



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 19

Volume 19

№ 1

Москва
Moscow
2023

Профессору Владимиру Терентьевичу ДОЛГИХ — 75 лет

28 января 2023 г. исполнилось 75 лет Владимиру Терентьевичу Долгих — доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации.

Владимир Терентьевич Долгих родился 28 января 1948 г. в Омской области (Тарский район). С отличием окончил педиатрический факультет Омского медицинского института (ОГМИ). В 1975 г., как аспирант, досрочно защитил кандидатскую диссертацию. С 1979 г. по 1985 г. В. Т. Долгих заведовал Центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ) ОГМИ. В этот период в ЦНИЛе сформировался мощный научный коллектив, были развернуты новые лаборатории: иммунологии, электронной микроскопии, радиоизотопных исследований.

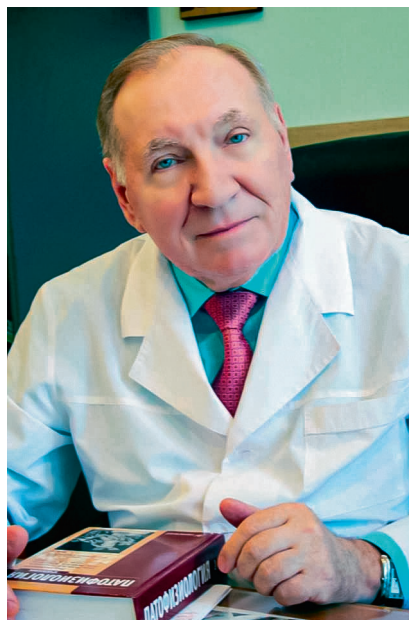
В 1986 г. Владимир Терентьевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере». Научными консультантами докторской диссертации В. Т. Долгих были академик АМН СССР, Лауреат Государственных премий СССР В. А. Неговский и Заслуженный деятель науки Республики Казахстан, профессор В. Г. Корпачев.

Наряду с деятельностью ученого, Владимир Терентьевич проявил себя как прекрасный педагог и организатор здравоохранения. С 1985 г. в течение 33 лет заведовал кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, в течение 7 лет был проректором по научной работе ОГМИ.

В 1989 г. В. Т. Долгих присвоено ученое звание профессора по кафедре патофизиологии. Под его руководством защищено 72 кандидатских диссертаций, а при консультативной помощи — 22 докторских диссертации.

Профессор В. Т. Долгих создал в России авторитетную научную школу патофизиологов, основным направлением которой является изучение молекулярных механизмов повреждения сердечно-сосудистой и центральной нервной системы при критических и постреанимационных состояниях, а также разработка эффективных методов их коррекции и профилактики. Ученики профессора Долгих В. Т. работают в различных регионах России и возглавляют научные и врачебные коллективы в Москве, Екатеринбурге, Омске, Сургуте, Ханты-Мансийске, Нижнем Новгороде.

25 октября 1995 г. профессор В. Т. Долгих был избран членом-корреспондентом Сибирского отделения Международной академии наук высшей школы, а в 1998 г. — действительным



членом Российской академии медико-технических наук. В 2006 г. за особый вклад в изучение медицины критических состояний профессор В. Т. Долгих был награжден серебряной медалью Европейской Академии естественных наук и включен в список ведущих ученых России в области здравоохранения и медицины. В 2010 г. Владимиру Терентьевичу было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Профессор В. Т. Долгих награжден Почетным знаком Минздрава России «Отличнику здравоохранения» и Почетной грамотой Минздрава России.

С 2018 г. профессор В. Т. Долгих живет в Москве и работает главным научным сотрудником лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР и заведующим кафедрой общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ РР, является заместителем главного редактора журнала «Общая реаниматология».

Московское издательство «Юрайт» выпустило его лекции по патофизиологии в двух томах, отмеченные золотыми медалями на международных книжных выставках в Москве, Вене, Нью-Йорке, учебные пособия «Иммунопатология», «Боль и обезболивание», учебник «Сердечная недостаточность», «Тесты по патофизиологии и иммунологии», «Клиническая практика по патофизиологии».

Глубокоуважаемый Владимир Терентьевич! Коллектив НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР и редакция журнала «Общая реаниматология» поздравляют Вас с юбилеем, желают крепкого здоровья и долгих плодотворных лет жизни.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ**OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ**

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), РИНЦ, RSCI, 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, Приволжский исследовательский медицинский университет (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**OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA**

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (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, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny 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)

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-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

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

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

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

В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет 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: отпечатано в ООО «Авансед солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. www.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: 20.02.2023

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

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

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

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSci, Corr. Member of RAS, Professor, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oksana N. SYTNIK, Bibliographer, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

Printed at LLC «Advanced Solutions». 19, Leninsky prospekt, build. 1, Moscow, 119071. www.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: 20.02.2023

