами: 1) степени вирусной нагрузки, реактивности пациента, его исходного физиологического резерва и коморбидности; 2) адаптивных возможностей пациента к гипоксемии; 3) времени от начала заболевания до начала интенсивной терапии [5–7].

Несмотря на то, что патогенез ОРДС различается при различных нозологических формах, большинство авторов при его развитии рекомендуют использовать сходные методы респираторной поддержки. Они включают в себя вентиляцию легких с низким дыхательным объемом (ДО) (4–8 мл/кг) и поддержание давления плато ниже 30 см водн. ст. Пациентам с COVID-19, получающим искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), рекомендуется индивидуализированное применение высоких уровней положительного давления конца выдоха (ПДКВ), 12–16-часовой вентиляции в положении лежа на животе, миорелаксантов, рекрутмент-маневров [8–10]. И на сегодняшний день показано, что персонализированная респираторная поддержка с протекцией легких становится основой лечения ОРДС и снижает летальность. Стратегия

вентиляции рассматривается также в контексте недавних дискуссий о фенотипической гетерогенности у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19 [2, 5, 11, 12]. Хотя в ранних отчетах предполагалось, что ОРДС, связанный с COVID-19, имеет отличительные особенности, новые данные указывают на то, что механика дыхательной системы пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 или без него, в целом схожа [3, 6, 13, 14].

Большой разброс летальности в различных медицинских центрах указывает на то, что респираторная поддержка может вносить существенный вклад в исход лечения COVID-19-ассоциированного ОРДС [15, 16]. В свою очередь, знание механики дыхания при пневмонии COVID-19 и возможность включения в газообмен нестабильных альвеол может предоставлять ценную информацию для корректировки настроек респиратора. При отсутствии доказательств, подтверждающих целесообразность отхода от существующей парадигмы управления вентиляцией легких, рекомендуется учитывать особенности биомеханики дыхания каждого конкретного больного [4, 7, 15, 17].

Цель исследования — сравнение особенностей респираторной механики и газообмена у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19 и не связанным с COVID-19.

Материал и методы

В проспективное исследование включили 48 взрослых пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, госпитализированных в Республиканскую специализированную инфекционную больницу Зангиота-1 (Ташкент, Узбекистан) в период с 1 июля по 27 августа 2021 г., которые составили первую (основную) группу. SARS-Cov-2 идентифицировали методом обратной транскриптазы-полимеразной цепной реакции мазков из носа. Тяжесть ОРДС оценивали по значениям индекса

оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), в соответствии с Берлинскими дефинициями [14].

Вторую группу (сравнения) составили 48 взрослых пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, госпитализированных и пролеченных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В. Вахидова (Ташкент, Узбекистан) с января 2017 г. по август 2021 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие ОРДС (согласно Берлинским дефинициям).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- интубация трахеи сразу же при поступлении в ОРИТ.

Подбор пациентов осуществляли по принципу репрезентативности исходных характеристик по следующим критериям: возраст, пол, баллы по SAPS II, тяжесть течения, давление плато (P_{plato}), индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) и артериально-альвеолярный градиент по кислороду ($A-a\text{O}_2$).

Инвазивную ИВЛ с проведением седации начинали в режиме контроля по объему с ДО 6–8 мл/кг прогнозируемой массы тела пациента и частотой дыхания (ЧД) до 35 мин⁻¹ (регулировали в зависимости от рН артериальной крови). Фракцию кислорода (FiO_2) устанавливали, чтобы достичь уровня насыщения артериальной крови кислородом более чем 93%.

Установка ПДКВ осуществлялась на усмотрение лечащего врача в соответствии с показателями газообмена и гемодинамической толерантностью с верхним пределом P_{plato} 28 см водн. ст.

В течение первых 12 ч нахождения пациентов в ОРИТ анализировали настройки аппаратов ИВЛ в режиме НИВЛ (СРАР), в том числе в положении больного лежа на спине. Оценивали механику дыхания и возможность рекрутмента легких.

Первоначальные измерения производили непосредственно после верификации ОРДС на фоне НИВЛ. От 6 до 12 ч утра 1-х, 3-х и 7-х суток лечения измеряли следующие параметры: PaO_2 , FiO_2 , PaCO_2 , ДО, ЧД, МОД, ПДКВ и Р-плато (при задержке вдоха от 0,2 до 0,3 с).

Альвеолярно-артериальный градиент по кислороду оценивали по формуле: $A-a\text{O}_2 = [(P_B - P_{H_2O}) \times \text{FiO}_2 - (\text{PaCO}_2 / RQ)] - \text{PaO}_2$ (мм рт. ст.),

где P_B — барометрическое давление, P_{H_2O} — парциальное давление паров воды и RQ респираторный коэффициент. P_B , P_{H_2O} и RQ считали равными 760 мм рт. ст., 47 мм рт. ст. и 0,8 соответственно.

Податливость респираторной системы CRS рассчитывали, как отношение ДО к разнице между Р-плато и установленным ПДКВ.

VR рассчитывали как отношение $[\text{МОД (мл/мин)} \times \text{PaCO}_2 \text{ (мм рт. ст.)}]$ к $[\text{вес больного (кг)} \times 100 \times 37,5]$.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, градиент $A-a\text{O}_2$, CRS и VR рассчитывали на 1-й, 3-й и 7-й дни.

Материалы исследования обработали методами параметрического и непараметрического статистического анализа, с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft, Inc). Накопление, корректировку, систематизацию ис-

ходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019.

Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Все параметры имели нормальное распределение. Полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых рассчитывали средние арифметические величины и стандартные отклонения. При сравнении средних величин рассчитывали t -критерий Стьюдента. Наличие статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Изначально в исследование включили 164-х пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС и 62-х пациентов с ОРДС, не ассоциированным с COVID-19. В процессе статистической обработки и сопоставления полученных исходных характеристик пациентов (возраст, пол, баллы по SAPS II, тяжесть течения, давление плато (P_{plato}), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и $A-a\text{O}_2$) 48 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС сопоставили с таким же количеством пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19. Основные исходные характеристики и параметры ИВЛ в группах отразили в табл. 1.

У больных с COVID-19-ассоциированным ОРДС были больше дыхательные объемы (9,7 против 5,1 мл/кг, $p < 0,001$), ЧД (38 против 30 мин⁻¹, $p < 0,001$), значения минутной вентиляции легких (27,7 против 10,5 л/мин, $p < 0,001$), податливость дыхательной системы (48 против 30 мл/см водн. ст., $p < 0,001$) а также вентиляционный коэффициент (VR) (2,0 против 1,5, $p < 0,001$). Гиперкапния была характерней для больных группы сравнения (PaCO_2 38 против 43 мм рт. ст., $p < 0,001$).

Параметры вентиляции у пациентов обеих групп на 1-й, 3-й и 7-й день лечения представили в табл. 2.

В течение первых 24 ч от начала исследования в основной группе трахею пришлось интубировать 8 (16,7%) пациентам, а в группе сравнения — 24 (50%). На 3-и сутки интубировали трахею еще 6 (12,5%) больных основной группы, и к 7-м суткам — еще 2 (4,2%), таким образом в течение недели частота интубации трахеи среди больных основной группы ($p < 0,001$) составила 33,3% (16 из 48), тогда как в группе сравнения на 3-и сутки 3 (6,25%) пациента были переведены на неинвазивную СРАР-поддержку. Полностью прекратить неинвазивную ИВЛ удалось всего 12,5% (6 из 48) пациентам основной группы, тогда как в группе сравнения данный показатель составил 20,8% (10 из 48), из которых 3 (6,25%) перевели на спонтанное дыхание на 3-и сутки исследования, трахею экстубировали у 35,4% больных (17 из 48) ($p < 0,001$). Таким образом, в группе сравнения

Таблица 1. Первоначальные параметры НИВЛ в исследуемых группах пациентов.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	Основная, n=48	Сравнения, n=48	
Возраст, лет (min–max)	53 (31–72)	56 (38–71)	0,216
SAPS II, баллы (min–max)	47 (37–58)	48 (37–59)	0,465
Женщин/мужчин, n	37/11	35/13	0,281
ОРДС средней тяжести, n (%)	33 (68,8%)	35 (72,9%)	—
Тяжелый ОРДС, n (%)	15 (31,2%)	13 (27,1%)	—
ДО, мл/кг (min–max)	9,7 (6,1–14,2)	5,1 (3,9–6,9)	<0,001
ЧД, мин ⁻¹ (min–max)	38 (25–45)	30 (25–35)	<0,001
МОД, л (min–max)	27,7 (12–38)	10,5 (9,3–11,8)	<0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст. (min–max)	38 (34–43)	43 (37–49)	<0,001
ПДКВ, см водн. ст. (min–max)	10 (8–14)	8 (7–12)	0,072
Р-плато, см водн. ст. (min–max)	24 (20–27)	25 (22–28)	0,655
CRS, мл/см водн. ст. (min–max)	48 (28–70)	30 (23–40)	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. (min–max)	128 (67–163)	136 (80–167)	0,105
A-aO ₂ , мм рт. ст. (min–max)	347 (242–514)	351 (271–485)	0,554
VR (min–max)	2,0 (1,6–2,6)	1,5 (1,3–2,0)	<0,001

Примечание. SAPS II — Simplified Acute Physiology Score — упрощенная шкала оценки физиологических расстройств. Для табл. 1, 2: ДО — дыхательный объем; ЧД — частота дыхания; МОД — минутный объем дыхания; ПДКВ — положительное давление конца выдоха; PaCO₂ — напряжение углекислого газа в артериальной крови; CRS — податливость легких; PaO₂/FiO₂ — индекс оксигенации; A-aO₂ — альвеолярно-артериальный градиент по кислороду; VR — вентиляционный коэффициент.

Таблица 2. Параметры ИВЛ в исследуемых группах пациентов.

Параметры	Значения параметров в группах					
	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения	Основная	Сравнения
Спонтанное дыхание, n (%)	—	—	—	3 (6,25%)	6 (12,5%)	10 (20,8%)
	—		p<0,001		p<0,001	
НИВЛ, n (%)	40 (83,3%)	24 (50%)	34 (70,8%)	21 (43,75%)	26 (54,2%)	14 (29,2%)
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Интубированные, n (%)	8 (16,7%)	24 (50%)	14 (29,2%)	21 (43,75%)	16 (33,3%)	7 (14,6%)
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Экстубированные, n (%)	—	—	—	3 (6,25%)	—	17 (35,4%)
	—		p<0,001		p<0,001	
ДО, мл/кг	6,1 (5,9–6,8)	6,0 (6,0–6,0)	6,1 (5,9–6,9)	6,0 (6,0–6,1)	6,4 (5,9–7,4)	6,0 (6,0–6,8)
	0,0321		0,210		0,758	
ЧД, мин ⁻¹	32 (24–40)	26 (18–35)	28 (25–33)	29 (24–33)	31 (26–35)	26 (20–32)
	p<0,001		p=0,884		p=0,007	
МОД, л	11,9 (9,8–13,0)	10,9 (9,3–1,6)	11,5 (10,3–14,2)	11,6 (10–13,2)	12,3 (10,4–14,6)	12,5 (10,4–14,0)
	p=0,059		p=0,553		p=0,954	
ПДКВ, см водн. ст.	8 (6–12)	14 (8–16)	10 (6–12)	10 (7–16)	12 (6–16)	7 (5–14)
	0,004		0,489		<0,001	
Р-плато, см водн. ст.	24 (21–28)	32 (22–36)	25 (21–28)	26 (20–28)	27 (23–28)	23 (19–28)
	0,007		0,784		0,016	
FiO ₂ , %	75 (50–100)	60 (50–70)	70 (50–100)	55 (40–70)	60 (40–100)	50 (40–60)
	p=0,021		p=0,026		p=0,079	

Примечание. Для количественных величин указаны мин и макс значения. НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; FiO₂ — фракция кислорода в воздушно-кислородной смеси.

на 7-е сутки на инвазивной ИВЛ оставались 14,6% (7 из 48) больных.

Показаниями для интубации трахеи служили: гипоксемия (SpO₂<92%), ЧДД более 30 в мин, нарушение/изменение сознания, и, дополнительно, нарастание видимой экскурсии грудной клетки, ухудшение визуализационной картины легких. В 3-х случаях причиной начала инвазивной ИВЛ у больных 1-й группы послужила циркуляторная недостаточность при развитии острого инфаркта миокарда, в 2-х — септический шок.

ДО и МОД были практически равными в обеих группах на всем протяжении исследова-

ния. ЧД среди пациентов при неинвазивной ИВЛ различалась, составив 32 (от 24 до 40) в первой группе и 26 (от 18 до 35 в мин) — во второй (p<0,001). Через 3 суток лечения данные показатели уравнились, а к 7-м — вновь были большими в первой группе (31 против 26, соответственно, p=0,007).

В первые сутки у пациентов основной группы были подобраны значения ПДКВ от 6 до 12 см водн. ст. со средним показателем 8 см водн. ст., а у пациентов группы сравнения значения ПДКВ были выше ввиду особенностей ответа на маневры рекрутирования. Далее, ввиду перевода значительной части больных на инвазивную ИВЛ с

седацией и миоплегией, подбором более высокого ПДКВ, значения последнего уравнились между группами ($p=0,489$), но диапазон его значений (от 7 до 16 см водн. ст.) в группе сравнения был шире, чем в основной (от 6 до 12 см водн. ст.).

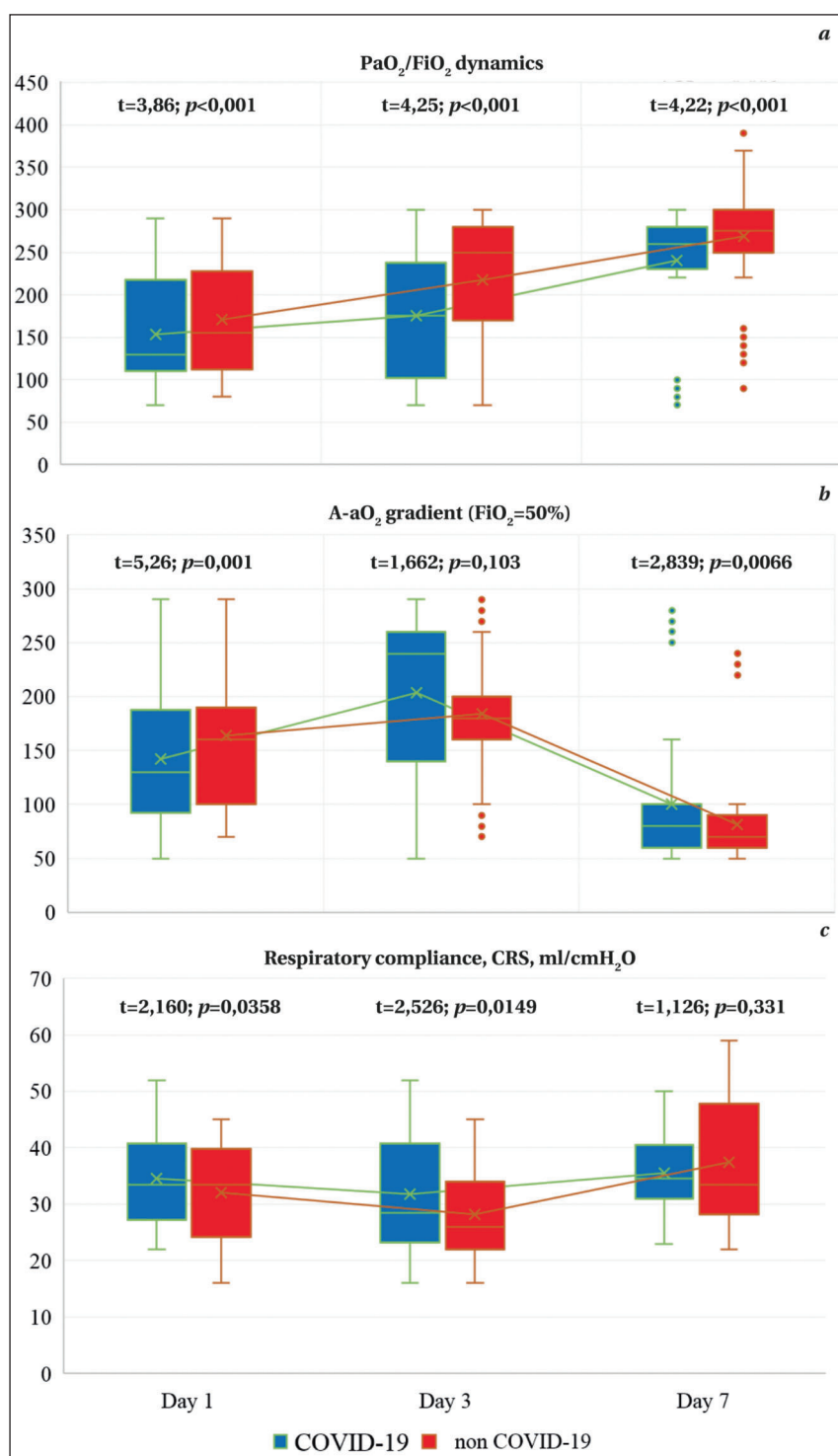
По ходу прогрессирования патологического процесса при пневмонии COVID-19 и уменьшения объема аэрированной ткани легких, показатели ПДКВ вынужденно увеличили, и его значения в основной группе (12, от 6 до 16 см водн. ст.) (12 (6–16) см водн. ст.) стали превышать таковые в группе сравнения (7 (5–14) см водн. ст.) ($p<0,001$).

Значения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ различались между группами пациентов уже на 1-й день исследования (рис. 1, а) — 170,8 мм рт. ст. в группе сравнения против 153,5 мм рт. ст. в основной ($p<0,001$), как и на 3-й (217,91±68,26 против 175,0±73,45 мм рт. ст., $p<0,001$), и на 7-й день (268,54±65,23 против 240,0±63,94 мм рт. ст.).

Из рис. а видно, что в ходе респираторной терапии отмечали прирост $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ как в группе сравнения (с 170,8 до 268,54±65,23 мм рт. ст.), так и в основной (с 153,5 до 240,0±63,94 мм рт. ст.), т. е. показатель был выше на 3-й день, чем на 1-й день исследования.

Показатели альвеолярно-артериального градиента в основной группе в первые сутки проведения ИВЛ были ниже, чем в группе сравнения (142,0±65,75 против 163,75±68,31) ($p<0,001$), (рис. б).

К третьим суткам ИВЛ этот показатель повышался в обеих группах без статистически значимых различий, а к 7-м — снижался в обеих группах, что, вероятно, было связано с уменьшением используемой фракции кислорода, причем в основной группе — был выше, чем в группе сравнения (100,417±62,09 и 81,875±41,95, соответственно, $p=0,0066$).



Динамика исследуемых показателей в группах пациентов.

Примечание. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — индекс оксигенации (а); A-aO₂ — альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (б); Crs — податливость легких (с); COVID-19 group — основная группа; non-COVID-19 group — группа сравнения.

Значения CRS в 1-й группе было выше, чем во 2-й как в 1-е, так и на 3-и сутки ИВЛ (34,521±8,53 против 32,000±8,61, $p=0,0358$) и (31,83±10,32 против 28,125±8,01, $p=0,0149$), соответственно (рис. с). К 7-м суткам лечения различия исчезали.

Показатели вентиляционного коэффициента (VR) были выше у пациентов основной

группы, чем у группы сравнения, на 1-й и на 3-й день, но также не различались между группами на 7-й день терапии. Можно полагать, что снижение ЧД на фоне СРАР-поддержки сопряжено с повышением ДО и обуславливает более высокий VR у пациентов с COVID-19 в первые сутки ИВЛ.

Динамика параметров ИВЛ показала, что COVID-19-ассоциированный ОРДС характеризуется изначально большими значениями ДО, МОД, ЧД и CRS, чем ОРДС, не связанный с COVID-19. Далее, в ходе проведения респираторной терапии для пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, ввиду более высокого CRS, были необходимы более низкие значения ПДКВ, чем при ОРДС, не ассоциированном с COVID-19, значения ДО и МОД при этом практически не различались.

Необходимо подчеркнуть, что больные с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, реже нуждались в интубации трахеи на начальном этапе лечения, но к 7-м суткам доля больных, получавших инвазивную ИВЛ в основной группе стала больше, чем в группе сравнения, причем случаев экстубации трахеи в основной группе не отметили.

Обсуждение

Наши наблюдения показывают, что первоначальные (1–5 суток) характеристики ОРДС, ассоциированного с COVID-19, со временем меняются и приближаются к таковым при «типичном» ОРДС.

L. Gattinoni и соавт. предположили, что относительно высокий CRS, коррелирующий с низким $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, может характеризовать отдельную подгруппу пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, для которой должен быть разработан особый алгоритм респираторной поддержки [3, 15]. И напротив, другие авторы утверждают, что подобные особенности респираторной механики — это просто клиническая форма, которая также наблюдается у некоторых пациентов с ОРДС другого генеза и зависит от степени тяжести и стадии развития патологического процесса [16, 18, 19].

Согласно результатам исследования О. В. Военнова и соавт., среди пациентов с COVID-19 выявляются две разновидности клинических фенотипов гипоксии в зависимости от уровня SpO_2 и степени одышки. Первый тип характеризуется снижением сатурации до 93% и повышением ЧД до 25 в минуту и не требует применения ИВЛ. Второй фенотип с ЧД более 25 в минуту и SpO_2 менее 93% может свидетельствовать об артериальной гипоксемии и гипоксии тканей с развитием ацидоза, что подразумевает применение методов и режимов ИВЛ [20].

Предложенная L. Gattinoni и соавт. схема «Н-/L-фенотипирования» у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, не нашла свое подтверждение в исследованиях L. D. J. Vos и соавт., где делается вывод, что сама по себе податливость легких не коррелирует с объемом пораженной ткани легких и большинство пациентов нельзя отнести ни к Н-, ни к L-субфенотипу, поскольку они имеют смешанные черты. У пациентов часто обнаруживали обширное легочное повреждение и неочаговую морфологию на КТ грудной клетки, что могло свидетельствовать о потенциально реkrутируемой легочной ткани. CRS был аналогичен таковому в других когортах пациентов с COVID-19 и с ОРДС, не связанным с COVID-19 [15, 21–23].

Отметили различную податливость легких при исходно равных значениях оксигенации крови у пациентов с COVID-19 и без него, как исходно, так и в 1-й и 3-й день респираторной поддержки. Эти различия уменьшались по мере прогрессирования заболевания, причем гипоксемия у больных основной группы становилась более выраженной, что свидетельствует о ее «диссоциации» со степенью податливости легких. Известно, что снижение ДО бывает полезно в основном для пациентов с низким CRS, в связи с чем необходима индивидуальная адаптация респираторной поддержки с учетом тяжести заболевания, показателей давления в дыхательных путях и податливости легких, причем в онлайн режиме, а не исходя из первоначальных показателей [16, 17, 24, 25].

Наши результаты также свидетельствуют в пользу систематической оценки респираторной механики и персонализации настроек аппарата ИВЛ у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС.

Ранее опубликованные исследования по оценке респираторной механики ОРДС, связанной с COVID-19, показали неоднородные результаты. К примеру, было показано, что при объеме повреждения легких более 50% податливость легких, как и при ОРДС другой этиологии, имеет тенденцию к снижению, однако возможность рекрутмента альвеол при этом сохраняется [8, 9, 15, 16]. Результаты нашего исследования показывают, что даже при более 50% повреждении легких CRS может быть как высоким, так и низким, причем респираторную механику изучили на ранних стадиях заболевания, т. е. до 10 суток от времени появления первых симптомов дыхательной недостаточности. Оценивали пациентов с различной выраженностью пневмонии, объема повреждения легких, ОРДС средней и тяжелой степени тяжести.

Значительно более высокий CRS, измеренный на 1-е сутки у пациентов с COVID-19 по

сравнению с пациентами без COVID-19, согласуется с предыдущими наблюдениями [18].

Данные о большей податливости легких в первые сутки ИВЛ у пациентов с ОРДС и COVID-19 по сравнению с пациентами без COVID-19 согласуются с предыдущими наблюдениями [18].

Высокие значения ПДКВ могут приводить к чрезмерному растяжению альвеол и увеличению физиологического мертвого пространства, опосредованно влияя на VR и CRS. Так, A. I. Yaroshetskiy и соавт. наблюдали низкий потенциал рекрутирования легких и ответа на увеличение ПДКВ при COVID-19, а значения ПДКВ более 10 см вод. ст. после 7-х суток приводили к перерастяжению легких у большинства пациентов на ИВЛ [26].

Исходя из этого, выявленные особенности респираторной механики в большей степени отражают различия управления ИВЛ, чем различия патофизиологии ОРДС неоднородного

генеза. Кроме того прогрессирование любого патологического процесса, приводящего к интубации трахеи, может нивелировать особенности биомеханики дыхания (в т. ч. при практически одинаковых значениях исходного PaO_2/FiO_2), при этом у пациентов основной группы сохранялось более выраженное, чем у пациентов группы сравнения, снижение оксигенации артериальной крови, что подтверждает «диссоциацию» между гипоксемией и податливостью легких и свидетельствует о том, что снижение ДО в основном полезно для пациентов с низким CRS и хорошим ответом на невысокие значения ПДКВ.

Заключение

Можно заключить, что ведение пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС должно учитывать индивидуальную динамику тяжести состояния, показатели давления в дыхательных путях и податливости легких.

Литература

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 - living guidance. 25 January 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2. Available at: Living guidance for clinical management of COVID-19 (who.int).
2. Ge H., Pan Q., Zhou Y., Xu P., Zhang L., Zhang J., Yi J., Yang C., Zhou Y., Liu L., Zhang Z. Lung mechanics of mechanically ventilated patients with COVID-19: analytics with high-granularity ventilator waveform data. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 541. DOI: 10.3389/fmed.2020.00541. PMID: 32974375.
3. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020; 24 (1): 154. DOI: 10.1186/s13054-020-02880-z. PMID: 32299472.
4. Navas-Blanco J.R., Dudaryk R. Management of respiratory distress syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20 (1): 177. DOI: 10.1186/s12871-020-01095-7. PMID: 32689937.
5. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30079-5. PMID: 32105632.
6. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., Oczkowski S., Levy M.M., Derde L., Dziera A., Du B., Aboodi M., Wunsch H., Cecconi M., Koh Y., Chertow D.S., Maitland K., Alshamsi F., Belle-Cote E., Greco M., Laundry M., Morgan J.S., Kesecioglu J., McGeer A., Mermel L., Mammen M.J., Alexander P.E., Arrington A., Centofanti J.E., Citerio G., Baw B., Memish Z.A., Hammond N., Hayden E.G., Evans L., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 854–887. DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5. PMID: 32222812.
7. Matthay M.A., Aldrich J.M., Gotts J.E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 433–434. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30127-2. PMID: 32203709.
8. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R., Maley J.H., Moskowitz A., Medoff B.D., Hibbert K.A., Thompson B.T., Hardin C.C. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (12): 1560–1564. DOI: 10.1164/rccm.202004-1163LE. PMID: 32348678.
9. Lu S., Huang X., Liu R., Lan Y., Lei Y., Zeng F., Tang X., He H. Comparison of COVID-19 induced respiratory failure and typical ARDS: similarities and differences. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 829771. DOI: 10.3389/fmed.2022.829771. PMID: 35712114.
10. Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it «typical» ARDS? *Crit Care*. 2020; 24 (1): 198. DOI: 10.1186/s13054-020-02911-9. PMID: 32375845.
11. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 46 (6): 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2. PMID: 32291463.
12. Lucchini A., Giani M., Isgrò S., Rona R., Foti G. The «helmet bundle» in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020; 58: 102859. DOI: 10.1016/j.iccn.2020.102859. PMID: 32249028.
13. Bösmüller H., Matter M., Fend E., Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch*. 2021; 478 (1): 137–150. DOI: 10.1007/s00428-021-03053-1. PMID: 33604758.
14. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S., ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
15. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (10): 1299–1300. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035.
16. Goligher E.C., Ranieri V.M., Slutsky A.S. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*. 2021; 47 (1): 83–85. DOI: 10.1007/s00134-020-06320-y. PMID: 33237346.
17. Goligher E.C., Costa E.L.V., Yarnell C.J., Brochard L.J., Stewart T.E., Tomlinson G., Brower R.G., Slutsky A.S., Amato M.P.B. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203 (11): 1378–1385. DOI: 10.1164/rccm.202009-3536OC. PMID: 33439781.
18. Chen L., Del Sorbo L., Grieco D.L., Junhasavasdikul D., Rittayamai N., Soliman I., Sklar M.C., Raueo M., Ferguson N.D., Fan E., Richard J.C.M., Brochard L. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (2): 178–187. DOI: 10.1164/rccm.201902-0334OC. PMID: 31577153.
19. Panwar R., Madotto F., Laffey J.G., van Haren F.M.P. Compliance phenotypes in early acute respiratory distress syndrome before the COVID-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (9): 1244–1252. DOI: 10.1164/rccm.202005-2046OC. PMID: 32805143.
20. Военнов О.В., Тюрентинов А.В., Мокров К.В., Зубеев П.С., Абрамов С.А. Клинические варианты гипоксии у пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 16–26. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-16-26. [Voennov O.V., Turentinov A.V., Mokrov K.V., Zubeev P.S., Abramov S.A. Clinical phenotypes of hypoxia in patients with COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2021. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-16-26. Corpus ID: 235505057].
21. Bos L.D.J., Paulus F., Vlaar A.P.J., Beenen L.F.M., Schultz M.J. Subphenotyping acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19: consequences for ventilator management. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17 (9): 1161–1163. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-376RL. PMID: 32396457.
22. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K., Greninger A.L., Pipavath S., Wurfl M.M., Evans L., Kritek P.A., West T.E., Luks A., Gerbino A., Dale C.R., Goldman J.D., O'Mahony S., Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med*. 2020; 382 (21): 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500. PMID: 32227758.
23. Tan W., Xu D.-Y., Xu M.-J., Wang Z.-F., Dai B., Li L.L., Zhao H.-W., Wang W., Kang J. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-

- intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2021; 15: 17534666211009407. DOI: 10.1177/17534666211009407. PMID: 33888007.
24. Alqahtani J.S., Mendes R.G., Aldhahir A., Rowley D., Al Ahmari M.D., Ntoumenopoulos G., Alghamdi S.M., Sreedharan J.K., Aldabayan Y.S., Oyelade T., Alrajeh A., Olivier C., AlQuaimi M., Sullivan J., Almeshari M.A., Esquinas A. Global current practices of ventilatory support management in COVID-19 patients: an international survey. *J Multidiscip Healthc.* 2020; 13: 1635–1648. DOI: 10.2147/JMDH.S279031. PMID: 33239884.
 25. Coppo A., Bellani G., Winterton D., Di Pierro M., Soria A., Faverio P., Cairo M., Mori S., Messinesi G., Contro E., Bonfanti P., Benini A., Valsecchi M.G., Antolin L., Fot G. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 765–774. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X. PMID: 32569585.
 26. Yaroshetskiy, A.I., Avdeev, S.N., Politov, M.E. Nogtev P.V., Beresneva V.G., Sorokin u.D., Konanykhin V.D., Krasnoshchekova A.P., Merzhoeva Z.M., Tsareva N.A., Trushenko N.V., Mandel I.A., Yavorovskiy A.G. Potential for the lung recruitment and the risk of lung overdistension during 21 days of mechanical ventilation in patients with COVID-19 after noninvasive ventilation failure: the COVID-VENT observational trial. *BMC Anesthesiol.* 2022; 22 (1): 59. DOI: 10.1186/s12871-022-01600-0. PMID: 35246024.

Поступила 20.05.2022

Принято в печать 29.09.2022

Структурно-функциональная реорганизация сенсомоторной коры при перевязке общих сонных артерий (экспериментальное исследование)

Л. М. Макарьева^{1*}, В. А. Акулинин^{1*}, М. С. Коржук^{1,2}, С. С. Степанов¹,
А. Ю. Шоронова¹, Д. Б. Авдеев¹, И. Г. Цускман¹

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера «В»

Для цитирования: Л. М. Макарьева, В. А. Акулинин, М. С. Коржук, С. С. Степанов, А. Ю. Шоронова, Д. Б. Авдеев, И. Г. Цускман. Структурно-функциональная реорганизация сенсомоторной коры при перевязке общих сонных артерий (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 32–43. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-32-43> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Изучить структурно-функциональные изменения нейронов, глиальных клеток и синаптических терминалей в слоях I, III и V сенсомоторной коры (СМК) головного мозга крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Методы исследования. Неполную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой двусторонней ПОСА (2-сосудистая модель глобальной ишемии без гипотонии) на белых крысах ($n=36$). Сравнительную оценку изученных структур СМК проводили в контроле (интактные крысы, $n=6$), через 1, 3, 7, 14 и 30 сут ($n=30$) после ПОСА. Использовали окраски по Нисслю, гематоксилин-эозином, иммуногистохимические реакции на NSE, MAP-2, p38, GFAP и IBA1. Определяли численную плотность пирамидных нейронов, астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов и относительную площадь p38-позитивного материала (терминали синапсов). Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических методов в программе Statistica 8.0.

Результаты. После ПОСА в СМК мозга крыс увеличивалось содержание дегенеративно измененных нейронов. Пик численной плотности несморщенных нейронов выявили через 1 сут. Затем численная плотность гиперхромных несморщенных нейронов снижалась, а сморщенных нейронов увеличивалась. Контрольных значений показатели не достигали. Изменения нейронов СМК сопровождалось увеличением численной плотности микроглиоцитов через 1 сут с последующим его снижением. При иммуногистохимической реакции на IBA1 выявили признаки активации микроглиоцитов — изменение формы, потеря отростков. Максимальное увеличение в СМК плотности олигодендроцитов отметили через 7 сут, а астроцитов — через 14 сут после ПОСА. Максимальное количество NSE-позитивных нейронов приходилось на 1 сут после ПОСА. В слое III СМК через 3, 7 и 14 сут происходило статистически значимое снижение, а через 30 сут — увеличение численной плотности NSE-позитивных нейронов. В слое V СМК количество NSE-позитивных нейронов прогрессивно уменьшалось на протяжении всего исследуемого периода. Динамика изменения доли p38-позитивного материала (площадь синаптических терминалей) статистически значимо различалась в сравниваемых слоях СМК. В слоях I и III СМК сначала (1 и 3 сут) значения этого показателя снижались, а затем (7, 14 и 30 сут) — увеличивались. В слое V СМК активация экспрессии данного белка происходила уже в остром периоде (1 и 3 сут), снижалась через 7 и 14 сут, вновь усиливалась через 30 сут. Найденные изменения численной плотности нейронов, глиальных клеток и синаптических терминалей были связаны с де- и гипергидратационными изменениями в СМК. Выявили сильные и средние статистически значимые связи между относительной площадью терминалей и зон отека-набухания нейропиля.

Заключение. После ПОСА в слоях I, III и V СМК белых крыс выявили деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения нейронов, глиальных клеток и структур межнейронной коммуникации. В совокупности все эти изменения свидетельствуют о значительной послойной гетероморфности ответа нервной ткани на ПОСА. В большей степени страдал слой III (вторичный проекционный комплекс) СМК. Реорганизация нейро-глиальных и межнейронных взаимоотношений происходила на фоне выраженных проявлений гипергидратации нейропиля.

Ключевые слова: ишемия; отек-набухание; нейроны; синапсы; сенсомоторная кора; иммуногистохимия; морфометрия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Виктор Александрович Акулинин
E-mail: v_akulinin@outlook.com
Любовь Михайловна Макарьева
E-mail: lyuba.mamontova.07@gmail.com

Correspondence to:

Viktor A. Akulinin
E-mail: v_akulinin@outlook.com
Lyubov M. Makarieva
E-mail: lyuba.mamontova.07@gmail.com

Structural and Functional Reorganization of the Sensorimotor Cortex During Ligation of the Common Carotid Arteries (Experimental Study)

Lyubov M. Makarieva^{1*}, Viktor A. Akulinin^{1*}, Mikhail S. Korzhuk^{1,2}, Sergey S. Stepanov¹, Anastasia Y. Shoranova¹, Dmitry B. Avdeev¹, Irina G. Tsuskman¹

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

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

Summary

Aim of the study. To explore the structural and functional changes of neurons, glial cells, and synaptic terminals in layers I, III, and V of the sensorimotor cortex (SMC) of the rat brain after bilateral common carotid artery ligation (CCAL).

Material and methods. Incomplete cerebral ischemia was simulated by irreversible bilateral CCAL (2-vessel model of global ischemia without hypotension) on white rats ($n=36$). Comparative evaluation of the studied SMC structures was performed in the control group (intact rats, $n=6$) on days 1, 3, 7, 14, and 30 ($n=30$) after CCAL. Nissl, hematoxylin-eosin staining, and immunohistochemical reactions for NSE, MAP-2, p38, GFAP, and IBA1 were used. Numerical density of pyramidal neurons, astrocytes, oligodendrocytes, microglial cells, and relative area of p38-positive material (synaptic terminals) were determined. Statistical hypotheses were tested using nonparametric methods with Statistica 8.0 software.

Results. After CCAL, the number of degenerative neurons in rat brain SMCs increased. The peak of numerical density of unshrunk neurons was detected after day 1. Later, the numerical density of hyperchromic unshrunk neurons decreased, while that of shrunken neurons increased. These parameters did not reach the control values. The changes in SMC neurons were accompanied by an increase in the numerical density of microglial cells after day 1 and its subsequent decrease. Immunohistochemistry for IBA1 revealed signs of microglial cell activation such as change in shape and loss of processes. Maximum increase in the SMC density of oligodendrocytes was observed on day 7, and that of astrocytes on day 14 after CCAL. The maximum number of NSE-positive neurons occurred on day 1 after CCAL. There was a significant decrease in the number of NSE-positive neurons in SMC layer III on days 3, 7, and 14, and an increase in the number of NSE-positive neurons on day 30. The number of NSE-positive neurons in layer V of the SMC progressively decreased throughout the whole study period. The evolution of changes in the proportion of p38-positive material (synaptic terminal area) differed significantly between the layers of SMC. In the layers I and III, this parameter first decreased (days 1 and 3) and then increased (days 7, 14, and 30). In layer V of SMC, the activation of the protein expression was observed in the acute phase (days 1 and 3), then it decreased on days 7 and 14, and increased again on day 30. The changes found in the numerical density of neurons, glial cells and synaptic terminals were associated with dehydration and overhydration of SMC. We found strong to medium significant associations between the relative area of terminals and neuropil swelling and edema zones.

Conclusion. After CCAL, layers I, III, and V of the SMC of white rats revealed destructive and compensatory changes in neurons, glial cells, and inter-neuronal communication structures. Taken together, all these changes indicate a significant layer-by-layer variability of the neural tissue response to CCAL. Layer III (secondary projection complex) of the SMC was affected to a greater extent. Reorganization of neuronal-glial and interneuronal interrelations occurred along with a prominent neuropil overhydration.

Keywords: ischemia; swelling and edema; neurons; synapses; sensorimotor cortex; immunohistochemistry; morphometrics

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Структурно-функциональная организация сенсомоторной коры (СМК) млекопитающих хорошо изучена. Между ее слоями и модулями описаны мощные ди- и полисинаптические связи [1–4].

В результате ишемического воздействия в СМК изменяется структура и функции нейронов, глиальных клеток и систем межнейронной коммуникации (дендриты, синапсы). Эти изменения приводят к реорганизации межнейронных и нейроглиальных взаимоотношений [5–7]. Ранее нами показано, что после необратимой двусто-

ронней ПОСА в СМК происходило увеличение численной плотности патологически измененных форм нейронов (гипохромных, гиперхромных без и со сморщиванием нейронов, клеточек-теней), начиная с 1 сут после ПОСА появлялись нейроны с перичеселлярным отеком. Однако, реакция нейронов и нейроглиальное взаимодействие в разных слоях не одинаковы. Так, в слое III СМК численная плотность необратимо измененных нейронов (гиперхромных сморщенных) прогрессивно увеличивалась и достигала максимальных значений через 30 сут после ПОСА, в слое V СМК через 14 и 30 сут количество

необратимо измененных нейронов уменьшалось, в сравнении с предыдущими сроками исследования [8, 9].

Ишемическое повреждение нейронов головного мозга влечет за собой тяжелые неврологические последствия. Поэтому в литературе особое внимание уделяется изучению цереброваскулярных заболеваний, которые являются основной причиной смертности в Российской Федерации [10–12]. В связи с этим требуются системные морфологические и морфометрические исследования нейронов, глиоцитов и структур межнейронной коммуникации для более детального изучения реакций нервной ткани на ишемию и определения механизмов защиты, которые способствуют сохранению жизнеспособности нейронов в условиях ишемии. Поэтому целью нашего исследования было сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое изучение структурно-функциональных изменений нейронов, глиальных клеток и синаптических терминалей в слоях I, III и V СМК головного мозга крыс после двусторонней ПОСА. При этом особое внимание уделялось определению роли гипергидратационных изменений нейрона, как месту локализации синапсов, нейрональных и астроцитарных отростков.

Материал и методы

Работу выполнили на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (одобрено этическим комитетом университета, протокол № 123 от 09 октября 2020 г.). В качестве экспериментальных животных использовали белых крыс линии Wistar массой 250–300 гр. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного комитета по работе с лабораторными животными, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Эксперимент провели на половозрелых самцах крыс линии Wistar ($n=36$). На фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно), животным вводили Zoletil 100 (10 мг/кг, внутримышечно). Неполную глобальную ишемию головного мозга моделировали путем необратимой двусторонней ПОСА (2-сосудистая модель субтотальной ишемии, без гипотонии). Контролем служили интактные крысы ($n=6$). Вывод животных из эксперимента проводили через 1, 3, 7, 14 и 30 сут после ПОСА ($n=30$) под наркозом (Zoletil 100). Сосудистое русло мозга промывали введением 100–125 мл раствора 0,9% NaCl и Фрамина (5000 единиц) в левый желудочек сердца и фиксировали перфузией 30 мл 4% раствора параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,2–7,4) через аорту под давлением 90–100 мм рт. ст. в течение 15 мин. Мозг помещали в 4% раствор параформальдегида и хранили в холодильнике при температуре + 4°C. Через сутки полученный материал заключали с помощью автомата «STP 120» в гомогенизированный парафин (HISTOMIX®). Серийные

фронтальные срезы (толщиной 4 мкм) готовили с помощью микротомы HM 450 (Thermo) на уровне СМК: 1,2 — (–3,0) мм от Брегмы [13].

Общую качественную оценку нервной ткани и определение численной плотности нейронов (учитывали только нейроны с видимым ядрышком) и глиальных клеток проводили на препаратах, окрашенных тионином по методу Ниссля. Идентификацию клеток проводили при гистохимической реакции на NSE (идентификация нейронов) — нейрон специфическая енолаза (PA5-27452) — кроличьи поликлональные антитела, разведение 1:100 (США), GFAP (идентификация астроцитов и изучение цитоскелета) — глиальный фибриллярный кислый белок астроцитов (MA5-12023) — мышиные (IgG1) моноклональные антитела (клон ASTRO6) (ThermoFisher, США), IBA1 (идентификация микроглиоцитов) — кальций-связывающий белок, специфичный для микроглии (PA5-21274) — кроличьи поликлональные антитела, разведение 1:100 (ThermoFisher, США). Цитоскелет нейронов изучали при иммуногистохимической реакции на MAP2 — белок, ассоциированный с микротрубочками 2 (ab32454) — кроличьи поликлональные антитела, разведение 1 мкг/мл (Abcam, США); синаптические терминали — синаптофизин (p38) (p38 — синаптофизин (PA0299) — мышиные моноклональные антитела, клон 27G12, готовые к применению (Bond Ready-to-Use Primary Antibody; Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания).

После реакции с первичными антителами срезы инкубировали с соответствующими вторичными антителами, хромогеном DAB (3,3'-диаминобензидин), докрашивали гематоксилином, заключали в полистирол. Для визуализации использовали мультимерный набор Novolink™ (DAB) Polymer Detection System (Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). Препараты готовили в соответствии с инструкциями фирмы производителя реагентов.

Фотографировали на микроскопе Leica DM 1000 (камера GXCAM-DM800 Unique Wrap-Around 8MP AUTOFOCUS USB, pixel size 1.4×1.4 μm), изображение сохраняли в файлах с расширением tiff (2592×1944 пикселей), затем в Photoshop CC размерность увеличивали (до 3780×2835 пикселей/см, разрешение 600 пикселей/дюйм).

Для достижения максимальной контрастности и четкости изображения проводили коррекцию с помощью фильтра Camera Raw (контрастность, баланс белого, четкость) в Photoshop CC. Морфометрическое исследование проводили при помощи программы ImageJ 1.53.

Для выявления p38-позитивных терминалей и зон отека-набухания в нейроне использовали фильтр Enhance Contrast (<https://imagej.nih.gov/ij/docs/menus/process>) с последующей обработкой изображения в Threshold (селекция меток синаптофизина и очагов отека). Селекцию осуществляли для каждой ROI (20×20 мкм) путем ручного управления (Over/Under). Далее строили гистограммы распределения пикселей по степени яркости, полученные результаты (List) переносили в Excel для дальнейшей обработки. На срок с помощью генератора случайных чисел отбирали по 20 ROI.

Проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями: парное сравнение (Mann–Whitney *U*-test, Wilcoxon test), дисперсионный анализ (ANOVA Kruskal–Wallis, Friedman test), парный корреляционный анализ (метод Спирмена). Для оценки влияния сравниваемых переменных друг на друга использовали множественный регрессионный анализ, проверку условий независимости наблюдений проводили с помощью критерия Durbin–Watson. Использовали пакет программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Количественные данные в исследовании представили как медиану (*Me* — 50% квартиль, *Q2*), интерквартильный разброс (*Q1–Q3* — 25–75% квартили), (*Min–Max*), процентную долю (%) [14].

Результаты и обсуждение

Ранее нами установлено, что в слоях III и V СМК контрольных животных преобладали нормохромные нейроны. Признаки гидропической дистрофии (вакуолизация ядра и цитоплазмы, отек-набухание), некроза (коллакционного и коагуляционного) и реактивного глиоза отсутствовали [8, 9].

После ПОСА в слоях III и V СМК появлялись прижизненные обратимые и необратимые изменения нейронов на разных стадиях дегенерации. Проявление этих изменений наблюдали в цитоплазме и ядре пирамидных нейронов (вакуолизация, гомогенизация цитоплазмы, изменение формы перикариона и ядра, гипо- и гиперхромия ядра и цитоплазмы, кариолиз) и сопровождалась отеком-набуханием. Обратимо измененные нейроны не имели грубой деструкции ядра и цитоплазмы, у таких нейронов было сохранено ядрышко, но отметили изменение тинкториальных свойств (гиперхромные не-сморщенные нейроны). Пирамидные нейроны с обратимыми изменениями в слоях III и V СМК встречали на всем протяжении исследуемого срока (рис. 1, *a–f*).

Численная плотность гиперхромных не-сморщенных нейронов в слое III СМК была не одинаковой на разных сроках исследования, достигала максимальных значений через 1 сут после ПОСА, через 3–14 сут в слое III СМК отмечали статистически значимое снижение чис-

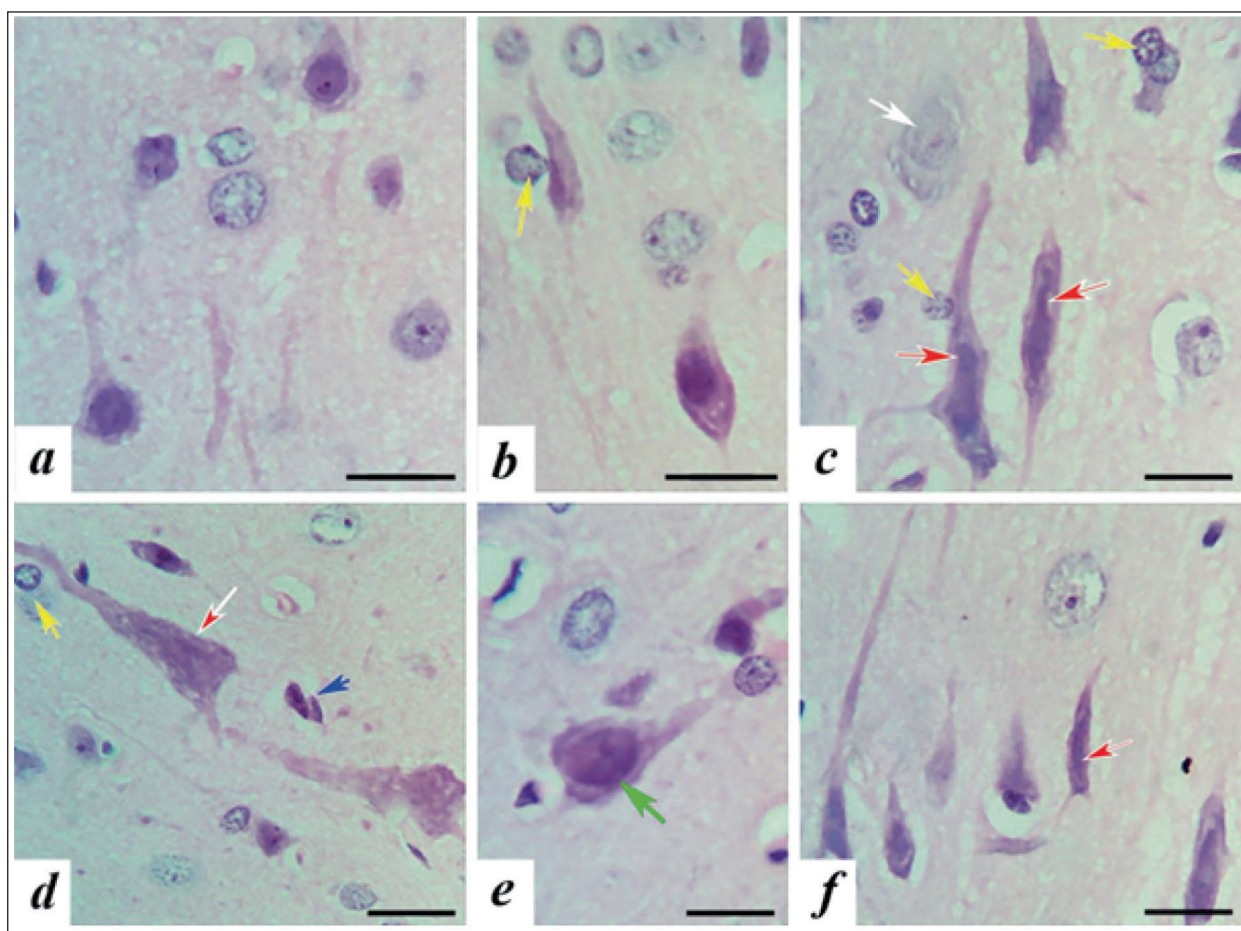


Рис. 1. Пирамидные нейроны слоя III (*a, b*) и V (*c–f*) СМК на разных стадиях деструкции после ПОСА.

Примечание. Гиперхромные не-сморщенные нейроны (зеленые стрелки), сморщенные нейроны (красные стрелки), клетки-тени (белые стрелки), глиоциты (желтые стрелки), микроглиоциты (синие стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, об. $\times 100$, шкала — 20 мкм.

ленной плотности гиперхромных нескорченных нейронов с последующим статистически значимым увеличением их числа к 30 сут в сравнении с предыдущим сроком (рис. 2, *a*). В слое V СМК численная плотность гиперхромных нескорченных нейронов достигала пика через 1 сут после ПОСА и статистически значимо снижалась к 30 сут исследования, достигая минимальных значений за весь период исследования (рис. 2, *b*).

Необратимая прижизненная дегенерация нейронов на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, проявлялась интенсивной эозинофилией ядра и цитоплазмы, кариопикнозом, исчезновением контуров ядра, гомогенизацией цитоплазмы, уменьшением ядра и перикариона в размере (гиперхромные сморщенные нейроны и клетки-тени) (рис. 1). Численная плотность гиперхромных сморщенных нейронов в слое III СМК на всем протяжении исследуемого срока была выше контрольных значений. В острый период ишемии (1 и 3 сут) в слое III СМК происходило статистически значимое увеличение в сравнении с контролем, через 7 сут — снижение их плотности (на 15,4% в сравнении с 3 сут), через 14 и 30 сут — увеличение в сравнении с 7 сут, пик содержания приходился на 30 сут после ПОСА (рис. 2, *a*). Максимальное увеличение численной плотности сморщенных нейронов в слое V СМК отметили через 7 сут после ПОСА. Через 14 и 30 сут происходило статистически значимое снижение количества сморщенных нейронов в сравнении с предыдущим сроком (рис. 2, *b*).

После ПОСА отмечали реорганизацию глиальных клеток, которая проявлялась изменением их численной плотности и нейро-

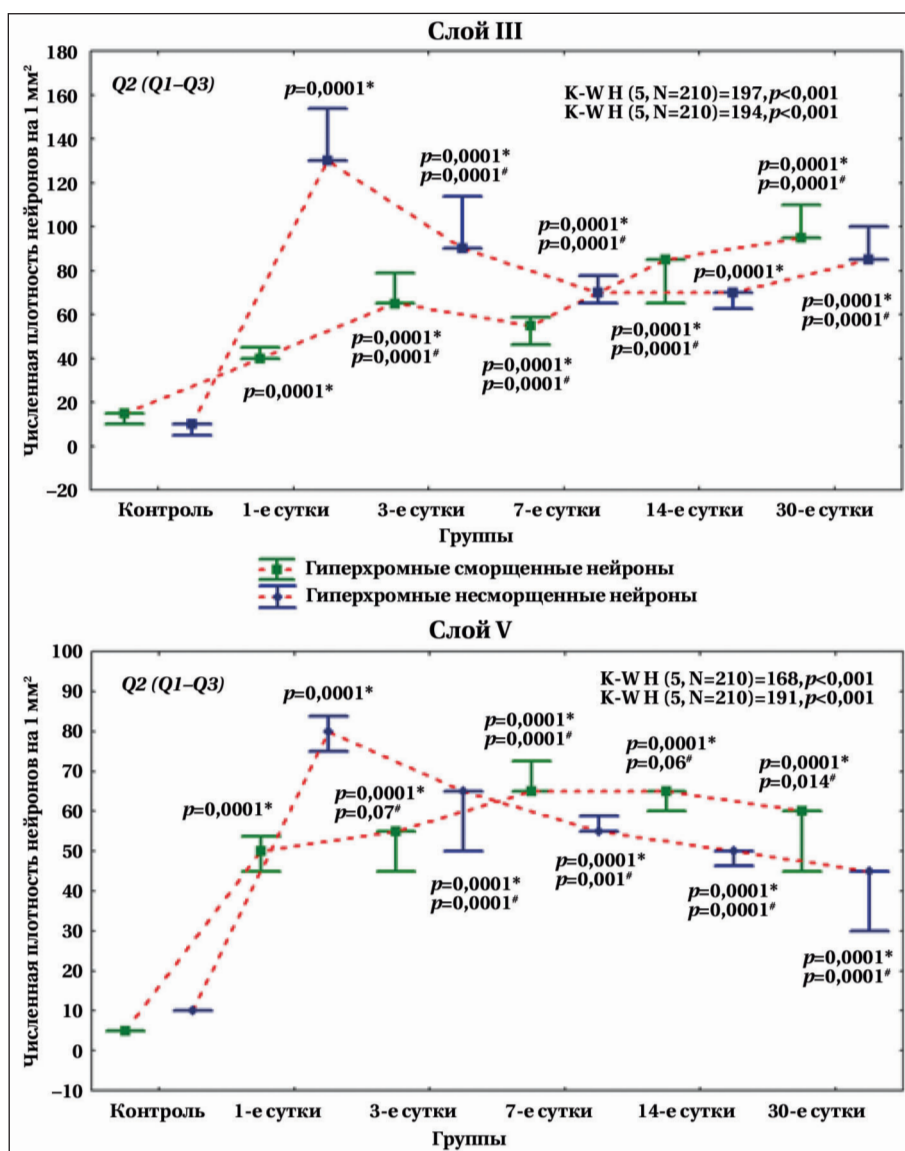


Рис. 2. Численная плотность гиперхромных нескорщенных и сморщенных нейронов слоев III и V СМК в контроле, через 1, 3, 7, 14 и 30 сут после ПОСА.

Примечание. * — сравнение с контролем; # — сравнение с предыдущим сроком (Mann-Whitney U-test). Различия статистически значимы при $p<0,05$. Материал представили как медиану (Q2) и 25–75% квантили (Q1–Q3). Различия между всеми сроками после ПОСА статистически значимы по результатам ANOVA Kruskal-Wallis (K-W).

глиального отношения. Так, максимальную численную плотность микроглиоцитов в слоях III и V СМК отметили через 1 сут, астроцитов — 14 сут, а олигодендроцитов — 7 и 14 (слой III) и 7 (слой V) сут (рис. 3).

Через 1 и 3 сут, вероятно, происходила активация микроглиоцитов, что проявлялось изменением формы клеток до округлой или овальной и потерей отростков. Эти изменения выявили на IBA1-позитивном материале (рис. 4, *c, d*).

Подобные причинно-следственные отношения отмечены в литературе. Так в результате активации изменение формы микроглиоцитов до овальной с потерей отростков необходимо для облегчения перемещения глиальных кле-

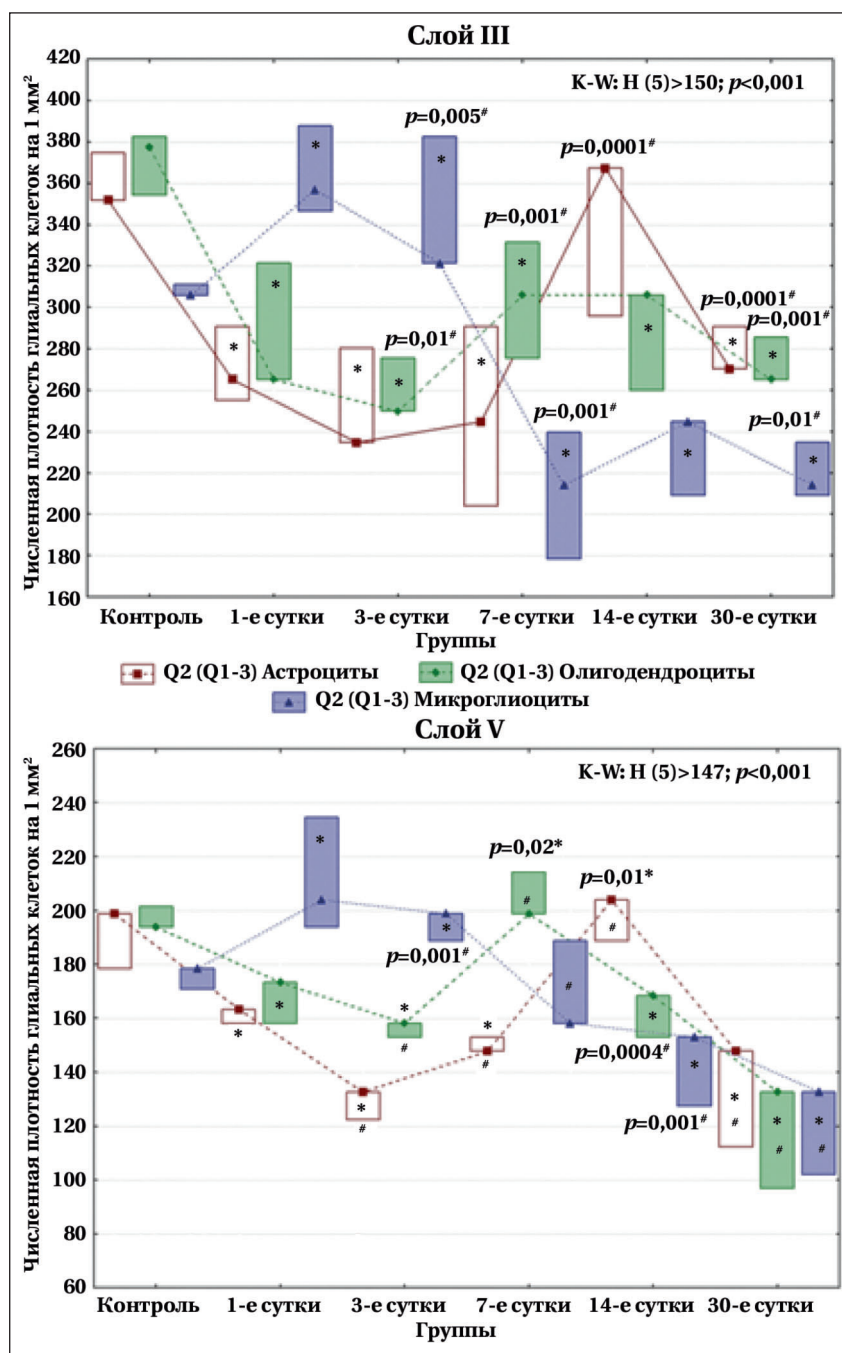


Рис. 3. Численная плотность астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов слоя III и V CMK в контроле и после необратимой двусторонней ПОСА через 1, 3, 7, 14 и 30 сут.

Примечание. * — парное сравнение с контролем; # — сравнение с предыдущим сроком (Mann-Whitney U-test). Отдельные «*» и «#» — при $p=0,0001$. Материал представили как медиану (Q2) и 25–75% квантили (Q1–3). Различия между всеми сроками после ПОСА статистически значимы по результатам ANOVA Kruskal-Wallis (K-W). Различия статистически значимы при $p<0,05$.

ток [15–17]. Эти изменения необходимы для санации нервной ткани после ишемического повреждения. Отметим увеличение численной плотности олигодендроцитов. Максимальную численную плотность этих клеток выявили через 7 и 14 сут после ПОСА (рис. 3).

Пик численной плотности астроцитов наблюдали через 14 сут после ПОСА в слоях III и V

CMK. Начиная с 1 сут после ПОСА, отмечали гипертрофию ножек астроцитов (рис. 4, а, б). Известно, что астроциты принимают участие в регуляции внеклеточного уровня глутамата, гамма-аминомасляной кислоты, аденозина и синаптической пластичности [18, 19].

По литературным данным, гипертрофия астроцитов является следствием их ответа на нарушение ионного гомеостаза и энергетического баланса после ПОСА. В ответ на ишемическое повреждение астроциты пытаются стабилизировать баланс веществ и жидкости в межклеточном пространстве [20]. Выявили активацию всех глиальных клеток как составляющих единой интегрированной санирующей клеточной системы головного мозга. Вероятно, это необходимо для защиты и восстановления нервной ткани в результате ишемического повреждения после необратимой двусторонней ПОСА и может способствовать активизации неповрежденных нейронов и функциональному замещению погибших нейронов [21–23].

Согласно данным морфометрического исследования NSE-позитивного материала в слоях III и V CMK, максимальное увеличение доли NSE-позитивных нейронов отмечали в остром периоде ишемии (через 1 сут). В слое III CMK через 3–14 сут после ПОСА выявили статистически значимое прогрессивное снижение доли NSE-позитивных нейронов в сравнении с 1 сут, через 30 сут — увеличение, относительно предыдущего срока (рис. 5).

Эти изменения происходили на фоне статистически значимого увеличения численной плотности гиперхромных несморщенных нейронов (рис. 2), что, вероятно, свидетельствует об увеличении экспрессии NSE в нейронах через 30 сут после ПОСА [24, 25]. В слое V CMK на

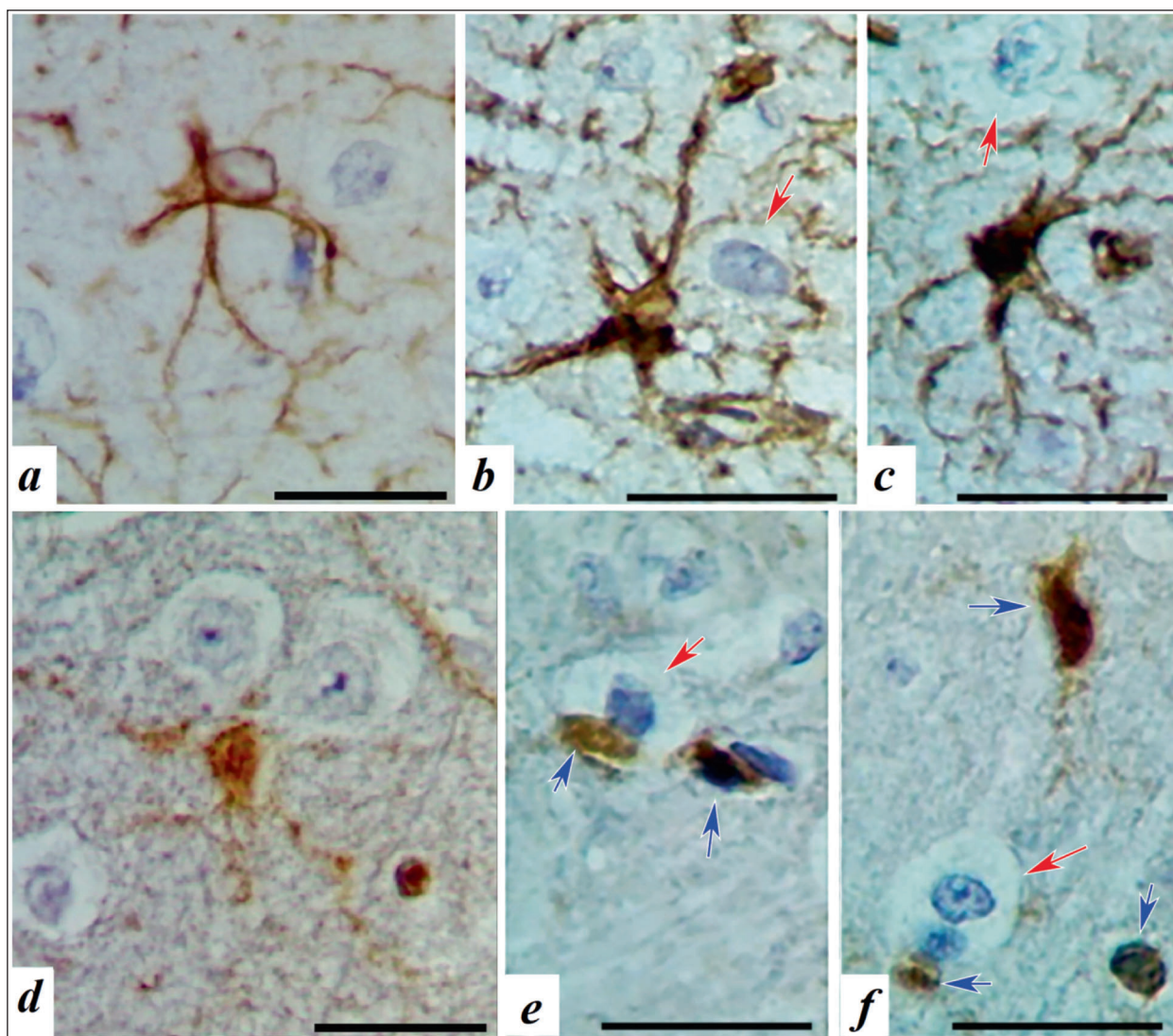


Рис. 4. Астроциты (*a, b, c*) и микроглии (*d, e, f*) слоя III СМК в контроле (*a, d*) и через 1 сут (*b, c, e, f*) после ПОСА. **Примечание.** Астроциты вокруг пирамидных нейронов (красная стрелка), гипертрофия отростков; вытянутая форма тел микроглиоцитов (синяя стрелка). Окраска: реакция на GFAP (*a, b*), реакция на IBA1 (*c, d*). Об. $\times 100$; шкала — 20 мкм.

всем протяжении исследуемого срока (через 1, 3, 7, 14 и 30 сут после ПОСА) доля NSE-позитивных нейронов была статистически значимо выше контрольных значений (рис. 5).

По данным иммуногистохимического исследования (p38), синаптические терминалы во всех слоях СМК распределялись в нейроне (аксодендритические), на перикарионах (аксосоматические) и крупных дендритах (аксодендритические и аксошиповые синапсы) пирамидных нейронов (рис. 6, *a-c*). При этом визуально отмечали различную плотность распределения этого синаптического белка по слоям у контрольных животных и после ПОСА. Различия слоев были

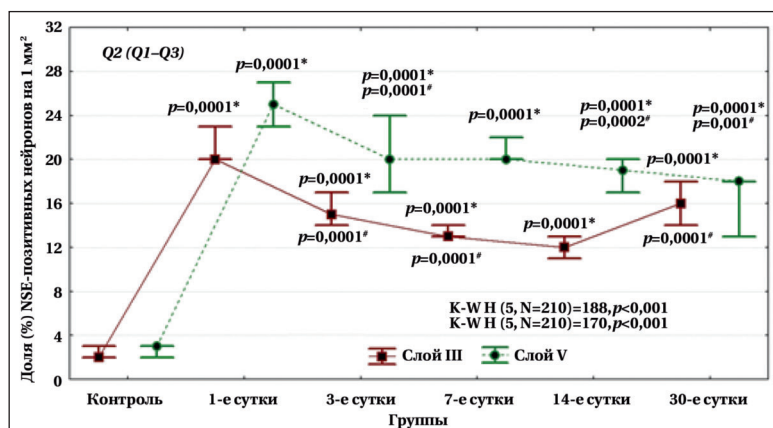


Рис. 5. Доля (%) NSE-позитивных нейронов в слоях III и V СМК в контроле и после ПОСА.

Примечание. * — парное сравнение с контролем; # — сравнение с предыдущим сроком (Mann-Whitney *U*-test). Отдельные «*» и «#» — при $p=0,0001$. Материал представили как медиану (Q2) и 25–75% квантили (Q1–Q3). Различия между всеми сроками после ПОСА статистически значимы по результатам ANOVA Kruskal-Wallis (K-W). Различия статистически значимы при $p<0,05$.

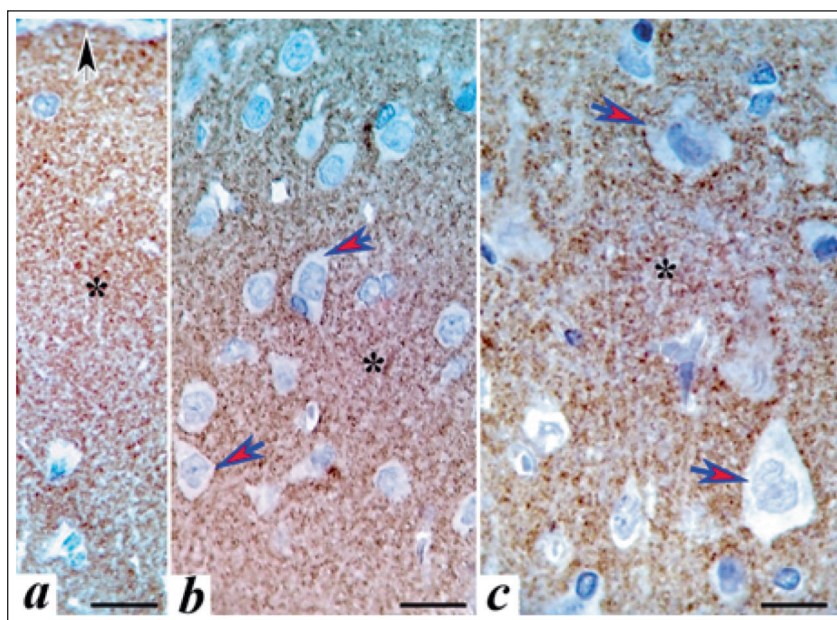


Рис. 6. Нейропил (*) и нейроны (красные стрелки) слоя I (a), III (b) и V (c) СМК крыс при реакции на специфический нейрональный белок синаптических терминалей (синаптофизин, коричневые гранулы).

Примечание. a, b — контроль; c — через 1 сут после ПОСА. Черная стрелка — наружная (пиальная) поверхность слоя I. Окраска: иммуногистохимическая реакция на синаптофизин, докраска гематоксилином. Объектив: $\times 100$; шкала — 20 мкм.

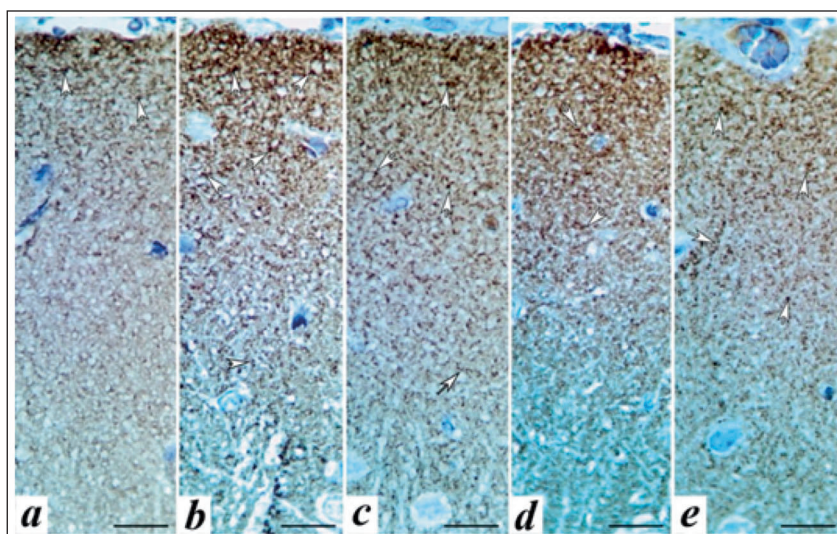


Рис. 7. Нейропил слоя III СМК крыс через 1 (a), 3 (b), 7 (c), 14 (d) и 30 (e) сут после ПОСА.

Примечание. Разная плотность p38-позитивных терминалей (стрелки) и мелких вакуолей (светлые округлые). Окраска: иммуногистохимическая реакция на синаптофизин, докраска гематоксилином. Объектив: $\times 100$; шкала — 20 мкм.

связаны с особенностями их организации: в молекулярном слое превалировал нейропил и апикальные дендриты нижележащих пирамидных нейронов. Визуально можно было также определить наличие мелких и крупных очагов отека-набухания в сравниваемых слоях. Их представили как участки максимальной яркости изображения (7, a–e; 8, a–e).

С помощью анализа гистограмм распределения пикселей изображений нейропиля

(зоны интересов 400 мкм²) удалось выявить относительную площадь терминалей, а также относительную площадь зон отека-набухания нейропиля. Основные этапы данного подхода представили на рис. 9.

Установили статистически значимые изменения изученных морфометрических независимых переменных в сравнении с контролем и в динамике наблюдения (1–30 сут) (табл.). Отметим пики увеличения относительной площади терминалей и очагов отека-набухания, а также корреляционные связи между ними.

По данным ANOVA Фридмана, используемого для множественного сравнения связанной переменной, установили, что относительная площадь p38-позитивного материала (площадь синаптических терминалей) в сравниваемых слоях СМК (df=2) статистически значимо различалась во всех группах. Максимально переменная различалась в остром периоде, когда отмечали самые высокие значения критерия χ^2 и низкий p -уровень: контроль ($\chi^2=6,9$; $p=0,03$), 1 сут ($\chi^2=15,2$; $p=0,001$), 3 сут ($\chi^2=15,2$; $p=0,001$), 7 сут ($\chi^2=11,4$; $p=0,003$), 14 сут ($\chi^2=12,8$; $p=0,002$), 30 сут ($\chi^2=10,9$; $p=0,004$).

При этом результаты анализа относительной площади отека-набухания нейропиля сравниваемых слоев также показали более высокий уровень различий этой переменной именно в

остром периоде: контроль ($\chi^2=2,1$; $p=0,4$), 1 сут ($\chi^2=20,0$; $p=0,0001$), 3 сут ($\chi^2=18,2$; $p=0,0001$), 7 сут ($\chi^2=13,4$; $p=0,001$), 14 сут ($\chi^2=15,8$; $p=0,0004$), 30 сут ($\chi^2=2,7$; $p=0,26$). Парное сравнение позволило отвергнуть нулевую гипотезу по этим переменным (таблица, критерий Вилкоксона). В нейропиле изученных слоев через 30 сут после ПОСА, вероятно, происходило частичное восстановление водного и ионного баланса клеток СМК.

По данным парного корреляционного анализа (Спирмена) всего периода наблюдения (1–30 сут), между независимыми переменными (относительная площадь терминалей и зон отека-набухания нейропиля) в слоях I и III СМК выявили сильную и слабую отрицательную связь (соответственно: $R=-0,52$, $p=0,0000$ и $R=-0,47$, $p=0,004$). Для слоя V СМК была характерна средняя положительная связь ($r=0,54$, $p=0,0004$). Вероятно, это свидетельствовало о влиянии отдела СМК на соотношение изменений площади терминалей и зон отека-набухания после ПОСА. В контроле (всех слоев) значимых связей между этими переменными не выявили.

Существенно то, что в слое I СМК через 1 сут после ПОСА выявили среднюю положительную корреляционную связь ($R=0,58$, $p=0,02$), а в другие сроки — отрицательную: 3 сут ($R=-0,59$, $p=0,02$), 7 сут ($R=-0,56$, $p=0,02$), 14 сут ($R=-0,64$, $p=0,04$) и 30 сут ($R=-0,50$, $p=0,04$). Для слоя III СМК значимые связи по срокам выявили только через 3 сут ($R=-0,94$, $p=0,005$), но по характеру они соответствовали слою I СМК. Вероятно, это свидетельствовало об изменении в этих слоях через 3 сут причинно-следственных отношений или появлении новых дискриминирующих (объясняющих) факторов — например, компенсаторной активации образования новых синаптических пузырьков и терминалей, гипертрофии отростков астроцитов. Особенностью слоя V СМК было наличие сильной ($R=-0,90$, $p=0,0003$) через 3 сут и средней отрицательной ($R=-0,68$, $p=0,03$) через 7 сут. Таким образом, можно предположить, что 3 и 7 сут были каким-то критическим периодом после ПОСА, когда изменялись соотношения основных процессов пато- и саногенеза. Существенно то, что эти изменения имели индивидуальные послойные особенности, что отражалось в характере и силе корреляционных связей по срокам.

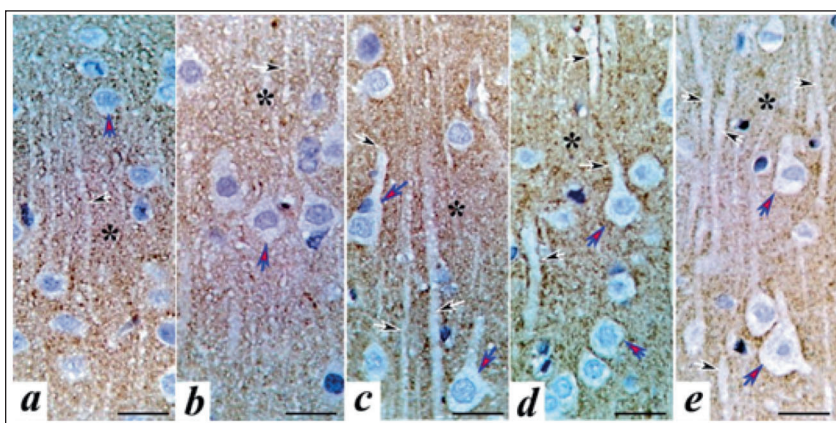


Рис. 8. Нейроны (красные стрелки), дендриты (черные стрелки) и нейропилъ (*) слоя III СМК крыс через 1 (a), 3 (b), 7 (c), 14 (d) и 30 (e) сут после ПОСА.

Примечание. Разная плотность р38-позитивных терминалей (коричневые частицы) и мелких вакуолей (светлые округлые). Окраска: иммуногистохимическая реакция на синаптофизин, докраска гематоксилином. Объектив: $\times 100$; шкала — 20 мкм.

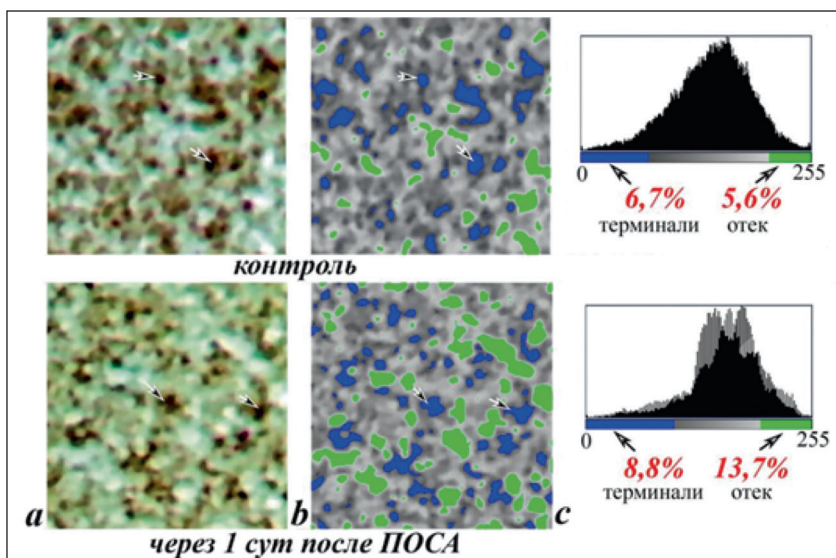


Рис. 9. Основные этапы определения относительной площади терминалей и мелких очагов отека (%) в нейропиле слоя I СМК крыс с помощью программы ImageJ 1.53.

Примечание. a — исходные ROI (400 мкм², RGB, фильтр Enhance Contrast); b — после обработки изображения в Threshold (селекция меток синаптофизина и очагов отека); c — гистограмма распределения пикселей изображения ROI с указанием их количества и яркости. Стрелки на ROI — терминали на разных этапах анализа. Синий цвет — терминали; зеленый — очаги отека. Окраска: иммуногистохимическая реакция на синаптофизин, докраска гематоксилином. Объектив: $\times 100$; сторона ROI — 20,0 мкм (площадь — 400 мкм²).

Множественный регрессионный анализ показал, что через 3 сут после ПОСА (период максимально сильных связей между переменными) в слое I СМК изменение площади зон отека-набухания на 1% приводило к изменению площади терминалей на 0,57%, в слое III СМК — на 0,31%, слой V СМК — на 0,72%. При этом коэффициент детерминации регрессионных моделей составил 34% ($p=0,02$), 72% ($p=0,03$) и 80% ($p=0,01$). Критерий Durbin-Watson составлял 1,5–2,0 (допустимые значения от 1 до 3), что

Относительная площадь р38-позитивных синаптических терминалей и мелких очагов отека-набухания нейропиля различных слоев сенсомоторной коры головного мозга белых крыс в норме и после ПОСА, Q2 (Q1–Q3).

Группы	Уровни сенсомоторной коры и переменные					
	Слой I		Слой III		Слой V	
	ОПТ	ОПО-Н	ОПТ	ОПО-Н	ОПТ	ОПО-Н
Контроль	12,8 (10,8–15,2)	9,6 (7,9–10,7)	7,95 (7,6–8,4) $p=0,02^{I-III}$	8,8 (7,1–9,7)	7,9 (7,4–8,2) $p=0,01^{I-V}$	7,2 (6,9–8,5) $p=0,02^{I-V}$
1 сут	11,4 (8,8–14,3)	17,3 (15,1–19,6) $p=0,0001^*$	5,2 (4,7–7,2) $p=0,001^*$ $p=0,001^{I-III}$	29,7 (27,9–31,7) $p=0,0000^*$ $p=0,005^{I-III}$	12,0 (11,0–13,0) $p=0,0003^*$ $p=0,005^{III-V}$	14,5 (10,6–16,4) $p=0,0004^*$ $p=0,005^{I-V}$ $p=0,005^{III-V}$
3 сут	9,2 (7,0–11,7) $p=0,04^*$	20,2 (14,5–21,3) $p=0,0001^*$	4,0 (2,8–4,5) $p=0,0001^*$ $p=0,01^{**}$ $p=0,001^{I-III}$	23,7 (22,5–28,9) $p=0,0001^*$ $p=0,019^{**}$	13,5 (11,8–14,6) $p=0,0002^*$ $p=0,005^{III-V}$	12,8 (11,5–15,2) $p=0,0002^*$ $p=0,01^{I-V}$ $p=0,005^{III-V}$
7 сут	15,1 (9,2–18,9) $p=0,03^{**}$	12,8 (10,5–17,0) $p=0,007^*$ $p=0,006^{**}$	6,7 (5,7–6,9) $p=0,02^*$ $p=0,0004^{**}$ $p=0,002^{I-III}$	16,9 (13,7–18,6) $p=0,0001^*$ $p=0,001^{**}$ $p=0,02^{I-III}$	9,8 (9,0–10,1) $p=0,02^*$ $p=0,001^{**}$ $p=0,01^{I-V}$ $p=0,03^{III-V}$	8,2 (7,7–8,9) $p=0,03^*$ $p=0,001^{**}$ $p=0,005^{III-V}$
14 сут	18,9 (13,4–23,4) $p=0,01^*$	9,8 (8,4–10,6) $p=0,01^{**}$	5,5 (4,4–9,8) $p=0,001^{I-III}$	21,0 (18,5–23,4) $p=0,0001^*$ $p=0,005^{**}$ $p=0,005^{I-III}$	9,8 (8,5–10,6) $p=0,01^*$ $p=0,04^{I-V}$ $p=0,04^{III-V}$	11,2 (7,8–12,1) $p=0,001^*$ $p=0,005^{III-V}$
30 сут	16,2 (12,5–24,0)	9,7 (8,1–14,1)	8,4 (7,2–10,6) $p=0,049^{**}$ $p=0,007^{I-III}$	15,0 (11,5–18,4) $p=0,0001^*$ $p=0,01^{**}$	12,4 (12,3–12,8) $p=0,0002^*$ $p=0,001^{**}$ $p=0,01^{III-V}$	10,1 (8,9–11,2) $p=0,001^*$
ANOVA K–W	H(4)=18,6 $p=0,001^{\#}$	H(4)=36,3 $p=0,0000^{\#}$	H(4)=27,4 $p=0,0000^{\#}$	H(4)=32,5 $p=0,0000^{\#}$	H(4)=15,9 $p=0,003^{\#}$	H(4)=13,3 $p=0,01^{\#}$

Примечание. * — статистически значимые различия в сравнении с контролем при $p<0,05$; ** — с предыдущим сроком (Mann–Whitney U -test), $I-III$, $I-V$, $III-V$ — в сравнении между соответствующими слоями (Wilcoxon test) при $p\leq 0,02$; # — различия между всеми сроками после ПОСА статистически значимы по результатам однофакторного множественного анализа (ANOVA Kruskal–Wallis). ОПТ — относительная площадь терминалей; ОПО-Н — относительная площадь зон отека-набухания. Материал представили как медиану и интерквартильный разброс.

свидетельствовало о корректности результатов. То есть, через 3 сут в слое I СМК только 34% относительной площади зон отека-набухания нейропиля можно было объяснить светлым (отечным) типом деструкции терминалей этого слоя, а 66% были, вероятно, обусловлены гидропическими изменениями отростков астроцитов и мелких дендритов. В слоях пирамидных нейронов (слои III и V СМК) по светлomu типу деструкции, вероятно, изменялось значительно больше терминалей — коэффициент детерминации 72 и 80%. Подобные различия слоев СМК мы связываем с тем, что в молекулярном слое содержится существенно больше отростков фиброзных астроцитов [26]. Это, вероятно, позволяет эффективно осуществлять реабсорбцию воды из отечных терминалей, препятствуя их необратимой гибели по светлomu типу деструкции. С другой стороны, в слое III СМК, для которого были характерны максимальные проявления отека-набухания нейропиля и повреждение нейронов, выявили максимальное умень-

шение относительной площади р38-позитивного материала. Очевидно, в этом слое происходил срыв механизмов реабсорбции воды с последующим разрушением синаптических пузырьков и терминалей в целом.

Заключение

После двусторонней необратимой ПОСА в слоях I, III и V СМК крыс выявили деструктивные и компенсаторно-восстановительные изменения нейронов, глиальных клеток и структур межнейронной коммуникации. Реорганизация нейроглиальных и межнейронных взаимоотношений происходила на фоне выраженных проявлений гипергидратации нейропиля, дегидратации перикарионов и реактивного глиоза. Выявленные изменения СМК имели гетерохронный характер. Так, численная плотность микроглиоцитов достигала максимальных значений через 1 сут, олигодендроцитов — 7 и 14 сут, а астроцитов — 14 сут. Максимальное разрушение нейронов и синаптических терми-

налей отмечали в слое III СМК. В совокупности все эти изменения приводили к значительной гетероморфности ответа нервной ткани на ПОСА. В большей степени страдал вторичный проекционный комплекс СМК. Это необходимо учитывать при изучении патофизиологических последствий структурных изменений СМК.

Полученные в работе данные послужат уточнению характера реорганизации составляющих разных нейронных комплексов СМК с

учетом роли де- и гипергидратации нервной ткани после ПОСА.

Участие авторов.