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике
И. А. Козлов, Д. А. Соколов 6 Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice
Igor A. Kozlov, Dmitrii A. Sokolov
- Сравнительная оценка результатов измерения емкости вдоха с помощью побудительного спирометра и метода ультразвуковой спирографии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов
А. А. Еременко, Т. П. Зюлева, Д. В. Рябова, М. С. Грекова, А. П. Алферова, А. В. Гончарова, О. О. Гринь, С. С. Дмитриева, А. С. Петров 13 Comparing the Inspiratory Capacity Measurements Obtained by Incentive Spirometry and Ultrasonic Spirography in the Early Postoperative Period in Cardiac Surgery Patients
Alexander A. Eremenko, Tatiana P. Zyulyaeva, Daria V. Ryabova, Marina S. Grekova, Alina P. Alferova, Alevtina V. Goncharova, Oksana O. Grin, Sofia S. Dmitrieva, Alexander S. Petrov
- Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19
В. А. Ратников, А. Н. Щеглов, С. В. Абрамовский, И. С. Симутис, М. С. Данилов, Г. Г. Иванова, А. А. Сыроватский 20 Predictors of Clinical Efficacy of Cytokine Hemoadsorption in COVID-19 (Clinical Trial)
Viacheslav A. Ratnikov, Alexej N. Sheglou, Stanislav V. Abramovskiy, Ionas S. Simutis, Mark S. Danilov, Galina G. Ivanova, Alexej A. Syrovatskii

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Создание и поддержание эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов с помощью таблетированной формы препарата
Д. Г. Макаревич, О. А. Гребенчиков, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев 27 Achieving and Maintaining Effective Plasma Concentration of Lithium After Oral Administration
Dmitry G. Makarevich, Oleg A. Grebenchikov, Mikhail Ya. Yadgarov, Levan B. Berikashvili, Kristina K. Kadantseva, Valery V. Likhvantsev
- 3D ЭЭГ и клинические признаки смерти мозга. Предварительное сообщение
М. Дробный, Б. Д. Саниова, С. Учнова, Г. Соболева, Р. Койш, К. Мачадо, Я. Мачадо 34 3D EEG and Clinical Evidence of Brain Dying. Preliminary Report
Michal Drobny, Beata Drobna Saniova, Silvia Učňová, Gabriela Sobolová, Richard Koyš, Calixto Machado, Yanin Machado

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 3D сфероиды — клеточная модель для изучения воздействия гипоксии на эпикардальное микроокружение
К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Д. О. Трактуетв, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова 43 3D Spheroids — a Cellular Model for Studying the Effects of Hypoxia on the Epicardial Microenvironment
Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, Irina B. Beloglazova, Dmitry O. Traktuev, Mohidil T. Rasulova, Elena V. Parfenova

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии
О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев, В. Т. Долгих, Э. М. Менгисту, М. А. Жданова, И. З. Костенкова 50 Microwave Radiothermometry in Evaluating Brain Temperature Changes (Review)
Oleg A. Shevelev, Marina V. Petrova, Mikhail Yu. Yuriev, Vladimir T. Dolgikh, Elias M. Mengistu, Maria A. Zhdanova, Inna Z. Kostenkova
- Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции
М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов, З. А. Титова 60 Etiology and Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction (Review)
Mikhail I. Neimark, Vadim V. Shmelev, Abdukhamid A. Rakhmonov, Zoya A. Titova

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2022 г.

Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2022

Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике

И. А. Козлов^{1*}, Д. А. Соколов^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

³ Областная клиническая больница, Россия, 150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

Для цитирования: И. А. Козлов, Д. А. Соколов. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1); 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2272> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Игорь Александрович Козлов, iakozlov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить в клинической практике информативность данных о содержании NT-proBNP в крови, полученных с помощью отечественного набора для иммуноферментного анализа.

Материал и методы. Обследовали 35 больных, которым выполняли сосудистые операции разной степени кардиологического риска. Забор проб крови осуществили на трех этапах: 1 — перед операцией (NT-proBNP₁), 2 — после операции (NT-proBNP₂), 3 — перед выпиской (NT-proBNP₃). Каждую пробу делили на две части для количественного определения биомаркера с помощью разных методик (1-я серия анализов — твердофазный иммуноферментный метод с использованием отечественных реактивов, 2-я серия — иммунохемилюминесцентный метод с использованием импортного набора). Регистрировали периоперационные сердечно-сосудистые осложнения. Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполнили с помощью методики Бланд–Альтамана. Разделительную способность независимых переменных в отношении зависимой переменной, закодированной бинарно, изучили с помощью ROC-анализа.

Результаты. В 1-й серии NT-proBNP₁ колебалось в пределах 24–774 пг/мл, NT-proBNP₂ — 41,2–889,1 пг/мл, NT-proBNP₃ — 39,3–1013,3 пг/мл. Во 2-й серии NT-proBNP₁ составило 31,2–2087,0 пг/мл, NT-proBNP₂ — 32,5–754,0 пг/мл, NT-proBNP₃ — 34,1–2728,0 пг/мл. При проведении анализа Бланд–Альтамана 97,03% значений укладывалась в нижний и верхний пределы согласованности ($\pm 1,96$ SD от средней разницы), что указывало на сопоставимость результатов в сериях, однако значения NT-proBNP в 1-й серии были ниже, чем во 2-й. Сердечно-сосудистые осложнения зарегистрировали у 3 (8,5%) больных. В 1-й серии NT-proBNP₁ > 218 пг/мл предсказывало сердечно-сосудистые осложнения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 81,3% (ППК 0,844, 95% ДИ 0,681–0,944, $p = 0,0003$). Во 2-й серии NT-proBNP₂ > 315 пг/мл предсказывало сердечно-сосудистые осложнения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 75,0% (ППК 0,828, 95% ДИ 0,663–0,934, $p = 0,001$).