Авторы лично и в равном количестве принимали участие в реализации комплексного методологического подхода, включающего экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Литература

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Валько Н.А. Головной мозг крысы (обзор). Оренбургский медицинский вестник. 2022; 10 2 (38): 5–11. [Bon E.I., Maksimovich N.E., Valko N.A. Rat brain (review). *Orenburg Medical Bulletin/Orenburgsky Meditsinsky Vestnik*. 2022; 10 2 (38): 5–11. (in Russ.).]
2. Зиматкин С.М., Маслакова С.М., Бонь Е.И. Строение и развитие коры головного мозга крысы. Гродно. ГрСМУ. 2019: 156. [Zimatkin, S.M., Maslakova S.M., Bon E.I. Structure and development of the rat cerebral cortex. Grodno. GrSMU, 2019: 156. (in Russ.).]
3. Зиматкин С.М. Закономерности постнатального развития нейронов мозга. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021; 19 (1): 106–111. DOI: 10.25298/2221-19-1-106-111. [Zimatkin S.M. Patterns of postnatal development of brain neurons. *Journal of Grodno State Medical University/Zhurnal Grodnenskogo Meditsinskogo Universiteta*. 2021; 19 (1): 106–111. (in Russ.). DOI: 10.25298/2221-19-1-106-111].
4. Обухов Д.К., Цехмистренко Т.А., Пуцина Е.В., Вараксин А.А. Формирование популяций нейронов и нейроглии в пре- и постнатальном развитии ЦНС позвоночных животных. Морфология. 2019; 156 (6): 57–63. [Obukhov D.K., Tsekhmistrenko T.A., Pushchina E.V., Varaksin A.A. Formation of populations of neurons and neuroglia in pre- and postnatal development of the central nervous system of vertebrates. *Morphology*. 2019; 156 (6): 57–63. (in Russ.).]
5. Qian H-Z., Zhang H., Yin L-L., Zhang J-J. Postischemic housing environment on cerebral metabolism and neuron apoptosis after focal cerebral ischemia in rats. *Curr Med Sci*. 2018; 38 (4): 656–665. DOI: 10.1007/s11596-018-1927-9. PMID: 30128875.
6. Koizumi S., Hirayama Y., Morizawa Y. M. New roles of reactive astrocytes in the brain: an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2018; 119 (10): 107–114. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.01.007. PMID: 29360494.
7. Авдеев Д. Б., Акулинин В.А., Степанов С.С., Шоронова А.Ю., Макарьева Л.М., Горбунова А.В., Коржук М.С., Маркелова М.В. Влияние окклюзии общих сонных артерий на двудерные клеточные образования сенсомоторной коры большого мозга крысы. Общая реаниматология. 2021; 17 (2): 55–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-55-71. [Avdeev D.B., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Shoronova A.Yu., Makarieva L.M., Gorbunova A.V., Korzhuk M.S., Markelova M.V. The effect of occlusion of the common carotid arteries on the binucleated cell formations of the sensorimotor cortex of the rat brain. *General reanimatology/ Obshchaya reanimatology*. 2021; 17 (2): 55–71. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-55-71].
8. Макарьева Л.М., Акулинин В.А., Степанов С.С., Шоронова А.Ю., Авдеев Д.Б., Коржук М.С. Морфологическое и морфометрическое описание нейронов сенсомоторной коры головного мозга крысы после перевязки общих сонных артерий. Журнал анатомии и гистопатологии. 2022; 11 (1): 49–58. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-1-49-58. [Makarieva L.M., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Shoronova A.Yu., Avdeev D.B., Korzhuk M.S. Morphological and morphometric description of neurons of the sensorimotor cortex of rats after ligation of common carotid arteries. *Journal of Anatomy and Histopathology/Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2022; 11 (1): 49–58. (in Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-1-49-58].
9. Макарьева Л.М., Коржук М.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Шоронова А.Ю., Авдеев Д.Б. Нейроглияльные взаимоотношения и структуры межнейронной коммуникации слоя V сенсомоторной коры белых крыс после перевязки общих сонных артерий. Журнал анатомии и гистопатологии. 2022; 11 (2): 43–51. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-43-51. [Makarieva L.M., Korzhuk M.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Shoronova A.Yu., Avdeev D.B. Neuroglial relationships and structures of interneuronal communication of layer V of the sensorimotor cortex of white rats after ligation of the common carotid arteries. *Journal of Anatomy and Histopathology/Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2022; 11 (2): 43–51. (in Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-2-43-51].
10. Бонь Е.И., Максимович Е.И. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга. Оренбургский медицинский вестник. 2021; 92 (34): 29–37. [Bon E.I., Maksimovich E.I. Comparative analysis of morphological disorders of neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats in various types of experimental cerebral ischemia. *Orenburg Medical Bulletin/Orenburgsky Meditsinsky Vestnik*. 2021; 92 (34): 29–37. (in Russ.).]
11. Антоненко Л.М., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (5): 92–97. DOI 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97. [Antonenko L.M., Vakhnina N.V., Gromova D.O. Cognitive disorders, dizziness and instability in patients with arterial hypertension. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics/Neurologiya Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2020; 12 (5): 92–97. (in Russ.). DOI 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97].
12. Jing Z., Shi C., Zhu L., Xiang Y., Chen P., Xiong Z., Li W., Ruan Y., Huang L. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35 (8): 1249–1259. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.55. PMID: 25853908.
13. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. Elsevier Academic Press. Amsterdam, Boston. 2005. eBook ISBN: 9780080474120.
14. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. 2-ое изд. СПб. Питер. 2003: 688. [Borovikov V. Statistica. The art of data analysis on a computer. 2nd ed. St. Petersburg: Piter; 2003: 688. (in Russ.).]
15. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Власов Т.Д. Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии. Морфология. 2012; 141 (2): 28–32. [Korzhewsky D.E., Kirik O.V., Sukhorukova E.G., Vlasov T.D. Structural organization of striatum microgliaocytes after transient focal ischemia. *Morphology/Morfologiya*. 2012; 141 (2): 28–32. (in Russ.).]
16. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Мальхина А.В. Нейроглия и ее роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга. Иммуногистохимические маркеры нейроглии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021; 20 (3): 18–24. DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.3. [Bon E.I., Maksimovich N.E., Malykhina A.V. Neuroglia and its role in the pathogenesis of ischemic brain damage. immunohistochemical markers of neuroglia. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy/Vestnik Smolensko Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*. 2021; 20 (3): 18–24. (in Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.3].
17. Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. О регенерации мозга (лекция II). Патогенез. 2018; 16 (1): 83–91. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91. [On brain regeneration (lecture two). *Pathogenesis/Patogenez*. 2018; 16 (1): 83–91. (in Russ.). DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.83-91].
18. Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Филиппова С.Ю., Арефьев Р.А., Семьнина В.Г., Лысенко Л.В. Особенности строения нейроглио-сосудистых ансамблей в гломерулах обонятельной луковицы крысы. Цитология. 2020; 62 (4): 278–285. DOI: 10.31857/S0041377120040057 [Kirichenko E.Yu., Logvinov A.K., Filippova S. Yu., Arefyev R.A., Semykina V.G., Lysenko L.V. Structural features of neuro-glio-vascular ensembles in the glomeruli of the rat olfactory bulb. *Cytology/Tsytologiya*. 2020; 62 (4): 278–285. DOI: 10.31857/S0041377120040057. (in Russ.).]
19. Arizono M., Krishna Inavalli V. G., Panatier A., Pfeiffer T., Angibaud J., Levat F., Ter Veer M. J.T., Stobart J., Bellocchio L., Mikoshiba K., Marsicano G., Weber B., Olet S. H. R., Nägerl U. V. Structural basis of astrocytic Ca²⁺ signals at tripartite synapses. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 1906. DOI: 10.1038/s41467-020-15648-4. PMID: 32312988.
20. Калинина Ю.А., Гилерович Е.Г., Коржевский Д.Э. Астроциты и их участие в механизмах терапевтического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при ишемическом повреждении головного мозга. Гены и клетки. 2019; 14 (1): 33–40. DOI: 10.23868/201903004. [Kalina Yu.A., Gilerovich

- E.G., Korzhevsky D.E. Astrocytes and their participation in the mechanisms of therapeutic action of multipotent mesenchymal stromal cells in ischemic brain injury. *Genes and Cells/Geny i Kletki*. 2019; 14 (1): 33–40. (in Russ.). DOI: 10.23868/201903004].
21. Степанов А.С., Акулинин В.А., Степанов С.С., Авдеев Д.Б. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103 (10): 1135–1147. [Stepanov A.S., Akulinin V.A., Stepanov S.S., Avdeev D.B. Cellular systems of rehabilitation and utilization of damaged neurons of the brain of white rats after 20-minute occlusion of the common carotid arteries. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology/ Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (10): 1135–1147. (in Russ.)].
 22. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Изменения цитоархитектоники префронтальной коры мозга мужчин и женщин в зрелом и пожилом возрасте. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017; 6 (3): 13–18. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-3-13-18 [Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Agapov P.A., Malofeeva I.G. Cytoarchitecture changes in the of the prefrontal brain cortex of adult and aged men and women. *Journal of Anatomy and Histopathology/Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2017; 6 (3): 13–18. (in Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-3-13-18].
 23. Ишунина Т.А., Боголепова И.Н., Свааб Д.Ф. Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9 (1): 77–85. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85 [Ishunina T.A., Bogolepova I.N., Svaab D.F. Morphofunctional changes and compensatory mechanisms in the human brain with aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Anatomy and Histopathology/Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2020; 9 (1): 77–85. (in Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85].
 24. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9. PMID: 26530364.
 25. Li Q., Zhang R., Ge Y-L., Mei Y-w, Guo Y-l. Effects of neuregulin on expression of MMP-9 and NSE in brain of ischemia/reperfusion rat. *J Mol Neurosci*. 2009; 38 (2): 207–215. DOI: 10.1007/s12031-008-9150-y. PMID: 18830828.
 26. Авдеев Д.Б., Степанов С.С., Акулинин В.А., Степанов А.С., Шоронова А.Ю., Самсонов А.А. Реорганизация астроцитов гиппокампа белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63 (4): 13–22. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.13-22. [Avdeev D.B., Stepanov S.S., Akulinin V.A., Stepanov A.S., Shoronova A.Yu., Samsonov A.A. Reorganization of hippocampal astrocytes of white rats after 20-minute occlusion of common carotid arteries. *Pathological Physiology and Experimental Therapy/ Patol.Fiziol. Exsp. Ter.* 2019; 63 (4): 13–22. (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.13-22].

Поступила 31.05.2022
Принято в печать 03.10.2022

Органопротективные свойства аргона (обзор)

Е. А. Боева*, О. А. Гребенчиков

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

Для цитирования: Е. А. Боева, О. А. Гребенчиков. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-44-59> [На русск. и англ.]

Резюме

История изучения органопротективных свойств аргона (Ar) начинается с 1998 г., когда коллектив российских авторов провел исследование воздействия гипоксических газовых смесей на организм млекопитающих. За несколько десятилетий были получены данные о кардио-, нейро-, нефропротективных свойствах аргона при различных патологических состояниях в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*. Однако, отсутствие на сегодняшний день клинических исследований побудило нас провести систематический обзор с анализом публикаций доклинических исследований, в которых были выявлены органопротективные свойства аргона, что, как представляется, позволило бы приступить к его клиническому изучению.

Цель обзора. Изучение механизмов органопротективных свойств аргона в доклинических исследованиях.

Материалы и методы. В ходе поиска обнаружили 266 статей. Алгоритм поиска информации разработали в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базе данных PubMed и Google Scholar. Он включал в себя поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Перечень ключевых слов в базе данных PubMed и Google Scholar: «argon», «ar», «protection», «mechanism». В обзор включили исследования, проводимые *in vivo* и *in vitro*.

Результаты. В результате выявили следующие механизмы действия аргона: активация N-концевой киназы c-Jun (JNK), p38(ERK1/2), ERK1/2 на моделях эпителиальных клеток дыхательных путей, культурах нейронов и клеток астроглии, а также на модели ишемии сетчатки и реперфузионных повреждений у крыс и модели ишемии-реперфузии миокарда кроликов. На моделях мелких грызунов выявили достоверные нейропротективные эффекты аргона, а также его влияние на процессы апоптоза.

Заключение. Результаты доклинических исследований аргона не только показали его безопасность, но и доказали органопротективные свойства на моделях *in vitro*, *in vivo*. Все вышеизложенное позволяет инициировать клинические исследования аргона, которые, как представляется, могли бы существенно улучшить исходы пациентов после церебральных катастроф, в частности, у пациентов после ишемического инсульта.

Ключевые слова: аргон; органопротективные свойства; нейропротекция; ЧМТ; инсульт; СЛР

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Organoprotective Properties of Argon (Review)

Ekaterina A. Boeva*, Oleg A. Grebenchikov

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

The history of studying the organoprotective properties of argon (Ar) began in 1998 when a group of Russian researchers investigated the effect of hypoxic gas mixtures on mammalian organisms. Over several decades, evidence of the cardio-, neuro-, and nephroprotective effects of argon in various diseases and conditions in experimental models *in vivo* and *in vitro* have been accumulated. However, the lack of clinical studies to date has prompted us to carry out a systematic review analyzing the results of preclinical studies revealing organoprotective properties of argon, which could provide a rationale for its future clinical studies.

The aim of this review is to describe the mechanisms of organoprotective properties of argon determined in preclinical studies.

Адрес для корреспонденции:

Екатерина Александровна Боева
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Boeva
E-mail: eboeva@fnkcr.ru

Material and methods. The search yielded 266 articles. The search algorithm was developed in accordance with the requirements and reporting guidelines for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) in the PubMed and Google Scholar databases. The methodology included using search queries, keywords (including MeSH), and logical operators. The keywords used for the search in the PubMed and Google Scholar databases were «argon», «ar», «protection», and «mechanism». The review included *in vivo* and *in vitro* studies.

Results. The following mechanisms of argon action were identified: activation of N-terminal c-Jun kinase (JNK), p38(ERK1/2), and ERK1/2 in models of airway epithelial cells, neuronal and astroglial cell cultures, as well as in models of retinal ischemia and reperfusion injury in rats and a rabbit model of ischemia-reperfusion myocardium. Significant neuroprotective effects of argon and its influence on apoptosis were shown using small rodent models.

Conclusion. The results of preclinical studies of argon have proved both its safety and organoprotective properties in *in vitro* and *in vivo* models. Analysis of the data provides a rationale for the initiation of clinical studies of argon, which could significantly improve outcomes in patients after cerebrovascular accidents, particularly post ischemic stroke.

Keywords: argon; organoprotective properties; neuroprotection; TBI; stroke; CPR

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

История изучения органопротективных свойств аргона (Ar) начинается с 1998 г., когда коллектив российских авторов провел исследование воздействия гипоксических газовых смесей на основе аргона на организм млекопитающих [1]. В ходе исследования было проведено три эксперимента, показавших, что добавление аргона в гипоксические смеси, содержащие 4–5% объема кислорода, повысило выживаемость животных по сравнению с аналогичными смесями на основе азота.

С тех пор было опубликовано большое количество работ по этой проблеме. За несколько десятилетий были получены данные о кардио-, нейро-, нефропротективных свойствах аргона при различных патологических процессах в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* [2–36]. Получены новые знания о молекулярных механизмах действия аргона, проведено сравнение защитных эффектов аргона и других благородных газов, в частности, ксенона [37–39].

Однако, отсутствие на сегодняшний день клинических исследований по данной проблематике побудило нас провести систематический обзор с анализом публикаций доклинических исследований, в которых были выявлены органопротективные свойства аргона, что, как представляется, позволило бы приступить к его клиническому изучению [40–42].

Цель обзора — изучение механизмов органопротективных свойств аргона в доклинических исследованиях.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [43] в базе данных PubMed и Google Scholar. Он включал в себя поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т. ч. MeSH) и логических операторов. Со-

гласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги не использовали. Английский язык установили в качестве языкового ограничения. Перечень ключевых слов в базе данных PubMed и Google Scholar: «argon», «ar», «protection», «mechanism». В обзор включили исследования, проводимые *in vivo* и *in vitro*. Статьи, содержащие термины «ar laser» и «ar coagulation», исключили. Отбор публикаций для исследования представили на рис. 1.



Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в обзор.

Органопротективные свойства

Результаты последних исследований органопротективных свойств аргона на различных моделях отражены в работах [44–48]. При этом в ходе исследований обычно были получены либо положительные, либо нейтральные результаты воздействия аргона, что, скорее всего, зависело от его концентрации, длительности и модели эксперимента [49, 50].

В таблице привели основные исследования механизма действия аргона в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

На рис. 2 представили основные механизмы действия аргона.

Основные исследования механизма действия аргона.

Авторы	Модель	Аргон	
		Защитные эффекты	Механизм действия
Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L. et al. [2]	A549 (эпителиальные клетки дыхательных путей)	Увеличение жизнеспособности клеток на 5–47% ($p < 0,0001$)	— активация N-концевой киназы c-Jun (JNK), p38(ERK1/2), ERK1/2, но не пути Akt
Brücken A., Kurnaz P. et al. [3]	Остановка сердца у крыс	Снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и области СА $\frac{3}{4}$ гиппокампа	— отсутствие влияния на АТФ-зависимые калиевые каналы
Lemoine S., Blanchart K. et al. [4]	Крысы-самцы линии Вистар и морские свинки, ушки предсердий человека	Восстановление сократительной силы в ушках предсердий человека после гипоксии/реинфузии в группе аргона с $51 \pm 2\%$, в группе без кондиционирования до $83 \pm 7\%$ ($p < 0,001$)	— ингибирование открытия ПНМП (пора неспецифической митохондриальной проницаемости)
Mayer B., Soppert J., Kraemer S. et al. [5]	<i>In vitro</i> , модель первично изолированных кардиомиоцитов	Повышение жизнеспособности через 24 ч после предварительного кондиционирования (второе окно предварительного кондиционирования) ($p = 0,015$)	— индукция транскриптов гена HSP27 — увеличение экспрессии мРНК белка теплового шока (HSP) B1 (HSP27) ($p = 0,048$), супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ($p = 0,001$), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) ($p < 0,001$) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) ($p = 0,001$)
Ulbrich F., Kaufmann K., Roesslein M. et al. [6]	Клетки нейробластомы (клеточная линия SH-SY5Y; ATCC № CRL-2266)	Антиапоптотическое и нейропротективное действие посредством ингибирования TLR2, TLR4	— ингибирование AV-положительных и PI-отрицательных клеток и активности каспазы-3 — уменьшение плотности рецепторов TLR2 и TLR4 на поверхности клеток — ослабление фосфорилирования IRAK, но не экспрессию белка MyD88 — увеличивает фосфорилирование ERK1/2
Ulbrich F., Lerach T., Biermann J. et al. [7]	Клетки нейробластомы (SH-SY5Y; ATCC № CRL-2266)	Нейропротективное действие (уменьшение выраженности ишемии сетчатки)	— ингибирование активации факторов транскрипции NF- κ B и STAT3 — снижение экспрессии интерлейкина-8 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Spaggiari S., Kepp O., Rello Varona S. et al. [8]	Культура клеток остеосаркомы человека U2OS, стабильно экспрессирующая химеру гистонового 2B-красного флуоресцентного белка (RFP-H2B) (которая метит хроматин)	Антиапоптотическое действие	— ингибирование нескольких проявлений STS-индуцированного апоптоза, в том числе диссипации $\Delta\Psi$ и активации каспазы-3
Fahlenkamp A. V., Rossaint R. et al. [9, 10]	Первичные культуры нейронов и клеток астроглии, линия клеток микроглии BV-2	Повышение активности ERK1/2 в микроглии	— влияние на киназу, регулируемую внеклеточным сигналом (ERK1/2) — добавление MEK-ингибитора U0126 устраняло индуцированное фосфорилирование ERK1/2
Zhao H., Mitchell S. et al. [11]	Культуры нейронов коры головного мозга крыс	Уменьшение размера инфаркта мозга	— активация пути PI-3K/Akt, активация HO-1 и ингибирование GSK-3 β — подавление активации NF- κ B — активация каспазы-3 и ядерного фактора- κ B в коре и гиппокампе
Zhao H., Mitchell S. et al. [12]	Культуры клеток коры головного мозга <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> семидневных крысы	Уменьшение активации и пролиферации астроцитов гиппокампа	— активация транскрипционный фактор NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2) — увеличение p-mTOR, ядерного фактора (эритроидного происхождения 2)

Продолжение таблицы.

Авторы	Модель	Аргон	
		Защитные эффекты	Механизм действия
Harris K., Armstrong S. P. et al. [13]	Модель <i>in vitro</i> с использованием органо-типических срезов гиппокампа мозга мышцы, травма	Уменьшение вторичных повреждений	— отсутствие влияния на токи TREK-1, что говорит о том, что калиевый канал не участвует в ней-ропротекции аргонем
David H. N., Haelewyn B. et al. [14]	Ишемический ин-сульт, <i>in vivo</i>	Повышение тромболитической и ферментативной активности	— обсуждение механизма взаимо-действия аргона и tPA
Höflig A., Weinandy A. et al. [15]	Крысы, субарахноидальное кровоизлияние	Снижение риска преждевременной смерти (смерть до запланированной эвтаназии) до 20,6% по сравнению с контрольной группой (95% ДИ, 4,39–96,7)	— индуцируемая гипоксией эксп-рессия гемоксигеназы 1 α , инду-цируемая фактором 1 α , приводя-щая к улучшению выживаемости нейронов, может способствовать благоприятному эффекту приме-нения аргона после субарахноидального кровоизлияния
Zhuang L., Yang T. et al. [16]	Модель асфиксии у крыс	Уменьшение объема гипоксиче-ски-ишемического повреждения	— увеличение экспрессии Bcl-2
Fahlenkamp A. V., Coburn M. et al. [17]	Крысы, двухчасовая транзитная окклюзия средней мозговой артерии	Нейропротективные свойства	— усиление экспрессии TGF- β экс-прессия IL-1 β , IL-6, iNOS, TGF- β , и NGF
Ulbrich F., Schallner N. et al. [18]	Ишемия сетчатки и реперфузионные повреждения у крыс	Уменьшение количества по-врежденных ганглиозных клеток сетчатки	— опосредованное аргонем инги-бирование NF- κ B — экспрессия Bcl-2, Вах и ка-спазы-3, NF- κ B
Ulbrich F., Kaufmann K. B. et al. [19]	Ишемия сетчатки и реперфузионные повреждения у крыс	Уменьшение ишемических и ре-перфузионных повреждений клеток сетчатки	— повышение фосфорилирова-ния p38 и ERK1/2, но не JNK MAP-киназы. — экспрессия HSP — изменение HO-1
Abraimi J. H., Kriem B., Balon N. et al. [20]	Крысы	Увеличение порогового давле-ния аргона для начала потери рефлекса выпрямления ($p < 0,005$)	— действие на ГАМК-рецепторы
Faure A., Bruzzese L., Steinberg J. G., et al. [21]	Гетеротопическая ауто-трансплантация почки у свиней	Улучшение восстановления функции по результатам кли-ренса креатинина, выделяемого натрия	— повышение экспрессии Hsp27 — экспрессия TNF-альфа, IL-1-бета и IL-6.
Liu J., Nolte K., Brook G. et al. [22]	Крысы, транзитная окклюзия средней мозговой артерии	Уменьшение неврологического дефицита в течение первой не-дели и сохранение нейронов в пограничной зоне ишемии через 7 дней после инсульта	— переключение поляризации микроглии/макрофагов в сторону фенотипа M2 после ишемического инсульта — изменение количества NeuN-позитивных клеток в ROI
Quentin de Roux Q., Lidouren F. et al. [23]	Кролики, ишемиче-ское повреждение	Увеличение сердечного выброса, уменьшение потребности в нор-эпинефрине, уменьшение выра-женности метаболического аци-доза, уменьшение повреждения почек, печени	— первоначальное снижение HMGB1
Qi H., Soto-Gonzalez L. et al. [24]	Модель ишемии/ре-перфузии миокарда, кролики	Уменьшение ишемических по-вреждений миокарда	— активация пути JNK, ERK1/2 и Akt — изменение LDH и mtDNA, ин-терлейкина 1 β
David H. N., Dhilly M. et al. [25]	Крысы, введение пре-паратов	Блок двигательной сенсibilиза-ции и контекстно-зависимой двигательной активности, вы-званной повторным введением амфетамина в течение длитель-ного времени	— ингибирование μ -опиоидного рецептора и везикулярного транс-портера моноамина-2 — снижение высвобождения до-фамина, вызванного KCl

Нейропротективные свойства

Модель черепно-мозговой травмы. С целью изучения нейропротективных свойств аргона были проведены исследования *in vitro*, *in vivo* на различных животных.

Для исследования нейропротективных свойств аргона использовалась модель череп-

но-мозговой травмы, описанная L. Grüßer и со-авт. [26]. В данном исследовании были изучены эффекты аргона 50%, десфлурана 6% и их комбинации в модели ЧМТ *in vitro* со временем инкубации, аналогичным временным интервалам приема препаратов в повседневной клинической практике. Выраженность травмы оценивали с

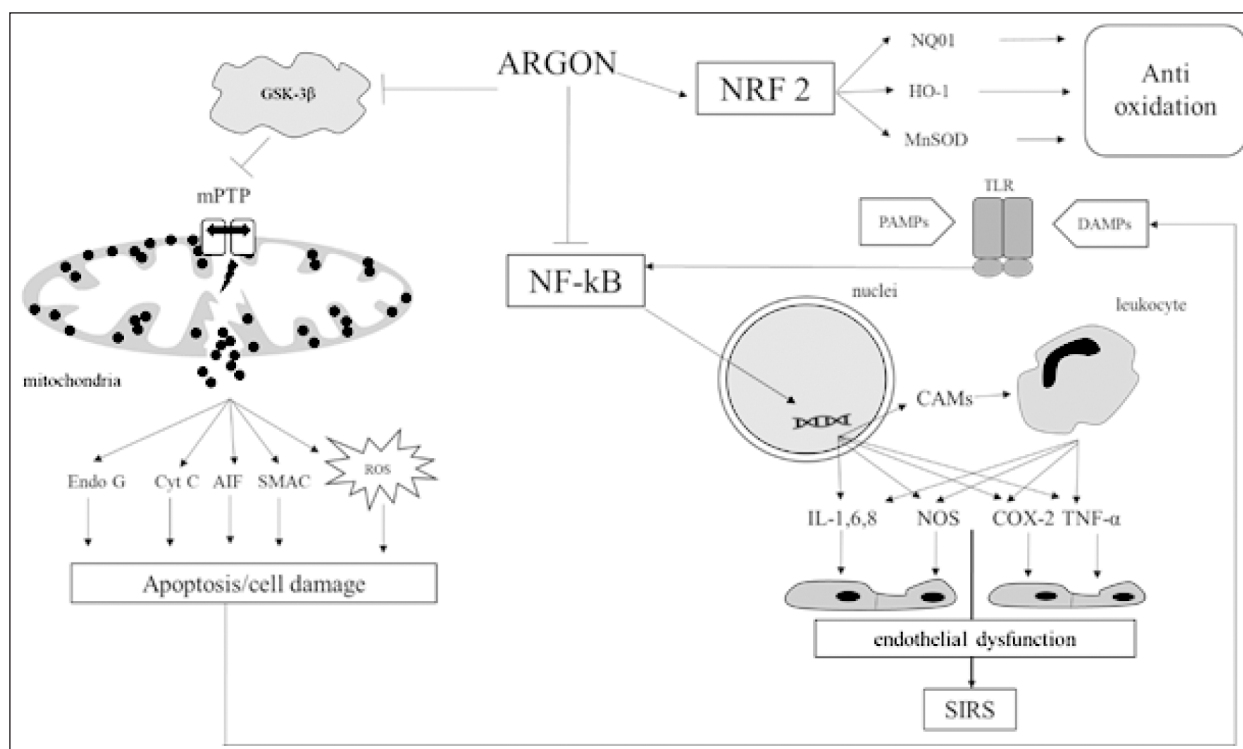


Рис. 2. Молекулярные механизмы реализации органопротективных свойств аргона.

Примечание. GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы 3 β ; AIF — апоптоз-индуцирующий фактор; ROS — активные формы кислорода; Cyt C — цитохром C; Endo G — эндонуклеаза G; SMAC — апоптотический белок; CAM — молекулы клеточной адгезии; COX — циклооксигеназа; I/R — ишемия/реперфузия; TLR — толл-подобный рецептор; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; mPTP — пора неспецифической митохондриальной проницаемости; NOS — NO-синтаза; HO-1 — гемоксигеназа; MnSOD — митохондриальная Mn-супероксиддисмутаза, NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би», NRF — редокс-чувствительный транскрипционный фактор, NQO1 — хинон 1.

помощью флуоресцентных изображений. Результаты показали, что ни аргон 50%, ни десфлуран 6%, ни их комбинация не могут значительно снизить выраженность травмы по сравнению со стандартной атмосферой. Однако, по сравнению с десфлураном 6%, аргон 50% оказывал довольно выраженное нейропротективное влияние в течение первых 2 ч после очаговой механической травмы ($p=0,015$).

Также нейропротективные свойства аргона после черепно-мозговой травмы были подтверждены в исследовании [27, 51], где на модели ЧМТ у мышей сравнивался эффект 24-часовых ингаляций Ar 70%/O₂ 30% и N₂ 70%/O₂ 30%, начатых в первые 10 мин после получения ЧМТ. В данном исследовании был выявлен нейропротективный эффект аргона у мышей, проявлявшийся, в сравнении с контрольной группой, в виде уменьшения неврологического дефицита в течение первой недели после травмы (SNAP: $p<0,001$ и NeuroScore: $p<0,01$; ходьба по лучу: $p<0,05$). На 3-й день после перенесенной ЧМТ в группе Ar отмечалось уменьшение очага повреждения головного мозга при МРТ исследовании в сравнении с группой контроля ($6,3\pm0,4$ и $9,6\pm0,5$ мм³; $p<0,001$), а также ускорение восстановления

памяти до 6 недель (средняя задержка: 14 ± 2 и 32 ± 6 с соответственно; $p<0,05$).

В другом крупном исследовании, проведенном J. Creed и соавт. [28], на модели закрытой ЧМТ ингаляция аргона в течение 24 ч в концентрации Ar 70%/O₂ 30% и Ar 79%/O₂ 21% в сравнении с ингаляцией азота N₂ 70%/O₂ 30% и N₂ 79%/O₂ 21% не оказала положительного эффекта.

Модель ишемического повреждения. L. Zhuang и соавт. [16] в исследовании по сравнению нейропротективных свойств инертных газов показали, что аргон обеспечивает нейропротекцию как от умеренного, так и от тяжелого ишемического повреждения головного мозга, вероятно, за счет синтеза белков, препятствующих апоптозу. В исследовании использовали 70% объемную концентрацию аргона, гелия, ксенона или азота с кислородом в модели гипоксическо-ишемического повреждения. Интересно, что аргон улучшил выживаемость клеток, в то время как ксенон и гелий этого не продемонстрировали. Количественный анализ показал, что обработка аргоном, гелием и ксеноном значительно увеличила количество здоровых клеток в правой области СА гиппокампа с 37 ± 8 в контрольной группе до 54 ± 6 , 48 ± 5 и

47±5 соответственно ($F=25$; $p<0,001$). Ксенон и аргон уменьшили объем инфаркта мозга на 42% ($F=4,4$, $p<0,05$) и 38% ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Кроме того, в исследовании было выявлено повышение экспрессии Bcl-2, что ингибирует развитие апоптоза. Экспрессия Bcl XL была увеличена в группе с гелием и ксеноном по сравнению с контрольной группой ($F=5,9$; $p=0,0025$).

М. Koziaikova и соавт. [29] использовали модель гипоксии-ишемии *in vitro* для оценки нейрорепротекторных свойств ряда благородных газов, гелия, неона, аргона, криптона и ксенона. Органотипические срезы мозга гиппокампа мышей подвергали кислородно-глюкозной депривации, а повреждение оценивали количественно с использованием флуоресценции йодида пропидия. И ксенон, и аргон были одинаково эффективными нейрорепротекторами, при этом 0,5 атм ксенона или аргона снижали выраженность повреждения вещества мозга на 96% ($p<0,0001$), тогда как гелий, неон и криптон были лишены какого-либо защитного эффекта.

В исследовании F. Ulbrich и соавт. [7] *in vitro* и *in vivo* подтвердили защитный эффект аргона и привели результаты исследования молекулярного механизма его действия (рис. 2). Аргон оказал нейрорепротекторное действие за счет ингибирования активации факторов транскрипции NF-κB и STAT3. В то время как STAT5 и CREB оставались незатронутыми, ингибирование TLR2 и TLR4 противодействовало действию аргона на NF-κB и STAT3. Ингибирование либо NF-κB, либо STAT3 обращало вспять полезные эффекты аргона. Кроме того, аргон обладает специфическими противовоспалительными свойствами; экспрессия белка IL-8 и мРНК изменились при обработке аргоном. Обработка аргоном значительно снижала экспрессию белка IL-8 (ротенон — $1,28\pm0,20$ против ротенон+аргон — $0,90\pm0,13$, $p<0,001$). Обработка аргоном привела также к снижению экспрессии мРНК IL-8 (необработанные клетки по сравнению с ротеноном — $2,93\pm0,49$, $p<0,001$; ротенон — $2,93\pm0,49$ по сравнению с ротенон+аргон — $1,54\pm0,25$, $p<0,01$).

Крупные исследования были проведены F. Ulbrich и соавт. [6, 7, 19], которым удалось показать, что эффект защиты нейронов аргоном зависит от его дозы и времени применения, и может быть опосредован через ERK1/2 и NF-κB-зависимый путь *in vivo*. В результате было выявлено, что аргон растворим в среде для культивирования клеток, и равновесие распределения достигается менее чем за 2 ч. Кроме того, аргон оказывает значительное дозозависимое антиапоптотическое действие на нейроны человека (модель линии клеток нейробластомы человека), при этом аргон в концентрации 75 об. % демонстрирует наиболее

впечатляющий эффект. Аргон ингибировал апоптоз, индуцированный ротеноном, о чем свидетельствовало ингибирование AV-положительных и пропидия-йодид (PI-отрицательных) клеток и активность каспазы-3. Содержание AV-положительных и PI-отрицательных клеток [%] было достоверно выше в группе FR180204+ротенон+аргон 75 об. % [2 ч] — $21,2\pm1,9\%$, $p<0,001$. В ходе исследования было выявлено, что аргон опосредует антиапоптотическую передачу сигналов, уменьшая плотность рецепторов TLR2 и TLR4 на поверхности клеток.

А. Fahlenkamp и соавт. [9, 10] подвергали воздействию 50 об. % аргона первичные культуры нейронов и клеток астроглии, а также линию клеток микроглии BV-2. Дальнейшие возможные эффекты изучались после стимуляции микроглии LPS в концентрации 50 нг/мл. Повышенное фосфорилирование ERK1/2 после воздействия аргона также было обнаружено в астроцитах и нейронах, но оно не имело достоверного изменения. Аргон существенно не влиял на LPS-индуцированную активацию ERK1/2 и индукцию воспалительных цитокинов в микроглии. Добавление MEK-ингибитора U0126 устраняло индуцированное фосфорилирование ERK1/2. Активность клеточной фосфатазы и инактивация фосфорилированного ERK1/2 не изменялись под действием аргона. Аргон усиливал активность ERK1/2 в микроглии посредством «вышестоящей» киназы MEK, вероятно, посредством прямого способа активации. Тем самым в данном исследовании *in vitro* было определено влияние аргона на киназу (ERK1/2), регулируемую внеклеточным сигналом. Это повсеместно распространенный фермент с многочисленными функциями в пролиферации и выживании клеток.

Н. Zhao и соавт. [11] подвергали воздействию кислорода и глюкозы в течение 90 мин *in vitro* культуры нейрональных клеток коры головного мозга крыс — 70% Ar или N₂ с 5% CO₂, сбалансированным с O₂, при 33°C в течение 2 ч. В результате было продемонстрировано, что активация протенкиназы-B (путь PI-3K/Akt), активация гемоксигеназы (HO-1) и ингибирование GSK-3β являются возможными молекулярными механизмами, лежащими в основе полезных эффектов аргона как *in vivo*, так и *in vitro* [52, 53]. Кроме того, ингибирование активации пути HO-1 и PI-3K/Akt значительно ослабляло индуцированную аргоном и гипотермией нейрорепротекцию при OGD — индуцированном повреждении *in vitro* или *in vivo*. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что аргон, возможно, работает в синергии с гипотермией, обеспечивая надежную нейрорепротекцию на модели инсульта у крыс.

В ходе исследования авторы предположили, что аргон при гипотермии увеличивает экспрессию HO-1 главным образом в нейронах, обеспечивая их цитопротекцию, хотя вполне вероятно, что множественные молекулярные пути также могут быть вовлечены в защитные механизмы при ишемии. Кроме того, было показано, что подавление активации NF- κ B уменьшает повреждение нейронов при модели глобальной церебральной ишемии. Активация NF- κ B подавлялась комбинацией аргона и гипотермии.

H. Zhao и соавт. [11] подвергали кислородно-глюкозной депривации культуры нейрональных клеток коры головного мозга крыс *in vitro* (OGD) в течение 90 мин, а затем — воздействию 70% аргона или азота с 5% диоксидом углерода и уравнивали кислородом в течение 2 ч. *In vivo* семидневных крыс подвергали односторонней перевязке общей сонной артерии с последующим развитием ишемии вследствие гипоксического воздействия (8% кислорода, сбалансированного с азотом) в течение 90 мин. Далее они подвергались воздействию 70% аргона или азота, сбалансированного с кислородом, в течение 2 ч. *In vitro* обработка аргоном культур кортикальных нейронов привела к значительному увеличению p-mTOR и ядерного фактора (производного эритроид 2-подобного (Nrf2) ($p < 0,05$) и защите от OGD. Ингибирование mTOR с помощью рапамицина или Nrf2 с помощью siRNA отменяло опосредованную аргоном нейропротекцию. *In vivo* воздействие аргона значительно усиливало Nrf2 и его нижестоящий эффектор NAD(P)H дегидрогеназу, хинон 1 (NQO1) и супероксиддисмутазу 1 (SOD1) ($p < 0,05$). Потенциально аргон работает через сигнальный каскад клеток PI-3K, а также ERK, и, кроме того, он может также действовать через перекрестные пути между PI3K и ERK. Это также подтверждается использованием ингибитора PI-3K вортманнина и ингибитора ERK1/2 — U0126. Тем самым было показано, что нейропротекторные механизмы аргона включают активацию транскрипционного фактора NF-E2, родственного фактору 2 (Nrf2), который считается ключевым медиатором органопротекции, повышающим экспрессию многих антиоксидантов [54, 55].

Патофизиология вторичного повреждения мозга сложна и включает множество каскадов, однако, считается, что эксайтотоксичность глутамата играет ключевую роль [56]. В исследовании K. Harris и соавт. [13] показали, что нейропротективные свойства аргона не «отменялись» глицином, что указывает на то, что нейропротекторный эффект аргона не опосредован участком глицина NMDA-рецептора. Это подтверждается электрофизиологическими данными, показывающими, что аргон не оказывает

влияния на рецепторы NMDA при высоких или низких концентрациях глицина. Отсутствие влияния аргона на токи TREK-1 указывает на то, что этот калиевый канал также не участвует в нейропротекции.

N. Jawad и соавт. [57] исследовали в модели повреждения нейронов *in vitro* нейропротекторные свойства криптона, аргона, неона и гелия. Чистые культуры нейронов, полученные из коры головного мозга эмбриональных мышей BALB/c, были повреждены вследствие кислородно-глюкозной депривации. Культуры подвергали воздействию либо азотной гипоксии, либо гипоксии вследствие вентиляции благородными газами в сбалансированном солевом растворе, лишенном глюкозы, в течение 90 мин. Культурам давали восстановиться в нормальной питательной среде еще в течение 24 ч, в азоте или благородном газе. Кислородно-глюкозная депривация вызывала снижение восстанавливающей способности клеток до $0,56 \pm 0,04$ в отличие от благородного газа ($p < 0,001$). Как и ксенон ($0,92 \pm 0,10$; $p < 0,001$), аргон обеспечивал нейропротекцию ($0,71 \pm 0,05$; $p < 0,01$). Аргон показал улучшение восстанавливающей способности до $1,15 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Исследования продемонстрировали, что дешевый и широко доступный благородный газ аргон имеет потенциал в качестве нейропротектора.

В исследовании A. Höllig и соавт. [15] был проведен анализ действия аргона при субарахноидальном кровоизлиянии. Через 1 ч после индукции субарахноидального кровоизлияния с помощью эндоваскулярной перфорации в течение 1 ч применяли смесь дыхательных газов, содержащую 50 об. % аргона / 50 об. % кислорода (группа аргона) или 50 об. % азота / 50 об. % кислорода (контрольная группа). Посткондиционирование аргоном привело к снижению риска преждевременной смерти (смерть до запланированной эвтаназии) до 20,6% по сравнению с контрольной группой (95% ДИ 4,39–96,7). Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора 1 α и гемоксигеназы 1 в гиппокампе была увеличена в группе аргона. Таким образом, гипоксией-индуцированный фактор 1 α индуцирует экспрессию гемоксигеназы 1, приводя к улучшению выживаемости нейронов, что может способствовать положительному эффекту применения аргона после субарахноидального кровоизлияния.

Исследование A. Fahlenkamp и соавт. [17] было направлено на выяснение защитных механизмов лечения аргоном в модели транзиторной очаговой ишемии головного мозга у крыс (tMCAO). В ходе исследования идентифицировали несколько генов, транскрипция которых была повышена через 24 ч после вмешательства и уровни экспрессии которых значи-

тельно различались между группами. У животных группы плацебо количество астроцитов, микроглии и нейронов существенно не различалось в исследуемых группах. После обработки аргоном несколько маркеров воспаления показали значительно более высокие уровни экспрессии через 24 ч после вмешательства. Экспрессия интерлейкинов IL-1 β и IL-6 была значительно повышена в группе tMCAO+аргон по сравнению с группой tMCAO+плацебо (IL-1 β : увеличение в 1,7 раза, $p<0,05$; IL-6: увеличение в 1,7 раза, $p<0,05$). То же самое было обнаружено для экспрессии iNOS, которая была значительно индуцирована в группе tMCAO+аргон (увеличение в 3,5 раза по сравнению с tMCAO+плацебо, $p<0,001$). В исследовании было обнаружено, что экспрессия TGF- β повышена через 24 ч в группе tMCAO+аргон, в то время как в группе tMCAO+плацебо экспрессия не изменялась.

Нейропротективные свойства аргона были исследованы S. Ma и соавт. [58]. Длительное вдыхание 70% аргона в течение 24 ч после инсульта *in vivo* обеспечивает нейропротекцию и улучшает неврологический исход и общее восстановление через 7 дней. Крысам выполнялась окклюзия средней мозговой артерии с последующей ингаляцией 70% аргона или азота и 30% кислорода в течение 24 ч. На 7-й день после операции была проведена оценка неврологического статуса по 48 баллам и гистологического размера поражения. После ингаляции аргона в течение 24 ч сразу после индукции «тяжелой постоянной ишемии» неврологический исход (Neuroscore, $p=0,034$), общее восстановление (масса тела, $p=0,02$), объем инфаркта головного мозга (общий объем инфаркта, $p=0,0001$; объем инфаркта коры мозга, $p=0,0003$; объем подкоркового инфаркта, $p=0,0001$) были значительно лучше по сравнению с группой контроля. При этом неврологический исход и общее восстановление также значительно улучшились, даже когда лечение аргоном было отложено на 2 ч или до окончания реперфузии.

B. Kremer и соавт. [59] оценили нейропротекторные и иммуномодулирующие свойства аргона после экспериментального субарахноидального кровоизлияния (САК), исследуя различные области гиппокампа и коры головного мозга в отношении повреждения нейронов и активации микроглии через 6, 24 и 72 ч после САК. Через 1 ч после САК (модель крысы с эндоваскулярной перфорацией) применяли смесь газа, содержащую 50% аргона (группа аргона) или 50% азота (группа азота). Через 6 ч после САК было выявлено, что аргон уменьшил повреждение нейронов в областях гиппокампа в группе аргона по сравнению с контрольной

группой ($p<0,034$). В базальных областях коры головного мозга не наблюдалось иного характера поражения, но активация микроглии была значительно снижена в группе аргона через 72 часа после САК ($p=0,034$ по сравнению с контрольной группой). Лечение аргоном улучшило только раннее повреждение нейронов гиппокампа после САК.

J. Liu и соавт. [22] впервые показали, что введение аргона способствовало переключению поляризации микроглии/макрофагов в сторону фенотипа M2 после ишемического инсульта.

Модель остановки кровообращения. A. Brücken и соавт. [3] провели исследование по оценке действия аргона в дозировке 70% при введении через 1 ч после остановки сердца у крыс. По протоколу животные были рандомизированы в группу аргона: вентиляция либо 70, либо 40 об. % аргона через 1 ч после успешной сердечно-легочной реанимации, в группу контроля: без воздействия аргоном. В течение семи дней после эксперимента рассчитывали показатель неврологического дефицита, прежде чем животных выводили из эксперимента. Неврологический дефицит был выше у животных, вентилируемых 40% аргоном, по сравнению с группой животных, вентилируемых 70% аргоном ($p<0,05$). Параллельно этому наблюдалось значительное снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и области СА 3/4 гиппокампа (4,2 в группе контроля, 2,9 в группе вентиляции аргоном, $p<0,05$). Введение блокатора К (АТФ) каналов 5-гидроксидеканоат (5-HD) не отменяло положительного влияния ни на функциональное восстановление, ни на гистопатологические изменения, наблюдаемые в группе воздействия аргона.

A. Brücken и соавт. провели еще одно исследование по оценке нейропротективного эффекта аргона [60]. В ходе эксперимента крысам моделировали 7-минутную остановку кровообращения и 3-минутную СЛР. В результате исследования у животных, получавших аргон, наблюдалось значительное улучшение по шкале неврологических расстройств в течение всех послеоперационных дней, даже когда введение аргона было отсрочено на 3 ч ($p<0,05$). Кроме того, отмечалось значительное снижение индекса повреждения нейронов в неокортексе и гиппокампальной области СА 3/4 у животных, получавших аргон, независимо от времени его введения ($p<0,05$).

P. Zuercher и соавт. [61] проверили гипотезу о том, что введение 50% гелия или 50% аргона в течение 24 ч после реанимационных мероприятий улучшает клинические и гистологические результаты в модели 8-минутной остановки сердца у крыс. У сорока животных введением

калия и эсмолола была вызвана остановка сердца, после чего они были рандомизированы для проведения вентиляции либо гелием/кислородом, либо аргоном/кислородом, либо воздухом/кислородом в течение 24 ч. Первичным результатом была оценка повреждения нейронов в области гиппокампа (CA1) у тех животных, которые дожили до 5-го дня. Вторичным результатом была оценка поведения. По сравнению с крысами в группе воздух/кислород, где наблюдалась гибель 80% [61–93] клеток области гиппокампа (CA1), животные, которых вентилировали благородным газом, имели тенденцию к меньшему повреждению (гелий 53% [24–76], аргон 59% [44–86], $p=0,09$). Таким образом, результаты исследования показали, что замена воздуха гелием или аргоном в смеси воздух/кислород 50:50 в течение 24 ч улучшала гистологические или клинические показатели у крыс после 8-минутной остановки сердца, но различия в данном эксперименте были не достоверны.

F. Fumagalli и соавт. [62] изучали нейропротекторные эффекты аргона на тяжелой, доклинически значимой модели остановки сердца у свиней. Животных рандомизировали для 4-часовой постреанимационной вентиляции с использованием: азота 70%, кислорода 30% (контроль); аргон 50%, азота 20%, кислорода 30% (Ar 50%) и аргон 70%, кислорода 30% (Ar 70%). Контролировали гемодинамические параметры, функцию миокарда и брали серийные пробы крови. За свиньями наблюдали до 96 ч для определения выживаемости и неврологического восстановления. В группах Ar 50% и Ar 70% достигли хорошего неврологического восстановления, в отличие от контрольной группы ($p<0,0001$). Гистологически выявили меньшую дегенерацию нейронов в коре головного мозга ($p<0,05$) (но не в гиппокампе) и меньшую активацию реактивной микроглии в гиппокампе ($p=0,007$) после вентиляции аргоном. У животных, получавших аргон, наблюдалось меньшее увеличение циркулирующих биомаркеров повреждения головного мозга (нейроноспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок, убиквитин с-концевая гидролаза) и маркеров активации кинуренинового пути ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. У 70% свиней, получавших аргон, наблюдалось полное восстановление функции левого желудочка, меньший объем инфаркта и высвобождение сердечного тропонина ($p<0,01$). Таким образом, было доказано, что вентиляция легких аргоном в постреанимационном периоде значительно улучшает неврологическое восстановление и облегчает повреждение головного мозга после остановки сердца с длительным отсутствием кровотока. Эффективность 70% аргона была выше, чем 50%.

F. Fumagalli и соавт. [63] также изучили влияние постреанимационного лечения аргоном на неврологическое восстановление на модели остановки сердца у свиней с сопутствующим острым инфарктом миокарда. У 12 свиней была проведена окклюзия левой передней нисходящей коронарной артерии и индуцирована остановка сердца. После 8 мин была проведена сердечно-легочная реанимация в течение 5 мин перед дефибрилляцией. После реанимации животных подвергали 4-часовой вентиляции 70% аргоном и 30% кислородом или 70% азотом и 30% кислородом. Функцию миокарда оценивали эхокардиографически и измеряли нейронспецифическую енолазу в сыворотке крови. Животных наблюдали до 72 ч для оценки выживаемости и неврологического восстановления. Вентиляция аргоном не оказывала никакого вредного воздействия на гемодинамику и газообмен. У всех шести животных, обработанных аргоном, наблюдалось быстрое и полное 72-часовое неврологическое восстановление, в отличие от только двух из шести контрольных животных ($p<0,05$). Семидесятидвухчасовой показатель неврологической настроженности и показатель неврологического дефицита составили соответственно 100 и 0 в группе аргона и 79 и 29 — в контрольной ($p<0,01$ и $p<0,05$). Значительно меньшее повышение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови (12% по сравнению 234%) и минимальное повреждение головного мозга (дегенерация нейронов гистологически: 0 против 1) также наблюдались у животных, вентилируемых аргоном.

Другие модели. С. Hafner и соавт. [2] изучали эпителиальные клетки дыхательных путей, которые обрабатывались цитотоксической концентрацией H_2O_2 после воздействия стандартного воздуха, либо 30 или 50% аргона, 21% кислорода 5% диоксида углерода с соответствующей концентрацией азота в каждой смеси в течение 30, 45 или 180 мин. Защитные сигнальные пути были идентифицированы с помощью вестерн-блоттинга. В ходе исследования было выявлено, что преко кондиционирование 50% аргоном в течение 30, 45 и 180 мин и 30% аргоном в течение 180 мин защищало клетки A549 от апоптоза, увеличивая жизнеспособность клеток на 5–47% ($p<0,0001$). Воздействие аргона приводило к ранней активации N-концевой киназы c-Jun (JNK) и p38 с пиком через 10–30 мин после начала преко кондиционирования и к отсроченной активации пути киназы, регулируемой внеклеточным сигналом ERK1/2.

J. Abraini и соавт. [20] крысам вводили селективные к ГАМК или рецептору ГАМК препараты. Анестезиологическое пособие проводили

с использованием азота, аргона или закиси азота медицинского класса в дозе, достаточной для того, чтобы вызвать полную потерю рефлекса выпрямления. Азот и аргон поступали в камеру высокого давления со скоростью сжатия 0,1 МПа/мин, тогда как закись азота поступала со скоростью сжатия 0,016 МПа/мин. Гипербарический гелий вызывал повышенную возбудимость, которая может повлиять как на сенсорные, так и на моторные аспекты рефлекса. Полученные результаты подтвердили фармакологическое, а не физиологическое антагонистическое действие габазина и флумазенила при наркозе, вызванный аргонем и азотом при повышенных давлениях. Эти результаты могут соответствовать либо напрямую, либо косвенному механизму действия аргона на ГАМК-рецепторы.