Закключение. Определение NT-proBNP с помощью отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа обладает несомненной клинической информативностью, может быть использовано для диагностических и прогностических целей, а также для научных исследований. Отечественный метод обеспечивает стабильное получение воспроизводимых результатов, но имеет более низкие референсные значения, по сравнению с зарубежным методом на основе иммунохемилюминесцентного анализа.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды; NT-proBNP; некардиальная хирургия; кардиальные осложнения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of the Myocardial Stress Biomarker NT-proBNP in Real Clinical Practice

Igor A. Kozlov^{1*}, Dmitrii A. Sokolov^{2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia,
5 Revolutionary Str., 150000 Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital,
7 Yakovlevskaya Str., 150062 Yaroslavl, Russia

Summary

The objective. To compare the clinical informativeness of NT-proBNP plasma concentrations measured using a domestic enzyme-linked immunoassay (ELISA) kit or commonly employed in clinical practice direct immunochemiluminescence assay (ICLA).

Subjects and Methods. The study involved 35 vascular surgery patients of varying degrees of cardiological risk. Blood specimens were collected from each patient at 3 time-points: 1. prior to surgery (NT-proBNP₁), 2 — after the procedure (NT-proBNP₂), 3 — before the discharge from the hospital (NT-proBNP₃). Each specimen was split into equal aliquots for biomarker quantification using two different techniques (ELISA using domestic reagents — for the 1st series of analyses, and ICLA using an imported kit — for the 2nd series). Perioperative cardiovascular complications were recorded. The consistency of the measurement results obtained by two different methods was evaluated using the Bland–Altman technique. A discrimination ability of independent variables in relation to a binary dependent variable was studied using ROC analysis.

Results. In the 1st series, ranges of the biomarker were as follows: NT-proBNP₁ — 24–774 pg/ml, NT-proBNP₂ — 41.2–889.1 pg/ml, NT-proBNP₃ — 39.3–1013.3 pg/ml. In the 2nd series, NT-proBNP₁ was 31.2–2087.0 pg/ml, NT-proBNP₂ — 32.5–3754.0 pg/ml, NT-proBNP₃ — 34.1–2728.0 pg/ml. In the Bland–Altman analysis, 97.03% of the values fell within the lower and upper limits of consistency (± 1.96 SD of the average difference), which indicated comparability of the results in the series, but the values of NT-proBNP in the 1st series were lower than in the 2nd ones. Cardiovascular complications were registered in 3 (8.5%) patients. In the 1st series, NT-proBNP₁ > 218 pg/ml predicted cardiovascular complications with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 81.3% (AUC 0.844, 95% CI 0.681–0.944, $P = 0.0003$). In the 2nd series, NT-proBNP₁ > 315 pg/ml predicted cardiovascular complications with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 75.0% (AUC 0.828, 95% CI 0.663–0.934, $P = 0.001$).

Conclusion. The domestic ELISA kit for solid-phase enzyme immunoassay proved its clinical informativeness for quantitation of NT-proBNP demonstrating its value for diagnostic and prognostic purposes, or scientific studies. The novel domestic technique provides consistently reproducible results, although with lower reference values as compared to the standard immunochemiluminescence assay.

Keywords: *natriuretic peptides; NT-proBNP; non-cardiac surgery; cardiac complications*

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

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

Введение

Последние годы ознаменовались резко возросшим интересом к использованию в кардиологии и анестезиологии-реаниматологии различных биомаркеров, в том числе натрийуретических пептидов (НУП) В-типа [1–5]. Уровень последних в крови оценивают по концентрации в плазме собственно активного НУП В-типа (BNP) и неактивного N-терминального фрагмента молекулы прогормона (NT-proBNP), которые образуются путем ферментозависимого расщепления полипептидного предшественника и поступают в кровь одновременно. Эти биомаркеры, хотя и имеют биохимические особенности [6, 7], обладают вполне сопоставимой информативностью. Поэтому в различные международные и отечественные нормативные документы включены и BNP, и NT-proBNP с указанием концентраций, которые следует использовать в качестве диагностических и прогностических признаков [4, 8–16].

Широкое внедрение мониторинга НУП В-типа в реальную медицинскую практику напрямую зависит от доступности этого варианта лабораторного анализа не только в специализированных клиниках, но и в стационарах общего профиля, в частности, с помощью экономически рентабельных и качественных отечественных реактивов. Внедряя новые биомаркеры, следует иметь в виду, что методики их определения могут быть не полностью стандартизованы и иметь разный диапазон референсных значений [2, 17]. Учитывая такие особенности другого биомаркера (кардиоспецифический тропонин), в «Четвертом универсальном определении инфаркта мио-

карда», например, приводят не его конкретные концентрации, а предлагают ориентироваться на превышение 99-го перцентиля верхней границы референсных значений, уточняя последние в каждом конкретном случае [18]. В отношении NT-proBNP известно, что методы его определения могут быть как иммунохемилюминесцентными, так иммуноферментными [2, 7], что может сказываться на количественных результатах анализа. Поэтому, расширяя применение NT-proBNP с помощью новых наборов для различных вариантов иммунохимического анализа, целесообразно не только обратить внимание на границы нормы, но и уточнить скрининговые уровни биомаркера, имеющие диагностическую и прогностическую значимость. Следует учитывать, что скрининговые значения NT-proBNP могут широко варьироваться, как превышая физиологическую норму, так и находясь в диапазоне физиологической нормы [2, 3, 19, 20]. Это может затруднять адекватную трактовку результатов анализа и даже приводить к диагностическим ошибкам.

Цель исследования — оценить в клинической практике информативность данных о содержании NT-proBNP в крови, полученных с помощью отечественного набора для иммуноферментного анализа.

Материал и методы

В соответствии с разрешением этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50/2021) выполнили одноцентровое простое проспективное

обсервационное исследование. Критерии включения в исследование:

- возраст 45–85 лет;
- плановые открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии;
- наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- эндоскопические вмешательства;
- операции в условиях нейроаксиальных блокад;
- гиперкреатининемия (> 120 мкмоль/л);
- клинически значимые пороки сердца;
- снижение фракции изгнания левого желудочка до уровня $< 40\%$;
- морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м².

Критерии исключения:

- отмена операции;
- тяжелые интраоперационные хирургические осложнения;
- повторные оперативные вмешательства во время госпитализации;
- отказ больного от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 37 больных. Из исследования исключили 2 больных: в 1 наблюдении операция была отменена и 1 больной после операции отказался от участия в исследовании.

Обследовали 35 больных (21 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 52 до 74 (66 [61–83]; $64,4 \pm 5,4$) лет. Предоперационное состояние больных соответствовало III–IV (3 [3–3]) классу по номенклатуре Американской ассоциации анестезиологов. ИМТ составил $19,0\text{--}38,1$ ($27,9$ [$25,1\text{--}30,1$]; $27,7 \pm 4,5$) кг/м²; ИМТ > 30 кг/м² зарегистрировали в 9 (25,7%) наблюдениях.

Больным выполнили сосудистые оперативные вмешательства разной степени кардиологического риска: реконструкцию позвоночных артерий в 8 (22,9%) наблюдениях, каротидную эндартерэктомию с бессимптомным течением — в 12 (34,3%), каротидную эндартерэктомию при наличии клинических симптомов — в 9 (25,7%), операции на аорте и крупных сосудах — 6 (17,1%). Оперативные вмешательства были выполнены в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ и стандартным мониторингом. Продолжительность анестезии — $150\text{--}480$ (180 [$180\text{--}240$]) мин. По окончании операции всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Забор проб крови для определения NT-proBNP выполняли на 3 этапах: 1 — до оперативного вмешательства (NT-proBNP₁); 2 — утром первых послеоперационных суток (NT-proBNP₂), через 12–16 ч после оперативного вмешательства; 3 — через 5–7 сут после операции перед выпиской из стационара (NT-proBNP₃). Всего было получено 105 проб. Каждую пробу делили на две части для количественного определения биомаркера с помощью разных методов.

Получили:

1-я серия анализов ($n = 105$), выполненных путем твердофазного иммуноферментного метода с помощью набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе «ЛАЗУРИТ автоматический» (Dyplex Tec., США);

2-я серия — анализы ($n = 105$), выполненные путем иммунохемилюминесцентного анализа с помощью набора реагентов в кассете для количественного определения NT-proBNP в сыворотке и плазме крови («Рош Диагностикс ГмбХ», Германия) на анализаторе иммунохимическом «Cobas e411» (Roche, Швейцария).

К периоперационным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) относили: кардиальную летальность, нефатальный инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, развитие острой или декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО рассматривали как композитную конечную точку, в отношении которой оценивали чувствительность и специфичность прогноза на основе оценки NT-proBNP.

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе «Microsoft Office Excel». Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc», версия 19.4.1. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали.

Характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро–Уилка и ДеАгости-ни–Пирсона. Описание всех данных представили в виде минимального (*min*) и максимального (*max*) значений, медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (*P25–P75*); для данных, имевших нормальное распределение, дополнительно рассчитывали среднее значение (*M*) и ошибку среднего (*m*).

Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполняли с помощью методики Бланд–Альтмана. Рассчитывали стандартное отклонение разности и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) и статистическую значимость (*p*), среднюю разность между измерениями (смещение, Bias) и ее 95% ДИ. Строили диаграмму рассеяния (диаграмма Бланд–Альтмана), характеризующую зависимость разности измерений от среднего значения измерений.

Статистическую значимость отличий несвязанных выборок оценивали по критерию Манна–Уитни; отличий связанных выборок — по критерию Вилкоксона, при множественном сравнении — с поправкой Бонферрони.

Разделительную способность независимых переменных в отношении зависимой переменной, закодированной бинарно (1 — есть признак, 0 — нет признака), изучили с помощью ROC-анализа. Оце-

нивали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95% ДИ и p . Качество модели считали при ППК $> 0,9$ отличным, $0,89-0,8$ — очень хорошим, $0,79-0,7$ — хорошим, $0,69-0,6$ — средним, $< 0,6$ — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Выполнили следующие варианты ROC-анализа:

— значений NT-proBNP₁ 1-й и 2-й серий (независимые переменные) в отношении композитной конечной точки, указывающей на наличие ССО (зависимая переменная);

— значений NT-proBNP₁ 1-й серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии > 350 пг/мл (зависимая переменная);

— значений NT-proBNP₁ 1-й серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP₁ 2-й серии > 125 пг/мл (зависимая переменная).

Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й серии NT-proBNP₁ колебалось в пределах 24–774 пг/мл, NT-proBNP₂ — 41,2–889,1 пг/мл, NT-proBNP₃ — 39,3–1013,3 пг/мл. Во 2-й серии NT-proBNP₁ — 31,2–2087,0 пг/мл, NT-proBNP₂ — 32,5–3754,0 пг/мл, NT-proBNP₃ — 34,1–2728,0 пг/мл.