S. Spaggiari и соавт. [8] в своей работе показали, что аргон способен ограничивать внутренний митохондриальный опосредованный апоптоз, стимулируемый ингибитором киназы широкого спектра действия стауроспорином (STS), агентом, повреждающим ДНК, митоксантроном (MTX) и несколькими митохондриальными токсинами. Аргон ингибировал несколько проявлений STS-индуцированного апоптоза, в том числе диссипацию потенциала внутренней мембраны митохондрий $\Delta\psi$ и активацию каспазы-3.

P. Loetscher и соавт. [64] на органоטיפических срезах гиппокампа у мышей после обработки аргонем в различных концентрациях (25, 50 и 74%) обнаружили нейропротективные свойства аргона. 74% концентрация аргона была наиболее эффективной ($0,52 \pm 0,05$), однако при концентрациях 25% ($0,60 \pm 0,05$) или 50% ($0,56 \pm 0,03$) также наблюдалось значительное снижение выраженности повреждения мозга ($p \leq 0,001$).

Фактор транскрипции NF- κ B был изучен в исследовании Ulbrich F. и соавт. [18]. Посткондиционирование аргонем ингибировало экспрессию мРНК Bax и Bcl-2, а также экспрессию и расщепление мРНК каспазы-3. Возможным молекулярным механизмом защиты, опосредованной аргонем, может быть подавление фактора транскрипции NF- κ B. Интересно, что посткондиционирование аргонем ослабляло опосредованный IRI рост лейкоцитов в периферической крови. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что посткондиционирование аргонем оказывает нейропротекцию путем подавления апоптоза и, таким образом, обеспечивает цитопротекторные эффекты после повреждения нейронов. В данной работе экспрессия мРНК была подавлена, а фосфорилирование субъединицы p65-NF- κ B было ослаблено аргонем (75 об. %) в зависимости от времени экспозиции (до 3 ч). Опосредованное аргонем ингибирование NF- κ B может, по крайней мере, быть возможным

молекулярным механизмом подавления апоптотических белков.

Q. de Roux и соавт. [23] показали, что аргон снижает уровень HMGB1 в крови, а также оказывает прямой противоишемический эффект, который уменьшает пассивное высвобождение ядерного HMGB1.

Исследование T. Alderliesten и соавт. по изучению нейропротективных свойств аргона было проведено на поросятах. В ходе эксперимента было выделено несколько групп (группа применения возрастающих концентраций аргона; группа подвергшихся гипоксии; группа животных, которым проводилась гипотермия после гипоксии). Ингаляция 80 % аргона не влияла на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, церебральную сатурацию и электрокорковую активность головного мозга у нормоксических животных, и у 50% гипоксических животных, и у животных после гипоксии с последующей терапевтической гипотермией [65].

K. Broad и соавт. [66] проводили ингаляцию аргона 45–50% на модели новорожденных поросят после гипоксии-ишемии, что вызвало усиление нейропротективного действия гипотермии. Восстановление фона ЭЭГ происходило быстрее ($p < 0,01$). Ингаляция 45–40% аргона в течение 2–26 ч усилило гипотермическую защиту через 48 ч после гипоксии-ишемии.

Нефропротективные свойства

Защитные свойства аргона при предварительном кондиционировании, восстановлении и посткондиционировании от ишемии-реперфузии почек на мелких грызунах достаточно хорошо изучены [67]. В связи с этим была проверена гипотеза о том, что посткондиционирование с помощью вдыхания аргона улучшит функцию трансплантата в модели аутоотрансплантации почки свиньи [49, 68]. Свиньям была выполнена резекция левой почки после 60 мин теплой ишемии (пережатие почечной артерии и вены). Удаленная почка была аутоотрансплантирована в ходе отдельной процедуры после 18 ч холодного хранения, сразу после правосторонней нефрэктомии. После реперфузии свиней рандомизировали для вдыхания контрольного газа (70% азота и 30% кислорода), аргона (70% и 30% кислорода) или ксенона (70% и 30% кислорода) в течение 2 ч. Основным параметром результата была пиковая концентрация креатинина в плазме крови; вторичные параметры результата включали дополнительные маркеры функции трансплантата (концентрация креатинина, диурез), повреждение трансплантата (аспартатаминотрансфераза, гистология), изучались апоптоз и аутофагия,

определялись медиаторы воспаления и маркеры выживания/роста клеток (количественное определение мРНК и тканевого белка) и выживаемость животных. В результате исследователи пришли к выводу, что посткондиционирование аргоном не улучшило функцию трансплантата почки в этой экспериментальной модели. Пиковая концентрация креатинина в плазме крови была аналогичной в контрольной и аргонной группах. Вмешательство не повлияло ни на какие другие параметры вторичного результата, включая выживаемость животных.

Y. Itani и соавт. [69] показали, что раствор для холодного хранения, насыщенный благородным газом (ксеноном или аргоном), ограничивает повреждение ишемии-реперфузии после холодной ишемии. Клиренс креатинина был значительно выше, а содержание альбумина в моче значительно ниже в группах аргона и ксенона, чем в других группах на 7-й и 14-й дни ($p < 0,05$). Данные эффекты были значительно более выражены для аргона, чем для ксенона. Кроме того, почки, обработанные аргоном, и в меньшей степени почки, обработанные ксеноном, демонстрировали сохраненную архитектуру, а также более высокую экспрессию CD-10 и меньшую активность каспазы-3 по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

Кардиопротекторные свойства

Помимо нейропротективных свойств аргона большое внимание уделяется исследованию кардиопротекторных свойств [70].

Предыдущие исследования продемонстрировали, что предварительное кондиционирование газообразным аргоном обеспечивало заметное снижение воспаления и апоптоза и повышало сократительную способность миокарда в условиях его острой ишемии-реперфузии (ИР). Крыс подвергали анестезии, вентилировали и распределяли в контрольную группу и группу *in vivo* (группа аргона), которая получала 3 цикла аргона (50% аргона, 21% кислорода и 29% азота). Холодовая ишемия (4°C) в течение 60 мин была вызвана кардиopleгией гистидин-триптофан-кетоглутаратом с последующей 40-минутной реперфузией. Оценивали функциональные показатели сердца. В образцах ткани левого желудочка изучали экспрессию внеклеточно регулируемой киназы (ERK1/2), серин/треонинкиназы АКТ (Akt), N-концевой киназы jun (JNK), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и белка HMGB1. В конце реперфузии у крыс, предварительно кондиционированных аргоном, выявили лучшее восстановление сердечного выброса ($101 \pm 6\%$ против $87 \pm 11\%$; $p < 0,01$), ударного объема ($94 \pm 4\%$ против $80 \pm 11\%$; $p = 0,001$), коронарного кровотока ($90 \pm 13\%$

против $125 \pm 21\%$; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, предварительное кондиционирование аргоном заметно снижало активацию JNK ($0,11 \pm 0,01$ против $0,25 \pm 0,03$; $p = 0,005$) и экспрессию белка HMGB1 ($0,52 \pm 0,04$ против $1,5 \pm 0,10$; $p < 0,001$) после реперфузии. Данные результаты представляют собой потенциально новый кардиопротекторный подход в кардиохирургии.

S. Lemoine и соавт. [4] исследовали роль индукции МРТР (ПНМП) (поронеспецифической митохондриальной проницаемости) в механизме действия аргона (рис. 2). Этот неселективный канал внутренней митохондриальной мембраны открывается при ишемии-реперфузии, после перегрузки кальцием кардиомиоцита [71–78]. У крыс ишемии-реперфузии индуцировали *in vivo* с помощью временной лигатуры коронарной артерии, а функции сердца оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии. Аритмии, вызванные гипоксией-реоксигенацией (H/R), оценивали *in vitro* с использованием внутриклеточных микроэлектродов как на изолированном желудочке крысы, так и на модели пограничной зоны в желудочке морской свинки. Потеря сократительной силы при гипоксии-реоксигенации оценивалась в ушках предсердий человека. В этих моделях посткондиционирование вызывалось 5-минутным применением аргона во время реперфузии. В модели *in vivo* ишемия/реперфузия (I/R) приводила к снижению фракции выброса левого желудочка (24%) и увеличению показателя движения стенки (36%), что было предотвращено аргоном при посткондиционировании. Посткондиционирование аргоном *in vitro* устраняло вызванные ишемией-реперфузией аритмии, такие как ранние постдеполяризации, блокады проводимости и аритмии re-entry. Восстановление сократительной силы в ушках предсердий человека после H/R было лучше в группе аргона, увеличившись с $51 \pm 2\%$ в группе без кондиционирования до $83 \pm 7\%$ в группе с использованием аргона ($p < 0,001$). В эксперименте на модели ушек предсердия применение активатора ПНМП предотвратило кардиопротекторный эффект аргона. Это может свидетельствовать о том, что аргон действует прямо или косвенно, ингибируя открытие ПНМП, тем самым защищает митохондрии. Однако также известно, что ПНМП контролируется путем RISK, активация которого предотвращает открытие ПНМП [79–81]. В работе показано, что ингибирование PI3K-Akt и MEK/ERK1/2 сигнальных киназ пути RISK, подавляет кардиопротекторный эффект аргона, что может говорить о том, что путь RISK участвует в ингибирующем действии аргона на открытие ПНМП. Кроме того, было выдвинуто предпо-

ложение что альтернативный или дополнительный способ модуляции активности ионных каналов может заключаться в том, что инертные газы, включая аргон, действуют, нарушая структуру и динамику липидных мембран и тем самым косвенно изменяя функции белка.

В. Mayer и соавт. [5] в исследовании на модели *in vitro* при обработке аргоном наблюдали индукцию транскрипта гена HSP27 [82–84]. Было выдвинуто предположение, что опосредованное аргоном увеличение мРНК HSP27 может способствовать отсроченной кардиопротекции за счет усиления сворачивания белка, деградации аномальных белков, ингибирования апоптоза и стабилизации цитоскелета. В данном исследовании изолированные кардиомиоциты от крыс подвергали воздействию 50% аргона в течение 1 ч, а затем подвергали сублетальной гипоксии (<1% O₂) в течение 5 ч либо в течение первого (0–3 ч), либо второго окна (24–48 ч) preconditionирования. Впоследствии измеряли жизнеспособность и пролиферацию клеток. Preconditionирование аргоном значительно увеличивало экспрессию мРНК белка теплового шока (HSP) B1 (HSP27) ($p=0,048$), супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ($p=0,001$), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) ($p<0,001$) и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) ($p=0,001$). Полученные результаты являются первым доказательством воздействия аргона на выживаемость кардиомиоцитов во время второго окна preconditionирования, которое может быть опосредовано индукцией HSP27, SOD2, VEGF и iNOS.

Н. Qi и соавт. [24] подтвердили в своем исследовании действие аргона через пути ERK1/2, JNK и Akt. Исследование показало, что защита миокарда от повреждения, связанного с окислительным стрессом, путем preconditionирования аргоном, по крайней мере, частично опосредуется фосфоактивацией путей MAPK и Akt. Аргон быстро активирует фосфорилирование JNK в течение 15 мин, а затем снова дефосфорилирует белок до уровня ниже базового. Интересно, что ингибитор JNK SP600125 снижает защитное действие аргона на кардиомиоциты, хотя и в меньшей степени, чем ингибитор MEK1 U0126. Были также определены нижестоящие эффекторы активации MAPkinase. c-Jun, член семейства транскрипционных факторов белка-активатора-1 (AP-1), активируется путями ERK1/2 и JNK и участвует в пролиферации и прогрессировании клеточного цикла, при этом активность c-Jun сильно повышается при обработке аргоном [85–87]. Активация Akt происходила посредством фосфорилирования Ser473, а ингибитор Akt MK2206 мог полностью обратить вспять защитный эффект аргона.

Возможные дополнительные протективные свойства аргона были изучены в нескольких исследованиях. Так, в исследовании Н. David и соавт. [14] выдвинули предположение о влиянии аргона на тромболитическую эффективность tPA (активатор тканевого плазминогена). Предыдущие данные ясно продемонстрировали ингибирующее действие ксенона на ферментативную и тромболитическую эффективность tPA и критическую важность времени, в которое ксенон вводится, во время или после ишемии (чтобы не блокировать тромболитиз и получить нейропротективный эффект). В ходе исследования было показано, что аргон оказывает зависящее от концентрации двойное действие на ферментативную и тромболитическую эффективность tPA. Низкие и высокие концентрации аргона 25 и 75 об. %, соответственно, блокируют и повышают ферментативную и тромболитическую эффективность tPA. Обсуждается возможное использование аргона в низких и высоких концентрациях при лечении острого ишемического инсульта во время ишемии или после индуцированной tPA реперфузии в отношении его нейропротекторного действия, а также его ингибирующего и облегчающего действия на индуцированный tPA тромболитиз.

Относительно новые результаты были получены теми же авторами [25]. Аргон блокировал экспрессию двигательной сенсibilизации к амфетамину путем ингибирования μ -опиоидного рецептора и везикулярного транспортера моноамина-2, критическая роль которого при наркозависимости хорошо установлена.

Е. Ulbrich и соавт. [19] изучили влияние аргона на ишемию и реперфузию сетчатки. Как известно, ишемия и реперфузия сетчатки приводят к ее значительному повреждению и апоптозу, измеряемому уменьшением количества жизненно важных RGCs (ганглиозные клетки сетчатки — Retinal Ganglion Cell) и расщеплением каспазы [88]. Вдыхание аргона подавляло эндогенные механизмы защиты клеток, такие как экспрессия HSP-70, -90 и HO-1 [89, 90]. При этом вдыхание аргона дифференцированно индуцировало стресс-киназы, о чем свидетельствует повышенное фосфорилирование p38 и ERK1/2, но не JNK MAP-киназы. Ингибирование ERK1/2 регулировало опосредованную аргоном экспрессию HSP в этой модели повреждения, поскольку ингибирование ERK1/2 частично противодействует опосредованному аргоном подавлению HO-1. Влияние аргона приводило к отчетливому подавлению различных белков теплового шока после R-IRI (retinal ischemia reperfusion injury — ишемически-реперфузионные повреждения сетчатки), что привело к дополнительным цитопротекторным эффектам.

Таким образом, исследование подтвердило гипотезу о том, что аргон оказывает нейропротекцию через ERK1/2-зависимый путь.

В исследовании А. Faure и соавт. [21] наблюдали на модели трансплантата-печени свиньи, что экспрессия Hsp27 увеличилась после воздействия воздуха/аргона. Однако через два дня после реперфузии экспрессия все еще росла только в тех случаях, когда во время хранения использовался аргон. Эти данные свидетельствуют о том, что аргон оказывает свое защитное действие, по крайней мере частично, повышая экспрессию Hsp27 [91]. Данные результаты согласуются с предыдущими сообщениями, которые показали, что экспрессия Hsp27 обеспечивает значительное преимущество при выживании в условиях окислительно-восстановительного стресса и воспаления, в частности, стимулируя антиоксидантную защиту клетки.

Клиническое применение. Аргон уже используется в различных областях науки и медицины [92–100], в которых показана безопасность его применения, в том числе при изучении показателей гемодинамики (сердечный выброс), объема легких с помощью оценки поглощения инертного растворимого газа из легких, работе респираторного масс-спектрометра [101–103]. В отличие от аргона, другой благородный газ, ксенон, уже одобрен для клинического применения в качестве общего анестетика и подтвердил свои

нейропротекторные свойства в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [104–112].

Однако его применение в рутинной клинической практике трудноосуществимо вследствие его высокой стоимости, а также наличия наркотического эффекта, что затрудняет оценку неврологического статуса пациентов.

Заключение

Таким образом, приведенные исследования показывают нейропротективную эффективность аргона. Аргон дешев в производстве и не требует применения закрытого дыхательного контура. Он не обладает седативными свойствами и, следовательно, не влияет на неврологический статус. Простота применения (через лицевую маску), отсутствие токсичности и влияния на церебральный кровоток могут позволить начать максимально раннее лечение аргоном с момента поступления пациента в стационар. Результаты доклинических исследований аргона не только показали его безопасность, но и доказали органопротективные свойства на моделях *in vitro*, *in vivo* у различных видов животных. Все вышеизложенное позволяет инициировать клинические исследования аргона, которые, как представляется, могли бы существенно улучшить исходы пациентов после церебральных катастроф, в частности, у пациентов после ишемического инсульта.

Литература

- Soldatov P.E., D'iachenko A.I., Pavlov B.N., Fedotov A.P., Chuguev A.P. Survival of laboratory animals in argon-containing hypoxic gaseous environments. (in Rus.) *Aviakosm Ekolog Med.* 1998; 32 (4): 33–37. PMID: 9858985
- Hafner C., Qi H., Soto-Gonzalez L., Doerr K., Ullrich R., Tretter E.V., Markstaller K., Klein K.U. Argon preconditioning protects airway epithelial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Eur Surg Res.* 2016; 57 (3–4): 252–262. DOI: 10.1159/000448682. PMID: 27560977
- Brücken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K., Rossaint R., Fries M. Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K (ATP)-channel opening. *Resuscitation.* 2014; 85 (6): 826–832. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.014. PMID: 24582739
- Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Lemaitre A., Legallois D., Coulbault L., Simard C., Allouche S., Abraini J.H., Hanouz J.-L., Rouet R., Sallé L., Guinamard R., Manrique A. Argon exposure induces preconditioning in myocardial ischemia-reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22 (6): 564–573. DOI: 10.1177/1074248417702891. PMID: 28381122
- Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C., Rossaint R., Coburn N., Goetzenich A., Stoppe C. Argon induces protective effects in cardiomyocytes during the second window of preconditioning. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1159. DOI: 10.3390/ijms17071159. PMID: 27447611
- Ulbrich E., Kaufmann K., Roesslein M., Wellner F., Auwärter V., Kempf J., Loop T., Buerkle H., Goebel U. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of toll-like receptor 2 and 4. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143887. DOI: 10.1371/journal.pone.0143887. PMID: 26624894
- Ulbrich E., Lerach T., Biermann J., Kaufmann K.B., Lagreze W.A., Buerkle H., Loop T., Goebel U. Argon mediates protection by interleukin-8 suppression via a TLR2/TLR4/STAT3/NF- κ B pathway in a model of apoptosis in neuroblastoma cells in vitro and following ischemia-reperfusion injury in rat retina in vivo. *J Neurochem.* 2016 Sep; 138 (6): 859–873. DOI: 10.1111/jnc.13662. PMID: 27167824
- Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J., Galluzzi L., Lemaire M., Kroemer G. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle.* 2013; 12 (16): 2636–2642. DOI: 10.4161/cc.25650. PMID: 23907115
- Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Coburn M. Neuroprotection by noble gases: new developments and insights. (in Germ.) *Anaesthesist.* 2015; 64 (11): 855–858. DOI: 10.1007/s00101-015-0079-6. PMID: 26329914
- Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H., Al Kassam H., Ryang Y.-M., Beyer C., Coburn M. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur J Pharmacol.* 2012; 674 (2): 104–111. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.045. PMID: 22094065
- Zhao H., Mitchell S., Ciechanowicz S., Savage S., Wang T., Ji X., Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget.* 2016; 7 (18): 25640–51. DOI: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422
- Zhao H., Mitchell S., Koumpa S., Cui Y.T., Lian Q., Hagberg H., Johnson M.R., Takata M., Ma D. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury. *Anesthesiology.* 2016; 125 (1): 180–192. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001128. PMID: 27065095
- Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R., Kiru L., Franks N.P., Dickinson R. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology.* 2013; 119 (5): 1137–1148. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a265. PMID: 23867231
- David H.N., Haelewyn B., Risso J.-J., Abraini J.H. Modulation by the noble gas argon of the catalytic and thrombolytic efficiency of tissue plasminogen activator. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2013; 386 (1): 91–95. DOI: 10.1007/s00210-012-0809-0. PMID: 23142817
- Hölig A., Weinandy A., Liu J., Clusmann H., Rossaint R., Coburn M. Beneficial properties of argon after experimental subarachnoid hemorrhage: early treatment reduces mortality and influences hippocampal protein expression. *Crit Care Med.* 2016; 44 (7): e520–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001561. PMID: 26751611
- Zhuang L., Yang T., Zhao H., Fidalgo A.R., Vizcaychipi M.P., Sanders R.D., Yu B., Takata M., Johnson M.R., Ma D. The protective profile of argon, helium, and xenon in a model of neonatal asphyxia in rats. *Crit Care Med* 2012; 40 (6): 1724–1730. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182452164. PMID: 22610177

17. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A., Gereitzig N., Beyer C., Haase H., Rossaint R., Gempt J., Ryang Y-M. Expression analysis following argon treatment in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med Gas Res.* 2014; 4: 11. DOI: 10.1186/2045-9912-4-11. PMID: 25671080
18. Ulbrich F, Schallner N., Coburn M., Loop T, Lagrèze WA, Biermann J, Goebel U. Argon inhalation attenuates retinal apoptosis after ischemia/reperfusion injury in a time- and dose-dependent manner in rats. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e115984. DOI: 10.1371/journal.pone.0115984. PMID: 25535961
19. Ulbrich F, Kaufmann KB, Coburn M, Lagreze WA, Roesslein M, Biermann J, Buerkle H, Loop T, Goebel U. Neuroprotective effects of Argon are mediated via an ERK1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells. *J Neurochem.* 2015; 134 (4): 717–727. DOI: 10.1111/jnc.13115. PMID: 25876941
20. Abiraini J.H., Kriem B., Balon N., Rostain J-C., Risso J-J. Gamma-aminobutyric acid neuropharmacological investigations on narcosis produced by nitrogen, argon, or nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2003; 96 (3): 746–749. DOI: 10.1213/01.ANE.0000050282.14291.38. PMID: 12598256
21. Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.G., Jammes Y., Torrents J., Berdah S.V., Garnier E., Legris T., Loundou A., Chalopin M., Magalon G., Guieu R., Fenouillet E., Lechevallier E. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation. *J Transl Med.* 2016; 14: 40. DOI: 10.1186/s12967-016-0795-y. PMID: 26847569
22. Liu J., Nolte K., Brook G., Liebenstund L., Weinandy A., Höllig A., Veldeman M., Willuweit A., Langen K.J., Rossaint R., Coburn M. Post-stroke treatment with argon attenuated brain injury, reduced brain inflammation and enhanced M2 microglia/macrophage polarization: a randomized controlled animal study. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 198. DOI: 10.1186/s13054-019-2493-7. PMID: 31159847
23. De Roux Q., Lidouren F., Kudela A., Slassi L., Kohlhauser M., Boissady E., Chalopin M., Farjot G., Billot C., Bruneval P., Ghaleh B., Mongardon N., Tissier R. Argon attenuates multiorgan failure in relation with HMGB1 inhibition. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3257. DOI: 10.3390/ijms22063257. PMID: 33806919
24. Qi H., Soto-Gonzalez L., Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Kaun C., Speidl W.S., Kiss A., Podesser B.K., Yao S., Markstaller K., Klein K.U., Tretter V. Pretreatment with argon protects human cardiac myocyte-like progenitor cells from oxygen glucose deprivation-induced cell death by activation of AKT and differential regulation of mapkinases. *Shock.* 2018; 49 (5): 556–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000998. PMID: 29658909
25. David H.N., Dhilly M., Degoulet M., Poisnel G., Meckler C., Vallée N., Blatteau J.E., Risso J.J., Lemaire M., Debryne D., Abiraini J.H. Argon blocks the expression of locomotor sensitization to amphetamine through antagonism at the vesicular monoamine transporter-2 and mu-opioid receptor in the nucleus accumbens. *Transl Psychiatry.* 2015; 5 (7): e594. DOI: 10.1038/tp.2015.27. PMID: 26151922
26. Grüßer L., Blaumeiser-Debarry R., Krings M., Kremer B., Höllig A., Rossaint R., Coburn M. Argon attenuates the emergence of secondary injury after traumatic brain injury within a 2-hour incubation period compared to desflurane: an in vitro study. *Med Gas Res* 2017; 7 (2): 93–100. DOI: 10.4103/2045-9912.208512. PMID: 28744361
27. Moro E., Fossi E., Magliocca A., Pascente R., Sammal E., Baldini F., Tolomeo D., Micotti E., Citerio G., Stocchetti N., Fumagalli F., Magnoni S., Latini R., Ristagno G., Zanier E.R. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2020; 126 (1): 256–264. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.027. PMID: 32977957
28. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B.H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D.A., Laskowitz D.T., Hoffmann U. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care.* 2021; 34 (3): 833–843. DOI: 10.1007/s12028-020-01104-0. PMID: 32959200
29. Koziakova M., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., White I.L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (5): 601–609. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010. PMID: 31470983
30. Savary G., Lidouren F., Rambaud J., Kohlhauser M., Hauet T., Bruneval P., Costes B., Cariou A., Ghaleh B., Mongardon N., Tissier R. Argon attenuates multiorgan failure following experimental aortic cross-clamping. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (6): 1170–1179. DOI: 10.1111/bcp.13535. PMID: 29388238
31. Wang Y-Z., Li T-T., Cao H-L., Yang W-C. Recent advances in the neuroprotective effects of medical gases. *Med Gas Res.* 2019; 9 (2): 80–87. DOI: 10.4103/2045-9912.260649. PMID: 31249256
32. Zhang J., Liu W., Bi M., Xu J., Yang H., Zhang Y. Noble gases therapy in cardiocerebrovascular diseases: the novel stars? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 802783. DOI: 10.3389/fcvm.2022.802783. PMID: 35369316
33. Edge C.J., Dickinson R. Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma? *Br J Anaesth.* 2021; 126 (1): 41–43. DOI: 10.1016/j.bja.2020.09.028. PMID: 33097180
34. Schneider F.L., Krieg S.M., Lindauer U., Stoffel M., Ryang Y-M. Neuroprotective effects of the inert gas argon on experimental traumatic brain injury in vivo with the controlled cortical impact model in mice. *Biology (Basel).* 2022; 11 (2): 158. DOI: 10.3390/biology11020158. PMID: 35205025
35. Greenwood A., Evans J., Smit E. New brain protection strategies for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health.* 2018; 28 (9): 405–411. ISSN 1751-7222. DOI: 10.1016/j.paed.2018.06.004
36. De Giorgio D., Magliocca A., Fumagalli F., Novelli D., Olivari D., Staszewsky L., Latini R., Ristagno G. Ventilation with the noble gas argon in an in vivo model of idiopathic pulmonary arterial hypertension in rats. *Med Gas Res.* 2021; 11 (3): 124–125. DOI: 10.4103/2045-9912.314333. PMID: 33942784
37. Suleiman S., Klassen S., Katz I., Balakirski G., Krabbe J., von Stillfried S., Kintsler S., Braunschweig T., Babendreyer A., Spiller J., Kalverkamp S., Schröder T., Moeller M., Coburn M., Uhlig S., Martin C., Rieg A.D. Argon reduces the pulmonary vascular tone in rats and humans by GABA-receptor activation. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 1902. DOI: 10.1038/s41598-018-38267-y. PMID: 30760775
38. Le Nogue D., Lavour J., Milet A., Ramirez-Gil J-F, Katz I., Lemaire M., Farjot G., Hirsch E.C., Michel P.P. Neuroprotection of dopamine neurons by xenon against low-level excitotoxic insults is not reproduced by other noble gases. *J Neural Transm (Vienna).* 2020; 127 (1): 27–34. DOI: 10.1007/s00702-019-02112-x. PMID: 31807953
39. Kundu S.K., Chakraborty C., Yagihara S., Teoh S.L., Das S. Anesthetic molecule interaction of noble gases with proteins and lipids and their effect: a review. *Curr Drug Deliv.* 2018; 15 (10): 1381–1392. DOI: 10.2174/1567201815666180820101255. PMID: 30124152
40. Htun Y., Nakamura S., Kusaka T. Hydrogen and therapeutic gases for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: potential neuroprotective adjuncts in translational research. *Pediatr Res.* 2021; 89 (4): 753–759. DOI: 10.1038/s41390-020-0998-z. PMID: 32505123
41. Solevåg A.L., Schmölzer G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med.* 2019; 142: 113–122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028. PMID: 31039399
42. Nair S.G. Argon: the future organ protectant? *Ann Card Anaesth.* 2019; 22 (2): 111–112. DOI: 10.4103/aca.ACA_180_18. PMID: 30971590
43. 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
44. Alshami A., Einav S., Skrifvars M.B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (10): 2179–2184. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066. PMID: 33071073
45. Rohel A., Rossaint R., Coburn M. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000
46. Deng R-M., Li H-Y., Li X., Shen H-T., Wu D-G., Wang Z., Chen G. Neuroprotective effect of helium after neonatal hypoxic ischemia: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (3): 121–123. DOI: 10.4103/2045-9912.314332. PMID: 33942783
47. Gardner A.J., Menon D.K. Moving to human trials for argon neuroprotection in neurological injury: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (3): 453–468. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.017. PMID: 29452802
48. Höllig A., Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021; 34 (5): 603–606. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001033. PMID: 34224430
49. De Deken J., Rex S., Lerut E., Martinet W., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. Postconditioning effects of argon or xenon on early graft function in a porcine model of kidney autotransplantation. *Br J Surg.* 2018; 105 (8): 1051–1060. DOI: 10.1002/bjs.10796. PMID: 29603122
50. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr Opin Crit Care.* 2021; 27 (3): 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820. PMID: 33769417
51. Shin S.S., Hwang M., Diaz-Arrastia R., Kilbaugh T.J. Inhalational gases for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (19): 2634–2651. DOI: 10.1089/neu.2021.0053. PMID: 33940933
52. Diao M-Y., Zhu Y., Yang J., Xi S-S., Wen X., Gu Q., Hu W. Hypothermia protects neurons against ischemia/reperfusion-induced pyroptosis via m6A-mediated activation of PTEN and the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Brain Res Bull.* 2020; 159: 25–31. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.011. PMID: 32200003
53. Fu X., Zhong X., Chen X., Yang D., Zhou Z., Liu Y. GSK-3 β activates NF- κ B to aggravate caerulein-induced early acute pancreatitis in mice. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (22): 1695. DOI: 10.21037/atm-21-5701. PMID: 34988204
54. Кузовлев А.Н., Шпичко А.И., Рыжков И.А., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Цоколаева З.И., Лобанов А.В. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3 β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020; 9 (4): 564–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-57213 [Kuzovlev A.N., Shpichko A.I., Ryzhkov I.A., Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Khusainov S.Z., Tsokolaeva Z.I., Lobanov A.V. Effect of xenon on the phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 β and antioxidant enzymes in rat brain. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency*

- Medical Care*/ *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch*. 2020; 9 (4): 564–572. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-57213]
55. *Filev A.D., Silachev D.N., Ryzhkov I.A., Lapin K.N., Babkina A.S., Grebenchikov O.A., Pisarev V.M.* Effect of xenon treatment on gene expression in brain tissue after traumatic brain injury in rats. *Brain Sci.* 2021; 11 (7): 889. DOI: 10.3390/brainsci11070889. PMID: 34356124;
 56. *Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А.* Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 101–110. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110 [Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110]
 57. *Jauwad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D.* Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci Lett.* 2009; 460 (3): 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.069. PMID: 19500647
 58. *Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y-M., Sheng H., Yang W., Warner D.S., Turner D.A., Hoffmann U.* Argon inhalation for 24 hours after onset of permanent focal cerebral ischemia in rats provides neuroprotection and improves neurologic outcome. *Crit Care Med.* 2019 47 (8): e693–e699. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003809. PMID: 31094741
 59. *Kremer B., Coburn M., Weinandy A., Nolte K., Clusmann H., Veldeman M., Höllig A.* Argon treatment after experimental subarachnoid hemorrhage: evaluation of microglial activation and neuronal survival as a subanalysis of a randomized controlled animal trial. *Med Gas Res.* 2020; 10 (3): 103–109. DOI: 10.4103/2045-9912.296039. PMID: 33004706
 60. *Brücken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K., Rossaint R., Fries M.* Delayed argon administration provides robust protection against cardiac arrest-induced neurological damage. *Neurocrit Care.* 2015; 22: 112–2. DOI: 10.1007/s12028-014-0029-1. PMID: 25081369
 61. *Zuercher P., Springe D., Grandgirard D., Leib S.L., Grossholz M., Jakob S., Takala J., Haenggi M.* A randomized trial of the effects of the noble gases helium and argon on neuroprotection in a rodent cardiac arrest model. *BMC Neurol.* 2016; 16: 43. DOI: 10.1186/s12883-016-0565-8. PMID: 27044425
 62. *Fumagalli E., Olivari D., Boccardo A., De Giorgio D., Affatato R., Ceriani S., Bariselli S., Sala G., Cucino A., Zani D., Novelli D., Babini G., Magliocca A., Russo I., Staszewsky L., Salio M., Lucchetti J., Maisano A.M., Fiordaliso E., Furlan R., Gobbi M., Luini M.V., Pravettoni D., Scanziani E., Belloli A., Latini R., Ristagno G.* Ventilation with argon improves survival with good neurological recovery after prolonged untreated cardiac arrest in pigs. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (24): e016494. DOI: 10.1161/JAHA.120.016494. PMID: 33289464
 63. *Ristagno G., Fumagalli E., Russo I., Tantillo S., Zani D.D., Locatelli V., De Maglie M., Novelli D., Staszewsky L., Vago T., Belloli A., Di Giancamillo M., Fries M., Masson S., Scanziani E., Latini R.* Postresuscitation treatment with argon improves early neurological recovery in a porcine model of cardiac arrest. *Shock.* 2014; 41 (1): 72–78. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000049. PMID: 24088999
 64. *Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A., Ryang Y-M., Grotte O., Coburn M.* Argon: neuroprotection in in vitro models of cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Crit Care* 2009; 13 (6): R206. DOI: 10.1186/cc8214. PMID: 20017934
 65. *Alderliesten T., Fawcett L.M., Neijzen R.W., Auwärter V., Nijboer C.H., Marges R.E., Rademaker C.M., Kempf J., van Bel E., Groenendaal F.* Neuroprotection by argon ventilation after perinatal asphyxia: a safety study in newborn piglets. *PLoS One* 2014; 9 (12): e113575. DOI: 10.1371/journal.pone.0113575. PMID: 25460166
 66. *Broad K.D., Fierens I., Fleiss B., Rocha-Ferreira E., Ezzati M., Hassell J., Alonso-Alconada D., Bainbridge A., Kawano G., Ma D., Tachtsidis I., Gressens P., Golay X., Sanders R.D., Robertson N.J.* Inhaled 45–50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol Dis.* 2016; 87: 29–38. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.12.001. PMID: 26687546
 67. *Zhao H., Luo X., Zhou Z., Liu J., Tralau-Stewart C., George A.J.T., Ma D.* Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int.* 2014; 85 (1): 112–123. DOI: 10.1038/ki.2013.334. PMID: 24025645
 68. *Soo E., Marsh C., Steiner R., Stocks L., McKay D.B.* Optimizing organs for transplantation; advancements in perfusion and preservation methods. *Transplant Rev (Orlando)*. 2020; 34 (1): 100514. DOI: 10.1016/j.trre.2019.100514. PMID: 31645271
 69. *Irani Y., Pype J.L., Martin A.R., Chong C.F., Daniel L., Gaudart J., Ibrahim Z., Magalon G., Lemaire M., Harduigsen J.* Noble gas (argon and xenon)-saturated cold storage solutions reduce ischemia-reperfusion injury in a rat model of renal transplantation. *Nephron Extra.* 2011; 1 (1): 272–282. DOI: 10.1159/000335197. PMID: 22470401
 70. *Kiss A., Shu H., Hamza O., Santer D., Tretter E.V., Yao S., Markstaller K., Hallström S., Podesser B.K., Klein K.U.* Argon preconditioning enhances postischemic cardiac functional recovery following cardioplegic arrest and global cold ischaemia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54 (3): 539–546. DOI: 10.1093/ejcts/ezy104. PMID: 29547976
 71. *Westenberger G., Sellers J., Fernando S., Junkins S., Han S.M., Min K., Lawan A.* Function of mitogen-activated protein kinases in hepatic inflammation. *J Cell Signal.* 2021; 2 (3): 172–180. PMID: 34557866
 72. *Lin Y., Xu Y., Zhang Z.* Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria. *Inflammation.* 2020; 43 (4): 1184–1200. DOI: 10.1007/s10753-020-01233-w. PMID: 32333359
 73. *Liu X., Wei B., Bi Q., Sun Q., Li L., He J., Weng Y., Zhang S., Mao G., Bao Y., Wan S., Shen X.Z., Yan J., Shi P.* MPTP-induced impairment of cardiovascular function. *Neurotox Res.* 2020; 38 (1): 27–37. DOI: 10.1007/s12640-020-00182-4. PMID: 32198706
 74. *Chen M.W., Santos P., Kulikowicz E., Koehler R.C., Lee J.K., Martin L.J.* Targeting the mitochondrial permeability transition pore for neuroprotection in a piglet model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Neurosci Res.* 2021; 99 (6): 1550–1564. DOI: 10.1002/jnr.24821. PMID: 33675112
 75. *Schauer A., Barthel P., Adams V., Linke A., Poitz D.M., Weinbrenner C.* Pharmacological pre- and postconditioning with levosimendan protect H9c2 cardiomyoblasts from anoxia/reoxygenation-induced cell death via PI3K/Akt signaling. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77 (3): 378–385. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000969. PMID: 33662980
 76. *Raupach A., Reinle J., Stroethoff M., Mathes A., Heinen A., Hollmann M.W., Huhn R., Bunte S.* Milrinone-induced pharmacological preconditioning in cardioprotection: hints for a role of mitochondrial mechanisms. *J Clin Med.* 2019; 8 (4): 507. DOI: 10.3390/jcm8040507. PMID: 31013843
 77. *Intachai K., C. Chattipakorn S.C., Chattipakorn N., Shinlapawattayatorn K.* Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Intl J Mol Sci.* 2018; 19 (9): 2466. DOI: 10.3390/ijms19092466. PMID: 30134547
 78. *Rout A., Tantry U.S., Novakovic M., Sukhi A., Gurbel P.A.* Targeted pharmacotherapy for ischemia reperfusion injury in acute myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (15): 1851–1865. DOI: 10.1080/14656566.2020.1787987. PMID: 32659185
 79. *Shanmugam K., Boovarahan S.R., Prem P., Sivakumar B., Kurian G.A.* Fisetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the reperfusion injury salvage kinase (RISK) signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 566470. DOI: 10.3389/fphar.2021.566470. PMID: 33762932
 80. *Yang X., Yue R., Zhang J., Zhang X., Liu Y., Chen C., Wang X., Luo H., Wang W.E., Chen X., Wang H.J., Jose P.A., Wang H., Zeng C.* Gastrin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) and SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement) pathways. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (14): e005171. DOI: 10.1161/JAHA.116.005171. PMID: 30005556
 81. *Ma H., Hao J., Liu H., Yin J., Qiang M., Liu M., He S., Zeng D., Liu X., Lian C., Gao Y.* Peoniflorin preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting myocardial apoptosis: RISK pathway involved. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022; 194 (3): 1149–1165. DOI: 10.1007/s12010-021-03680-z. PMID: 34596828
 82. *Li J., Jia Z., Zhang Q., Dai J., Kong J., Fan Z., Li G.* Inhibition of ERK1/2 phosphorylation attenuates spinal cord injury induced astrocyte activation and inflammation through negatively regulating aquaporin-4 in rats. *Brain Res Bull.* 2021; 170: 162–173. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.02.014. PMID: 33592275
 83. *Xiao K., Liu P., Yan P., Liu Y., Song L., Liu Y., Xie L.* N6-methyladenosine reader YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 3 or insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2 knockdown protects human bronchial epithelial cells from hypoxia/reoxygenation injury by inactivating p38 MAPK, AKT, ERK1/2, and NF- κ B pathways. *Bioengineered.* 2022; 13 (5): 11973–11986. DOI: 10.1080/21655979.2021.1999550. PMID: 34709120
 84. *Li J., Fu X., Cao S., Li J., Xing S., Li D., Dong Y., Cardin D., Park H.W., Mauvais-Jarvis E., Zhang H.* Membrane-associated androgen receptor (AR) potentiates its transcriptional activities by activating heat shock protein 27 (HSP27). *J Biol Chem.* 2018; 293 (33): 12719–12729. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003075. PMID: 29934310
 85. *Fawzy M.A., Maher S.A., Bakkar S.M., El-Rehany M.A., Fathy M.* Pantoprazole attenuates MAPK (ERK1/2, JNK, p38)-NF- κ B and apoptosis signaling pathways after renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10669. DOI: 10.3390/ijms221910669. PMID: 34639009
 86. *Zhao Z., Zhang Y., Wang C., Wang X., Wang Y., Zhang H.* Angiotensin II upregulates RANKL/NFATc1 expression in synovial cells from patients with rheumatoid arthritis through the ERK1/2 and JNK pathways. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16 (1): 297. DOI: 10.1186/s13018-021-02451-0. PMID: 33952303
 87. *Ouyang W., Frucht D.M.* Erk1/2 inactivation-induced c-Jun degradation is regulated by protein phosphatases, UBE2d3, and the C-terminus of c-Jun. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3889. DOI: 10.3390/ijms22083889. PMID: 33918729
 88. *Goebel U., Scheid S., Spassov S., Schallner N., Wollborn J., Buerkle H., Ulbrich F.* Argon reduces microglial activation and inflammatory cytokine expression in retinal ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res.* 2021; 16 (1): 192–198. DOI: 10.4103/1673-5374.290098. PMID: 32788476
 89. *Kimura M., Oda Y., Hirose Y., Kimura H., Yoshino K., Niitsu T., Kanahara N., Shirayama Y., Hashimoto K., Iyo M.* Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021; 211: 173288. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173288. PMID: 34653399

90. Rastogi S., Haldar C. Role of melatonin and HSF-1/HSP-70 in modulating cold stress-induced immunosuppression in a tropical rodent- *Funambulus pennanti*. *J Therm Biol*. 2020; 87: 102456. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2019.102456. PMID: 32001016
91. Schmitz S.M., Dohmeier H., Stoppe C., Alizai P.H., Schipper S., Neumann U.P., Coburn M., Ulmer T.F. Inhaled argon impedes hepatic regeneration after ischemia/reperfusion injury in rats. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5457. DOI: 10.3390/ijms21155457. PMID: 32751707
92. Teng W., Fan J., Zhang W.X. Iron-catalyzed selective denitrification over N-doped mesoporous carbon. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12 (25): 28091–28099. DOI: 10.1021/acsami.0c03953. PMID: 32413255
93. Bickels J., Campanacci D.A. Local adjuvant substances following curettage of bone tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102 (2): 164–174. DOI: 10.2106/JBJS.19.00470. PMID: 31613863
94. Ismail M., Nielsen T.K., Lagerfeld B., Garnon J., Breen D., King A., van Strijen M., Keeley F.X. Jr. Renal cryoablation: multidisciplinary, collaborative and perspective approach. *Cryobiology*. 2018; 83: 90–94. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.06.002. PMID: 29890126
95. Lundell R.V., Wuorimaa T., Räisänen-Sokolowski A., Sundholm J.K., Rintamäki H., Rissanen S., Parkkola K. Comparison of argon and air as thermal insulating gases in drysuit dives during military Arctic diving equipment development tests. *Undersea Hyperb Med*. 2019; 46 (4): 429–435. PMID: 31509899
96. Nycz M., Paradowska E., Arkusz K., Pijanowska D.G. Influence of geometry and annealing temperature in argon atmosphere of TiO₂ nanotubes on their electrochemical properties. *Acta Bioeng Biomech*. 2020; 22 (1): 165–177. PMID: 32307458
97. Tan Y.W., Ye Y., Sun L. Argon-helium cryoablation for thoracic vertebrae with metastasis of hepatocellular carcinoma-related hepatitis B: a case report. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (2): 377–381. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i2.377. PMID: 32047788
98. Ning J., Zhao H., Chen B., Mi E.Z., Yang Z., Qing W., Lam K.W.J., Yi B., Chen Q., Gu J., Ichim T., Bogin V., Lu K., Ma D. Argon mitigates impaired wound healing process and enhances wound healing *in vitro* and *in vivo*. *Theranostics*. 2019; 9 (2): 477–490. DOI: 10.7150/thno.29361. PMID: 30809288
99. Li X., Zhang Z.W., Wang Z., Li J.Q., Chen G. The role of argon in stroke. *Med Gas Res*. 2018; 8 (2): 64–66. DOI: 10.4103/2045-9912.235129. PMID: 30112168
100. Murgu S., Laxmanan B., Stoy S., Egressy K., Chaddha U., Farooqui F., Brunner R., Hogarth K., Chaney M. Evaluation of safety and short-term outcomes of therapeutic rigid bronchoscopy using total intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation. *Respiration*. 2020; 99 (3): 239–247. DOI: 10.1159/000504679. PMID: 31851991
101. Material safety data sheet gaseous argon, Universal Industrial Gases, Inc. Available from: http://www.uigi.com/MSDS_gaseous_Ar.html. [Revision Date: April 25, 2015].
102. Nespoli F., Redaelli S., Ruggeri L., Fumagalli E., Olivari D., Ristagno G. A complete review of preclinical and clinical uses of the noble gas argon: evidence of safety and protection. *Ann Card Anaesth*. 2019; 22 (2): 122–135. DOI: 10.4103/aca.ACA_111_18. PMID: 30971592
103. Cucino A., Ruggeri L., Olivari D., De Giorgio D., Latini R., Ristagno G. Safety of ventilation with an argon and oxygen gas mixture. *Br J Anaesth*. 2019; 122 (2): e31–e32. DOI: 10.1016/j.bja.2018.11.010. PMID: 30686325
104. Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A.Y., Pau A., Macdonald W., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., Mahoney P.E., Dickinson R. Xenon protects against blast-induced traumatic brain injury in an *in vitro* model. *J Neurotrauma*. 2018; 35 (8): 1037–1044. DOI: 10.1089/neu.2017.5360. PMID: 29285980
105. Campos-Pires R., Hirnet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K.A., Aldhoun J., Saville J., Edge C.J., Franks N.P., Thal S.C., Dickinson R. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032. PMID: 31122738
106. Filev A.D., Silachev D.N., Ryzhkov I.A., Lapin K.N., Babkina A.S., Grebenchikov O.A., Pisarev V.M. Effect of xenon treatment on gene expression in brain tissue after traumatic brain injury in rats. *Brain Sci*. 2021; 11 (7): 889. DOI: 10.3390/brainsci11070889. PMID: 34356124
107. Moro F., Fossi E., Magliocca A., Pascente R., Sammali E., Baldini F., Tolomeo D., Micotti E., Citerio G., Stocchetti N., Fumagalli E., Magnoni S., Latini R., Ristagno G., Zanier E.R. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth*. 2021; 126 (1): 256–264. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.027. PMID: 32977957
108. Zhang M., Cui Y., Cheng Y., Wang Q., Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res*. 2021; 99 (12): 3274–3283. DOI: 10.1002/jnr.24958. PMID: 34716615
109. Maze M., Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020 Jan; 57 (1): 118–124. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z. PMID: 31758401
110. Wang J., Li R., Peng Z., Hu B., Rao X., Li J. HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Med*. 2020; 45 (1): 61–80. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4402. PMID: 31746367
111. Zewinger S., Reiser J., Jankowski V., Alansary D., Hahn E., Triem S., Klug M., Schunk S.J., Schmit D., Kramann R., Körbel C., Ampofo E., Laschke M.W., Selejan S.R., Paschen A., Herter T., Schuster S., Silbernagel G., Sester M., Sester U., Aßmann G., Bals R., Kostner G., Jähnen-Dechent W., Menger M.D., Rohrer L., März W., Böhm M., Jankowski J., Kopf M., Latz E., Niemeyer B.A., Fliser D., Laufs U., Speer T. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol*. 2020; 21 (1): 30–41. DOI: 10.1038/s41590-019-0548-1. PMID: 31819254
112. Mitsui Y., Hou L., Huang X., Odegard K.C., Pereira L.M., Yuki K. Volatile anesthetic sevoflurane attenuates toll-like receptor 1/2 activation. *Anesth Analg*. 2020; 131 (2): 631–639. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004741. PMID: 32149756.