С помощью анализа Бланд–Альтмана (рис. 1) установили, что средняя разность между значениями NT-proBNP в 1-й и 2-й сериях достигла 157,65 пг/мл (95% ДИ 80,27–235,03; $p = 0,0001$). Большинство значений (97,03%) укладывалось в нижний и верхний пределы согласованности, которые составили –602,8 (95% ДИ –735,37––470,07) и 918,1 (95% ДИ 785,37–1050,74) пг/мл, соответственно. Полученные данные показали, что, с одной стороны, значения NT-proBNP в 1-й серии ниже, чем во 2-й; с другой — более 95% значений находились в пределах $\pm 1,96$ SD от средней разницы, что указывало на сопоставимость результатов в сериях.

Учитывая количественные отличия значений биомаркера в 1-й и 2-й сериях по данным анализа Бланд–Альтмана, выполнили дальнейшее изучение информативности оценки уровня биомаркера с помощью твердофазного иммуноферментного метода в различных клинических ситуациях, возможных в реальной практике.

Таблица 1. Динамика NT-proBNP (пг/мл) на этапах исследования по данным анализов 1-й и 2-й серий.

Показатель	1-я серия	2-я серия	p
NT-proBNP ₁	79,7 [45–257]	154,6 [89,5–382,9]	0,028
NT-proBNP ₂	194,5 [123–370,2]	274,2 [154,3–568,5]	0,189
NT-proBNP ₃	206 [72,8–474,9]	243,2 [107–531]	0,263

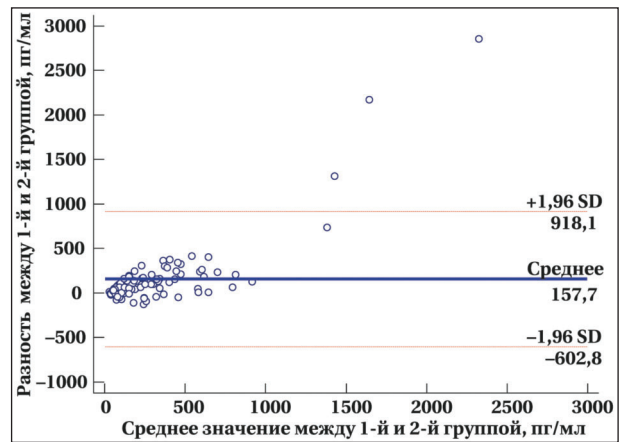


Рис. 1. Диаграмма Бланд–Альтмана при оценке сопоставимости результатов анализов 1-й и 2-й серий.

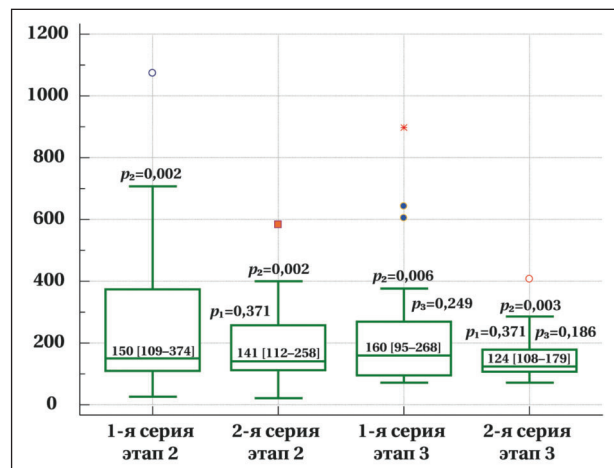


Рис. 2. Динамика концентрации NT-proBNP в 1-й и 2-й сериях по отношению к уровню этапа 1, принятому за 100%. Примечание. По оси ординат — % относительно значений этапа 1, принятых за 100%. p_1 — статистическая значимость отличий между данными 1-й и 2-й серий по критерию Манна–Уитни; p_2 — статистическая значимость отличий данных 2-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони; p_3 — статистическая значимость отличий данных 3-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Выполнили поэтапный анализ данных в периоперационный период и установили, что медианные значения NT-proBNP на этапе 1 (табл. 1) в 1-й серии анализов были статистически значимо ниже, чем во 2-й. На остальных этапах отличия значений в сериях не достигали статистической значимости.

В 1-й серии значения биомаркера на этапах 2 ($p = 0,004$) и 3 ($p = 0,010$) были значимо выше, чем на этапе 1. Значения этапов 2 и 3 не различались ($p = 1,0$). Во 2-й серии анализов на

Таблица 2. Разделительная способность дооперационной концентрации NT-proBNP (пг/мл) в отношении периоперационных ССО.

Серии	ППК	95% ДИ	<i>p</i>	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	0,844	0,681–0,944	0,0003	>218	66,7	81,3
2	0,828	0,663–0,934	0,001	>315	66,7	75,0

этапе 2 содержание NT-proBNP проявляло тенденцию к приросту ($p = 0,076$), а на этапе 3 увеличивалось ($p = 0,016$) по сравнению с этапом 1. Статистически значимых отличий между этапами 2 и 3 не было ($p = 1,0$). При поэтапном анализе относительно значений этапа 1, принятых за 100% (рис. 2), установили, что степень прироста биомаркера на этапе 2 в обеих сериях была практически одинаковой: 50 и 41%. На этапе 3 степень прироста также значимо не различалась.

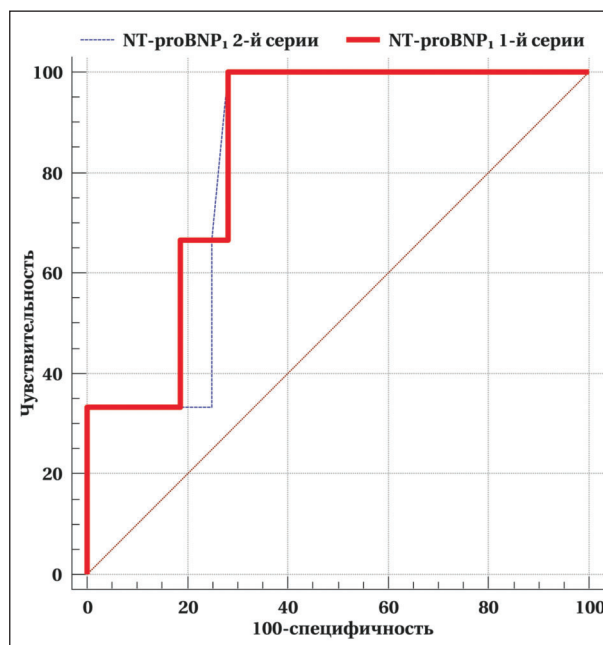
Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на определенные количественные отличия, метод на основе отечественных реактивов не уступает зарубежной в оценке динамики NT-proBNP под влиянием тех или иных воздействий (операционная травма). Это указывает на возможность использования твердофазного иммуноферментного метода как для научных, так и для практических целей, например, для оценки эффективности кардиопротективных мер, при «BNP-ориентированной» кардиальной терапии и др. [2, 5].

На следующем этапе оценили качество разделительной способности данных полученных в обеих сериях до операции (NT-proBNP₁) в отношении периоперационных ССО. Последнее регистрировали у 3 (8,5%) больных. Летальных случаев, обусловленных ССО, не было. Спектр ССО был представлен проходящей ишемией миокарда в 1 (2,9%) наблюдении, артериальной гипотензией, потребовавшей назначения симпатомиметических вазопрессоров — в 2 (5,7%).

ППК (рис. 3) NT-proBNP₁ в обеих сериях были максимально близки и соответствовали моделям очень хорошего качества. Разность ППК составила 0,016 ($p = 0,714$). ПЗ биомаркера в сериях имели одинаковую чувствительность и близкую специфичность, но заметно отличались количественно (табл. 2).

ПЗ NT-proBNP₁ во 2-й серии приближалось к уровню биомаркера (300–350 пг/мл), который обычно указывают в качестве предиктора ССО в некардиальной хирургии [14–16]. NT-proBNP₁ в 1-й серии было в 1,5 раза ниже, причины чего нуждаются в более подробном обсуждении.

В международных рекомендациях, посвященных риск-снижающей стратегии в некардиальной хирургии, приводят значения NT-proBNP, определенные с помощью распространенных за рубежом иммунохимических методов. При использовании последних верхняя граница

**Рис. 3. ROC-кривые, отражающие разделительную способность NT-proBNP₁ в отношении периоперационных ССО.**

референсных значений биомаркера составляет в зависимости от возраста 300–350 пг/мл или даже несколько выше [7]. Вместе с тем, в мета-анализе [20], объединившем результаты определения NT-proBNP с помощью трех различных коммерческих методик, ПЗ биомаркера, указывающее на высокий риск периоперационных ССО, варьировалось в диапазоне 201–791 пг/мл. Однозначного объяснения такой вариабельности авторы не предоставили.

По нашим данным, ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии практически совпало с верхней границей нормальных значений (до 200 пг/мл), которую разработчики отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа указали в прилагаемой инструкции. Очевидно, при таком уровне референсных значений, можно ожидать более низкого скринингового значения для прогнозирования ССО в некардиальной хирургии. Для подтверждения этого положения выполнили ROC-анализ значений NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений 2-й серии > 350 пг/мл (рис. 4). ППК составила 0,958 (95% ДИ 0,898–0,988; $p < 0,0001$), что соответствовало модели отличного качества. Значение биомаркера во 2-й серии > 350 пг/мл предсказывалось ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии > 206 пг/мл с чувствительностью 91,4%

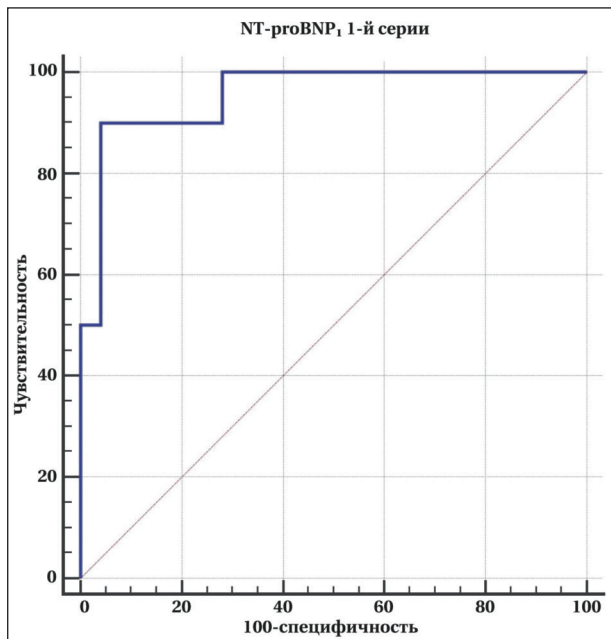


Рис. 4. ROC-кривая, отражающая разделительную способность NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений NT-proBNP₂ 2-й серии > 350 пг/мл.