Поступила 04.04.2022
 Принято в печать 21.09.2022

Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор)

Алессандро Беллетти^{1*}, Мария Луиза Аццолини¹, Лука Балдетти²,
Джованни Ландони^{1,3}, Анналиса Франко¹, Альберто Дзангрилло^{1,3}

¹ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт San Raffaele,
Италия, 20132, Милан, Виа Олжиттина, д. 60

² Отделение коронарной терапии, отделение кардиологии, Научно-исследовательский институт San Raffaele,
Италия, 20132, Милан, Виа Олжиттина, д. 60

³ Медицинская школа, Университет Vita-Salute San Raffaele,
Италия, 20132, Милан, Виа Олжиттина, д. 58

Для цитирования: А. Беллетти, М. Л. Аццолини, Л. Балдетти, Дж. Ландони, Анналиса Франко, А. Дзангрилло. Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 60–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-60-77> [На русск. и англ.]

Резюме

Пациентам в критическом состоянии, а также при проведении крупных хирургических операций часто требуется введение инотропных препаратов и вазопрессоров. На сегодняшний день применяются препараты с подобным эффектом, принадлежащие к нескольким группам, среди которых катехоламины, ингибиторы фосфодиэстеразы-3, вазопрессин и его аналоги, а также сенситизаторы кальция.

В представленном обзоре рассматриваются современные данные и, особенно, последние рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные использованию инотропных препаратов у пациентов в периоперационном периоде и в крайне тяжелом состоянии.

Несмотря на широкое применение инотропных препаратов в анестезиологии и интенсивной терапии, данные об их безопасности и эффективности немногочисленны. Обсервационные исследования свидетельствуют о том, что введение инотропных препаратов может повысить летальность у пациентов во время кардиохирургических операций, при острой сердечной недостаточности или кардиогенном шоке. Однако, рандомизированные контролируемые исследования их применения в условиях оказания неотложной помощи не подтвердили эти выводы.

Применение адреналина связывали с увеличением летальности, особенно при кардиогенном шоке, однако рандомизированные исследования не выявили данных о повышении летальности на фоне его введения. Нарушение функции левого желудочка традиционно считалось противопоказанием к применению норадреналина, но недавние исследования показали, что у пациентов с кардиогенным шоком он оказывает гемодинамические эффекты, сходные с адреналином. Допамин не имеет дополнительных преимуществ перед норадреналином, повышает риск тахикардии и может увеличить летальность при кардиогенном шоке. Ингибиторы фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) эквивалентны катехоламинам с точки зрения основных исходов. Левосимендан является наиболее изученным за последние 30 лет инотропом, но, несмотря на оптимистические результаты ранних исследований, многоцентровые РКИ высокого качества не продемонстрировали его преимуществ в сравнении с другими препаратами. Нет ни одного высококачественного РКИ, четко демонстрирующего превосходство одного препарата над другим. В целом, современные данные свидетельствуют о том, что исход не зависит от вида применяемого инотропного препарата, если достигнуты целевые гемодинамические показатели.

Наконец, в последние годы все более популярной становится механическая поддержка кровообращения (МПК). Благодаря совершенствованию технологий происходит постоянное повышение безопасности и биосовместимости применяемых с этой целью устройств. Теоретически устройства МПК имеют преимущества перед инотропными препаратами, но их использование ограничено вследствие стоимости, доступности и инвазивности.

Заключение. Будущие исследования должны определить безопасность, эффективность и экономическую целесообразность приоритетного применения МПК по сравнению с инотропными препаратами у пациентов с острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Ключевые слова: *управление гемодинамикой; инотропные препараты; вазопрессоры; катехоламины; шок; интенсивная терапия; летальность*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Алессандро Беллетти
E-mail: belletti.alessandro@hsr.it

Correspondence to:

Alessandro Belletti
E-mail: belletti.alessandro@hsr.it

Inotropes and Vasopressors Use in Critical Care and Perioperative Medicine: Evidence-Based Approach (Review)

Alessandro Belletti^{1*}, Maria Luisa Azzolini¹, Luca Baldetti², Giovanni Landoni^{1,3}, Annalisa Franco¹, Alberto Zangrillo^{1,3}

¹ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

² Coronary Care Unit, Department of Cardiology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

³ School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, 58 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

Summary

Inotropes and vasopressors are frequently required in critically ill patients and in patients undergoing major surgery. Several molecules are currently available, including catecholamines, phosphodiesterase-3 inhibitors, vasopressin and its analogues, and calcium sensitizers.

We will review current evidence on inotropes use in perioperative and critically ill patients, with focus on most recent randomized controlled trials (RCTs).

Despite being widely used in anesthesia and intensive care, evidences on safety and efficacy of inotropes are scarce. Data from observational studies suggest that inotropes administration may increase mortality in cardiac surgery, acute heart failure, and cardiogenic shock patients. However, randomized controlled trials did not confirm these findings in acute care settings.

Epinephrine has been associated with increased mortality especially in cardiogenic shock, but randomized trials failed to show evidence of increased mortality associated with epinephrine use. Norepinephrine has been traditionally considered contraindicated in patients with ventricular dysfunction, but recent trials suggested hemodynamic effects similar to epinephrine in patients with cardiogenic shock. Dopamine has no additional advantages over norepinephrine and increases the risk of tachyarrhythmias and may increase mortality in cardiogenic shock. Phosphodiesterase-3 (PDE-3) inhibitors are equivalent to catecholamines in terms of major outcomes. Levosimendan is the most investigated inotrope of the last 30 years, but despite promising early studies, high-quality multicenter RCTs repeatedly failed to show any superiority over available agents. There is no high-quality RCT clearly demonstrating superiority of one agent over another. In summary, current evidence suggest that the choice of inotrope is unlikely to affect outcome, as long as the target hemodynamic goals are achieved.

Finally, in recent years, mechanical circulatory support (MCS) has become increasingly popular. Thanks to improvement in technology, the safety and biocompatibility of devices are constantly growing. MCS devices have theoretical advantages over inotropes, but their use is limited by costs, availability, and invasiveness.

Conclusion. Future studies should investigate safety, efficacy, and cost-effectiveness of primary MCS versus primary inotropes in patients with acute cardiovascular failure.

Keywords: *hemodynamic management; inotropes; vasopressors; catecholamines; shock; intensive care; mortality*

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Известно, что снижение сердечного выброса (СВ) связано с повышенным риском нарушения функции органов и увеличением продолжительности госпитализации и летальности как при критических состояниях, так и в послеоперационном периоде [1–5]. В более широком смысле, невозможность удовлетворения потребности в кислороде считается основной причиной, лежащей в основе развития полиорганной недостаточности и летальности [6].

Сердечный выброс является ключевым фактором, определяющим доставку кислорода. Если работа сердца не способна обеспечить достаточный уровень СВ для поддержания метаболических потребностей тканей, для улучшения сократительной функции сердца и, следовательно, восстановления и поддержания адекватной доставки кислорода применяется введение инотропных препаратов [7, 8].

Препараты данной группы хорошо известны каждому врачу, оказывающему помощь пациентам с нарушениями работы сердечно-сосудистой системы. К последним относят пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, лиц, перенесших кардиохирургические операции, а также больных с септическим шоком, тяжелыми травмами или перенесших некардиологические операции высокого риска. В целом, любой тяжелобольной пациент может нуждаться в той или иной степени инотропной поддержки.

Инотропные препараты десятилетиями назначаются пациентам с сердечной недостаточностью, и, как и многие другие вмешательства (например, переливание препаратов крови, внутриаортальная баллонная контрпульсация), вошли в рутинную клиническую практику задолго до развития концепции «доказательной медицины», а поэтому их безопасность и эф-

Таблица 1. Резюме данных о влиянии часто применяемых инотропов и вазопрессоров на гемодинамические параметры. По Jenzer и соавт., с изменениями.

Препарат	Фармакологические свойства	Основные теоретические гемодинамические эффекты				
		СВ/СИ	ССС	ДЗЛК	СрАД	ЧСС
Допамин (>4 мкг/кг/мин)	β_1 -агонист $\approx$ α -агонист > β_2 -агонист	↑	↑	↑	↑	↑↑
Добутамин	β_1 -агонист > β_2 -агонист >> α -агонист	↑↑	↔↓	↔↓	↑↔↓	↑
Норэпинефрин	α -агонист > β_1 -агонист > β_2 -агонист	↑↓	↑↑	↑	↑↑	↑↔
Эпинефрин	β_1 -агонист ≥ α -агонист ≥ β_2 -агонист	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Милринон/ Эноксимон	Ингибитор ФДЭ-3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↑↔
Левосимендан	Повышение чувствительности кальциевых каналов + Ингибитор ФДЭ-3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↔	↑↔
Дигоксин	Ингибитор Na^+ - K^+ АТФазы	↔↑	↔	↔↓	↔↑	↓
Вазопрессин	Агонист рецепторов вазопрессина V1 и V2	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓
Терлипрессин	Селективный длительный агонист рецепторов вазопрессина V1	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓
Ангиотензин II	Агонист ангиотензиновых рецепторов	↓	↑↑	↑	↑↑	↔↓

Примечание. СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; СССР — системное сосудистое сопротивление; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; СрАД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФДЭ — фосфодиэстераза.

фективность, согласно современным критериям, никогда официально не проверялись.

Цель обзора — обобщить современные данные об использовании инотропных препаратов и вазопрессоров у тяжелобольных пациентов.

Гемодинамические и побочные эффекты инотропных средств

Любой инотропный препарат в той или иной степени способен повышать сократимость сердца и СВ. Влияние инотропов на сосудистый тонус варьируется, причем некоторые средства из этой группы одновременно обладают вазоконстрикторными свойствами (так называемые «иноконстрикторы» или «инопрессоры»), а некоторые — вазодилатирующими («инодилаторы»). В результате чистое влияние препарата на среднее артериальное давление (СрАД) весьма изменчиво и трудно предсказуемо еще и потому, что оно зависит от «объемного статуса» пациента. Чистые вазоконстрикторы обычно повышают среднее артериальное давление, в то время как их влияние на СВ непостоянно, зависит от исходной функции миокарда и косвенного действия на частоту сердечных сокращений. Хотя обычно они снижают СВ, повышая при этом СрАД [9, 10]. Список наиболее часто используемых подобных препаратов и их гемодинамические эффекты представили в табл. 1 [8, 11–16].

Несмотря на доказанные положительные гемодинамические эффекты, инотропы обладают и некоторыми нежелательными свойствами. Наиболее часто описываются тахикардия, желудочковые и наджелудочковые аритмии, и (за исключением левосимендана [17, 18]) увеличение потребления кислорода миокардом [7, 19, 20]. Кроме того, инодилаторы могут вызывать тяжелую гипотензию [18, 19], а иноконстрикторы — ишемию конечностей и брыжейки [21].

Наиболее часто используемые инотропные средства, катехоламины также оказывают широкий спектр эффектов на дыхательную, желудочно-кишечную, эндокринную, иммунную и свертывающую системы, что может привести к негативным последствиям при чрезмерной адренергической стимуляции [22–25]. Увеличение апоптоза кардиомиоцитов может играть особую роль у пациентов с ограниченным сердечно-сосудистым резервом [26–28], а побочные эффекты со стороны сердца были описаны почти у половины пациентов, получающих терапию катехоламинами [20].

Современные данные в контексте клинических ситуаций

В период с конца 1980-х до начала 1990-х годов несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали увеличение летальности у пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью, которым ежедневно вводили инотропные препараты (независимо от применяемого препарата [29–31] за исключением «нейтрального влияния» на летальность перорального приема дигоксина [32]). С тех пор считается, что у пациентов в стабильном клиническом состоянии побочные эффекты инотропов перевешивают их положительное гемодинамическое действие.

В последнее время некоторые авторы высказывают опасения относительно безопасности инотропов и в «острых» клинических ситуациях.

По данным нескольких обсервационных исследований и клинических регистров, была выявлена связь между применением инотропов и летальности у пациентов с острой сердечной недостаточностью [33–39]. Кроме того, в некоторых мета-анализах была отмечена тенденция к увеличению летальности при применении

Септический шок

катехоламинов у пациентов с сердечной недостаточностью [40, 41]. Некоторые обсервационные исследования выявили снижение выживаемости на фоне применения инотропов при кардиохирургических операциях [42–44] и септическом шоке [45]. Следует отметить, что другие обсервационные исследования не обнаружили подобной связи [46].

Несмотря на результаты обсервационных исследований, в настоящее время не существует рандомизированных клинических исследований, доказывающих, что введение инотропных средств увеличивает летальность в отсутствие хронической стабильной сердечной недостаточности [47]. Напротив, инотропы на самом деле могут повысить выживаемость в определенных клинических ситуациях [47].

Кардиохирургия

Кардиохирургические пациенты часто получают различные препараты. По данным нескольких серийных исследований, более чем 50% таких пациентов требовалась инотропная поддержка [48], хотя какой-либо закономерности в применении этой группы препаратов не наблюдалось [46, 49, 50]. Наиболее частыми показаниями к их назначению были затруднения при переводе с ИВЛ на фоне использования аппарата искусственного кровообращения, а также синдром снижения сердечного выброса (СССВ) после операции [4, 51, 52]. Функция сердца часто снижается в первые часы после кардиохирургического вмешательства [53, 54], в связи с чем кардиоанестезиологам или реаниматологам нередко приходится вводить инотропные препараты в течение нескольких часов для восстановления адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме того, после несвоевременной отмены инотропов зачастую наблюдается быстрое клиническое ухудшение. Опубликованы результаты нескольких исследований, сравнивающих инотропные средства друг с другом и с неинотропными препаратами. К сожалению, эти исследования на малой выборке были недостаточно мощными для адекватной оценки клинически значимых конечных точек [11, 47] за исключением изучения левосимендана, единственного препарата, исследованного в нескольких многоцентровых РКИ [55–58]. Убедительные доказательства, позволяющие сформулировать рекомендации высокого уровня доказанности, отсутствуют, хотя эксперты уже почти тридцать лет говорят о необходимости проведения высококачественных исследований [11, 51, 59–62], а мета-анализы показали противоречивые результаты в зависимости от исследуемого препарата [47, 63–65].

При септическом шоке вазоактивные препараты обычно назначаются для повышения СрАД, а не с целью увеличения СВ [66]. Действительно, в нескольких крупных РКИ сравнивалась эффективность различных вазоконстрикторов в условиях септического шока, и явного превосходства какого-либо одного препарата над другими показано не было [67–72]. Хотя, согласно классическому мнению, нарушение сердечно-сосудистой функции при сепсисе представляет собой перераспределительный шок с падением периферического сосудистого сопротивления и нормальным или повышенным СВ [73], роли септической дисфункции миокарда придается все большее значение [74, 75]. Имеется несколько сравнительных исследований вазоактивных средств [76–78]. Нам известно только об одном небольшом РКИ, в котором сравнивали результаты применения иноконстриктора и отказа от вазоактивной терапии [79], и лишь о нескольких исследованиях по сравнению эффектов инодилататоров друг с другом или с плацебо [78]. При этом ни одно из них не было направлено на изучение различий в выживаемости. Левосимендан — единственный инотропный препарат, который был исследован в многоцентровом РКИ, где первичной конечной точкой была степень нарушения функции органов, а вторичной — краткосрочная выживаемость (подробности исследования Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis [LeoPARDS] представлены ниже) [80, 81]. При этом, многоцентровые РКИ, в которых сравнивались более высокие и более низкие целевые значения СрАД (и, следовательно, более высокие и более низкие дозы экзогенных вазопрессоров и длительность их применения) у пациентов с септическим шоком, не выявили различий в летальности. Тенденция к более низкой летальности, но с более высокой частотой острого повреждения почек, как правило, наблюдалась в группах с низким СрАД [82, 83]. На сегодняшний день эксперты рекомендуют (хотя и с низким уровнем доказательности) использовать норэпинефрин в качестве вазопрессора первой линии при септическом шоке, а добутамин или эпинефрин рекомендуются в случае сопутствующей дисфункции миокарда с низким СВ или при наличии признаков гипоперфузии, несмотря на оптимизацию внутрисосудистого объема и СрАД [66].

Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность в некардиохирургических условиях вызывает наибольшие разногласия в отношении применения

инотропов в настоящее время. Большинство наблюдательных исследований, выявивших связь между применением инотропных средств и увеличением летальности, были проведены у пациентов с острой сердечной недостаточностью [33–39]. Тем не менее, почти 20% пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, по-прежнему получают лечение инотропами [84]. Удивительно, но даже по поводу такой спорной ситуации было проведено лишь несколько крупных многоцентровых РКИ. Как и в кардиохирургии, наибольшее их количество посвящено левосимендану [85–89] за исключением исследования Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF), в котором изучался милринон [90]. Интересно, что ни одно из этих исследований не показало, что использование инотропных препаратов сопровождается увеличением летальности, и не продемонстрировало преимуществ неадренергических средств перед добутамином. Следует отметить, что в исследовании OPTIME-CHF, в котором сравнивался милринон с плацебо, было отмечено увеличение числа гипотензивных эпизодов и аритмий в группе, получавшей милринон, а также наблюдалась незначительная тенденция к увеличению 60-дневной летальности, были включены пациенты, которым, по мнению экспертов, не требовалось инотропное лечение. Хотя применение инотропов при острой сердечной недостаточности небольшой степени тяжести остается спорным, наблюдательное исследование показало, что у пациентов с кардиогенным шоком (наиболее тяжелой формой острой сердечной недостаточности) добавление к лечению инодилататора может действительно улучшить выживаемость [91].

Несердечная хирургия

Существует лишь несколько исследований, посвященных изолированному использованию инотропов в несердечной хирургии [47], поскольку в большом количестве РКИ изучался скорее эффект целенаправленной гемодинамической терапии (ЦГТ) [92–94]. Последняя включает в себя ряд положений протокола, направленного на достижение конкретных гемодинамических показателей или показателей перфузии тканей посредством применения различных комбинаций инфузионной терапии, инотропов/вазопрессоров и препаратов крови в течение первых часов после хирургического вмешательства.

В этом контексте существует общее мнение о том, что ЦГТ может улучшить выживаемость или, по крайней мере, уменьшить частоту осложнений у пациентов, которым проводят хирур-

гические вмешательства с высоким риском [94–98]. Интересно, что ЦГТ, по-видимому, уменьшает и кардиальные осложнения, частота которых, по крайней мере теоретически, может увеличиваться при введении катехоламинов [99]. Важно отметить, что до сих пор не появилось доказательств вреда от применения инотропов или вазопрессоров в контексте периоперационной ЦГТ. Тем не менее, вопрос о том, дают ли инотропные препараты в сочетании с инфузионной терапией дополнительную пользу, по мнению некоторых авторов, остается открытым [100].

Отдельные препараты

В этом разделе мы рассмотрим данные о конкретных инотропах/вазопрессорах, используемых в интенсивной терапии, с упором на самые последние или наиболее крупные РКИ и мета-анализы. Подробный обзор фармакологических особенностей инотропных средств и вазопрессоров выходит за рамки данной статьи, сведения по этому вопросу читатель может почерпнуть из других специализированных обзоров [7, 8, 12–16]. Рекомендуем также обратиться к обзорам, посвященным применению вазопрессоров при сердечно-легочной реанимации [101].

Основные выводы проведенных исследований обобщили в табл. 2.

Катехоламины

Катехоламины, по мнению профессиональных экспертов и в соответствии с клиническими рекомендациями в различных клинических ситуациях, относятся к вазоактивным средствам первой линии, назначаемым больным в крайне тяжелом состоянии или при наличии нестабильной гемодинамики [51, 66, 102–106]. Среди катехоламинов наиболее часто используются норэпинефрин, допамин, добутамин и эпинефрин [14].

Норэпинефрин является вазопрессором первой линии, который рекомендуется основными руководствами для восстановления СрАД во всех клинических ситуациях [66, 102, 103]. Интересное наблюдательное исследование, проведенное в США, оценивало исход пациентов в период дефицита норэпинефрина и показало, что отсутствие норэпинефрина сопровождалось повышенной летальностью, несмотря на использование альтернативных препаратов [107]. Норэпинефрин изучался в нескольких многоцентровых РКИ в сравнении с допамином, эпинефрином и вазопрессином [67–69, 71, 108, 109]. В совокупности эти исследования не показали различий во влиянии норэпинефрина и других средств на выживаемость. В исследовании Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II (SOAP-II) 1679 пациентов, которым было показано при-

Таблица 2. Резюме современных данных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований о влиянии широко используемых инотропов/вазопрессоров на исходы у пациентов в критическом состоянии. Модифицировано из Belletti и соавт.

Препарат	Клиническая ситуация	Влияние на выживаемость	Дополнительные данные
Норэпинефрин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения.	Более низкая частота аритмий по сравнению с допамином. Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином.
	Сепсис/шок с вазодилатацией	Отсутствие улучшения в сравнении с вазопрессином/терлипрессином/эпинефрином.	
	Кардиогенный шок	Возможное повышение выживаемости по сравнению с допамином. Нет улучшения и тенденции к увеличению выживаемости по сравнению с эпинефрином (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Более низкий уровень лактата по сравнению с эпинефрином. Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений) по сравнению с эпинефрином.
Эпинефрин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения.	Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином ($\pm$ добутамин).
	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином ($\pm$ добутамин).
	Кардиогенный шок	Отсутствие улучшения. Тенденция к увеличению смертности (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Возможная тенденция к повышению частоты рефрактерного шока. Более высокий уровень лактата по сравнению с норэпинефрином. Более высокий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более высокой частоте сердечных сокращений) по сравнению с норэпинефрином.
Допамин	Шок любой этиологии	Отсутствие улучшения в целом. Возможное снижение выживаемости по сравнению с норэпинефрином при кардиогенном шоке.	Более высокая частота аритмий по сравнению с норэпинефрином.
Вазопрессин	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Возможное снижение потребности в почечной заместительной терапии. Возможное снижение потребности в норэпинефрине.
Ангиотензин II	Шок с вазодилатацией	Нет общего улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности). Возможное улучшение выживаемости у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию.	Улучшение СрАД. Возможное увеличение числа тромботических осложнений.
Левосимендан	Острая декомпенсация сердечной недостаточности	Отсутствие улучшения.	Снижение уровня МНП и улучшение симптоматики.
	Кардиохирургия	Отсутствие улучшения.	Снижение потребности в катехоламинах и частоты периоперационного CCCB. Возможное улучшение выживаемости у пациентов с очень низкой ФВЛЖ ($\leq 25\%$) при проведении АКШ.
	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Улучшение показателей сердечно-сосудистого раздела шкалы SOFA. Повышение риска аритмий и гипотензии.
Милринон	Острая декомпенсация сердечной недостаточности	Отсутствие улучшения. Возможное увеличение смертности у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза.	Повышение риска аритмий и гипотензии.
	Кардиохирургия	Отсутствие улучшения (исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в смертности).	Более низкий СИ (при одинаковом ударном объеме, но более низкой частоте сердечных сокращений), более низкое ДЗЛК, более низкое СрАД и более низкая частота возникновения ФП по сравнению с добутамином.
Терлипрессин	Сепсис	Отсутствие улучшения.	Увеличение количества серьезных нежелательных явлений.

Примечание. МНП — мозговой натрийуретический пептид; CCCB — синдром снижения сердечного выброса; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СИ — сердечный индекс; ФП — фибрилляция предсердий; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; СрАД — среднее артериальное давление; SOFA — шкала последовательной оценки органной недостаточности.

менение вазопрессоров, были рандомизированы для назначения норэпинефрина или допамина [67]. Авторы не обнаружили различий в 28-дневной или 1-летней выживаемости в общей популяции исследования. Однако применение норэпинефрина было связано с более низкой частотой аритмий и более высокой выживаемостью в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком. Улучшение выживаемости, связанное с применением норэпинефрина по сравнению с допamiном, было подтверждено в мета-анализах РКИ с участием, в основном, пациентов с септическим шоком [110, 111].

Эпинефрин широко используется у тяжелобольных пациентов в качестве препарата второй линии или альтернативного вазопрессора, особенно в условиях ограниченного финансирования стационаров [66]. Традиционно эпинефрин считается скорее инотропом, чем вазоконстриктором, в то время как для норэпинефрина верно обратное. Соответственно, эпинефрин обычно считается предпочтительным в условиях дисфункции миокарда, а норэпинефрин в такой ситуации противопоказан из-за опасений потенциального снижения сердечного выброса вследствие увеличения постнагрузки. Однако последние данные обсервационных исследований показали, что применение эпинефрина может быть связано с увеличением летальности у пациентов с кардиогенным шоком [112, 113]. Тем не менее, недавний мета-анализ РКИ не выявил увеличения летальности на фоне применения эпинефрина [114]. Авторы этого обзора подчеркивают, что число РКИ с участием пациентов с кардиогенным шоком весьма ограничено.

В недавнем интересном исследовании В. Levy и соавт. эпинефрин напрямую сравнивали с норэпинефрином у 57 пациентов с кардиогенным шоком вследствие острого инфаркта миокарда [109].

Исследование было прервано досрочно из-за опасений по поводу безопасности в связи с более высокой частотой рефрактерного шока и тенденцией к увеличению летальности в группе эпинефрина. Кроме того, гемодинамические данные, полученные в ходе исследования, показали, что хотя эпинефрин действительно увеличивает сердечный индекс в большей степени, чем норэпинефрин, это происходит за счет увеличения частоты сердечных сокращений, в то время как ударный объем остается неизменным. Данный факт может иметь значение в контексте ишемии миокарда, поскольку частота сердечных сокращений является основным фактором, определяющим потребление кислорода миокардом. Однако следует отметить, что в данном исследовании использовалась очень высокая

доза катехоламинов (0,6–0,7 мкг/кг/мин). Можно утверждать, что при такой дозе тонкие фармакологические различия между препаратами могут стать несущественными. Испытание имеет некоторые ограничения, например, включение лактата в качестве компонента оценки исхода «рефрактерного шока», несмотря на хорошо известное влияние эпинефрина на продукцию лактата и более высокий исходный уровень лактата в группе эпинефрина. Полученные результаты опровергают мнение о том, что норадреналин вреден при кардиогенном шоке, связанном с острым инфарктом миокарда, и дают основания для его использования в данной клинической ситуации, а также проведения дальнейших исследований эффективности препарата у пациентов с дисфункцией миокарда [115].

Вазопрессин и терлипрессин

Вазопрессин является чистым вазоконстриктором и в последние годы все чаще используется в качестве альтернативы норэпинефрину.

Первым крупным РКИ, сравнивающим эффекты вазопрессина и норэпинефрина при септическом шоке, стало исследование Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST), опубликованное в 2008 г. [68]. В этом исследовании 778 пациентов с септическим шоком, которым требовалось введение норэпинефрина в дозе 5 мкг/мин, были рандомизированы в отношении применения вазопрессина или норэпинефрина в дополнение к вазопрессорам, применявшихся в «немаскированном» виде.

Исследование показало, что вазопрессин улучшает показатели СрАД и снижает потребность в сопутствующем применении вазопрессоров, но не влияет на летальность. Однако анализ в подгруппах и в ретроспективе показал, что вазопрессин, особенно в сочетании со стероидами, может снизить летальность и частоту острого повреждения почек у пациентов с менее тяжелым шоком [116, 117]. На основании этих данных было выполнено многофакторное исследование по схеме 2×2 по изучению эффекта вазопрессина и гидрокортизона при раннем септическом шоке (Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock [VANISH]) [118].

Данное дополнительное РКИ, в котором приняли участие 409 пациентов с ранней стадией септического шока [71], показало отсутствие различий в летальности, более низкую частоту потребности в почечно-заместительной терапии (ПЗТ) в группе вазопрессина (но за счет снижения частоты ПЗТ только у пациентов с неблагоприятным исходом), а также более высокую частоту ишемии периферических сосудов и миокарда в группе вазопрессина. В целом, эти данные сви-

детельствуют о том, что вазопрессин эффективно повышает артериальное давление и снижает потребность в норэпинефрине, но без существенного влияния на основные исходы и с потенциальным увеличением числа неблагоприятных событий. Единственная возможная польза может быть связана с его влиянием на функцию почек, о чем также свидетельствует недавнее одноцентровое РКИ, проведенное в условиях вазоплегического шока после кардиотомии [119].

Аналогичным образом, терлипрессин (аналог вазопрессина длительного действия), несмотря на некоторые многообещающие ранние результаты [120–123], не показал улучшения исходов в недавнем многоцентровом РКИ с участием 617 пациентов [70]. Применение терлипрессина, напротив, сопровождалось повышением частоты неблагоприятных событий.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-3

Ингибиторы фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3) — инодилаторы, часто используемые в качестве инотропных средств у пациентов с СССВ, особенно у тех, которые в течение длительного времени получают бета-блокаторы [103, 124–127]. Обычно ингибиторы ФДЭ-3 считают альтернативой катехоламинам или применяют их в дополнение к терапии у пациентов, нуждающихся в высокодозной инотропной поддержке.

В ранее упомянутом исследовании OPTIME-SHF пациенты с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, но без шока, были рандомизированы на получение милринона или плацебо [90, 128]. Пациенты в группе милринона имели более высокую частоту гипотонии и аритмий, без различий в основных исходах. Интересный анализ *post-hoc* показал, что милринон может ухудшить исход у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза, в то время как у пациентов с другими причинами сердечной недостаточности он может оказывать положительное действие [28].

В другом многоцентровом РКИ сравнивали эффект милринона и добутамина у пациентов с СССВ после кардиохирургических операций [129]. Исследование было посвящено изучению гемодинамических, а не клинических конечных точек, и показало, что применение добутамина сопровождалось более высокими сердечным индексом (обусловленным большим увеличением частоты сердечных сокращений), СрАД и частотой фибрилляции предсердий, в то время как милринона — с большим снижением давления заклинивания легочных капилляров.

В недавнем одноцентровом исследовании 192 пациента с кардиогенным шоком (стадия В или выше по классификации Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций

[SCAI] [130]) были рандомизированы на введение милринона или добутамина в качестве основного инотропного средства (исследование Dobutamine Compared to Milrinone [DOREMI]) [131]. Авторы не обнаружили различий в показателях летальности, неблагоприятных событий, гемодинамических параметров и потребности в вазопрессорах. В совокупности эти исследования подтверждают гемодинамическую эффективность милринона, но демонстрируют его нейтральное влияние на клинические исходы по сравнению с катехоламинами.

Интересно, что недавнее экспериментальное физиологическое исследование показало, что милринон не обладает прямым инотропным эффектом при тестировании в условиях, не зависящих от пред- и постнагрузки. Соответственно, авторы предположили, что увеличение сердечного выброса, наблюдаемое при использовании ингибиторов ФДЭ-3, может быть связано с их способностью влиять на пред- и постнагрузку, а не с прямым инотропным эффектом [132]. Данный факт также может объяснить более выраженное влияние препарата на ДЗЛК по сравнению с добутамином.

Левосимендан

Левосимендан — это кальциевый сенситизатор и ингибитор ФДЭ-3, который в последние годы активно исследуется в качестве инотропного средства. Действительно, он является наиболее изученным инотропом за последние 30 лет, с более чем 100 РКИ с участием почти 10000 пациентов [47].

Несколько РКИ и мета-анализов показали его положительное влияние на летальность при применении в самых разных клинических ситуациях [133].

В последние годы было проведено несколько многоцентровых РКИ в условиях острой сердечной недостаточности, при кардиохирургических операциях и сепсисе [56–58, 80, 81, 87, 88, 134–136]. В совокупности все эти исследования не показали положительного влияния левосимендана на летальность или другие основные клинические исходы. Данные исследования продемонстрировали, что применение левосимендана связано с уменьшением потребности в одновременном применении других инотропов и более высокой частотой гипотензии (что соответствует его инодилаторному эффекту) и аритмий. Единственный потенциальный положительный эффект был обнаружен в ограниченной группе пациентов с очень низкой фракцией выброса левого желудочка, подвергающихся АКШ, при профилактическом применении [137], а также у пациентов, получающих бета-блокаторы в течение длительного времени [138].

Интересно, что хотя традиционно левосимендан считается кальциевым сенситизатором, некоторые экспериментальные исследования поставили эту точку зрения под сомнение. Предполагается, что инотропное действие левосимендана связано почти исключительно с его ингибиторным эффектом на ФДЭ-3 [139] и, возможно, с его влиянием на сосудистые K^+ -АТФ каналы [16].

Ангиотензин II

Ангиотензин II является мощным чистым вазоконстриктором, который в последние годы все больше изучают и рекомендуют в качестве потенциального средства, позволяющего уменьшить применение катехоламинов у пациентов с вазодилатационным шоком.

В недавнем крупном многоцентровом РКИ участвовали 344 пациента с вазодилатационным шоком, требующим высоких доз норэпинефрина, при нормальном сердечном индексе. Пациенты были рандомизированы для получения ангиотензина II или плацебо в дополнение к норэпинефрину, который назначали без «маскирования» [140]. Исследование показало, что ангиотензин II эффективно повышает СрАД и снижает потребность в норэпинефрине. Хотя исследование было недостаточно мощным для выявления различий в результатах, каких-либо данных в отношении явных преимуществ препарата или вреда приведено не было. Анализ подгрупп, касавшийся пациентов, нуждающихся в ЗПТ, показал, что ангиотензин II может быть особенно полезен для таких пациентов с точки зрения влияния на летальность и восстановления функции почек [141]. Однако эти результаты требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что применение ангиотензина II потенциально может сопровождаться увеличением частоты таких неблагоприятных событий, как снижение сердечного выброса, тромбозы, делирий и грибковые инфекции [9, 10, 142].

Обсуждение

Несмотря на опасения по поводу безопасности инотропных препаратов, их по-прежнему широко применяют у пациентов в критических состояниях. Возможно, на позицию врачей влияет тот факт, что, несмотря на данные обсервационных исследований, РКИ пока не показали увеличения летальности, связанной с применением инотропных препаратов. Ограничения обсервационных исследований хорошо известны. Несмотря на использование оптимальных статистических методов, непредставленные клинические данные могут сделать невозможным корректное сопоставление пар «случай-контроль», даже если исходные харак-

теристики внешне схожи. Например, несколько недавно опубликованных мета-анализов показали, что связь между либеральной стратегией переливания крови и летальностью в кардиохирургии, о которой сообщалось в большом количестве обсервационных исследований, не нашла подтверждения в РКИ [143, 144]. Пациенты, нуждающиеся в инотропной поддержке, обычно находятся в наиболее тяжелом состоянии, и увеличение дозы инотропов обычно свидетельствует о повышении тяжести заболевания [145]. В таком контексте может быть очень легко найти связь между использованием инотропов и увеличением летальности, но определить точную причинно-следственную связь бывает очень сложно. Многоцентровые РКИ и мета-анализы РКИ в настоящее время рассматриваются учеными-клиницистами как самый высокий уровень доказательств эффективности того или иного лечения [146, 147]. К сожалению, многоцентровые РКИ в условиях реанимации часто дают нейтральные или противоречивые результаты, и лишь немногие из них четко указывают на пользу или вред конкретного вмешательства [148–153]. Эти неутешительные результаты могут быть обусловлены как истинным отсутствием эффекта, так и организационными проблемами, неоднородностью пациентов, ограниченной статистической мощностью или трудностями применения стандартизированных протоколов в постоянно меняющихся условиях интенсивной терапии [152, 154].

Важным ограничением исследований по применению инотропных препаратов является то, что при отсутствии прямого сравнения одного средства с другим из исследования исключают пациентов в самом тяжелом состоянии. Это связано с тем, что в ходе критических состояний часто наступает «поворотный момент», когда ощущение клиницистов, что лечение инотропами поддерживает жизнь пациентов, становится настолько сильным, что отказ от такого лечения был бы неэтичным. В таком контексте разработка и проведение испытания, сравнивающего вмешательство с его отсутствием, будет действительно сложной задачей с этической точки зрения [155]. Действительно, несмотря на все опасения по поводу безопасности лечения инотропами, не существует исследования, которое бы рандомизировало пациентов, которым требуется лечение инотропами, в группы с введением инотропных препаратов и полным их отсутствием [47]. Косвенные доказательства могут быть получены из исследований, изучающих «либеральные» (или более высокие) и «ограничительные» (или более низкие) гемодинамические цели (например, высокое и низкое СрАД, высокий и низкий СВ). В совокупности

эти исследования показали, что более высокие целевые показатели (и, следовательно, более широкое использование таких вмешательств, как инфузионная терапия, вазопрессоры и инотропы) в целом не являются необходимыми, а иногда могут быть вредными [82, 83, 156–158]. Будущие исследования, вероятно, должны быть сосредоточены на определении оптимальных гемодинамических целевых показателей, а не на сравнении одного препарата с другим.

В будущем увеличение клинического опыта и технологические достижения в области устройств механической поддержки кровообращения (МПК) смогут изменить эту ситуацию и позволить провести сравнение между фармакологическим и «механическим» лечением. Тем не менее, не похоже, что это произойдет в ближайшем будущем, поскольку использование МПК по-прежнему требует огромного количества опыта и ресурсов и сопровождается рядом осложнений, что требует тщательного взвешивания пользы и рисков в каждом отдельном случае [159–161]. Тем не менее, в настоящее время проводятся некоторые пилотные исследования, которые показали многообещающие результаты применения устройств МПК [162]. Кроме того, недавно разработанная концепция «механической разгрузки» как новая парадигма улучшения исхода при сердечной недостаточности и кардиогенном шоке приобретает все большую популярность [163–165]. В целом, механическая поддержка кровообращения должна рассматриваться на ранних стадиях в случае зависимости от высоких доз инотропов/вазопрессоров (особенно при вазоактивно-инотропном индексе [VIS] >20).

Примечательно, что даже у пациентов с прогрессирующей стадией хронической сердечной недостаточности имеющиеся исследования не показали явного увеличения летальности на фоне применения инотропов [166]. Напротив, широко используется определение «инотропно-зависимая» сердечная недостаточность, особенно в отношении пациентов, ожидающих терапии либо с помощью долговременных аппаратов вспомогательного кровообращения (ventricular assist device), либо трансплантации сердца [167, 168]. Как правильно подчеркнули М. Guglin и М. Kaufman, если пациента нельзя отлучить от инотропов из-за неприемлемого ухудшения функции органов, то мы должны признать, что инотропы продлевают жизнь [166]. В кардиохирургии пациенты часто испытывают потенциально опасное для жизни послеоперационное снижение функции миокарда, которая, однако, может улучшиться через несколько часов [169]. Тем не менее, СССР, связанный с послеоперационным оглушением мио-

карда или несоответствием пред- и постнагрузки, может привести к полиорганной недостаточности и смерти до того, как произойдет спонтанное восстановление, а временная поддержка инотропами может позволить пациентам пережить эту критическую фазу [170, 171].

В связи с этим, согласно современным данным, вопрос не должен заключаться в том, повышают ли инотропы летальность или нет; вместо этого мы должны сосредоточить наши исследования на определении того, каким пациентам и в какой временной точке заболевания будет полезно лечение инотропами, а когда, наоборот, лечение будет вредным или бесполезным [172, 173]. Например, М. Kastrup и соавт. отметили, что, хотя длительное лечение эпинефрином и норэпинефрином в дозах, превышающих пороговые, сопровождается снижением выживаемости, краткосрочное использование высоких доз этих препаратов не связано с увеличением летальности [174]. В другом интересном исследовании С. О. Prys-Pricard соавт. обнаружили, что только 9% пациентов в критическом состоянии, получавших три и более вазоактивных препарата, дожили до выписки из больницы [175]. Все эти выжившие пациенты получали инотропную терапию, но, прежде всего, им было проведено вмешательство, направленное на устранение основной причины нарушения функции сердечно-сосудистой системы (например, операция по борьбе с источником инфекции, реваскуляризация миокарда или трансплантация сердца). Ранняя реваскуляризация миокарда, действительно, является одним из немногих методов лечения с доказанной в РКИ способностью повышать выживаемость пациентов с кардиогенным шоком после острого инфаркта миокарда [176–178]. Все эти исследования показывают нам, что, независимо от интенсивности фармакологической инотропной поддержки, если не будет устранена основная причина гемодинамической нестабильности, исход будет неблагоприятным. Пациентам, у которых не удастся устранить основную причину нарушения гемодинамики, скорее всего, потребуются длительное лечение с использованием возрастающих доз вазоактивных препаратов, что повлияет на результаты наблюдательных исследований по применению инотропных средств.

Ситуация еще больше усложняется тем, что управление гемодинамикой у пациентов в критическом состоянии нельзя свести к простому решению вопроса о назначении инотропных препаратов. Существует сложное взаимодействие между потребностью в инфузионной терапии и ее реальным объемом, уже существующими и вновь возникшими сердечно-со-

Таблица 3. Резюме основных современных данных и концепций по использованию инотропных препаратов/вазопрессоров при критических состояниях.

Катехоламины (норэпинефрин) остаются препаратами первой линии практически в любой ситуации.
Достижение адекватных гемодинамических целей, вероятно, более важно, чем применение какого-либо конкретного препарата.
Превышение физиологических значений гемодинамических показателей опасно, в некоторых случаях приемлемо достижение ограниченных целевых значений (например, пермиссивная гипотензия).
Дефицит норэпинефрина отрицательно сказывается на исходах.
Допамин (в больших дозах) оказывает вредное воздействие.
Вазопрессин и ангиотензин II снижают потребность в норадреналине, повышают СрАД, но не улучшают исходы.
Ингибиторы ФДЭ-3 и левосимендан не обладают преимуществами перед катехоламинами.
Стероиды снижают потребность в вазопрессорах при септическом шоке и могут улучшить выживаемость.
Влияние преднагрузки/постнагрузки/инфузионной терапии/искусственной вентиляции легких на эффективность вазопрессоров имеет важное значение и недостаточно изучено.
Следует заранее выбирать простую комбинацию инотропных и вазоконстрикторных препаратов в зависимости от возможностей конкретного стационара и быть готовыми к быстрому ее изменению при отсутствии эффекта или развитии побочных эффектов.
Уже на ранних этапах необходимо рассматривать возможность проведения механической поддержки кровообращения (особенно при VIS>20).

Примечание. СрАД — среднее артериальное давление; VIS (vasoactive-inotropic score) — вазоактивно-инотропный индекс.

судистыми и почечными заболеваниями, а также применением вазоактивных препаратов, необходимость которого часто необходимо тщательно оценивать для каждого отдельного пациента и постоянно пересматривать в ходе терапии [179–181]. В конце концов, наиболее убедительные доказательства в пользу использования инотропов получены в условиях периперационной целевой гемодинамической оптимизации, которая требует сочетания инфузионной терапии, инотропов и соответствующего гемодинамического мониторинга, направленного на достижение определенных целевых параметров, избегая при этом ненужного и чрезмерного введения препаратов. Следует также учитывать сложные взаимодействия между сердцем и легкими и гемодинамические эффекты искусственной вентиляции легких, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью [182, 184].

В последние годы больше внимания уделяется так называемой «метаболической реанимации» пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью. Метаболическая реанимация включает в себя комбинацию стероидов и витаминов (С и В₁), эффективность которой испытывалась в достаточно большом количестве РКИ [185, 186]. В целом, современные данные свидетельствуют о том, что метаболическая реанимация не обладает преимуществом в отношении выживаемости, за исключением, возможно, использования высоких доз витамина С [186]. Тем не менее, применение стероидов у пациентов с септическим шоком сокращает продолжительность вазопрессорной терапии и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии без увеличения числа неблагоприятных событий [186]. Кроме того, проводится активное изучение

различных альтернативных «метаболических» стратегий защиты миокарда, включая применение аминокислот и глюкозо-инсулино-кальциевой смеси [187–190].

В то время как во главу угла при управлении гемодинамикой традиционно ставились состояние макроциркуляции и общие гемодинамические параметры (такие как СрАД), роли нарушений микроциркуляции при критических состояниях в настоящее время уделяется все больше внимания как фактору, определяющему исход заболевания [191]. На фоне активного изучения эффективности самых разнообразных препаратов уже получены данные о том, что инодилаторы могут улучшать функцию микроциркуляторного русла и, в конечном итоге, эффективную перфузию тканей по сравнению с вазоконстрикторами или иноконстрикторами [78, 91, 192–194]. Будущие исследования должны быть направлены на изучение различного влияния вазоактивных препаратов на микроциркуляцию и перфузию тканей независимо от традиционных гемодинамических параметров.

Наконец, недавно была описана новая концепция «вазопрессоров широкого спектра действия» [195]. Как и при применении стратегии антибиотикотерапии препаратами широкого спектра, некоторые эксперты предлагают использование комбинации различных вазопрессоров с разным механизмом действия (например, норадреналин, вазопрессин и ангиотензин II) для снижения дозы каждого препарата и уменьшения частоты побочных эффектов. Будет ли эта концепция обеспечивать большую клиническую пользу, еще предстоит выяснить. В табл. 3 привели основные положения по использованию инотропов и вазопрессоров в реаниматологии.

Заключение

Инотропные средства представляют собой группу лекарственных препаратов мощного действия, обладающую побочными эффектами, о которых необходимо знать. Неверное их назначение может повысить частоту осложнений и летальность. Решение вопроса о том, когда, кому и как вводить инотропные средства, имеет огромное значение для правильного ведения пациентов в критическом состоянии.

Выбор конкретного препарата или лекарственной комбинации, по-видимому, не влияет

на исход, если достигнуты сопоставимые гемодинамические параметры. Клиницистам следует делать выбор в пользу тех препаратов, с которыми они наиболее хорошо знакомы.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение взаимодействия инотропных средств с вазоактивными и инфузионными препаратами, их влияния на пред- и постнагрузку, а также оптимального времени назначения вазоактивных препаратов и эффективности устройств механической поддержки кровообращения.