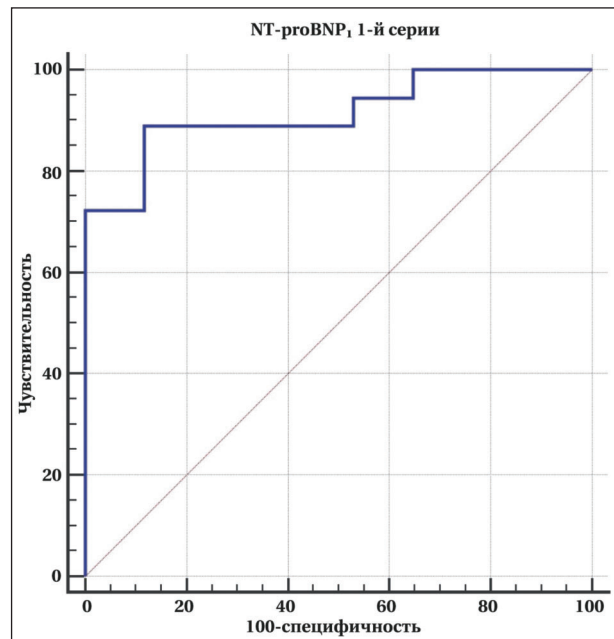


Рис. 5. ROC-кривая, отражающая разделительную способность NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений NT-proBNP₂ 2-й серии ≥ 125 пг/мл.

(95%ДИ 76,9–98,2%) и специфичностью 89,1% (95% ДИ 78,8–95,5%). Такое ПЗ практически совпало с ПЗ, полученным при прогнозировании ССО в реальной клинической практике (см. табл. 2).

Полученные результаты дают основания считать, что скрининговому значению > 350 мг/мл, приводимому в зарубежных рекомендациях, при использовании отечественного набора для иммуноферментного анализа соответствует уровень около 200 пг/мл. Несомненно, необходимы дальнейшие обширные исследования для уточнения ПЗ NT-proBNP, уверенно дискриминирующего больных с высоким риском ССО в некардиальной хирургии. Именно эти значения должны быть внесены в отечественные рекомендации соответствующего профиля.

Это крайне важный аспект внедрения мониторинга НУП В-типа в реальную клиническую практику, учитывая, что в отечественные клинические рекомендации нередко переносят скрининговые значения биомаркеров, установленные в зарубежных исследованиях. При этом может возникать не только существенное расхождение количественных характеристик NT-proBNP, но и не вполне корректная трактовка результатов их определения.

Например, в рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13] совершенно справедливо рекомендовано «для определения риска развития неблагоприятных со-

бытий в периоперационном периоде» исследовать уровень НУП. Однако в качестве «предела нормального интервала концентрации NT-proBNP» авторы указали содержание 125 пг/мл, которое приведено в зарубежных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [4, 8–12], но не в качестве верхней границы референсных значений, а в качестве скринингового значения: уровень NT-proBNP ниже 125 пг/мл свидетельствует об отсутствии ХСН у больных с соответствующими жалобами (одышка и др.). К сожалению, указанное заблуждение в оценке границ нормы НУП В-типа, а также некорректная трактовка скринингового значения биомаркера получили достаточно широкое распространение и могут приводить к диагностическим ошибкам.

При использовании отечественного набора для иммуноферментного анализа возникают условия для не вполне корректной трактовки уровня NT-proBNP не только у анестезиологов-реаниматологов, но и в кардиологической практике. Есть основания полагать, что содержанию NT-proBNP 125 пг/мл, рекомендуемому в качестве важного диагностического критерия ХСН [11, 12], будет соответствовать существенно более низкое значение.

Для проверки этого предположения выполнили ROC-анализа значений NT-proBNP₁ 1-й серии в отношении значений 2-й серии > 125 пг/мл (рис. 5). ППК составила 0,915 (95% ДИ 0,770–0,982; $p < 0,0001$), что соответствует модели отличного качества. Значение биомар-

кера во 2-й серии > 125 пг/мл предсказывалось ПЗ NT-proBNP₁ 1-й серии > 56 пг/мл с чувствительностью 88,9% (95% ДИ 65,3–98,6%) и специфичностью 88,2% (95% ДИ 63,6–98,5%).

Эти предварительные данные, подтверждающие наше предположение, представляются важными для корректной диагностики ХСН. Безусловно, необходимы дальнейшие обширные целенаправленные исследования, уточняющие диагностические лимиты НУП В-типа в кардиологии при использовании отечественных реактивов.

Еще одним дискуссионным аспектом интерпретации результатов изучения НУП В-типа может явиться сопоставление уровней BNP и NT-proBNP в одной пробе крови. Концентрация NT-proBNP в образце должна всегда заметно превышать концентрацию активного гормона [2, 4, 6]. Выравнивание концентраций или даже инверсия их отношения чаще всего является результатом преаналитических погрешностей [2]. Можно предположить, что более низкие референсные значения при использовании твердофазного иммуноферментного метода также могут обусловить получение «парадоксальных» результатов, когда концентрация NT-proBNP в пробе окажется ниже концентрации BNP. Такие данные не следует интерпретировать как выявленную закономерность.