Литература

1. *Algarni K.D., Maganti M., Yau T.M.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92 (5): 1678–1684. DOI: 10.1016/J.ATHORACSUR.2011.06.017. PMID: 21939957.
2. *Maganti M., Badiwala M., Sheikh A., Scully H., Feindel C., David T.E., Rao V.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140 (4): 790–796. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.022. PMID: 20152992.
3. *Maganti M.D., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E.* Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 2005; 112 (9 Suppl): 1448–1452. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087. PMID: 16159861.
4. *Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Kirov M.Y., Fominskiy E.V., Karasov A.M.* Low-cardiac output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31 (1): 291–308. DOI: 10.1053/J.JVCA.2016.05.029. PMID: 27671216.
5. *Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Pisano A., Calabrò M.G., Belletti A., Brazzi L., Grigoryev E.V., Guarracino F., Monaco F., Garofalo E., Crivellari M., Likhvantsev V.V., Fominskiy E.V., Paternoster G., Yavorovskiy A., Pasyuga V.V., Oriani A., Lembo R., Bianchi A., Scandroglio A.M., Abubakirov M.N., Di Tomasso N., Landoni G., CHEETAH Study Group.* Long-term outcome of perioperative low cardiac output syndrome in cardiac surgery: 1-year results of a multicenter randomized trial. *J Crit Care.* 2020; 58: 89–95. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.04.005. PMID: 32402931.
6. *Schoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B.* Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988; 16 (11): 1117–1120. DOI: 10.1097/00003246-198811000-00007. PMID: 3168504.
7. *Fellahi J.L., Fischer M.O., Daccache G., Gerard J.L., Hanouz J.L.* Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology.* 2013; 118 (6): 1460–1465. DOI: 10.1097/ALN.0B013E31828F4FC3. PMID: 23511607.
8. *Francis G.S., Bartos J.A., Adaya S.* Inotropes. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (20): 2069–2078. DOI: 10.1016/J.JACC.2014.01.016. PMID: 24530672.
9. *Thiele R.H., Nemergut E.C., Lynch C.* The physiologic implications of isolated alpha (1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg.* 2011; 113 (2): 284–296. DOI: 10.1213/ANE.0B013E3182124C0E. PMID: 21519050.
10. *Thiele R.H., Nemergut E.C., Lynch C.* The clinical implications of isolated alpha (1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg.* 2011; 113 (2): 297–304. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182120ca5. PMID: 21519053.
11. *Gillies M., Bellomo R., Doolan L., Buxton B.* Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery — a systematic literature review. *Crit Care.* 2005; 9 (3): 266–279. DOI: 10.1186/CC3024. PMID: 15987381.
12. *Overgaard C.B., Dzavik V.* Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 118: 1047–1056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840. PMID: 18765387.
13. *Bangash M.N., Kong M.L., Pearce R.M.* Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 2012; 165 (7): 2015–2033. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2011.01588.X. PMID: 21740415.
14. *Jentzer J.C., Coons J.C., Link C.B., Schmidhofer M.* Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015; 20 (3): 249–260. DOI: 10.1177/1074248414559838. PMID: 25432872.
15. *Anname D., Ouannes-Besbes L., de Backer D., Bin D.U., Gordon A.C., Hernández G., Olsen K.M., Osborn T.M., Peake S., Russell J.A., Cavazzoni S.Z.* A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (6): 833–846. DOI: 10.1007/S00134-018-5242-5. PMID: 29868972.
16. *Maack C., Eschenhagen T., Hamdani N., Heinzel E.R., Lyon A.R., Manstein D.J., Metzger J., Papp Z., Tocchetti C.G., Yilmaz M.B., Anker S.D., Balligand J.L., Bauersachs J., Brutsaert D., Carrier L., Chlopicki S., Cleland J.G., de Boer R.A., Dietl A., Fischmeister R., Harjola V-P., Heymans S., Hilfiger-Kleiner D., Holzmeister J., de Keulenaer G., Lomongelli G., Linke W.A., Lund L.H., Masip J., Metra M., Mueller C., Pieske B., Ponikowski P., Ristić A., Ruschitzka F., Seferović P.M., Skouri H., Zimmermann W.H., Mebazaa A.* Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.* 2019; 40 (44): 3626–3644. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy600. PMID: 30295807.
17. *Papp Z., Édes I., Fruhwald S., De Hert S.G., Salmenperä M., Leppikangas H., Mebazaa A., Landoni G., Grossini E., Caimmi P., Morelli A., Guarracino F., Schwinger R.H.G., Meyer S., Algotsson L., Wikström G., Jörgensen K., Filippatos G., Parissis J.T., González M.J.G., Parkhomenko A., Yilmaz M.B., Kivikko M., Pollesello P., Follath F.* Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012; 159 (2): 82–87. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2011.07.022. PMID: 21784540.
18. *Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M.A., Suominen P.K., Gordon A.C., Kivikko M., Pollesello P.* Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Hear Lung Vessel.* 2013; 5 (4): 227–245. PMID: 24364017.
19. *Arrigo M., Mebazaa A.* Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (5): 912–915. DOI: 10.1007/S00134-015-3659-7. PMID: 26077086.
20. *Schmittinger C.A., Torgersen C., Luckner G., Schröder D.C.H., Lorenz I., Dünser M.W.* Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (6): 950–958. DOI: 10.1007/S00134-012-2531-2. PMID: 22527060.
21. *Anantasi N., Boyd J.H., Walley K.R., Russell J.A.* Serious adverse events associated with vasopressin and norepinephrine infusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2014; 42 (8): 1812–1820. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000333. PMID: 24919159.
22. *Andreis D.T., Singer M.* Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 1387–1397. DOI: 10.1007/s00134-016-4249. PMID: 26873833.
23. *Dünser M.W., Hasibeder W.R.* Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009; 24 (5): 293–316. DOI: 10.1177/0885066609340519. PMID: 19703817.
24. *Belletti A., Landoni G., Lomivorotov V.V., Oriani A., Ajello S.* Adrenergic downregulation in critical care: molecular mechanisms and therapeutic evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (4): 1023–1041. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.10.017. PMID: 31839459.
25. *Freestone P.P., Hirst R.A., Sandrini S.M., Sharaff F., Fry H., Hyman S., O'Callaghan C.* Pseudomonas aeruginosa-catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest.* 2012; 142 (5): 1200–1210. DOI: 10.1378/CHEST.11-2614. PMID: 22556319.
26. *Rona G.* Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17 (4): 291–306. DOI: 10.1016/S0022-2828(85)80130-9. PMID: 3894676.
27. *Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S.* Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001; 189 (3): 257–265. DOI: 10.1002/jcp.10024.
28. *Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B., Leimberger J.D., Cuffe M.S., Califf R.M., Gheorghiade M., O'Connor C.M.* Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (6): 997–1003. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02968-6. PMID: 12651048.
29. *Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J., Ivanhoe R.J., DiBianco R., Zeldis S.M., Hendrix G.H., Bommer W.J., Elkayam U., Kukin M.L.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325 (21): 1468–1475. DOI: 10.1056/NEJM19911213252103. PMID: 1944425.
30. *Xamoterol in severe heart failure. The xamoterol in severe heart failure study group. Lancet.* 1990; 336 (8706): 1–6. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91517-E.
31. *Cohn J.N., Goldstein S.O., Greenberg B.H., Lorell B.H., Bourge R.C., Jaski B.E., Gottlieb S.O., McGrew 3rd E., DeMets D.L., White B.G.* A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone trial investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339 (25): 1810–1816. DOI: 10.1056/NEJM199812173392503. PMID: 9854116.

32. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *Digitalis Investigation Group. N Engl J Med.* 1997; 336 (8): 525–533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801. PMID: 9036306.
33. Abraham W.T., Adams K.F., Fonarow G.C., Costanzo M.R., Berkowitz R.L., LeJemtel T.H., Cheng M.L., Wynne J. ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.051. PMID: 15992636.
34. Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., Gayat E., Nikolaou M., Boas F.V., Delgado J.F., Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (2): 290–301. DOI: 10.1007/S00134-010-2073-4. PMID: 21086112.
35. Mortara A., Oliva F., Metra M., Carbonieri E., Di Lenarda A., Gorini M., Midi P., Senni M., Urso R., Lucci D., Maggioni A.P., Tavazzi L. Treatment with inotropes and related prognosis in acute heart failure: contemporary data from the Italian Network on Heart Failure (IN-HF) Outcome registry. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (10): 1056–1065. DOI: 10.1016/j.HEALUN.2014.05.015. PMID: 25049067.
36. O'Connor C.M., Gattis W.A., Uretsky B.E., Adams K.F. Jr, McNulty S.E., Grossman S.H., McKenna W.J., Zannad F., Swedberg K., Gheorghide M., Califf R.M. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999; 138 (1 Pt 1): 78–86. DOI: 10.1016/S0002-8703 (99)70250-4. PMID: 10385768.
37. Costanzo M.R., Johannes R.S., Pine M., Gupta V., Saltzberg M., Hay J., Yancy C.W., Fonarow G.C. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J.* 2007; 154 (2): 267–277. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.033. PMID: 17643575.
38. Rossinen J., Harjola V.P., Siirila-Waris K., Lassus J., Melin J., Peuhkurinen K., Nieminen M.S. The use of more than one inotrope in acute heart failure is associated with increased mortality: a multi-centre observational study. *Acute Card Care.* 2008; 10 (4): 209–213. DOI: 10.1080/17482940802262376. PMID: 18720087.
39. Kalogeropoulos A.P., Marti C.N., Georgiopolou V.V., Butler J. Inotrope use and outcomes among patients hospitalized for heart failure: impact of systolic blood pressure, cardiac index, and etiology. *J Card Fail.* 2014; 20 (8): 593–601. DOI: 10.1016/J.CARDFAIL.2014.05.006. PMID: 24879975.
40. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N., Cleland J.G.F. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4 (4): 515–529. DOI: 10.1016/S1388-9842 (02)00041-7. PMID: 12167393.
41. Tacon C.L., McCaffrey J., Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 359–367. DOI: 10.1007/S00134-011-2435-6. PMID: 22160239.
42. Fellahi J.L., Parienti J.J., Hanouz J.L., Plaud B., Riou B., Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology.* 2008; 108 (6): 979–987. DOI: 10.1097/ALN.0B013E318173026F. PMID: 18497597.
43. Shahin J., deVarennes B., Tse C.W., Amarica D.A., Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2011; 15 (4): R162. DOI: 10.1186/CC10302. PMID: 21736726.
44. Nielsen D.V., Hansen M.K., Johnsen S.P., Hansen M., Hindsholm K., Jakobsen C.J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014; 120 (5): 1098–1108. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000224. PMID: 24614322.
45. Wilkman E., Kaukonen K.M., Pettilä V., Kuitunen A., Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (4): 431–442. DOI: 10.1111/AAS.12056. PMID: 23298252.
46. Williams J.B., Hernandez A.F., Li S., Dokholyan R.S., O'Brien S.M., Smith P.K., Ferguson T.B., Peterson E.D. Postoperative inotrope and vasopressor use following CABG: outcome data from the CAPS-care study. *J Card Surg.* 2011; 26 (6): 572–578. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2011.01301.x. PMID: 21951076.
47. Belletti A., Castro M.L., Silveti S., Greco T., Biondi-Zoccai G., Pasin L., Zangrillo A., Landoni G. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015; 115 (5): 656–675. DOI: 10.1093/bja/aev284.
48. Denault A.Y., Deschamps A., Couture P. Intraoperative hemodynamic instability during and after separation from cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 14 (3): 165–182. DOI: 10.1177/1089253210376673. PMID: 20656747.
49. Nielsen D.V., Johnsen S.P., Madsen M., Jakobsen C.J. Variation in use of peroperative inotropic support therapy in cardiac surgery: time for reflection? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55 (3): 352–358. DOI: 10.1111/J.1399-6576.2010.02382.X. PMID: 21288219.
50. Hernandez A.F., Li S., Dokholyan R.S., O'Brien S.M., Ferguson T.B., Peterson E.D. Variation in perioperative vasoactive therapy in cardiovascular surgical care: Data from the Society of Thoracic Surgeons. *Am Heart J.* 2009; 158 (1): 47–52. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.014. PMID: 19540391.
51. Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A., Toller W., Longrois D., Ricksten S.E., Bobek I., De Hert S., Wieselthaler G., Schirmer U., von Segesser L.K., Sander M., Poldermans D., Ranucci M., Karpati P.C.J., Wouters P., Seeberger M., Schmid E.R., Weder W., Follath F. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* 2010; 14 (2): 201. DOI: 10.1186/CC8153. PMID: 20497611.
52. Monaco F., Di Prima A.L., Kim J.H., Plamondon M.-J., Yavorovskiy A., Likhvantsev V., Lomivorotov V., Hajjar L.A., Landoni G., Riha H., Farag A.M.G., Gazivoda G., Silva F.S., Lei C., Bradic N., El-Tahan M.R., Bukamal N.A.R., Sun L., Wang C.Y. Management of challenging cardiopulmonary bypass separation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (6): 1622–1635. DOI: 10.1053/JJVCA.2020.02.038. PMID: 32276758.
53. St. André A.C., DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005; 33 (9): 2082–2093. DOI: 10.1097/01.CCM.0000178355.96817.81. PMID: 16148484.
54. Licker M., Diaper J., Cartier V., Ellenberger C., Cikirikcioglu M., Kalangos A., Cassina T., Bendjelid K. Clinical review: management of weaning from cardiopulmonary bypass after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2012; 15 (3): 206–223. DOI: 10.4103/0971-9784.97977. PMID: 22772515.
55. Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušič S., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015; 184 (1): 323–336. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2015.02.022. PMID: 25734940.
56. Mehta R.H., Leimberger J.D., van Diepen S., Meza J., Wang A., Jankowich R., Harrison R.W., Hay D., Fremes S., Duncan A., Soltesz E.G., Luber J., Park S., Argenziano M., Murphy E., Marcel R., Kalavrouziotis D., Nagpal D., Bozinovski J., Toller W., Heringlake M., Goodman S.G., Levy J.H., Harrington R.A., Anstrom K.J., Alexander J.H. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2032–2042. DOI: 10.1056/nejmoa1616218. PMID: 28316276.
57. Landoni G., Lomivorotov V.V., Alvaro G., Lobreglio R., Pisano A., Guaracino F., Calabrò M.G., Grigoryev E.V., Likhvantsev V.V., Salgado-Filho M.E., Bianchi A., Pasyuga V.V., Baiocchi M., Pappalardo F., Monaco F., Boboshko V.A., Abubakirov M.N., Amantea B., Lembo R., Brazzi L., Verniero L., Bertini P., Scandroglio A.M., Bove T., Belletti A., Michienzi M.G., Shukevich D.L., Zabelina T.S., Bellomo R., Zangrillo A. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376 (21): 2021–2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1616325. PMID: 28320259.
58. Cholley B., Caruba T., Grosjean S., Amour J., Ouattara A., Villacorta J., Miguet B., Guinet P., Lévy F., Squara P., Hamou N.A., Carillon N., Boyer J., Boughenou M.-F., Rosier S., Robin E., Radutoiu M., Durand M., Guidon C., Desebbe O., Charles-Nelson A., Menasché P., Rozec B., Girard C., Fellahi J.-L., Pirracchio R., Chatellier G. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: the LICORN randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318 (6): 548–556. doi: 10.1001/JAMA.2017.9973. PMID: 28787507.
59. DiSesa V.J. The rational selection of inotropic drugs in cardiac surgery. *J Card Surg.* 1987; 2 (3): 385–406. DOI: 10.1111/J.1540-8191.1987.TB00197.X. PMID: 2979988.
60. Butterworth J. Selecting an inotrope for the cardiac surgery patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7 (4 Suppl 2): 26–32. DOI: 10.1016/1053-0770 (93)90094-2.
61. Stephens R.S., Whitman G.J.R. Postoperative critical care of the adult cardiac surgical patient. Part I: routine postoperative care. *Crit Care Med.* 2015; 43 (7): 1477–1497. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001059. PMID: 25962078.
62. Stephens R.S., Whitman G.J.R. Postoperative critical care of the adult cardiac surgical patient: Part II: procedure-specific considerations, management of complications, and quality improvement. *Crit Care Med.* 2015; 43 (9): 1995–2014. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001171. PMID: 26136101.
63. Greco T., Calabrò M.G., Covello R.D., Greco M., Pasin L., Morelli A., Landoni G., Zangrillo A. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (5): 746–756. DOI: 10.1093/BJA/AEU446. PMID: 25652947.
64. Ushio M., Egi M., Wakabayashi J., Nishimura T., Miyatake Y., Obata N., Mizobuchi S. Impact of milrinone administration in adult cardiac surgery patients: updated meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30 (6): 1454–1460. DOI: 10.1053/JJVCA.2016.07.027. PMID: 27720291.
65. Majure D.T., Greco T., Greco M., Ponschab M., Biondi-Zoccai G., Zangrillo A., Landoni G. Meta-analysis of randomized trials of effect of milrinone on mortality in cardiac surgery: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27 (2): 220–229. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.08.005. PMID: 23063100.

66. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli A, Coopersmith C.M., French C., Machado ER, McIntyre L, Ostermann M., Prescott H.C., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., De Waele J., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Möller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kvizera A., Lobo S., Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskasich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.* 2021; 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337. PMID: 34605781.
67. De Backer D, Biston P, Devriendt J., Madl C., Chochrad D., Aldecoa C., Brasseur A., Defrance P., Gtognies P., Vincent J-L. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 779–789. DOI: 10.1056/NEJMOA0907118. PMID: 20200382.
68. Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hébert P.C., Cooper D.J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneil J.J., Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358 (9): 877–887. DOI: 10.1056/NEJMOA067373. PMID: 18305265.
69. Annane D, Vignon P, Renault A, Boliaert P-E., Charpentier C., Martin C., Troché G., Ricard J-D., Nitenberg G., Papazian L., Azoulay E., Bellissant E. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370 (9588): 676–684. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07)61344-0. PMID: 17720019.
70. Liu Z.M., Chen J., Kou Q., Lin Q., Huang X., Tang Z., Kang Y., Li K., Zhou L., Song Q., Sun T., Zhao L., Wang X., He X., Wang C., Wu B., Lin J., Yuan S., Gu Q., Qian K., Shi X., Feng Y., Lin A., He X. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (11): 1816–1825. DOI: 10.1007/S00134-018-5267-9. PMID: 29971593.
71. Gordon A.C., Mason A.J., Thirunavukkarasu N., Perkins G.D., Cecconi M., Cepkova M., Pogson D.G., Aya H.D., Anjum A., Frazier G.J., Santhakumaran S., Ashby D., Brett S.J. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (5): 509–518. DOI: 10.1001/JAMA.2016.10485. PMID: 27483065.
72. Hajjar L.A., Zambolm C., Belletti A., de Almeida J.P., Gordon A.C., Oliveira G., Park C.H.L., Fukushima J.T., Rizk S.I., Szeles T.F., Neto N.C.D., Filho R.K., Galas F.R.B., Landoni G. Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANCs II randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2019; 47 (12): 1743–1750. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004023. PMID: 31609774.
73. Vincent J-L., De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013; 369 (18): 1726–1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943. PMID: 24171518.
74. Antonucci E., Fiaccadori E., Donadello K., Taccone F.S., Franchi E., Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014; 29 (4): 500–511. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.03.028. PMID: 24794044.
75. Romero-Bermejo F.J., Ruiz-Bailen M., Gil-Cebrian J., Huertos-Ranchal M.J. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7 (3): 163–183. DOI: 10.2174/157340311798220494. PMID: 22758615.
76. Zhou F, Mao Z., Zeng X., Kang H., Liu H., Pan L., Hou P.C. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1047–1059. DOI: 10.2147/TCRM.S80060. PMID: 26203253.
77. Oba Y., Lone N.A. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014; 29 (5): 706–710. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.04.011. PMID: 24857641.
78. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Leggieri C., Silvani P., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017; 37: 91–98. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2016.08.010. PMID: 27660923.
79. Schmoelz M., Schelling G., Dunker M., Irlbeck M. Comparison of systemic and renal effects of doxepamine and dopamine in norepinephrine-treated septic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20 (2): 173–178. DOI: 10.1053/JJVCA.2005.10.016. PMID: 16616656.
80. Orme R.M.L., Perkins G.D., McAuley D.F., Liu K.D., Mason A.J., Morelli A., Singer M., Ashby D., Gordon A.C. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 199. DOI: 10.1186/1745-6215-15-199. PMID: 24894386.
81. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., McAuley D.F., Orme R.M.L., Santhakumaran S., Mason A.J., Cross M., Al-Beidh F., Best-Lane J., Brealey D., Nutt C.L., McNamee J.J., Reschreiter H., Breen A., Liu K.D., Ashby D. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (17): 1638–1648. DOI: 10.1056/NEJMOA1609409. PMID: 27705084.
82. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B., Anguel N., Mira J-P, Dequin P-F, Gergaud S., Weiss N., Legay E, Le Tulzo Y, Conrad M., Robert R., Gonzalez E, Guittion C., Tamion F, Tonnelier J-M., Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A., Mariotte E., Pradel G., Lesieur O., Ricard J-D., Hervé E, du Cheyron D., Guerin C., Mercat A., Teboul J-L., Radermacher P. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370 (17): 1583–1593. DOI: 10.1056/NEJMOA1312173.
83. Lamontagne F, Richards-Belle A., Thomas K., Harrison D.A., Sadique M.Z., Grieve R.D., Camsooksai J., Darnell R., Gordon A.C., Henry D., Hudson N., Mason A.J., Saull M., Whitman C., Young J.D., Rowan K.M., Mouncey P.R. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 323 (10): 938–949. DOI: 10.1001/JAMA.2020.0930. PMID: 32049269.
84. Oliva F, Mortara A., Cacciatori G., Chinaglia A., Di Lenarda A., Gorini M., Metra M., Senni M., Maggioni A.P., Tavazzi L. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14 (11): 1208–1217. DOI: 10.1093/EURJHF/HFS117. PMID: 22833614.
85. Follath E, Cleland J.G.E., Just H., Papp J.G.Y., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrovic V., Abdalla M., Sandell E-P., Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9328): 196–202. DOI: 10.1016/S0140-6736 (02)09455-2. PMID: 12133653.
86. Moiseyev V.S., Pöder P., Andrejevs N., Ruda M.Y., Golikov A.P., Lazebnik L.B., Kobalava Z.D., Lehtonen L.A., Laine T., Nieminen M.S., Lie K.I. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23 (18): 1422–1432. DOI: 10.1053/EUJH.2001.3158. PMID: 12208222.
87. Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103–111. DOI: 10.1016/j.jcche.2012.12.004. PMID: 24621834.
88. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., Cohen-Solal A., Kleber E.X., Pocock S.J., Thakkar R., Padley R.J., Pöder P., Kivikko M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007; 297 (17): 1883–1891. DOI: 10.1001/JAMA.297.17.1883. PMID: 17473298.
89. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., Le Jemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study investigators. *Circulation.* 2000; 102 (18): 2222–2227. DOI: 10.1161/01.CIR.102.18.2222. PMID: 11056096.
90. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F. Jr, Benza R., Bourge R., Colucci W.S., Massie B.M., O'Connor C.M., Pina L., Quigg R., Silver M.A., Gheorghiade M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287 (12): 1541–1547. DOI: 10.1001/JAMA.287.12.1541. PMID: 11911756.
91. Pirracchio R., Parenica J., Rigon M.R., Chevre S., Spinar J., Jarkovsky J., Zannad F., Alla F., Mebazaa A. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patients with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71659. DOI: 10.1371/journal.pone.0071659. PMID: 23977106.
92. Jessen M.K., Vallentin M.E., Holmberg M.J., Bolther M., Hansen E.B., Holst J.M., Magnussen A., Hansen N.S., Johannsen C.M., Enevoldsen J., Jensen T.H., Roessler L.L., Lind P.C., Kliitholm M.P., Eggertsen M.A., Caap P., Boye C., Dabrowski K.M., Vormfenne L., Høybye M., Henriksen J., Karlsson C.M., Balleby I.R., Rasmussen M.S., Pælestik K., Granfeldt A., Andersen L.W. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022; 128 (3): 416–433. DOI: 10.1016/j.bja.2021.10.046. PMID: 34916049.
93. Brienza N., Biancofiore G., Cavaliere F., Corcione A., De Gasperi A., De Rosa R.C., Fumagalli R., Giglio M.T., Locatelli A., Lorini F.L., Romagnoli S., Scolletta S., Tritapepe L. Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients. *Minerva Anestesiol.* 2019; 85 (12): 1315–1333. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13584-5. PMID: 31213042.
94. Giglio M., Biancofiore G., Corriero A., Romagnoli S., Tritapepe L., Brienza N., Puntillo F. Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care.* 2021; 1 (1): 26. DOI: 10.1186/S44158-021-00026-3.
95. Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011; 112 (6): 1392–1402. DOI: 10.1213/ANE.0B013E3181EEAAE5. PMID: 20966436.
96. Cecconi M., Corredor C., Arulkumaran N., Abuela G., Ball G., Grounds R.M., Hamilton M., Rhodes A. Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk

- groups. *Crit Care*. 2013; 17 (2): 209. DOI: 10.1186/CC11823. PMID: 23672779.
97. *Pearse R.M., Harrison D.A., MacDonald N., Gillies M.A., Blunt M., Ackland G., Grocott M.P.W., Ahern A., Griggs K., Scott R., Hinds C., Rowan K.* Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014; 311 (21): 2181–2190. DOI: 10.1001/JAMA.2014.5305. PMID: 24842135.
 98. *Osawa E.A., Rhodes A., Landoni G., Galas F.R.B., Fukushima J.T., Park C.H.L., Almeida J.P., Nakamura R.E., Strabelli T.M.V., Pileggi B., Leme A.C., Fominskiy E., Sakr Y., Lima M., Franco R.A., Chan R.P.C., Piccioni M.A., Mendes P., Menezes S.R., Bruno T., Gaiotto F.A., Lisboa L.A., Dallan L.A.O., Hueb A.C., Pomerantzeff P.M., Filho R.K., Jatene F.B., Auler Junior J.O.C., Hajjar L.A.* Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 724–733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001479. PMID: 26646462.
 99. *Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M.* Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014; 112 (4): 648–659. DOI: 10.1093/BJA/AET466. PMID: 24413429.
 100. *Nielsen D.V., Algotsson L.* Outcome of inotropic therapy: is less always more? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015; 28 (2): 159–164. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000157. PMID: 25564993.
 101. *Belletti A., Benedetto U., Putzu A., Martino E.A., Biondi-Zoccai G., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G.* Vasopressors during cardiopulmonary resuscitation. A network meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2018; 46 (5): e443–e451. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003049. PMID: 29652719.
 102. *Chioncel O., Parissis J., Mebazaa A., Thiele H., Desch S., Bauersachs J., Harjola V-P., Antohi E-L., Arrigo M., Gal T.B., Celutkienė J., Collins S.P., DeBacker D., Iliescu V.A., Jankowska E., Jaarsma T., Karamida K., Lainscak M., Lund L.H., Lyon A.R., Masip J., Metra M., Miro O., Mortara A., Mueller C., Mullens W., Nikolaou M., Piepoli M., Price S., Rosano G., Vieillard-Baron A., Weinstein J.M., Anker S.D., Filippatos G., Ruschitzka E., Coats A.J.S., Seferovic P.* Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (8): 1315–1341. DOI: 10.1002/EJHF.1922. PMID: 32469155.
 103. *McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Eelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M.F., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka E., Skibellund A.K.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42 (36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368. PMID: 34447992.
 104. *Mebazaa A., Tolppanen H., Mueller C., Lassus J., Di Somma S., Baksyte G., Cecconi M., Choi D.J., Solal A.C., Christ M., Masip J., Arrigo M., Nouri S., Ojji D., Peacock E., Richards M., Sato N., Sliwa K., Spinar J., Thiele H., Yilmaz M.B., Januzzi J.* Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (2): 147–163. DOI: 10.1007/S00134-015-4041-5. PMID: 26370690.
 105. *Mebazaa A., Combes A., van Diepen S., Hollinger A., Katz J.N., Landoni G., Hajjar L.A., Lassus J., Lebreton G., Montalescot G., Park J.J., Price S., Sionis A., Yannopoulos D., Harjola V-P., Thiele H.* Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 760–773. DOI: 10.1007/S00134-018-5214-9. PMID: 29767322.
 106. *Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M., Henry T.D., Jacobs A.K., Kapur N.K., Kilic A., Menon V., Ohman E.M., Sweitzer N.K., Thiele H., Washam J.B., Cohen M.G.* Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136 (16): e232–e268. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000525. PMID: 28923988.
 107. *Vail E., Gershengorn H.B., Hua M., Walkey A.J., Rubenfeld G., Wunsch H.* Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA*. 2017; 317 (14): 1433–1442. DOI: 10.1001/JAMA.2017.2841. PMID: 28322415.
 108. *Myburgh J.A., Higgins A., Jovanouska A., Lipman J., Ramakrishnan N., Santamaria J.* A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226–2234. DOI: 10.1007/S00134-008-1219-0. PMID: 18654759.
 109. *Levy B., Clere-Jehl R., Legras A., Morichau-Beauchant T., Leone M., Frederique G., Quenot J-P., Kimmoun A., Cariou A., Lassus J., Harjola V-P., Mezzani F., Louis G., Rossignol P., Duarte K., Givord N., Mebazaa A., Vignon P.* Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (2): 173–182. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.04.051. PMID: 29976291.
 110. *Vasu T.S., Cavallazzi R., Hirani A., Kaplan G., Leiby B., Marik P.E.* Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012; 27 (3): 172–178. DOI: 10.1177/0885066610396312. PMID: 21436167.
 111. *De Backer D., Aldecoa C., Njimi H., Vincent J.L.* Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012; 40 (3): 725–730. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31823778EE. PMID: 22036860.
 112. *Léopold V., Gayat E., Pirracchio R., Spinar J., Parenica J., Tarvasmäki T., Lassus J., Harjola V-P., Champion S., Zannad F., Valente S., Urban P., Chua H-R., Bellomo R., Popovic B., Ouwenel D.M., Henriques J.P.S., Simonis G., Lévy B., Kimmoun A., Gaudard P., Basir M.B., Markota A., Adler C., Reuter H., Mebazaa A., Chouihed T.* Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (6): 847–856. DOI: 10.1007/s00134-018-5222-9. PMID: 29858926.
 113. *Tarvasmäki T., Lassus J., Varpula M., Sionis A., Sund R., Køber L., Spinar J., Parissis J., Banaszewski M., Cardoso J.S., Carubelli V., Di Somma S., Mebazaa A., Harjola V-P.* Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock — adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 208. DOI: 10.1186/s13054-016-1387-1. PMID: 27374027.
 114. *Belletti A., Nagy A., Sartorelli M., Mucchetti M., Putzu A., Sartini C., Morselli E., De Domenico P., Zangrillo A., Landoni G., Lembo R.* Effect of continuous epinephrine infusion on survival in critically ill patients: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2020; 48 (3): 398–405. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004127. PMID: 31789701.
 115. *van Diepen S.* Norepinephrine as a first-line inopressor in cardiogenic shock: oversimplification or best practice? *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (2): 183–186. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.04.052. PMID: 29976292.
 116. *Gordon A.C., Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Ayers D., Storms M.M., Holmes C.L., Hébert P.C., Cooper D.J., Mehta S., Granton J.T., Cook D.J., Presneill J.J.* The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (1): 83–91. DOI: 10.1007/S00134-009-1687-x. PMID: 19841897.
 117. *Russell J.A., Walley K.R., Gordon A.C., Cooper D.J., Hébert P.C., Singer J., Holmes C.L., Mehta S., Granton J.T., Storms M.M., Cook D.J., Presneill J.J., Ayers D.* Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. 2009; 37 (3): 811–818. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181961ACE. PMID: 19237882.
 118. *Gordon A.C., Mason A.J., Perkins G.D., Ashby D., Brett S.J.* Protocol for a randomised controlled trial of Vasopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open*. 2014; 4 (7): e005866. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2014-005866. PMID: 24993769.
 119. *Hajjar L.A., Vincent J.L., Gomes Galas F.R.B., Rhodes A., Landoni G., Osawa E.A., Melo R.R., Sundin M.R., Grande S.M., Gaiotto F.A., Pomerantzeff P.M., Dallan L.O., Franco R.A., Nakamura R.E., Lisboa L.A., de Almeida J.P., Gerent A.M., Souza D.H., Gaiane M.A., Fukushima J.T., Park C.L., Zambolim C., Ferreira G.S.R., Strabelli T.M., Fernandes F.L., Camara L., Zeferino S., Santos V.G., Piccioni M.A., Jatene F.B., Auler Jr J.O.C., Filho R.K.* Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: The VANCs randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017; 126 (1): 85–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001434. PMID: 27841822.
 120. *Belletti A., Musu M., Silvetti S., Saleh O., Pasin L., Monaco E., Hajjar L.A., Fominskiy E., Finco G., Zangrillo A., Landoni G.* Non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142605. DOI: 10.1371/journal.pone.0142605. PMID: 26558621.
 121. *Serpa Neto A., Nassar A.P., Cardoso S.O., Manetta J.A., Pereira V.G.M., Espósito D.C., Damasceno M.C.T., Russell J.A.* Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care*. 2012; 16 (4): R154. DOI: 10.1186/cc11469. PMID: 22889256.
 122. *Avni T., Lador A., Lev S., Leibovici L., Paul M., Grossman A.* Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0129305. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0129305. PMID: 26237037.
 123. *Kochkin A.A., Likhvantsev V.V., Kadantseva K.K.* Two-component vasopressor therapy for septic shock. *Messenger Anesthesiol Resusc.* (in Russ). 2021; 18 (1): 57–64. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64. [Kochkin A.A., Каданцева К.К., Лихванцев В.В. Двухкомпонентная вазопрессорная терапия септического шока. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (1): 57–64. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-57-64.]
 124. *Bignami E., Belletti A., Moliterni P., Frati E., Guarnieri M., Tritapepe L.* Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from an national survey. *J Clin Monit Comput*. 2016; 30 (3): 347–365. DOI: 10.1007/s10877-015-9725-4. PMID: 26089166.
 125. *Kastrup M., Markewitz A., Spies C., Carl M., Erb J., Grosse J., Schirmer U.* Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 (3): 347–358. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x. PMID: 17096667.
 126. *Lowes B.D., Tsvetkova T., Eichhorn E.J., Gilbert E.M., Bristow M.R.* Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol*. 2001; 81 (2–3): 141–149. doi: 10.1016/S0167-5273 (01)00520-4. PMID: 11744130.
 127. *Metra M., Nodari S., D'Aloia A., Muneretto C., Robertson A.D., Bristow M.R., Dei Cas L.* Beta-blocker therapy influences the hemodynamic

- response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (7): 1248–1258. DOI: 10.1016/S0735-1097 (02)02134-4. PMID: 12383572.
128. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F., Bourge R.C., Colucci W., Massie B., O'Connor C.M., Pina L., Quigg R., Silver M., Robinson L.A., Leimberger J.D., Gheorghiade M. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure. *Am Heart J*. 2000; 139 (1 Pt 1): 15–22. DOI: 10.1016/S0002-8703 (00)90303-X. PMID: 10618557.
 129. Feneck R.O., Sherry K.M., Withington P.S., Oduro-Dominah A. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001; 15 (3): 306–315. DOI: 10.1053/JCAN.2001.23274. PMID: 11426360.
 130. Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D., Hollenberg S.M., Kapur N.K., O'Neill W., Ornato J.P., Stelling K., Thiele H., van Diepen S., Naidu S.S. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 94 (1): 29–37. DOI: 10.1002/CCD.28329. PMID: 31104355.
 131. Mathew R., Di Santo P., Jung R.G., Marbach J.A., Hutson J., Simard T., Ramirez E.D., Harnett D.T., Merdad A., Almusleh A., Weng W., Abdel-Razek O., Fernando S.M., Kyremanteng K., Bernick J., Wells G.A., Chan V., Froeschl M., Labinaz M., Le May M.R., Russo J.J., Hibbert B. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021; 385 (6): 516–525. DOI: 10.1056/NEJMOA2026845. PMID: 34347952.
 132. De Witt E.S., Black K.J., Thiagarajan R.R., Di Nardo J.A., Colan S.D., McGowan E.X., Kheir J.N. Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J Appl Physiol*. 2016; 121 (1): 7–14. DOI: 10.1152/JAPPLPHYSIOL.00058.2016. PMID: 27150829.
 133. Pollesello P., Parissis J., Kivikko M., Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016; 209: 77–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190.
 134. Zangrillo A., Alvaro G., Pisano A., Guaracino F., Lobbreglio R., Bradic N., Lembo R., Gianni S., Calabrò M.G., Likhvantsev V., Grigoryev E., Buscaglia G., Pala G., Auci E., Amantea B., Monaco F., De Vuono G., Corcione A., Galdieri N., Cariello C., Bove T., Fominskiy E., Auriemma S., Baiocchi M., Bianchi A., Frontini M., Paternoster G., Sangalli F., Wang C.-Y., Zucchetti M.C., Biondi-Zoccai G., Gemma M., Lipinski M.J., Lomivorotov V.V., Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am Heart J*. 2016; 177: 66–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.03.021. PMID: 27297851.
 135. Mehta R.H., Van Diepen S., Meza J., Bokesch P., Leimberger J.D., Tourt-Uhlig S., Swartz M., Parrotta J., Jankowich R., Hay D., Harrison R.W., Fremes S., Goodman S.G., Luber J., Toller W., Heringlake M., Anstrom K.J., Levy J.H., Harrington R.A., Alexander J.H. Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: rationale and study design of the Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass (LEVO-CTS) trial. *Am Heart J*. 2016; 182: 62–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.001. PMID: 27914501.
 136. Caruba T., Hourtou D., Sabatier B., Rousseau D., Tibi A., Hoffart-Jourdain C., Souag A., Freitas N., Yfjou M., Almeida C., Gomes N., Aucouturier P., Djadi-Prat J., Menasché P., Chatellier G., Chollet B. Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ($\leq 40\%$) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study). *J Cardiothorac Surg*. 2016; 11 (1): 127. DOI: 10.1186/s13019-016-0530-z. PMID: 27496105.
 137. van Diepen S., Mehta R.H., Leimberger J.D., Goodman S.G., Fremes S., Jankowich R., Heringlake M., Anstrom K.J., Levy J.H., Luber J., Nagpal A.D., Duncan A.E., Argenziano M., Toller W., Teoh K., Knight J.D., Lopes R.D., Couper P.A., Mark D.B., Alexander J.H. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 159 (6): 2302–2309.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.020. PMID: 31358329.
 138. Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S., Cleland J.G., Salan J.E., Thakkar R., Padley R.J., Huang B., Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11 (3): 304–311. DOI: 10.1093/EURJHF/HFN045. PMID: 19158152.
 139. Ørstavik O., Ata S.H., Riise J., Dahl C.P., Andersen G.O., Levy F.O., Skomedal T., Osnes J.-B., Qvigstad E. Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *Br J Pharmacol*. 2014; 171 (23): 5169–5181. DOI: 10.1111/BPH.12647. PMID: 24547784.
 140. Khanna A., English S.W., Wang X.S., Ham K., Tumlin J., Szerlip H., Busse L.W., Altaewel L., Albertson T.E., Mackey C., McCurdy M.T., Boldt D.W., Chock S., Young P.J., Krell K., Wunderink R.G., Ostermann M., Murugan R., Gong M.N., Panwar R., Hästbacka J., Favory R., Venkatesh B., Thompson B.T., Bellomo R., Jensen J., Kroll S., Chawla L.S., Tidmarsh G.F., Deane A.M. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017; 377 (5): 419–430. DOI: 10.1056/NEJMOA1704154. PMID: 28528561.
 141. Tumlin J.A., Murugan R., Deane A.M., Ostermann M., Busse L.W., Ham K.R., Kashani K., Szerlip H.M., Proule J.R., Bihorac A., Finkel K.W., Zarbock A., Forni L.G., Lynch S.J., Jensen J., Kroll S., Chawla L.S., Tidmarsh G.F., Bellomo R. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 949–957. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003092. PMID: 29509568.
 142. Bauer S.R., Sacha G.L., Lam S.W. Safe use of vasopressin and angiotensin II for patients with circulatory shock. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (8): 851–861. DOI: 10.1002/PHAR.2147. PMID: 29878459.
 143. Patel N.N., Avlonitis V.S., Jones H.E., Reeves B.C., Sterne J.A.C., Murphy G.J. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015; 2 (12): e543–e553. DOI: 10.1016/S2352-3026 (15)00198-2. PMID: 26686409.
 144. Fominskiy E., Putzu A., Monaco E., Scandroglio A.M., Karaskov A., Galas F.R.B., Hajjar L.A., Zangrillo A., Landoni G. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*. 2015; 115 (4): 511–519. DOI: 10.1093/BJA/AEV317. PMID: 26385661.
 145. Belletti A., Lerose C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
 146. Landoni G., Pieri M., Young P.J., Bellomo R. Why do multicenter randomized controlled trials not confirm the positive findings of single center randomized controlled trials in acute care? *Minerva Anestesiol*. 2019; 85 (2): 194–200. DOI: 10.2376/S0375-9393.18.13070-7. PMID: 30394068.
 147. Biondi-Zoccai G., Landoni G., Modena M.G. A journey into clinical evidence: from case reports to mixed treatment comparisons. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2011; 3 (2): 93–96. PMID: 23441269.
 148. Landoni G., Comis M., Conte M., Finco G., Mucchetti M., Paternoster G., Pisano A., Ruggeri L., Alvaro G., Angelone M., Bergonzi P.C., Bocchino S., Borghi G., Bove T., Buscaglia G., Cabrini L., Callegher L., Caramelli E., Colombo S., Corno L., Del Sarto P., Feltracco P., Forti A., Ganzaroli M., Greco M., Guaracino F., Lembo R., Lobbreglio R., Meroni R., Monaco F., Musu M., Pala G., Pasin L., Pieri M., Pisarra S., Ponticelli G., Roasio A., Santini E., Silvetti S., Székely A., Zambon M., Zucchetti M.C., Zangrillo A., Bellomo R. Mortality in multicenter critical care trials: an analysis of interventions with a significant effect. *Crit Care Med*. 2015; 43 (8): 1559–1568. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000974. PMID: 25821918.
 149. Sartini C., Lomivorotov V., Pisano A., Riha H., Redaelli M.B., Lopez-Delgado J.C., Pieri M., Hajjar L., Fominskiy E., Likhvantsev V., Cabrini L., Bradic N., Avancini D., Wang C.Y., Lembo R., Novikov M., Paternoster G., Gaziuvoda G., Alvaro G., Roasio A., Wang C., Severi L., Pasin L., Mura P., Musu M., Silvetti S., Votta C.D., Belletti A., Corradi E., Brusasco C., Tamà S., Ruggeri L., Yong C.-Y., Pasero D., Mancino G., Mura P., Musu M., Spadaro S., Conte M., Lobbreglio R., Di Fraja D., Saporito E., D'Amico A., Sardo S., Ortalda A., Yavorovskiy A., Riefole C., Monaco E., Bellomo R., Zangrillo A., Landoni G. A systematic review and international Web-based survey of randomized controlled trials in the perioperative and critical care setting: interventions increasing mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (10): 2685–2694. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.022. PMID: 31064730.
 150. Sartini C., Lomivorotov V., Pieri M., Lopez-Delgado J.C., Redaelli M.C., Hajjar L., Pisano A., Likhvantsev V., Fominskiy E., Bradic N., Cabrini L., Novikov M., Avancini D., Riha H., Lembo R., Gaziuvoda G., Paternoster G., Wang C., Tamà S., Alvaro G., Wang C.Y., Roasio A., Ruggeri L., Yong C.-Y., Pasero D., Severi L., Pasin L., Mancino G., Mura P., Musu M., Spadaro S., Conte M., Lobbreglio R., Silvetti S., Votta C.D., Belletti A., Di Fraja D., Corradi E., Brusasco C., Saporito E., D'Amico A., Sardo S., Ortalda A., Riefole C., Fabrizio M., Zangrillo A., Bellomo R., Landoni G. A systematic review and international Web-based survey of randomized controlled trials in the perioperative and critical care setting: interventions reducing mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (5): 1430–1439. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.026. PMID: 30600204.
 151. Ospina-Tascón G.A., Büchele G.L., Vincent J.L. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008; 36 (4): 1311–1322. DOI: 10.1097/CCM.0B013E318168EA3E. PMID: 18379260.
 152. Vincent J.L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38 (10 Suppl): S534–8. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181F208AC. PMID: 21164394.
 153. Redaelli M.B., Landoni G., Di Sanzo S., Frasson 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.jccr.2017.05.005.
 154. Deans K.J., Minneci P.C., Suffredini A.F., Danner R.L., Hoffman W.D., Ciu X., Klein H.G., Schechter A.N., Banks S.M., Eichacker P.Q., Natanson C. Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols. *Crit Care Med*.

- 2007; 35 (6): 1509–1516. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266584.40715.A6. PMID: 17440420.
155. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J*. 2010; 31 (15): 1828–1835. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHQ220. PMID: 20610640.
 156. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., Palazzo M., Hinds C.J., Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994; 330 (24): 1717–1722. DOI: 10.1056/NEJM199406163302404. PMID: 7993413.
 157. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A., Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995; 333 (16): 1025–1032. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601. PMID: 7675044.
 158. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., Estenssoro E., Dubin A., Hurtado J., Friedman G., Castro R., Alegria L., Teboul J.-L., Cecconi M., Ferri G., Jibaja M., Párrumani R., Fernández P., Barahona D., Granda-Luna V., Cavalcanti A.B., Bakker J., Hernández G., Ospina-Tascón G., Damiani L.P., Rodríguez N., Holger P., Soto N., Pozo M., Cook D., Vincent J.-L., Rhodes A., Kavanagh B.P., Dellinger P., Rietdijk W., Carpio D., Pavéz N., Henríquez E., Bravo S., Valenzuela E.D., Vera M., Dreyse J., Oviedo V., Cid M.A., Larroulet M., Petruska E., Sarabia C., Gallardo D., Sánchez J.E., González H., Arancibia J.M., Muñoz M., Ramírez G., Aravena F., Aquevedo A., Zambrano F., Bozinovic M., Valle F., Ramírez M., Rossel V., Muñoz P., Ceballos C., Esvelle C., Carmona C., Candia E., Mendoza D., Sánchez A., Ponce D., Lastra J., Nahuelpan B., Fasce F., Luengo C., Medel N., Cortés C., Campassi L., Rubatto P., Horna N., Furche M., Pendino J.C., Bettini L., Lovesio C., González M.C., Rodríguez J., Canales H., Caminos E., Galletti C., Minoldo E., Aramburu M.J., Olmos D., Nin N., Tenzi J., Quiroga C., Lacuesta P., Gaudin A., Pais R., Silvestre A., Olivera G., Rieppi G., Berrutti D., Ochoa M., Cobos P., Vintimilla F., Ramírez V., Tobar M., García E., Picoita F., Remache N., Granda V., Paredes E., Barzallo E., Garcés P., Guerrero E., Salazar S., Torres G., Tiana C., Calahorrano J., Solís F., Torres P., Herrera L., Ornes A., Pérez V., Delgado G., López A., Espinosa E., Moreira J., Salcedo B., Villacres I., Suing J., Lopez M., Gomez L., Tocaquiza G., Zapata M.C., Orazabal M.A., Espejo R.P., Jimenez J., Calderón A., Paredes G., Barberán J.L., Moya T., Atehortua H., Sabogal R., Ortiz G., Lara A., Sanchez F., Portilla A.H., Dávila H., Mora J.A., Calderón L.E., Alvarez L., Escobar E., Bejarano A., Bustamante L.A., Aldana J.L. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (7): 654. DOI: 10.1001/jama.2019.0071. PMID: 30772908.
 159. Combes A., Price S., Slutsky A.S., Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*. 2020; 396 (10245): 199–212. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)31047-3. PMID: 32682486.
 160. Rihal C.S., Naidu S.S., Givertz M.M., Szeto W.Y., Burke J.A., Kapur N.K., Kern M., Garratt K.N., Goldstein J.N., Dimas V., Tu T. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; affirmation of value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (19): e7–e26. DOI: 10.1016/J.JACC.2015.03.036. PMID: 25861963.
 161. Atkinson T.M., Ohman E.M., O'Neill W.W., Rab T., Cigarroa J.E. A practical approach to mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an interventional perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9 (9): 871–883. DOI: 10.1016/J.JCIN.2016.02.046. PMID: 27151604.
 162. den Uil C.A., van Mieghem N.M., Bastos M.B., Jewbali L.S., Lenzen M.J., Engstrom A.E., Bunge J.J.H., Brugs J.J., Manintveld O.C., Daemen J., Wilschut J.M., Zijlstra E., Constantinescu A.A. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention*. 2019; 15 (7): 586–593. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00254. PMID: 31147306.
 163. Burkhoff D., Sayer G., Doshi D., Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (23): 2663–2674. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.017. PMID: 26670067.
 164. Uriel N., Sayer G., Annamalai S., Kapur N.K., Burkhoff D. Mechanical unloading in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (5): 569–580. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.05.038. PMID: 30056830.
 165. Baldetti L., Pagnesi M., Gramigna M., Belletti A., Beneduce A., Pazzanese V., Calvo E., Sacchi S., Van Mieghem N.M., den Uil C.A., Metra M., Cappelletti A.M. Intra-aortic balloon pumping in acute decompensated heart failure with hypoperfusion: from pathophysiology to clinical practice. *Circ Heart Fail*. 2021; 14 (11): e008527. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008527. PMID: 34706550.
 166. Guglin M., Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med*. 2014; 7: 237–251. DOI: 10.2147/IJGM.S62549. PMID: 24899821.
 167. Stevenson L.W., Pagani F.D., Young J.B., Jessup M., Miller L., Kormos R.L., Naftel D.C., Ulsney K., Desvigne-Nickens P., Kirklin J.K. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28 (6): 535–541. DOI: 10.1016/J.HEALUN.2009.02.015. PMID: 19481012.
 168. Hershberger R.E., Nauman D., Walker T.L., Dutton D., Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9 (3): 180–187. DOI: 10.1054/JCAF.2003.24. PMID: 12815567.
 169. Royster R.L. Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993; 7 (4 Suppl 2): 19–25. DOI: 10.1016/1053-0770 (93)90093-Z. PMID: 8369465.
 170. Ross J. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5 (4): 811–826. DOI: 10.1016/S0735-1097 (85)80418-6. PMID: 3882814.
 171. Melisurgo G., Ajello S., Pappalardo F., Guidotti A., Agricola E., Kawaguchi M., Latib A., Covello R.D., Denti P., Zangrillo A., Alfieri O., Maisano F. Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2014; 113 (11): 1844–1850. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2014.03.015. PMID: 24837263.
 172. Dopp-Zemel D., Groeneveld J. High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2013; 22 (1): 22–32. DOI: 10.4037/AJCC2013748. PMID: 23283085.
 173. Tsukui H., Koh E., Yokoyama S., Ogawa M. Which patients can be weaned from inotropic support within 24 hours after cardiac surgery? *Heart Vessels*. 2004; 19 (5): 225–229. DOI: 10.1007/S00380-004-0777-5. PMID: 15372297.
 174. Kastrup M., Braun J., Kaffarnik M., von Dossow-Hanfingstingl V., Ahlborn R., Wernecke K.-D., Spies C. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World J Surg*. 2013; 37 (4): 766–773. DOI: 10.1007/S00268-013-1926-8. PMID: 23370459.
 175. Prys-Picard C.O., Shah S.K., Williams B.D., Cardenas V., Sharma G. Outcomes of patients on multiple vasoactive drugs for shock. *J Intensive Care Med*. 2013; 28 (4): 237–240. DOI: 10.1177/0885066612448738. PMID: 22733722.
 176. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Sanborn T.A., White H.D., Talley J.D., Buller C.E., Jacobs A.K., Slater J.N., Col J., McKinlay S.M., Lejemtel L.H. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999; 341 (9): 625–634. DOI: 10.1056/NEJM199908263410901. PMID: 10460813.
 177. Hochman J.S., Sleeper L.A., White H.D., Dzavik V., Wong S.C., Menon V., Webb J.G., Steingart R., Picard M.H., Menegus M.A., Boland J., Sanborn T., Buller C.E., Modur S., Forman R., Desvigne-Nickens P., Jacobs A.K., Slater J.N., Lejemtel T.H. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001; 285 (2): 190–192. DOI: 10.1001/JAMA.285.2.190. PMID: 11176812.
 178. Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G., Dzavik V., Buller C.E., Aylward P., Col J., White H.D. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006; 295 (21): 2511–2515. DOI: 10.1001/JAMA.295.21.2511. PMID: 16757723.
 179. Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E., Marshall J., Dodek P., Arabi Y., Parrillo J.E., Dellinger R.P., Garland A. Interaction between fluids and vasoactive agents on mortality in septic shock: a multicenter, observational study. *Crit Care Med*. 2014; 42 (10): 2158–2168. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000520. PMID: 25072761.
 180. Funk D.J., Jacobsohn E., Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med*. 2013; 41 (1): 255–262. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3182772AB6. PMID: 23269130.
 181. Funk D.J., Jacobsohn E., Kumar A. Role of the venous return in critical illness and shock: part II-shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2013; 41 (2): 573–579. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31827BFC25. PMID: 23263572.
 182. Landoni G., Nardelli P., Zangrillo A., Hajjar L.A. Mechanical ventilation. Total eclipse of the heart (Editorial). *Gen Reanimatol*. (in Russ). 2021; 17 (5): 96–100. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-1-0. [Ландони Д., Нарделли П., Зангрилло А., Хаджар Л.А. Искусственная вентиляция легких: «полное затмение» сердца (редакционная статья). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 96–100. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-1-0].
 183. Vieillard-Baron A., Matthay M., Teboul J.L., Bein T., Schultz M., Magder S., Marini J.J. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 739–749. DOI: 10.1007/s00134-016-4326-3. PMID: 27038480.
 184. Cabrin L., Ghislanzoni L., Severgnini P., Landoni G., Redaelli M.B., Franchi F., Romagnoli S. Early versus late tracheal intubation in COVID-19 patients: a «pros/cons» debate also considering heart-lung interactions. *Minerva Cardiol Angiol*. 2021; 69 (5): 596–605. DOI: 10.23736/S2724-5683.20.05356-6. PMID: 33059400.
 185. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T., Berg K.M., Grossestreuer A.V., Marik P.E., Sherwin R.L., Hou P.C., Becker L.B., Cocchi M.N., Doshi P., Gong J., Sen A., Donnino M.W. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 283. DOI: 10.1186/S13054-018-2217-4. PMID: 30373647.

186. Fujii T, Salanti G, Belletti A, Bellomo R, Carr A, Furukawa T.A., Luethi N., Luo Y., Putzu A., Sartini C., Tsujimoto Y., Udy A.A., Yanase F, Young P.J. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (1): 16–24. DOI: 10.1007/S00134-021-06558-0. PMID: 34750650.
187. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 23 (4): 637–646. DOI: 10.1093/ICVTS/IVW171. PMID: 27318357.
188. Mingxing F, Landoni G., Zangrillo A., Monaco F, Lomivorotov V.V., Hui C., Novikov M., Nepomniashchikh V., Fominskiy E. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32 (2): 762–770. DOI: 10.1053/JJVCA.2017.07.024. PMID: 29409711.
189. Duncan A.E. GIK: the cure we have been waiting for? *Anesth Analg.* 2018; 126 (4): 1121–1123. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002845. PMID: 29547419.
190. Lomivorotov V., Ponomarev D., Boboshko V., Shmyrev V., Ismoilov S., Efremov S., Kamenshchikov N., Akselrod B., Pasyuga V., Urusov D., Ovezov A., Evdokimov M., Turchaninov A., Bogachev-Prokofiev A., Bukamal N., Afifi S., Belletti A., Bellomo R., Landoni G. Calcium administration in patients undergoing Cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (ICARUS trial): rationale and design of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021; 23: 100835. DOI: 10.1016/j.conctc.2021.100835. PMID: 34485754.
191. Østergaard L., Granfeldt A., Secher N., Tietze A., Iversen N.K., Jensen M.S., Andersen K.K., Nagenthiraja K., Gutiérrez-Lizardi P, Mouridsen K., Jespersen S.N., Tønnesen E.K. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59 (10): 1246–1259. DOI: 10.1111/AAS.12581. PMID: 26149711.
192. Den Uil C.A., Lagrand W.K., Van Der Ent M., Nieman K., Struijs A., Jewbali L.S.D., Constantinescu A.A., Spronk P.E., Simoons M.L. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study on the effects of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103978. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0103978. PMID: 25084171.
193. Wiramus S., Textoris J., Bardin R., Vigne C., Kelway C., Martin C., Leone M. Isoproterenol infusion and microcirculation in septic shock. *Hear Lung Vessel.* 2014; 6 (4): 274–279. PMID: 25436209.
194. De Backer D., Creteur J., Dubois M.J., Sakr Y, Koch M., Verdant C., Vincent J-L. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006; 34 (2): 403–408. DOI: 10.1097/01.CCM.0000198107.61493.5. PMID: 16424721.
195. Chawla L.S., Ostermann M., Forni L., Tidmarsh G.F. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit Care.* 2019; 23 (1): 124. DOI: 10.1186/S13054-019-2420-Y. PMID: 30992045.

Поступила 25.01.2022
Принято в печать 26.09.2022

Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор)

А. А. Проказюк*, М. А. Жанаспаев, С. К. Аубакирова,
А. С. Мусабеков, А. С. Тлемисов

Медицинский университет Семей,
Республика Казахстан, Абайская область, 071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, д. 103

Для цитирования: А. А. Проказюк, М. А. Жанаспаев, С. К. Аубакирова, А. С. Мусабеков, А. С. Тлемисов. Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 78–88. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-78-88> [На русск. и англ.]

Резюме

Политравма сохраняет свою научно-практическую значимость за счет высокого уровня летальности (>20% у лиц молодого и среднего возраста и >45% — у пожилых). Отсутствие единого определения термина «политравма» приводит к затруднениям при систематизации и сравнительном анализе доступных данных. Помимо этого, возникают проблемы выбора тактики ведения больных, которая определяет качество оказываемой медицинской помощи и объем затраченных организацией ресурсов.

Цель обзора. Актуализировать определение термина «политравма» и определить перспективные направления в области диагностики и ведения пациентов с политравмой.

Материалы и методы. По данным 93-х отобранных публикаций изучили модальность распределения летальности при травме и основные причины; проанализировали шкалы оценки степени тяжести политравмы и определили их потенциальные проблемы; изучили рекомендации по выбору ортохирургической тактики относительно тяжести состояния больного.

Результаты. Модальность смертей при травме напрямую зависит от адекватности оценки тяжести состояния и качества организации медицинской помощи. «Берлинское определение» политравмы с дополнительным применением одной из шкал mCGS/PTGS наиболее точно классифицирует политравму на четыре группы тяжести. Для «стабильных» больных применение первичного окончательного остеосинтеза с внутренней фиксацией (ЕТС) является «золотым стандартом» лечения. Для групп «пограничных» и «нестабильных» не определено однозначной верной тактики. В свою очередь у «критических» больных рекомендуется первоочередная стабилизация общего состояния с последующей отсроченной основной операцией (DCO), которая увеличивает выживаемость.

Заключение. Возможным решением проблемы определения тактики ведения для сомнительных групп является использование искусственного интеллекта и машинного обучения, которые уже применимы для более узких проблем (прогнозирование летальности и развития некоторых частых осложнений относительно исходного состояния). Использование системы поддержки принятия клинических решений на основе унифицированного регистра больных позволит повысить качество оказываемой помощи при политравме даже специалистами с малым опытом работы.

Ключевые слова: политравма, берлинское определение политравмы; ортохирургическая тактика; регистр травмы; машинное обучение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа выполнена в рамках грантового финансирования молодых ученых по научным и (или) научно-техническим проектам на 2022–2024 гг. ИРН AP13067824 «Разработка и оптимизация методов диагностики и хирургической реабилитации травм с применением искусственного интеллекта и робототехники» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Polytrauma: Definition of the Problem and Management Strategy (Review)

Alexander A. Prokazyuk*, Marat A. Zhanaspayev, Sabina K. Aubakirova,
Arman S. Musabekov, Aidos S. Tlemissov

Semey Medical University
103 Abay Kunanbaev Str., 071400 Semey, Abay region, The Republic of Kazakhstan

Summary

Polytrauma is a highly relevant problem from both scientific and clinical perspectives due to its high mortality rate (>20% in young and middle-aged individuals and >45% in the elderly). The lack of consensus in the

Адрес для корреспонденции:

Александр Александрович Проказюк
E-mail: prokazyuk.md@yandex.ru

Correspondence to:

Alexander A. Prokazyuk
E-mail: prokazyuk.md@yandex.ru

definition of polytrauma complicates data collection and comparison of available datasets. In addition, selection of the most appropriate management strategy determining the quality of medical care and magnitude of invested resources can be challenging.

Aim of the review. To revisit the current definition of polytrauma and define the perspective directions for the diagnosis and management of patients with polytrauma.

Material and methods. Based on the data of 93 selected publications, we studied the mortality trends in the trauma and main causes of lethal outcomes, analyzed the polytrauma severity scales and determined their potential flaws, examined the guidelines for choosing the orthosurgical strategy according to the severity of the patient's condition.

Results. The pattern of mortality trends in trauma directly depends on the adequacy of severity assessment and the quality of medical care. The Berlin definition of polytrauma in combination with a mCGS/PTGS scale most accurately classifies polytrauma into four severity groups. For the «stable» patients, the use of primary definitive osteosynthesis with internal fixation (early total care, or ETC) is the gold standard of treatment. For the «borderline» and «unstable» groups, no definitive unified strategy has been adopted. Meanwhile, in «critical» patients, priority is given to general stabilization followed by delayed major surgery (damage control orthopaedics, or DCO), which increases survival.

Conclusion. The use of artificial intelligence and machine learning, which have been employed for more specific goals (predicting mortality and several common complications), seems reasonable for planning the management strategy in the «controversial» groups. The use of a clinical decision support system based on a unified patient registry could improve the quality of care for polytrauma, even by less experienced physicians.

Keywords: *polytrauma, Berlin definition of polytrauma; orthosurgical strategy; trauma registry; machine learning*

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

Funding. This study was funded by the grant program for scientific and/or technical projects carried out by young scientists (2022–2024) «Development and optimization of diagnosis and surgical rehabilitation of trauma patients using artificial intelligence and robotics» of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Введение

Несмотря на все предпринимаемые меры по снижению травматизма за последние 30 лет отмечено незначительное снижение уровня летальности на 1,8% [1, 2]. В условиях оказания высококвалифицированной травматологической помощи около 20–25% пациентов в возрасте до 60 лет погибают [3–5], а с увеличением возраста летальность возрастает до 45–60% [6, 7]. Урбанизация и индустриализация оказывают прямое влияние на рост числа пациентов с травмой за счет таких причин, как увеличение количества личного транспорта у населения и учащение дорожно-транспортных происшествий (ДТП), возникновение чрезвычайных ситуаций на производстве, пожаров, бытовых травм и военных конфликтов. В городах и крупных населенных пунктах, основная часть пациентов с политравмой поступает в приемное отделение вечером, в нерабочие часы и выходные дни [8]. Т. Brinck и соавт. связывают эту особенность с употреблением алкоголя и других психотропных веществ в свободное время [9], что в большинстве своих случаев является основной причиной автодорожных и бытовых травм [10]. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о «Глобальной дорожной безопасности», около 1,35 миллиона людей ежегодно погибают в ДТП, до 50 миллионов получают нелетальные травмы. Автодорожная травма занимает восьмое место среди причин смерти во всех возрастных группах, а в возрастной группе от 5 до 29 лет — первое.

Свыше 90% всех смертей случаются в странах с низким и средним уровнем дохода (27,5 и 14,4 случаев на 100 000 населения соответственно), в то время как в странах с высоким уровнем дохода смертность значительно ниже (9,3 случая на 100 000 населения) [11]. Контингент травмированных больных в 50–80% случаев представлен мужчинами молодого, трудоспособного возраста [10, 12, 13]. Более половины из переживших политравму впоследствии имеют значимое снижение качества жизни или инвалидность [14, 15]. По прогнозу ВОЗ к 2030 г. травма войдет в пятерку основных причин смерти. К примеру, в Китайской Народной Республике, где ежегодно погибают более 400 000 человек (из них 23% — вследствие автодорожной травмы), смертность от политравмы уже занимает пятое место [10].

Согласно данным Росстата, в 2020 г. в Российской Федерации из 2,1 миллиона умерших свыше 60 тысяч смертей напрямую связаны с получением травмы, из них 17 тысяч приходятся на транспортные несчастные случаи [16]. В Республике Казахстан эпидемиологическая ситуация отражена в отчете «Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам». Здесь представлены сводные данные по смертности «от несчастных случаев, отравлений и травм», исходя из которых автодорожная травма занимает 7 место среди всех причин смерти в РК (14,7 случаев (среднее значение за 10 лет — 16,9) на 100 000 населения в год) [17].

Цель обзора — актуализировать определение термина «политравма» и определить пер-

спективные направления в области диагностики и ведения пациентов с политравмой.

Материал и методы

Обзор литературы выполнили на основе доступных публикаций, включающих в себя информацию о пациентах с тяжелой политравмой. Поиск источников произвели через базу данных PubMed/Medline с фильтрацией статей относительно английского языка публикации без ограничения глубины поиска. Для эпидемиологической части обзора использовали следующие MeSH термины в различных комбинациях: «multiple trauma», «polytrauma», «epidemiology», «mortality», «complications» и «causes of death». Для части обзора, связанного с клиническим течением политравмы и определением степени тяжести повреждений, использовали такие ключевые слова, как «trauma assessment», «triage», «injury assessment scale», «trauma process» и «death tirade». Также, для части дискуссии о применении нейронных сетей, искусственного интеллекта и машинного обучения в области неотложной медицины и травматологии, произвели поиск по «clinical decision support systems», «artificial intelligence», «neural networks», «decision tree», «machine learning» MeSH терминам в комбинации с «multiple trauma»/«polytrauma». Некоторые материалы, упущенные при первичном электронном поиске, взяли из цитирований в найденных публикациях для дальнейшего детального анализа проведенной работы. Критериями отбора статей для изучения служили:

- Оригинальные полнотекстовые публикации, сфокусированные на основной проблеме обзора.
- Работы, опубликованные в международных рецензируемых журналах с дизайном исследования не ниже II3 (C) уровня доказательности.
- Источники, описывающие физиологические и патофизиологические процессы, не ограничивались временными рамками.

Исключили публикации, которые не содержали информацию о предсказании состояния больного относительно физиологических параметров, кроме части об искусственном интеллекте.

Всего рассмотрели 216 публикаций, из которых отобрали 93, содержащих релевантную информацию. По отобранным источникам изучили модальность распределения летальности при травме и основные причины; проанализировали шкалы оценки степени тяжести политравмы и определили их потенциальные проблемы; изучили рекомендации по выбору ортохирургической тактики относительно тяжести состояния больного.

Определение политравмы

Во второй половине XX века после внедрения термина «политравма» и множества уточнений определения Н. J. Oestern и соавт. представили одно из наиболее близких к истине заключений: политравма — травматическое повреждение двух и более областей тела, из которых одно или сумма всех имеющихся повреждений являются жизнеугрожающими [18]. Данный термин широко распространен на евра-

зийском континенте, особенно в постсоветских странах. В американских источниках более приняты выражения «множественная травма» (multiple trauma) или «обширная травма» (major trauma), с оговоркой на угрозу жизни пациента [19].

Углубленное изучение патофизиологии травматического процесса принесло понимание необходимости оценки не только анатомических повреждений [20], но и имеющихся физиологических факторов и показателей. С целью определения таких переменных, при наличии которых летальность у больного с политравмой превышала бы 10%, в 2012 г. была создана Международная Рабочая Группа по Политравме, в которую вошли организации, наиболее активно изучающие методы оказания медицинской помощи при травме (American Association for the Surgery of Trauma (AAST), European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES), German Trauma Society (DGU), British Trauma Society (BTS), New Zealand Association for the Surgery of Trauma (ANZAST)) [21]. Результатом их работы стало «Берлинское определение» (БОП), согласно которому политравма — это повреждение двух или более областей тела с оценкой по шкале AIS ≥ 3 баллов и один или более из перечисленных физиологических параметров: систолическое артериальное давление (САД) ≤ 90 мм рт. ст.; оценка по шкале ком Глазго (ШКТ) ≤ 8 баллов; дефицит оснований (BE) $\leq 6,0$ ммоль/л; международное нормализованное отношение (МНО) $\geq 1,4$ или активированное частичное тромбопластиновое время ≥ 40 с; возраст ≥ 70 лет [21].

В 2017 г. С. Rau и соавт. провели ретроспективное исследование ($n=1629$), направленное на проверку верности этих критериев. Было определено две группы пациентов схожих по соматическому и анатомическому состоянию, в одной из которых присутствовали физиологические критерии из БОП. Летальность в группе политравмы была значительно выше (OR 17,5; 95%; CI 4,21–72,76; $p<0,001$). Эти же пациенты чаще находились в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (84,1% против 74,1; $p=0,013$) и дольше там пребывали (10,3 дня против 7,5; $p=0,003$). Помимо этого, лечение политравмы в целом экономически более затратно для госпиталя (на 31,5%), в частности: обследование (на 33,1%), оперативные вмешательства (на 40,6%) и медикаментозная терапия (на 53,9%) [22]. В исследовании М. L. S. Driessen и соавт. БОП было применено к национальному регистру травмы Нидерландов (300 649 случаев, вошедших в исследование). Авторы пришли к выводу, что добавление физиологических параметров к анатомической шкале улучшает чувствительность при определении вероятности неблагоприятно-

го исхода. Так у больных, отнесенных к «политравме» по БОП ($n=4\ 264$), летальность составила 27, 2%, а необходимость госпитализации в ОИТ — 71, 2% [23].

Модальное распределение летальности

Определение степени тяжести политравмы и дальнейшей тактики ведения больных напрямую связано с риском развития неблагоприятных исходов. В 1980 г. С. С. Baker и соавт. провели одно из ключевых исследований [24] в области эпидемиологии летальности среди пациентов с политравмой. Было определено тримодальное распределение летальных случаев [25], которое позже стало предметом детального изучения [13, 26–29]. Выявленная модальность была определена тремя пиками: смерть в течение первого часа после события, смерть в течение первых 24 ч пребывания в стационаре и «поздняя смерть» — в течение нескольких дней или недель. Однако в странах высокого уровня дохода, с развитой службой неотложной медицинской помощи, эта тримодальность не всегда прослеживается [1, 2, 12]. Здесь пациент, получив на догоспитальном этапе минимальный эффективный объем помощи, включая стабилизацию переломов, может быть доставлен с места происшествия в травматологический центр высокого уровня в течение первого часа с момента вызова бригады [30, 31]. Такой подход приводит к унимодальному или бимодальному распределению летальных случаев, по причине наложения первого пика на второй [8].

Вне зависимости от модальности распределения смертей, основные причины летальных случаев остаются одними и теми же [28]. Рассматривая тримодальность, более характерную для стран среднего и низкого уровня достатка, выявлено, что около половины всех летальных случаев приходится на первый пик из-за тяжелых, несовместимых с жизнью повреждений. Из них до 70% случаев составляет краниоцефальная травма (перелом основания черепа, внутричерепные кровоизлияния, отек головного мозга, церебральный некроз). От 25 до 80% смертей связаны с последствиями кровотечения и/или нарушениями системы гемостаза. Помимо этого, высока летальность при остро развившемся синдроме полиорганной недостаточности (ПОН) или системном воспалительном ответе (СВО). Во втором пике причины аналогичны, но их клиническое течение не является столь катастрофичным, чтобы привести к летальному исходу в течение первого часа после травмы. В третьем пике смерть обусловлена септическими осложнениями, медленно развивающейся ПОН

и сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и хроническая легочная патология) [1, 13]. Зачастую отсроченная смерть обусловлена более длительным периодом нахождения в ОИТ на фоне поражения головного мозга и сопутствующими респираторными осложнениями (поражение дыхательного центра, вентилятор-ассоциированная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром) [32].

Оценка степени тяжести политравмы и ортохирургический подход

Одним из лучших подходов к оказанию медицинской помощи больным с травмами является наличие травматологической команды в приемном отделении, действующей по стандартному алгоритму [33, 34]. Объем действий должен включать в себя верную оценку тяжести состояния пациента, проведение реанимационных мероприятий и определение необходимой оперативной тактики [35, 36]. Своевременное задействование такой травматологической команды позволяет значительно снизить частоту осложнений и неблагоприятных исходов [10], но на практике вовлечение обученной команды происходит не более чем в половине необходимых случаев [37]. Причиной тому является необученность персонала приемного отделения алгоритмам и критериям задействования [38]. Помимо этого, в неспециализированных госпиталях зачастую отсутствует травматологическая команда и вся помощь оказывается рядовыми анестезиологами-реаниматологами и травматологами [39]. При этом качество помощи остается вопросом имеющегося врачебного опыта и компетенций, низкий уровень которых непременно приводит к неверному определению рисков и вероятных исходов в каждом конкретном случае политравмы [40]. Оценка степени тяжести пациента — это обязательный навык для каждого врача, однако вариативность повреждений при политравме затрудняет процесс оценки и почти всегда требует специального обучения и лицензирования [41]. За рубежом определением статуса пациента с политравмой занимается обученный интенсивист, анестезиолог или ортохирург [34, 42].

Все используемые шкалы можно поделить на три группы: анатомические, физиологические и комбинированные. За рубежом базовой анатомической шкалой для описания травматических повреждений является Abbreviated Injury Scale (AIS), которая характеризует три аспекта травмы: область тела, тип анатомической структуры и тяжесть повреждения [41]. Данная шкала

характеризует каждое повреждение в отдельности и не позволяет оценить больных с множественными переломами в целом. Для описания политравмы, на основе оценки повреждений по AIS, была разработана Injury Severity Score (ISS). Принцип шкалы основан на подсчете суммы квадратов трех максимально поврежденных областей тела. В конце прошлого века клиницистами было принято определять травму как «тяжелая», в случае если летальность превышала 20%, что соответствовало $ISS \geq 16$ баллов [23]. Однако, с развитием травматологической службы летальность стала снижаться, что привело к расхождению мнений относительно минимального порога, который в настоящее время варьируется от 15 до 26 баллов [19].

С целью повышения чувствительности шкалы ISS претерпела изменения в отношении принципа подсчета итогового балла [43]. Так в модификации New ISS (NISS) итоговый балл определен суммой квадратов трех максимальных баллов по AIS с возможностью повторения областей тела [44]. Данное изменение повысило чувствительность к необходимости интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции легких. К сожалению, оценка травмы истинно анатомическими шкалами приводит к ряду проблем. Наиболее частые — расхождение между анатомической и физиологической тяжести состояния и наличие внутренней несогласованности, при которой возможны случаи одинаковой балльной тяжести повреждений в разных областях, но при этом исходы этих повреждений кардинально различаются [37, 45]. Помимо этого, сложность правильного кодирования и математического подсчета является причиной низкой меж-исследовательской воспроизводимости определения политравмы в сравнении с БОП (коэффициент каппа Коэна для $ISS \geq 16 = 0,521$; $ISS \geq 16 = 0,521$; БОП = 0,781) [46].

Физиологические шкалы в своем большинстве используются в условиях ОИТ, где оценка тяжести состояния тесно коррелирует с летальностью. Наиболее распространенными шкалами с возможностью применения при политравме являются Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [47–49] и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II) [50–52]. Обе шкалы основаны на оценке витальных и биохимических характеристик крови и направлены на прогнозирование риска развития септических осложнений и ПОН, которые наиболее часто приводят к летальным исходам в условиях ОИТ [53, 54]. Шкала SOFA градуирует функциональные изменения дыхательной, сердечно-сосудистой, коагуляционной и нервной систем, а также косвенно оценивает функцию печени и почек. В свою очередь, APACHE-II направлена

на оценку как текущего, так и доклинического физиологического состояния пациента. Ограничением применения реаниматологических шкал является необходимость наличия «быстрой» лаборатории, а также сложный принцип подсчета баллов. При попытке упрощения этих шкал путем исключения лабораторных показателей сохраняется способность определять большинство суррогатных точек, таких как летальность и необходимость интубации трахеи [55], но при этом теряется специфичность для больных с политравмой.

Из травматологических физиологических шкал широко используется Revised Trauma Score (RTS), которая оценивает неврологический статус по ШКТГ, частоту дыхания и САД с умножением их на специальные коэффициенты с последующим сложением произведений [56]. В условиях приемного отделения RTS достаточна для оценки неблагоприятного исхода, но не степени тяжести травмы [45]. RTS, как и другие шкалы, основанные на фиксированных коэффициентах, со временем подвергается критике и необходимости корректировки множителей [57–59].

Среди комбинированных шкал наиболее используемой остается Trauma Injury Severity Score (TRISS) [60] и ее упрощенная модификация A Severity Characterization of Trauma (ASCOT). Шкала основана на ISS, RTS и возрасте больного с умножением значений на коэффициенты, значения которых также являются предметом дискуссий [61, 62] ввиду развития медицины и накопления опыта лечения пациентов с политравмой [45]. Принимая во внимание модальность и причины смерти, существует потребность в оценке тяжести состояния больного отталкиваясь от повреждений нервной системы и нарушений гемостаза. В педиатрической практике с этой целью используется шкала BIG, которая также показала удовлетворительные результаты применения у взрослых [59]. BIG — акроним английских обозначений, входящих в основу шкалы: показатели, отражающие геморрагический шок (BE и МНО), и ШКТГ. Отсутствие оценки повреждений скелета делает ее применение узконаправленным и неприменимым в случаях отсутствия сопутствующей черепно-мозговой травмы.

Все вышеперечисленные физиологические шкалы больше направлены на определение риска смерти относительно исходного состояния, нежели на реальное разделение больных на категории. Помимо этого, замечено, что некоторыми исследователями преследуются сомнительные цели, в результате чего происходит синтез новых шкал из уже имеющихся путем добавления нескольких условно новых клинических переменных [10, 48, 68, 50, 55, 59, 63–67].

На момент написания данной статьи авторами не было найдено общепринятых критериев разделения больных с политравмой относительно тяжести их состояния. Однако проблемой разделения тематических пациентов на категории занималась группа исследователей из Германии во главе с Н. С. Раре [69]. После серии работ авторами был сделан вывод о том, что, помимо классической «триады смерти» ($BE < -6$ ммоль/л, ацидемия с $pH < 7,2$, гипотермия с $t < 35^\circ C$) [70–72], на исход травмы напрямую влияет объем повреждения мягких тканей. Опираясь на этот вывод, была предложена Clinical Grading System (CGS) — анатомо-физиологическая шкала оценки степени тяжести политравмы с разделением больных на группы «стабильных», «пограничных», «нестабильных» и «критических». В исходном варианте существовало несколько проблем: наличие малоизвестных анатомических шкал, ресурсозатратных лабораторных исследований и слабая внутренняя согласованность критериев. По последней причине группы пограничных и нестабильных пациентов являются наиболее противоречивыми относительно выбора тактики оперативного лечения. Позже авторами повторно был проведен анализ данных с расширением выборки больных и на основе CGS разработана Polytrauma Grading Score (PTGS) (табл. 1) [63]. В этом варианте были исключены проблемные переменные с сохранением возможности разделения больных.

Параллельно с Н. С. Раре модификацией оригинальной CGS путем ее упрощения и адаптации под реальные клинические условия занимались N. J. Nahm и соавт., которые представили mCGS (табл. 2) [39].

Недавно S. Halvachizadeh и соавт. [74] провели большое сравнение ($n=3368$) CGS [69], mCGS [39], PTGS [63] и протокола Early Appropriate Care (EAC) [75] на предмет чувствительности к определению риска развития ранних (смерть в

Таблица 1. Шкала оценки Polytrauma Grading Score (PTGS).

Параметр	Значение	Балл
САД	76–90 мм рт. ст.	1
	≤ 75 мм рт. ст.	2
BE, ммоль/л	–(8–10)	2
	< -10	4
МНО	1,4–2,0	1
	$> 2,0$	3
Оценка по NISS	35–49	3
	50–75	4
Объем гемотрансфузии, дозы	3–14	2
	≥ 15	5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	< 150	2

Примечание. Для табл. 1, 2: САД — систолическое артериальное давление; BE — избыток оснований; МНО — международное нормализованное отношение; NISS — New Injury Severity Score. Оценка < 6 баллов — стабильный (летальность до 5%); 6–11 баллов — пограничный (летальность до 15%); > 11 баллов — нестабильный (летальность до 40%).

первые 72 ч от травматического повреждения головного мозга и/или кровопотери) и поздних (ПОН, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), пневмония, сепсис и смерть после 72 ч) осложнений у пациентов с политравмой. Изменение оценки объема трансфузии за первые 24 ч в mCGS значительно повлияло на точность определения «стабильности» клинического состояния пациента. У «пограничных» больных при категоризации шкалой PTGS летальность была выше (50%), чем в аналогичных группах из CGS (35,9%) или mCGS (37,8%). В целом исследование показало, что предложенные шкалы эффективны в разделении больных по тяжести состояния на группы и могут быть улучшены в плане используемых критериев.

Адекватность оценки степени тяжести физиологическими шкалами тесно связана с патофизиологическим течением травматического процесса [69]. Известно, что любое повреждение тканей приводит к изменению иммунного ста-

Таблица 2. Шкала оценки Modified Clinical Grading System (mCGS).

Фактор	Параметр	Стабильные (Степень I)	Пограничные (Степень II)	Нестабильные (Степень III)	Критические (Степень IV)
Геморрагический шок	САД, мм рт. ст.	≥ 100	$\geq 80 - < 100$	$\geq 60 - < 80$	< 60
	BE, ммоль/л	$\geq -2,3$	$< -2,3 - \geq -4,5$	$< -4,5 - \geq -6,0$	$< -6,0$
	Лактат, ммоль/л	$0,5 - \leq 2,2$	$> 2,2 - \leq 2,5$	$> 2,5 - \leq 4,0$	$> 4,0$
	Объем гемотрансфузии в день повреждения, дозы	≤ 2	3–8	9–15	≥ 16
Коагулопатия	Тромбоциты, $\times 10^3$ /мкл	> 110	$> 90 - \leq 110$	$> 70 - \leq 90$	≤ 70
Температура	$^\circ C$	> 34	$> 33 - \leq 34$	$> 30 - \leq 33$	≤ 30
Повреждение мягких тканей	Повреждение грудной клетки по AIS	≤ 2	3	4	≥ 5
	Оценка по шкале Мура [73]	≤ 2	3	4	≥ 5
	Повреждение таза (классификация Мюллера АО/ОТА)	нет	A	B	C или раз- мозжение
	Конечности, AIS	≤ 2	3	4	5 или раз- мозжение

Примечание. AIS — Abbreviated Injury Scale. Больной относится к соответствующей группе если попадает под критерии в трех из четырех факторов.

туса. В начале развивается гипервоспалительный ответ, впоследствии сменяющийся контррегуляторным противовоспалительным ответом. В литературе данный этап называется «первичным ударом», выраженность которого напрямую связана с обширностью травмы. Так, при монотравме вышеописанные изменения иммунного ответа не критичны для больного, в то время как при политравме оперативное вмешательство вкупе с сопутствующими осложнениями (коагулопатии, кровотечение и гипотермия) усиливает реакцию организма на повреждение тканей и может привести к развитию так называемого «вторичного удара» — системного гипериммунного ответа [42]. В зависимости от предрасполагающих факторов «вторичный удар» при тупой обширной травме мягких тканей является причиной подострых осложнений, таких как ОРДС, синдром СВО или ПОН [76].

Отталкиваясь от патофизиологии травмы и решения относительно рисков у больного, в развитых странах принято использовать один из двух ортохирургических подходов: первичный окончательный остеосинтез с внутренней фиксацией (Early Total Care, ETC) и временная внешняя фиксация с последующим вторичным окончательным остеосинтезом с внутренней фиксацией (Damage Control Orthopedics, DCO). ETC является «золотым стандартом» [69] с точки зрения ортохирургии, так как позволяет произвести раннюю мобилизацию больных и имеет меньшую частоту поздних осложнений, однако часто приводит к развитию «вторичного удара». Ранняя окончательная фиксация у нестабильных и критических больных может привести к феномену жировой эмболии, который усиливает повреждение легких на фоне их контузии или переломов ребер [36]. В свою очередь DCO позволяет провести реанимационные мероприятия и стабилизировать повреждения длинных трубчатых костей и таза, тем самым остановив массивное кровотечение, после чего пациент переводится в ОИТ для дальнейшей коррекции жизненных показателей. Такой подход увеличивает общее время пребывания в ОИТ и в стационаре, экономически неэффективен и имеет значительно выше частоту поздних тромботических и септических осложнений из-за отсроченной основной операции [35]. В систематическом обзоре проведенном P. Lichte и соавт. [42] неоднократно выявлено, что DCO значительно снижает кровопотерю у больных в сравнении с ETC (вплоть до четырех раз) и продолжительность оперативного вмешательства (свыше трех раз). Щадящий и защитный подход DCO положительно влияет на иммунный статус больного, что подтверждено в высококачественном исследовании Н. С. Раре и соавт. [77]. Между тем,

в обзоре представлены противоречивые результаты о взаимосвязи разделения больных на категории («стабильные», «пограничные», «нестабильные», «критические») и применения DCO для стабильных и пограничных больных. Одной из причин является отсутствие унифицированных инструментов и критериев для проведения точной сортировки, способных повысить выживаемость [10, 36]. Несмотря на попытки разделения больных на группы по тяжести состояния для определения ортохирургической тактики, нацеленной на минимальные осложнения, существует множество тонких особенностей в организме каждого отдельно взятого больного, влияющих на подход и исход (например, необходимость в общей анестезии, наличие исходного геморрагического шока, изменение буферной емкости крови и анатомические зоны повреждения) [78–82]. Доступные исследования по сравнению DCO и ETC в своем большинстве имеют ретроспективный характер и основаны на малой выборке больных с политравмой, однако их результаты дают предпосылки для разработки дополнительных критериев определения пограничных больных [83].

Системы поддержки принятия клинических решений

С целью улучшения подходов к диагностике и лечению различных заболеваний повсеместно внедряются системы поддержки принятия клинических решений (CDSS), основанные на искусственном интеллекте (ИИ). Основной задачей такой системы является анализ собранной врачом информации и выдача определенного результата. Алгоритмы, осуществляющие такого рода деятельность, принято называть «моделями». Примерами таких моделей являются линейная и логистическая регрессия, нейронные сети, деревья принятия решений, метод «леса» [84]. В отличие от статистических пакетов, модель на основе ИИ в большинстве случаев способна непрерывно самообучаться, тем самым улучшая свои характеристики.

Вопросом о применении компьютера в практике ведения тяжелых пациентов с травмой задались в конце двадцатого века. В тот период в медицине уже использовались простые CDSS, построенные на жестких условиях «If — Then». «Алгоритм» оценки, по факту являющийся набором условий, был основан на протоколах лечения того времени и сравнивал состояние больного с уже описанными вариантами клинического течения травмы [85]. С развитием информационных технологий, науки о машинном обучении и анализа больших данных простые системы стали перерабатываться в более мощные инструменты. В последнее время ниша

в области ведения больных с травмой активно стала заполняться различными ИИ-решениями. Так, например, с целью более точного описания повреждений на различных видах снимков уже разработаны модели, показывающие превосходство в сравнении с врачами [86]. Помимо этого, имеются две модели, которые позволяют с высокой точностью заподозрить развитие острой травматической коагулопатии [87]. В других исследованиях при помощи ИИ пытаются предсказывать частоту поступления пациентов с травмой относительно погодных условий, дня недели и времени [88].

Н. Ehrlich и соавт. отмечено, что системы на основе ИИ необходимы в условиях приемного покоя, для быстрого обеспечения качественного триажа больных и определения дальнейшей тактики лечения [89]. Почти все применяемые шкалы оценки состояния больного пытаются привести тяжесть состояния к какой-то цифре, которая, находясь в определенных границах, должна дать врачу четкое понимание клинической ситуации и определить, какое решение в отношении пациента будет применено. При наличии большой качественной базы данных возможно создание компьютерной модели, выполняющей эти процессы в автоматическом режиме с высокой степенью достоверности [90, 91]. Однако следует принять во внимание, что любая шкала оценки состоит из двух частей: набора переменных и правила, определяющего принцип подсчета итогового балла для интерпретации. Несмотря на всю вычислительную мощь, компьютер не способен принять каждый физиологический аспект больного как набор переменных. В связи с этим возникает необходимость аналитического определения минимального набора входных параметров, которые более полно отражают клиническое состояние и течение травматического процесса. Широкая вариативность и множество входных данных зачастую требуют различных модельных подходов. По этим причинам имеющиеся решения в настоящий момент имеют узкую направленность. Использование ИИ в области медицины является одним из приоритетных направлений и требует проведения дополнительных исследований [89].

Ограничения

Проведение обзора литературы было сопряжено с трудностью отбора материала для изучения. Причиной этому служила разнородность публикаций по уровням доказательности (I–III) и категориям рекомендаций (A–C), а также отсутствие единого определения политравмы. Изучая исходный материал, авторы частично достигли поставленных целей с формулированием дополнительных выводов.

Наибольший процент людей погибает от краниоцефальной травмы, которая в своем большинстве не всегда совместима с жизнью, а также от последствий массивной кровопотери. В условиях неотложной помощи своевременная остановка кровотечения повышает выживаемость больных в течение «золотого часа», а также напрямую связана с развитием поздних осложнений [92, 93]. Усовершенствование организации медицинской структуры и уровня менеджмента пациентов позволяет добиться значительного снижения летальности и избежать тримодальности ее распределения [1].

Авторы согласны с мнением зарубежных коллег, что, с учетом развития осложнений, наиболее точным определением политравмы является «Берлинское определение», показывающее высокую меж-исследовательскую воспроизводимость.

Авторам не удалось определить общепринятых критериев или шкал разделения больных на группы относительно тяжести их состояния. Наиболее используемые шкалы, такие как AIS, ISS, TRISS, SOFA, имеют различные ограничения в применении и не способствуют разделению больных на группы [37, 45, 49, 62]. Большой выбор шкал заставляет прогрессивного клинициста тратить время на изучение их особенностей и делать выбор в пользу той или иной шкалы. По этой причине существует необходимость в формировании международных критериев категоризации больных с политравмой относительно тяжести их исходного состояния.

Интерес к проблеме политравмы исследователей из Германии и наличие большой базы клинических случаев привели к разработке нескольких шкал (CGS, mCGS, PTGS) категоризирующих больных относительно тяжести состояния [39, 63, 69]. Очевидно, существует необходимость дополнительного изучения опыта немецких коллег относительно локальных популяций с адаптацией шкал под особенности имеющихся возможностей медицины.

Также остается открытым вопрос о том, как быстро должен быть подвержен пациент окончательному остеосинтезу с внутренней фиксацией [10, 36]. Достоверно известно, что ведение пациента согласно определенному алгоритму повышает шанс на благоприятный исход [34, 35]. В настоящее время имеются рекомендации, указывающие на необходимость проведения ETC у «стабильных» больных и DCO у «критических». Однако для групп «пограничных» и «нестабильных» больных, ввиду противоречивости результатов исследований, четких рекомендаций по применению того или иного ортохирургического подхода нет [36, 42, 80]. Анализ физиологического статуса каждого отдельного

пациента с прогнозированием рисков развития осложнений в экстренной ситуации является большим вызовом для врача. Информационные технологии можно внедрить в практику ведения политравмы, как и в другие отрасли медицины [89]. При наличии хорошо «обученной» компьютерной модели даже у врачей с минимальным опытом работы с политравмой появляется возможность проводить высококачественную оценку и категоризацию больных [87]. Помимо этого, системы поддержки принятия клинических решений способны прогнозировать риски и, основываясь на них, определять лучшую тактику для конкретного больного.

Очевидной является необходимость наличия реестра больных с политравмой, к которому будут «подключены» все клиники, оказывающие ортотравматическую помощь. Участие в подобном реестре упрощает исследователям доступ к информации и позволяет проводить клинические исследования с разработкой протоколов лечения и диагностики, особенно в тех регионах, где доступ к подобным данным ограничен [90]. Унификация записи информации при клинических наблюдениях позволяет строить большие

базы данных, повышающих качество статистического результата. Отличным примером подобных регистров является регистр травмы Германского Травматологического Сообщества (TraumaRegister DGU®), который в обязательном порядке требует участия всех клиник Германии, а также предоставляет возможность бесплатного участия клиникам из других стран. Будучи внедренным в 1993 году и объединяющим свыше 700 клиник, за 28 лет регистр смог накопить базу, включающую свыше 450 тысяч больных.

Заключение

Возможным решением проблемы определения тактики ведения для сомнительных групп является использование искусственного интеллекта и машинного обучения, которые уже применимы для более узких проблем (прогнозирование летальности и развития некоторых частых осложнений относительно исходного состояния). Использование системы поддержки принятия клинических решений на основе унифицированного регистра больных позволит повысить качество оказываемой помощи при политравме даже специалистами с малым опытом работы.

Литература

- Pfeifer R., Teuben M., Andruszkow H., Barkatali B. M., Pape H. C. Mortality patterns in patients with multiple trauma: A systematic review of autopsy studies. *PLoS ONE*. 2016; 11 (2): e0148844. DOI: 10.1371/journal.pone.0148844. PMID: 26871937.
- van Breugel J. M. M., Niemeyer M. J. S., Houwert R. M., Groenwold R. H. H., Leenen L. P. H., van Wessem K. J. P. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU — a systematic review. *World J Emerg Surg*. 2020; 15 (1): 55. DOI: 10.1186/s13017-020-00330-3. PMID: 32998744.
- El Mestoui Z., Jalalzadeh H., Giannakopoulos G. F., Zuidema W. P. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *Eur J Emerg Med*. 2017; 24 (1), 49–54. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000293. PMID: 26225615.
- Ciechanowicz D., Samojlo N., Kozłowski J., Pakulski C., Żyluk A. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients: an analysis of material from Multitrauma Centre of the University Teaching Hospital no 1 in Szczecin, over a period of 3 years (2017–2019). *Pol Przegl Chir*. 2020; 92 (4): 1–6. DOI: 10.5604/01.3001.0014.1127. PMID: 32908009.
- Berkeveld E., Popal Z., Schober P., Zuidema W. P., Bloemers F. W., Giannakopoulos G. F. Prehospital time and mortality in polytrauma patients: a retrospective analysis. *BMC Emerg Med*. 2021; 21 (1): 78. DOI: 10.1186/s12873-021-00476-6. PMID: 34229629.
- Mun F., Ringenbach K., Baer B., Pradhan S., Jardine K., Chinchilli V. M., Boateng H. Factors influencing geriatric orthopaedic trauma mortality. *Injury*. 2022; 53 (3): 919–924. DOI: 10.1016/j.injury.2022.01.005. PMID: 35016776.
- De Vries R., Reininga I. H. F., de Graaf M. W. De, Heineman E., El Moumni M., Wendt K. W. Older polytrauma: mortality and complications. *Injury*. 2019; 50 (8): 1440–1447. DOI: 10.1016/j.injury.2019.06.024. PMID: 31285055.
- Möller A., Hunter L., Kurland L., Lahri S., van Hoving D. J. The association between hospital arrival time, transport method, prehospital time intervals, and in-hospital mortality in trauma patients presenting to Khayelitsha Hospital, Cape Town. *Afr J Emerg Med*. 2018; 8 (3): 89–94. DOI: 10.1016/j.afjem.2018.01.001. PMID: 30456155.
- Brinck T., Heinänen M., Söderlund T., Lefering R., Handolin L. Does arrival time affect outcome among severely injured blunt trauma patients at a tertiary trauma centre? *Injury*. 2019; 50 (11), 1929–1933. DOI: 10.1016/j.injury.2019.08.015. PMID: 31431335.
- Jiang X., Jiang P., Mao Y. Performance of Modified Early Warning Score (MEWS) and Circulation, Respiration, Abdomen, Motor, and Speech (CRAMS) score in trauma severity and in-hospital mortality prediction in multiple trauma patients: a comparison study. *Peer J*. 2019; 7: e7227. DOI: 10.7717/peerj.7227. PMID: 31275766.
- World health organization. *GLOBAL STATUS REPORT ON ROAD SAFETY* 2018. Computers and Industrial Engineering. 2018 (Vol. 2).
- Rauf R., von Matthey F., Croenlein M., Zyskowski M., van Griensven M., Biberthaler P., Lefering R., Huber-Wagner S., Section NIS of DGU. Changes in the temporal distribution of in-hospital mortality in severely injured patients — an analysis of the Trauma Register DGU. *PLoS One*. 2019; 14 (2), e0212095. DOI: 10.1371/journal.pone.0212095. PMID: 30794579.
- Sobrinho J., Shafi S. Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013; 26 (2): 120–123. DOI: 10.1080/08998280.2013.11928934. PMID: 23543966.
- von Rüden C., Wolmann A., Röse M., Wurm S., Rüger M., Hierholzer C., Bühren V. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. *J Trauma Manag Outcomes*. 2013; 7 (1): 4. DOI: 10.1186/1752-2897-7-4. PMID: 23675931.
- Abedzadeh-kalahroudi M., Razi E., Sehat M., Lari M. A. Measurement of disability and its predictors among trauma patients: a follow-up study. *Arch Trauma Res*. 2015; 4 (3): e29393. DOI: 10.5812/at.29393. PMID: 26566513.
- Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по причинам смерти за январь–декабрь 2020 года. Источник: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/1A0wo9Xm/demo24-2.xlsx> [Federal State Statistics Service. The number of deaths by causes in January–December 2020. 2020. Retrieved from <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/1A0wo9Xm/demo24-2.xlsx>].
- Смертность среди взрослого населения, по причинам смерти и возрастным группам, с разбивкой по полу. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. 2019. Источник: https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=58&slug=-47&cat_id=3&lang=ru#. [Mortality among the adult population, by causes of death and age groups, broken down by gender. Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. 2019. Retrieved from https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=58&slug=-47&cat_id=3&lang=ru#].
- Oestern H. J., Regel G. Allgemeine Aspekte. In *Tschernsche Unfallchirurgie*. 1997: 225–238. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-59215-7_9.
- Butcher N. E., Balogh Z. J. Update on the definition of polytrauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2014; 40 (2): 107–111. DOI: 10.1007/s00068-014-0391-x. PMID: 26815890.
- Butcher N., Balogh Z. J. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury*. 2012; 43 (2): 196–9. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.029. PMID: 21741649.
- Pape H. C., Lefering R., Butcher N., Peitzman A., Leenen L., Marzi I., Lichte P., Josten C., Bouillon B., Schmucker U., Stahl P., Giannoudis P., Balogh Z. The definition of polytrauma revisited: an international

- consensus process and proposal of the new «Berlin definition». *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 77 (5): 780–786. DOI: 10.1097/TA.0000000000000453. PMID: 25494433.
22. Rau C-S., Wu S-C., Kuo P-J., Chen Y-C., Chien P-C., Hsieh H-Y., Hsieh C-H. Polytrauma defined by the new Berlin definition: a validation test based on propensity-score matching approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14 (9): 1045. DOI: 10.3390/ijerph14091045. PMID: 28891977.
 23. Driessen M. L. S., Sturms L. M., van Zwet E. W., Bloemers F. W., Ten Duis H. J., Edwards M. J. R., den Hartog D., de Jongh M.A.C., Leenhouts P.A., Poeze M., Schipper I.B., Spanjersberg R., Wendt K.W., de Wit R.J., van Zutphen S.W.A.M., Leenen L. P. H. Evaluation of the Berlin polytrauma definition: a Dutch nationwide observational study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021; 90 (4): 694–699. DOI: 10.1097/TA.0000000000003071. PMID: 33443988.
 24. Baker C.C., Oppenheimer L., Stephens B., Lewis F.R., Trunkey D.D. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg.* 1980; 140 (1): 144–150. DOI: 10.1016/0002-9610 (80)90431-6. PMID: 7396078.
 25. Trunkey D. D. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am.* 1983; 249 (2): 28–35. PMID: 6623052.
 26. Gofrit O.N., Leibovici D., Shapira S.C., Shemer J., Stein M., Michaelson M. The trimodal death distribution of trauma victims: military experience from the Lebanon War. *Mil Med.* 1997; 162 (1): 24–26. PMID: 9002698.
 27. Lansink K.W.W., Gunning A.C., Leenen L.P.H. Cause of death and time of death distribution of trauma patients in a Level I trauma centre in the Netherlands. *Eur J Trauma Emerg Surg: official publication of the European Trauma Society.* 2013; 39 (4): 375–383. DOI: 10.1007/s00068-013-0278-2. PMID: 26815398.
 28. Gunst M., Ghaemmaghami V., Gruszecki A., Urban J., Frankel H., Shafi S. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2010; 23 (4): 349–354. DOI: 10.1080/08998280.2010.11928649. PMID: 20944754.
 29. Abbasi H., Bolandparvaz S., Yadollahi M., Anvar M., Farahgol Z. Time distribution of injury-related in-hospital mortality in a trauma referral center in South of Iran (2010–2015). *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (21): e6871. DOI: 10.1097/MD.00000000000006871. PMID: 28538377.
 30. Turculea C. Ş., Georgescu T.E., Iordache E., Ene D., Gaşpar B., Mircea Beuran. Polytrauma: the European paradigm. *Chirurgia (Bucur).* 2021; 116 (6): 664–668. DOI: 10.21614/chirurgia.116.6.664. PMID: 34967711.
 31. Biewener A., Aschenbrenner U., Rammelt S., Grass R., Zwipp H. Impact of helicopter transport and hospital level on mortality of polytrauma patients. *J Trauma.* 2004; 56 (1): 94–98. DOI: 10.1097/01.TA.00000061883.92194.50. PMID: 14749573.
 32. Niemeyer M., Jochems D., Houwert R.M., van Es M.A., Leenen L., van Wessem K. Mortality in polytrauma patients with moderate to severe TBI on par with isolated TBI patients: TBI as last frontier in polytrauma patients. *Injury.* 2022; 53 (4): 1443–1448. DOI: 10.1016/j.injury.2022.01.009. PMID: 35067344.
 33. Füglistaler-Montali L., Attenberger C., Füglistaler P., Jacob A. L., Amsler F., Gross T. In search of benchmarking for mortality following multiple trauma: a swiss trauma center experience. *World J Surg.* 2009; 33 (11): 2477–2489. DOI: 10.1007/s00268-009-0193-1. PMID: 19693630.
 34. Navarro S., Montmany S., Rebasa P., Colilles C., Palliser A. Impact of ATLS training on preventable and potentially preventable deaths. *World J Surg.* 2014; 38 (9): 2273–2278. DOI: 10.1007/s00268-014-2587-y. PMID: 24770906.
 35. Carlino W. Damage control resuscitation from major haemorrhage in polytrauma. *J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24 (2): 137–141. DOI: 10.1007/s00590-013-1172-7. PMID: 23412314.
 36. Nicola R. Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthop.* 2013; 2013: 1–9. DOI: 10.1155/2013/329452. PMID: 24959356.
 37. Roden-Foreman J.W., Rapier N.R., Yelverton L., Foreman M.L. Asking a better question: development and evaluation of the Need for Trauma Intervention (NFTI) metric as a novel indicator of major trauma. *J Trauma Nurs.* 2017; 24 (3): 150–157. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000283. PMID: 28486318.
 38. Schwing L., Faulkner T.D., Bucaro P., Herzing K., Meagher D.P., Pence J. Trauma team activation: accuracy of triage when minutes count: a synthesis of literature and performance improvement process. *J Trauma Nurs.* 2019; 26 (4): 208–214. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000450. PMID: 31283750.
 39. Nahm N.J., Moore T.A., Vallier H.A. Use of two grading systems in determining risks associated with timing of fracture fixation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 77 (2): 268–279. DOI: 10.1097/TA.0000000000000283. PMID: 25058253.
 40. Wurmb T.E., Frühwald P., Knuepfer J., Schuster F., Kredel M., Roewer N., Brederlau J. Application of standard operating procedures accelerates the process of trauma care in patients with multiple injuries. *Eur J Emerg Med.* 2008; 15 (6): 311–317. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e3283036ce6. PMID: 19078832.
 41. Loftis K. L., Price J., Gillich P. J. Evolution of the abbreviated injury scale: 1990–2015. *Traffic Inj Prev.* 2018; 19 (sup2): S109–S113. DOI: 10.1080/15389588.2018.1512747. PMID: 30543458.
 42. Lichte P., Kobbe P., Dombroski D., Pape H. C. Damage control orthopedics: current evidence. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18 (6): 647–650. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328359fd57. PMID: 23037876.
 43. Harwood P.J., Giannoudis P.V., Probst C., Van Griensven M., Krettek C., Pape H. C. Which AIS based scoring system is the best predictor of outcome in orthopaedic blunt trauma patients? *J Trauma.* 2006; 60 (2): 334–340. DOI: 10.1097/01.ta.00000197148.86271.13. PMID: 16508492.
 44. Sutherland A.G., Johnston A.T., Hutchison J.D. The new injury severity score: better prediction of functional recovery after musculoskeletal injury. *Value in Health.* 2006; 9 (1): 24–27. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2006.00077.x. PMID: 16441521.
 45. Rapsang A. G., Shyam D.C. Scoring systems of severity in patients with multiple trauma. *Cirugía Española (English Edition).* 2015; 93 (4): 213–221. DOI: 10.1016/j.cireng.2013.12.031.
 46. Pothmann C.E.M., Baumann S., Jensen K. O., Mica L., Osterhoff G., Simmen H-P, Sprengel K. Assessment of polytraumatized patients according to the Berlin Definition : does the addition of physiological data really improve interobserver reliability? *PLoS One.* 2018; 13 (8): e0201818. DOI: 10.5061/dryad.v03d73s. PMID: 30138313.
 47. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846.
 48. Hutchings L., Watkinson P., Young J.D., Willett K. Defining multiple organ failure after major trauma: a comparison of the Denver, Sequential Organ Failure Assessment, and Marshall scoring systems. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82 (3): 534–541. DOI: 10.1097/TA.0000000000001328. PMID: 28030507.
 49. Cole E., Gillespie S., Vulliamy P., Brohi K., Akkad H. Multiple organ dysfunction after trauma. *Br J Surg.* 2020; 107 (4): 402–412. DOI: 10.1002/bjs.11361. PMID: 31691956.
 50. Park H.O., Kim J.W., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Kim K.N., Yang J.H., Lee C.E., Jang I.S., Kang D.H., Kim S.C., Kang C., Choi J.Y. Usability verification of the Emergency Trauma Score (EMTRAS) and Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in patients with trauma: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (44): e8449. DOI: 10.1097/MD.0000000000000844. PMID: 29095289.
 51. Cernea D., Novac M., Drăgoescu P.O., Stănculescu A., Duca L., Al-Enezy A.A., Drăgoescu N.A. Polytrauma and multiple severity scores. *Curr Health Sci J.* 2014; 40 (4): 244–248. DOI: 10.12865/CHSJ.40.04.02. PMID: 26793320.
 52. Hwang S.Y., Lee J.H., Lee Y.H., Hong C.K., Sung A.J., Choi Y.C. Comparison of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II scoring system, and trauma and injury severity score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med.* 2012; 30 (5): 749–753. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.05.022. PMID: 21802884.
 53. Urban J-C., Walrave Y., Mongardon N., Allaouchiche B., Argaud L., Aubrun E., Barjon G., Constantin J-M., Dhonneur G., Durand-Gasselin J., Dupont H., Genestal M., Goguet C., Goutorbe P., Guidet B., Hyvernat H., Jaber S., Lefrant J-Y., Mallédant Y., Morel G., Ouattara A., Pichon N., Robardev A-M. G., Sirodot M., Theissen A., Viramius S., Zieleskiewicz L., Leone M., Ichai C. Causes and characteristics of death in intensive care units: a prospective multicenter study. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 882–889. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001612. PMID: 28296682.
 54. Mayr V.D., Dünser M.W., Greil V., Jochberger S., Luckner G., Ulmer H., Friesenecker B.E., Takala U., Hasibeder W.R. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2006; 10 (6): R154. DOI: 10.1186/cc5086. PMID: 17083735.
 55. Grissom C.K., Brown S.M., Kuttler K.G., Boltax J.P., Jones J., Jephson A.R., Orme J.F. Jr. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep.* 2010; 4 (4): 277–284. DOI: 10.1001/dmp.2010.40. PMID: 21149228.
 56. Moran M.E., Nash J.E. Revised trauma scale. In: *StatPearls.* 2021. StatPearls Publishing. PMID: 32310496. Bookshelf ID: NBK556036.
 57. Shiraishi A., Otomo Y., Yoshikawa S., Morishita K., Roberts I., Matsui H. Derivation and validation of an easy-to-compute trauma score that improves prognostication of mortality or the Trauma Rating Index in Age, Glasgow Coma Scale, Respiratory rate and Systolic blood pressure (TRIAGES) score. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 365. DOI: 10.1186/s13054-019-2636-x. PMID: 31752938.
 58. Skaga N.O., Eken T., Steen P.A. Assessing quality of care in a trauma referral center: benchmarking performance by TRISS-based statistics or by analysis of stratified ISS data? *J Trauma.* 2006; 60 (3): 538–547. DOI: 10.1097/01.ta.00000205613.52586.d1. PMID: 16531851.
 59. Brockamp T., Maegele M., Gaarder C., Goslings J.C., Cohen M. J., Lefering R., Joosse P., Naess P.A., Skaga N.O., Groat T., Eaglestone S., Borgman M.A., Spinella P.C., Schreiber M.A., Brohi K. Comparison of the predictive performance of the BIG, TRISS, and PS09 score in an adult trauma population derived from multiple international trauma registries. *Crit Care.* 2013; 17 (4): R134. DOI: 10.1186/cc12813. PMID: 23844754.
 60. Schluter P.J., Nathens A., Neal M.L., Goble S., Cameron C.M., Davey T.M., McClure R.J. Trauma and Injury Severity Score (TRISS) coefficients

- 2009 revision. *J Trauma*. 2010; 68 (4): 761–770. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3223b. PMID: 20386271.
61. Schluter P.J. The Trauma and Injury Severity Score (TRISS) revised. *Injury*. 2011; 42 (1): 90–96. DOI: 10.1016/j.injury.2010.08.040. PMID: 20851394.
 62. Domingues C. de A., Coimbra R., Poggetti R. S., Nogueira L. de S., de Sousa R. M. C. New Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments for survival prediction. *World J Emerg Surg*. 2018; 13 (1): 12. DOI: 10.1186/s13017-018-0171-8. PMID: 29541155.
 63. Hildebrand F., Lefering R., Andruszkow H., Zelle B.A., Barkatali B.M., Pape H-C. Development of a scoring system based on conventional parameters to assess polytrauma patients: PolyTrauma Grading Score (PTGS). *Injury*. 2015; 46; S93–S98. DOI: 10.1016/S0020-1383 (15)30025-5. PMID: 26542873.
 64. Di Bartolomeo S., Ventura C., Marino M., Valent F., Trombetti S., De Palma R. The counterintuitive effect of multiple injuries in severity scoring: a simple variable improves the predictive ability of NISS. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med*. 2011; 19: 26. DOI: 10.1186/1757-7241-19-26. PMID: 21504567.
 65. Jawa R.S., Vosswinkel J.A., McCormack J.E., Huang E.C., Thode H.C., Shapiro M.J., Singer A.J. Risk assessment of the blunt trauma victim: the role of the quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA). *Am J Surg*. 2017; 214 (3): 397–401. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.011. PMID: 28622837.
 66. Shetty A., MacDonald S. P. J., Williams J. M., van Bockxmeer J., de Groot B., Esteve Cuevas L. M., Ansems A., Green M., Thompson K., Lander H., Greenslade J., Finfer S., Iredell J. Lactate ≥ 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emerg Med Australas*. 2017; 29 (6): 626–634. DOI: 10.1111/1742-6723.12894. PMID: 29178274.
 67. Dewar D.C., White A., Attia J., Tarrant S.M., King K.L., Balogh Z.J. Comparison of postinjury multiple-organ failure scoring systems: Denver versus Sequential Organ Failure Assessment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 77 (4): 624–629. DOI: 10.1097/TA.0000000000000406. PMID: 25250605.
 68. Reiter A., Mauritz W., Jordan B., Lang T., Pölzl A., Pelinka L., Metnitz P.G.H. Improving risk adjustment in critically ill trauma patients: The TRISS-SAPS score. *J Trauma*. 2004; 57 (2): 375–380. DOI: 10.1097/01.TA.0000104016.78539.94. PMID: 15345988.
 69. Pape H.-C., Giannoudis P.V., Krettek C., Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma*. 2005; 19 (8): 551–562. DOI: 10.1097/01.bot.0000161712.87129.80. PMID: 16118563.
 70. Mitra B., Tullio F., Cameron P.A., Fitzgerald M. Trauma patients with the «triad of death». *Emerg Med J*. 2012; 29 (8): 622–625. DOI: 10.1136/emj.2011.113167. PMID: 21785151.
 71. Frith D., Goslings J.C., Gaarder C., Maegle M., Cohen M.J., Allard S., Johansson P.L., Stanworth S., Thiemermann C., Brohi K. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (9): 1919–1925. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x. PMID: 20553376.
 72. Davenport R., Manson J., De'ath H., Platten S., Coates A., Allard S., Hart D., Pearse R., Pasi K.J., MacCallum P., Stanworth S., Brohi K. Functional definition and characterisation of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*. 2011; 39 (12): 2652–2658. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5. PMID: 21765358.
 73. Moore E. E., Moore F. A. American Association for the surgery of trauma organ injury scaling: 50th anniversary review article of the Journal of Trauma. *J Trauma*. 2010; 69 (6): 1600–1601. DOI: 10.1097/TA.0b013e318201124e. PMID: 21150537.
 74. Halvachizadeh S., Baradaran L., Cinelli P., Pfeifer R., Sprengel K., Pape H-C. How to detect a polytrauma patient at risk of complications: a validation and database analysis of four published scales. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0228082. DOI: 10.1371/journal.pone.0228082. PMID: 31978109.
 75. Vallier H.A., Dolenc A.J., Moore T.A. Early appropriate care: a protocol to standardize resuscitation assessment and to expedite fracture care reduces hospital stay and enhances revenue. *J Orthop Trauma*. 2016; 30 (6): 306–311. DOI: 10.1097/BOT.0000000000000524. PMID: 26741643.
 76. Gebhard F., Huber-Lang M. Polytrauma — pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393 (6): 825–831. DOI: 10.1007/s00423-008-0334-2. PMID: 18431593.
 77. Pape H-C., Grimme K., van Griensven M., Sott A.H., Giannoudis P., Morley J., Roise O., Ellingsen E., Hildebrand F., Wiese B., Krettek C., EPOFF Study Group. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma*. 2003; 55 (1): 7–13. DOI: 10.1097/01.TA.0000075787.69695.4E. PMID: 12855874.
 78. Nicholas B., Toth L., van Wessem K., Evans J., Enninghorst N., Balogh Z.J. Borderline femur fracture patients: early total care or damage control orthopaedics? *ANZ J Surg*. 2011; 81 (3): 148–153. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05582.x. PMID: 21342386.
 79. O'Toole R.V., O'Brien M., Scalea T.M., Habashi N., Pollak A.N., Turen C.H. Resuscitation before stabilization of femoral fractures limits acute respiratory distress syndrome in patients with multiple traumatic injuries despite low use of damage control orthopedics. *J Trauma*. 2009; 67 (5): 1013–1021. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181b890be. PMID: 19901662.
 80. Morshed S., Corrales L.A., Lin K., Miclau T. Femoral nailing during serum bicarbonate-defined hypo-perfusion predicts pulmonary organ dysfunction in multi-system trauma patients. *Injury*. 2011; 42 (7): 643–649. DOI: 10.1016/j.injury.2010.07.244. PMID: 20678765.
 81. Scannell B.P., Waldrop N.E., Sasser H.C., Sing R.F., Bosse M. J. Skeletal traction versus external fixation in the initial temporization of femoral shaft fractures in severely injured patients. *J Trauma*. 2010; 68 (3): 633–640. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ce471. PMID: 20220421.
 82. Dukan R., Trousselier M., Briand S., Hamada S., Molina V., Court C., Bouthors C. What are the differences in outcomes between simple and complicated FSF managed by early IMN? *Arch Orthop and Trauma Sur*. 2020; 140 (8): 1037–1045. DOI: 10.1007/s00402-019-03325-1. PMID: 31845060.
 83. Pape H.C., Leenen L. Polytrauma management — what is new and what is true in 2020? *J Clin Orthop Trauma*. 2021; 12 (1): 88–95. DOI: 10.1016/j.jcot.2020.10.006. PMID: 33716433.
 84. Sarker I.H. Machine learning : algorithms , real - world applications and research directions. *SN Comput Sci*. 2021; 2 (3): 160. DOI: 10.1007/s42979-021-00592-x. PMID: 33778771.
 85. Clarke J.R., Cebula D.P., Webber B.L. Artificial intelligence: a computerized decision aid for trauma. *J Trauma*. 1988; 28 (8): 1250–1254. DOI: /10.1097/00005373-198808000-00019. PMID: 3045338.
 86. Laur O., Wang B. Musculoskeletal trauma and artificial intelligence: current trends and projections. *Skeletal Radiol*. 2022; 51 (2): 257–269. DOI: 10.1007/s00256-021-03824-6. PMID: 34089338.
 87. Li K., Wu H., Pan F., Chen L., Feng C., Liu Y., Hui H., Cai X., Che H., Ma Y., Li T. A machine learning — based model to predict acute traumatic coagulopathy in trauma patients upon emergency hospitalization. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029619897827. DOI: 10.1177/1076029619897827. PMID: 31908189.
 88. Stonko D.P., Guillaumondegui O.D., Fischer P.E., Dennis B. M. Artificial intelligence in trauma systems. *Surgery*. 2021; 169 (6): 1295–1299. DOI: 10.1016/j.surg.2020.07.038. PMID: 32921479.
 89. Ehrlich H., McKenney M., Elkbuli A. The niche of artificial intelligence in trauma and emergency medicine. *Am J Emerg Med*. 2021; 45: 669–670. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.050. PMID: 33129644.
 90. Schettinin V., Jakaite L., Krzanowski W. Bayesian averaging over Decision Tree models for trauma severity scoring. *Artif Intell Med*. 2018; 84: 139–145. DOI: /10.1016/j.artmed.2017.12.003. PMID: 29275896.
 91. Davoodi R., Moradi M.H. Mortality prediction in intensive care units (ICUs) using a deep rule-based fuzzy classifier. *J Biomed Inform*. 2018; 79: 48–59. DOI: 10.1016/j.jbi.2018.02.008. PMID: 29471111.
 92. Shackelford S., Eastridge B. J. Epidemiology of prehospital and hospital traumatic deaths from life-threatening hemorrhage. *Damage Control Resuscitation*. 2020: 31–40. Cham: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-030-20820-2_2. Corpus ID: 201968993.
 93. Eastridge B.J., Holcomb J.B., Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury. *Transfusion*. 2019; 59 (S2): 1423–1428. DOI: 10.1111/trf.15161. PMID: 30980749.

Поступила 27.01.2022
Принято в печать 23.09.2022

Нейротоксичность анестетиков и седативных средств и их влияние на послеоперационные дезадаптивные расстройства поведения в педиатрической анестезиологии (Письмо в редакцию)

З. А. Петрикова¹, Б. Дробна Саньова², И. Йоб³

¹ Отделение педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии, Детская университетская больница, Словацкая Республика, 97409, г. Банска Быстрица, пл. Людвика Свободы, д. 4

² Братиславский университет им. Коменского, медицинский факультет им. Ессениуса в Мартине, Университетская клиника, Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

³ Центральный словацкий институт сердечно-сосудистых заболеваний, отделение анестезиологии и интенсивной терапии,

Словацкая Республика, 97401, г. Банска Бистрица, Дорога в больницу (Cesta k nemocnici), д. 1

Для цитирования: З. А. Петрикова, Б. Дробна Саньова, И. Йоб. Нейротоксичность анестетиков и седативных средств и их влияние на послеоперационные дезадаптивные расстройства поведения в педиатрической анестезиологии (Письмо в редакцию). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 89–93. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-89-93> [На русск. и англ.]

Резюме

Нейротоксичность анестетиков стала одной из наиболее обсуждаемых проблем в детской анестезиологии. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что анестетики, используемые при общей анестезии, должны влиять на нейродегенеративные процессы, нейроапоптоз и нерегулируемую гибель клеток нейронов.

В связи с этим ученые пытаются найти возможности минимизации негативных эффектов анестезии и изучить альтернативные способы профилактики дезадаптивных поведенческих расстройств, вызванных анестезией.

Ключевые слова: нейротоксичность анестетиков; дезадаптивные поведенческие расстройства; механизм нейротоксичности; поведенческие изменения у детей после анестезии; будущее педиатрической анестезиологии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurotoxicity of Anaesthetics and Sedatives and Their Influence on Post-Operative Maladaptive Behavioural Disorders in Paediatric Anaesthesia (The Letter)

Z. A. Petříková¹, B. Drobná Sániová², I. Jób³

¹ Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Children University Hospital Banská Bystrica, Ludvik Svoboda Square 4, 974 09 Banská Bystrica, Slovak Republic

² Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava Jeensenius Faculty of Medicine in Martin, University Hospital, 2 Kollarova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

³ Central Slovak Institute for Cardiovascular Diseases, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, 1 Cesta k nemocnici, 97401 Banská Bystrica, Slovak Republic

Summary

Neurotoxicity of anaesthetics have become one of the most discussed problems in paediatric anaesthesiology. The experimental studies on animal models have shown that the anaesthetics used in general anaesthesia should have an influence on neurodegenerative processes, neuroapoptosis and the irregular death of the neuronal cells. Because of this fact, scientists are trying to discover the possibilities of how to minimize the adverse effects of anaesthesia and revise the other alternatives of prevention of anaesthesia-induced maladaptive behavioural disorders.

Key words: neurotoxicity of anaesthetics; maladaptive behavioural disorders; mechanism of neurotoxicity; post-anaesthesia behavioural changes in children; future of paediatric anaesthesiology

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

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Адрес для корреспонденции:

Зузана Адамцова Петрикова
E-mail: zuzankapetrikova@yahoo.com

Correspondence to:

Zuzana Adamcová Petříková
E-mail: zuzankapetrikova@yahoo.com

Введение

Результаты последних исследований указывают на нейротоксическое действие широко используемых ингаляционных и внутривенных анестетиков на развивающийся мозг млекопитающих, чему долгое время не придавали значения.

Данные ретроспективных и обсервационных исследований выявляют поведенческие и нейрокогнитивные отклонения у детей, перенесших общую анестезию. Эти нарушения встречаются почти у 50% детей, оперированных в самом раннем возрасте, и проходят в течение 1 месяца после операции. Они наблюдаются тем чаще, чем меньше возраст ребенка, болезненнее операция, и чем беспокойнее проходит стадия вводного наркоза.

У новорожденных, перенесших критические состояния, особенно с низкой массой тела при рождении, в более позднем возрасте отмечается снижение IQ, более высокая частота церебрального паралича, нарушения зрения и слуха. В подобных случаях особенно трудно отделить нарушения гомеостаза, последствия стресса, хирургического вмешательства и нескольких дней пребывания в крайне тяжелом состоянии от влияния анестетиков.

Влияние анестетиков и седативных средств на онтогенез

Развитие и рост мозга млекопитающих — это сложный процесс, который начинается с нейрогенеза и проходит этапы дифференциации нейронов в различные субпопуляции, миграции нервных клеток к месту их окончательной локализации в центральной нервной системе (ЦНС), синаптогенеза, формирования синапсов и миелинизации связей между нейронами и аксонами. В зависимости от срока беременности и вида млекопитающего эти процессы существенно различаются и напрямую зависят от ожидаемой продолжительности жизни млекопитающего.

У человека синаптогенез начинается в третьем триместре беременности. Рост мозга заканчивается в возрасте 2–3 лет. Во время физиологического развития нейроны ЦНС образуются в избыточном количестве. Их последующая элиминация имеет решающее значение для достижения нормального размера мозга и его морфологии. В ходе онтогенеза избыток нейронов устраняется на 50–70% путем апоптоза [1].

Лабораторные работы на культурах *in vitro* показали зависимость степени нейродегенеративных изменений от возраста человека, дозы анестетика и длительности его воздействия. Были обнаружены различия в региональном распределении и специфическом неблагоприятном влиянии анестетиков на развивающийся

мозг, а также сохранение таких различий в подростковом возрасте в зубчатой извилине и ольфакторной зоне *bulbus nervus olfactorius*. Аналогичный эффект описан после длительного приема препаратов (в частности, бензодиазепинов) в отделениях интенсивной терапии.

Если чувствительность нейронов к токсичности, вызванной анестезией, достигает максимума в процессе синаптогенеза, то наибольшая восприимчивость к этой токсичности олигодендроцитов приходится на момент миелинизации. Таким образом, оба компонента ЦНС высокочувствительны к апоптотической нейродегенерации [2].

Последние исследования указывают на заранее детерминированную защитную роль микроглии во время развития и созревания мозга, поскольку в физиологических условиях микроглия изменяет синаптическую передачу и пластичность мозга. При определенных условиях (гипоксия, инфекция, сотрясение мозга, аутоиммунные нейродегенеративные процессы) активность микроглии усиливается, в результате чего могут наблюдаться изменения синаптических связей, пластичности памяти и обучения [3].

Результаты многих современных исследований на экспериментальных моделях указывают на нейротоксическое действие анестетиков и седативных средств в дозах, широко используемых в педиатрической анестезиологии [4].

Нейротоксичность анестетиков у животных, которая сохраняется с возрастом, зависит от количества и дозы используемых анестетиков, степени зрелости развивающегося мозга на момент воздействия препарата и наличия других факторов, в частности, воспалительных процессов в организме. Сочетание нескольких факторов повышает чувствительность мозга к действию анестетика [3]. «Препараты, широко используемые в отделениях интенсивной терапии и операционных, такие как изофлуран, бензодиазепины, барбитураты, этomidат, пропофол и кетамин, способствуют развитию нейротоксичности у животных» [3].

Хотя указанное воздействие на человеческий организм еще четко не продемонстрировано, связь между применением анестетиков и приобретенными нарушениями неврологического развития у детей очевидна.

В частности, воздействие анестетиков на детей раннего возраста вызывает преходящее подавление нейрогенеза, ультраструктурные аномалии синапсов и изменения в развитии сигнальных и нейровоспалительных нейронных сетей, потерю нейронов, образование свободных радикалов и нарушение целостности митохондрий. Такие побочные эффекты на основе повреждений развивающихся нейронных

связей могут привести как к острому повреждению нейронов, так и к длительным когнитивным нарушениям [3–5]. Когнитивные нарушения в основном связаны с гиппокампальной областью, где степень повреждения нейронов значительно выше по сравнению с другими областями мозга.

Данный факт может служить возможным объяснением нейроапоптоза после анестезии, описанного в этой области мозга в большинстве исследований, в то время как долгосрочное нарушение когнитивных функций отмечается лишь в некоторых из них. Увеличение частоты гибели клеток после воздействия анестетика не обязательно приводит к значительному снижению плотности нейронов в пожилом возрасте. В период развития 50–70% всех клеток ЦНС подвергаются естественной клеточной смерти, что позволяет поддерживать физиологическую структуру ЦНС. Остается неясным, ускоряет ли анестезия апоптоз нейронов, которые в первую очередь предназначены для гибели при физиологической дегенерации, или же повреждает здоровые нейроны, гибель которых изначально не «планировалась». Таким образом, большое значение сохраняет тот факт, что когнитивный дефицит вызывается гибелью клеток с последующей потерей нейронов, а не только гибелью клеток самой по себе. В то же время остается неясным, является ли нейроапоптоз единственной причиной когнитивной дисфункции [5].

У детей была обнаружена связь между длительным воздействием анестетиков и седативных средств (особенно ГАМКергических) и последующим отставанием в неврологическом развитии до возраста 12–48 месяцев.

Особую группу среди таких пациентов составляют дети с врожденными заболеваниями сердца и сосудов, выживаемость которых увеличилась до 90% по сравнению с прошлым благодаря неонатальной хирургии. У 30–50% этих детей после кардиохирургического вмешательства возникают нарушения интеллекта, крупные или мелкие двигательные дисфункции, нарушения рецептивной и экспрессивной речи. Нарушения памяти, речи, счета и зрительно-моторной координации наблюдаются при поступлении в школу и на этапе социальной интеграции этих детей.

Механизмы нейротоксичности, вызванной анестезией

Эффект большинства анестетиков обусловлен их действием в качестве антагонистов NMDA рецепторов и/или агонистов ГАМК. Вызванная анестезией нейротоксичность опосредуется через митохондриальный апоптотический каскад

(внутреннее звено анестетик-индуцированного апоптотического каскада), который активирует нейротропный каскад, а затем — последовательность событий, ведущую к разрушению этих рецепторов. Таким образом, широко используемые анестетики вызывают обширную апоптотическую нейродегенерацию в различных отделах мозга в период его развития.

Основная роль каждой митохондрии в клетке — выработка энергии путем окислительного фосфорилирования. Однако митохондрии также обладают множеством регуляторных функций, которые важны как для дальнейшего выживания, так и для гибели клеток, примером чего является внутренний апоптотический каскад, который приводит к организованной и контролируемой гибели клеток. Активация этого каскада происходит в результате высвобождения цитохрома из митохондрий в цитозоль. Цитохром-С образует апоптосомы, после чего происходит активация фактора апоптотической протеазы (APAF-1) с образованием дезоксиаденозинтрифосфата (дезоксидАТФ) и аденозинтрифосфата (АТФ). Связывание апоптосомного комплекса активирует прокаспазу-9. Активированная каспаза-9 активирует каспазу-3, что приводит к фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и гибели клетки.

Физиологическая функция цитохрома-С заключается в переносе электронов между комплексами III и IV дыхательной цепи во время окислительного фосфорилирования. Однако, связываясь с кардиолипином, он может также оказывать пероксидазное действие, вызывая окисление гидропероксикардиолипина и тем самым способствуя развитию про-апоптотических стимулов. Окислительный стресс вносит значительный вклад в его образование.

D. B. Andropoulos и соавт. показали внутренний и внешний путь апоптотического каскада, а также антиапоптотические эффекты дексметомидина и эритропоэтина [2].

Многие ингаляционные (изофлуран, севофлуран) и внутривенные (пропофол) анестетики увеличивают выработку свободных радикалов в развивающемся мозге. Воздействие анестетиков, даже в условиях нормоксемии, увеличивает продукцию свободных радикалов кислорода и азота в развивающихся нейронах, гиппокампе, субикулуме и таламусе. Окислительный стресс, вызванный анестетиками, приводит к перекисному окислению мембранных липидов, повреждению митохондрий и нарушению их целостности.

Связывание лигандов, вызывающих апоптоз, с рецепторами клеточной смерти активирует внешнее звено анестетик-индуцированного апоптотического каскада. Основными про-апоп-

тотическими лигандами являются фактор некроза опухоли альфа (ФНО), Fas и ФНО-связанные апоптоз-индуцирующие лиганды (TRAILs). Активация рецепторов клеточной смерти путем поглощения внутриклеточного Fas-ассоциированного домена смерти (FADD) приводит к интернализации прокаспазы-8, что влечет за собой не только ее активацию, но и усиление активности каспазы-3. Применение изофлурана вместе с оксидом азота и одновременно мидазоламом повышал уровень Fas-рецепторов и активировал каспазу-8 в теменной и затылочной коре по данным эксперимента на лабораторных крысах 7-дневного возраста. При этом внутренний путь апоптотической части каскада активировался уже через 2 часа после воздействия этой комбинации анестетиков. Разница во времени объяснялась зависимостью от экспрессии и повышения выработки белка Fas.

Антагонисты NMDA и агонисты ГАМК-рецепторов вызывают гибель нейронов, активируя митохондриальную фазу апоптоза.

Нейротрофины относятся к группе факторов роста, которые определяют выживание и дифференцировку нейронов и пластичность синапсов. У лабораторных крыс уже 7-дневного возраста, находившихся под воздействием смеси изофлурана, оксида азота и мидазолама в течение 6 часов, было продемонстрировано снижение активности одного из основных нейротрофинов — мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развивающемся таламусе.

Существуют предположения о том, что опиоиды могут вызывать апоптоз развивающихся нейронов. Например, продолжительная инфузия фентанила приводила к повышению уровня каспазы-3 в определенных участках мозга у свиней в возрасте 5 дней по сравнению с животными, не подвергавшимся воздействию препарата. В ходе других исследований было описано определяющее действие морфина на развитие коры головного мозга и миндалин. Интересно, что такое его действие не распространяется на область гиппокампа. Нейротоксическое влияние пропофола также широко изучалось, а развитие апоптоза нейронов при его применении было описано как у грызунов, так и у приматов [2].

Даже у лабораторных крыс 7-дневного возраста, находившихся под воздействием смеси изофлурана, оксида азота и мидазолама в течение 6 часов, было продемонстрировано снижение активности одного из основных нейротрофинов, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), в развивающемся таламусе.

Незрелый мозг весьма восприимчив к апоптозу нейронов, вызванному анестезией. Этот факт неоспорим даже несмотря на то, что не-

которые нейроны гибнут после воздействия анестетиков, а другие выживают без повреждений [6], и свидетельствует о том, что нейротоксичность анестетиков больше зависит от возраста нейрона, чем от возраста организма. Было отмечено, что клетки извилин, подвергающиеся нейродегенерации, вызванной изофлураном, являются молодыми и относительно незрелыми. Они наиболее уязвимы к воздействию анестетика в возрасте 2 недель после рождения. Кроме того, исследователи обратили внимание на клетки обонятельной луковицы, которые подвергаются нейрогенезу во взрослом возрасте, и также показали их восприимчивость к апоптозу, вызванному анестезией.

Гетерогенность восприимчивости к нейротоксическому воздействию может меняться с возрастом. Этот факт дает дополнительное подтверждение предположению о том, что вызванная анестезией нейротоксичность зависит от возраста организма в момент воздействия неблагоприятного эффекта. Более того, время проявления нейротоксического эффекта может выходить за рамки раннего детства. У молодых макаков-резусов, которые неоднократно подвергались воздействию севорана, тревожное поведение развивалось в период до 6 месяцев после воздействия по сравнению с животными контрольной группы, не подвергавшимися воздействию. Таким образом, это исследование подтверждает влияние общей анестезии на развитие поведенческих расстройств во время более длительного временного интервала после непосредственного воздействия анестетика у приматов [4]. Нейродегенеративные и нейропротекторные эффекты анестетиков обобщены в исследовании D. B. Andropoulos и соавт. [2].

Последствия нейротоксичности

На фоне успехов современной интенсивной терапии выживаемость тяжелообольных пациентов значительно увеличилась. Тем не менее, после преодоления критического и жизнеугрожающего периода у значительной части педиатрических пациентов наблюдаются двигательные, когнитивные и психологические последствия. «Когнитивный дефицит после преодоления критического заболевания приводит к снижению IQ, ухудшению успеваемости в школе и нарушениям внимания и памяти. Факторы риска когнитивных нарушений у пациентов после госпитализации в отделения интенсивной терапии включают искусственную вентиляцию легких, изменения показателей жизнедеятельности, травматическое повреждение, онкологические и неврологические заболевания, использование седативных препаратов или опиатов» [3].

Постнатальный нейрогенез является критическим периодом для развития обучения и памяти, основные зоны проекции которых располагаются в гиппокампе. Воздействие анестетика во время максимального синаптогенеза значительно уменьшает плотность синапсов, тем самым вызывая недостаток синаптических связей и снижение синаптической передачи.

Развитие нейронов также зависит от целостности ЦНС и нормального функционирования астроглии, поэтому есть обоснованное подозрение, что неблагоприятное воздействие анестезии может происходить и с помощью подобных механизмов. Также предполагается негативное влияние снижения уровня возбуждающих нейротрансмиттеров аспартата и глутамата в коре головного мозга и гиппокампе на модуляцию обучения и памяти [5].

В центре внимания некоторых современных лабораторных исследований находится изучение терапевтических и профилактических стратегий в отношении нейротоксичности. Уже сейчас очевидны благоприятные эффекты дексмететомидина и его воздействия на механизмы повышения выработки антиапоптотических белков [2]. Эритропоэтин также преодолевает гематоэнцефалический барьер, стимулирует нейрогенез, индуцирует дифференцировку нейронов, активирует нейротропную передачу сигнала, а также обладает антиапоптотическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В связи с индуцированной анестезией выработкой медиаторов воспаления и развитием окислительного стресса, описанным после применения ингаляционных анестетиков (изофлуран), изучается протективное влияние витаминов (B₃, D₃) и других метаболически активных веществ [2].

Заключение

Вызванное анестезией повреждение нейронов обладает далеко идущими последствиями у педиатрических пациентов. В связи с этим ис-

следования нейротоксичности препаратов, применяемых у пациентов в детской интенсивной терапии и анестезиологии, должны быть направлены на выяснение абсолютного и дозозависимого влияния этих препаратов на развивающийся мозг. Понимание механизма токсичности анестетиков по отношению к развивающейся нервной системе, в частности, механизма, посредством которого анестезия нарушает функцию мозга на период до одного месяца, внесло бы значительный вклад в профилактику и разработку терапевтических стратегий [5]. Для уточнения стадии гиппокампального нейрогенеза, которую нарушают анестетики, вызывая тем самым ухудшение развития синапсов и их ремоделирование в качестве потенциальной причины когнитивной дисфункции, требуются дальнейшие исследования возможности терапии нейротоксичности, методов профилактики и защиты развивающегося мозга от нейротоксического воздействия. Некоторые доклинические исследования на животных уже показали положительные результаты. Если в будущем нейродегенеративные эффекты анестетиков будут однозначно доказаны, важно будет проводить соответствующую терапию для поддержания безопасности с минимальным риском для педиатрического пациента. Также важно сосредоточиться на возможностях дополнительного обучения детских анестезиологов и реаниматологов в отношении профилактики и потенциального ограничения негативного влияния анестезии на неврологическое развитие детей.

С учетом наличия многочисленных наблюдений в повседневной практике в ближайшем будущем необходимо будет разработать актуальные и информативные системы оценки последствий анестезии, имеющие значение не только для выявления поведенческих изменений, но и для оценки скорости и качества восстановления исходных когнитивных функций, а также времени восстановления от ее потенциальных негативных последствий.

Литература

1. Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human: clinically oriented embryology. 8th Edition. Saunders. 2007: 536. ISBN: 80-85866-94-3.
2. Andropoulos D.B., Stayer S. Anesthesia for congenital heart disease. 3rd Edition. Wiley. 2015: 816. ISBN: 978-1-118-76825-9.
3. Kamat P.P., Kudchadkar S.R., Simon H.K. Sedative and anesthetic neurotoxicity in infants and young children: not just an operating room concern. *J Pediatr*. 2019; 204: 285–290. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.039. PMID: 30270160.
4. O'Leary J.D., Warner D.O. What do recent human studies tell us about the association between anaesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *Br J Anaesth*. 2017; 119 (3): 458–64. DOI: 10.1093/bja/aex141. PMID: 28969310.
5. Deshui Y., Li L., Yuan W. Neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanism of long-term neurocognitive deficits. *Biomed Pharmacother*. 2017; 87: 196–199. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.062. PMID: 28056424.
6. Hofacer R.D., Deng M., Ward C.G., Joseph B., Hughes E.A., Jiang C., Danzer S.C., Loepke A.W. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol*. 2013; 73 (6): 695–704. DOI: 10.1002/ana.23892. PMID: 23526697.

Поступила 24.01.2022

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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



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



Ассоциация акушерских
анестезиологов-реаниматологов



Общество по изучению шока (Россия)



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



Национальный совет по реанимации



Ассоциация анестезиологов
и реаниматологов Узбекистана



Центр развития
профессиональной квалификации
медицинских работников при МЗ РФ

Все, что нужно знать об

INVERSE



30-40%

составляет летальность при ОРДС
средней степени тяжести

Гипотеза исследования

Севофлуран предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции, которая является неотъемлемой частью патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома.



Цель исследования

Оценить влияние метода седации у пациентов с ОРДС средней степени тяжести на исходы лечения.



Пропофол

VS



Севофлуран

Дизайн исследования

Многоцентровое
рандомизированное
активно-контролируемое
двойное слепое
исследование



Продолжение на последней странице обложки



Будем рады сотрудничеству!

Главный исследователь: Лихванцев Валерий

Владимирович, д.м.н., профессор

Email: lik0704@gmail.com