Очевидно, в настоящем исследовании более низкие значения NT-proBNP в 1-й серии при анализе Бланд–Альтмана, а также при оценке периоперационной динамики биомаркера и его прогностической значимости в отношении ССО были обусловлены отличиями использованных аналитических методов. Вместе с тем, комплексное изучение показало хорошую воспроизводимость и несомненную клиническую информативность количественного определения биомаркера с помощью твердофазного иммуноферментного метода.

Можно сформулировать несколько рекомендаций, которым целесообразно следовать при внедрении лабораторного определения NT-proBNP с помощью отечественного набора реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа в повседневную практику анестезиологии-реаниматологии.

1. Перед клинической трактовкой результатов анализа необходимо уточнить диапазон нормальных значений биомаркера.

Литература

1. Драккина О.М., Джиоева О.Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (5): 253–258. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2558. [Drapkina O.M., Dzhiioeva O.N. Predictive

2. Не следует выполнять сравнительный анализ результатов, полученных с помощью твердофазного иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного методов.

3. Не следует сопоставлять данные определения NT-proBNP в разных лабораториях, если отсутствует точная информация о референсных значениях использованных методик.

4. Если нормальные значения биомаркера по данным отечественного производителя составляют 0–200 пг/мл, не следует ориентироваться на скрининговые значения биомаркера, приведенные в зарубежных рекомендациях.

5. При верхней границе нормальных значений NT-proBNP 200 пг/мл в качестве ориентировочного скринингового уровня биомаркера, указывающего на повышенный риск ССО в некардиальной хирургии, можно использовать содержание в крови > 200 пг/мл, учитывая, что это значение нуждается в дальнейших исследованиях и окончательной верификации.

Заключение

Определение NT-proBNP с помощью отечественного набора для твердофазного иммуноферментного анализа обладает несомненной клинической информативностью, может быть использовано для диагностических и прогностических целей, а также для научных исследований. Метод обеспечивает стабильное получение воспроизводимых результатов, но имеет более низкие референсные значения по сравнению с зарубежной методикой на основе иммунохемилюминесцентного анализа. В результате количественные, в том числе диагностические и прогностические, скрининговые значения биомаркера могут быть снижены по сравнению с данными, представленными в зарубежных исследованиях и клинических рекомендациях. Установленные количественные отличия диктуют необходимость обширных исследований с использованием отечественной методики в различных клинических ситуациях. Кроме того, при интерпретации анализов необходимо соблюдение ряда практических рекомендаций, исключающих диагностические ошибки и некорректные заключения.

- value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery. *Cardiovascular therapy and prevention/ Kardiiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2020; 19 (5): 253–258. (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2558].
2. Clerico A., Zaninotto M., Aimo A., Musetti V., Perrone M., Padoan A., Dittadi R., Sandri M.T., Bernardini S., Sciacovelli L., Trenti T., Malloggi L., Moretti M., Burgio M.A., Manno M.L., Migliardi M., Fortunato A., Plebani M. Evaluation of

- the cardiovascular risk in patients undergoing major non-cardiac surgery: role of cardiac-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60 (10): 1525–1542. DOI: 10.1515/cclm-2022-0481. PMID: 35858238.
3. Morfino P., Aimo A., Castiglione V., Vergaro G., Emdin M., Clerico A. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9 (8): 256. DOI: 10.3390/jcdd9080256. PMID: 36005420.
 4. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N., Coats A.J.S., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P.M., Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mueller T., Richards M., Januzzi J.L. Jr., Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (6): 715–731. DOI: 10.1002/ehf.1494. PMID: 31222929.
 5. Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M., Matic M., Simic D., Radovanovic S., Simic T. Novel biomarkers of heart failure. *Adv Clin Chem*. 2017; 79: 93–152. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. PMID: 28212715.
 6. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019; 111: 18–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. PMID: 29859763.
 7. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 89–97. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89. [Kozlov I.A., Kharlamova I.E. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 89–97. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89].
 8. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė 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 F., Skibelund A.K. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24 (1): 4–131. DOI: 10.1002/ehf.2333. PMID: 35083827.
 9. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masouli F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017; 23 (8): 628–651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259.
 10. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., Abdelhamid M., Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., Böhm M., Butler J., Drazner M.H., Felker G.M., Filippatos G., Fonarow G.C., Fiuzat M., Gomez-Mesa J.-E., Heidenreich P., Imamura T., Januzzi J., Jankowska E.A., Khazanie P., Kinugawa K., Lam C.S.P., Matsue Y., Metra M., Ohtani T., Piepoli M.F., Ponikowski P., Rosano G.M.C., Sakata Y., Seferović P., Starling R.C., Teerlink J.R., Vardeny O., Yamamoto K., Yancy C., Zhang J., Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail*. 2021; S1071-9164 (21)00050-6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. PMID: 33663906.
 11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеилов А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (6S): 8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gauthier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Z.D., Kozioleva N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology/Kardiologiya*. 2018; 58 (6S): 8–158. (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475].
 12. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеищников Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеилов А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошишин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. [Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Gauthier S.V., Gupalo E.M., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateyschikov D.A., Kobalava Zh.D., Kozioleva N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Y.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Samko A.N., Saidova M.A., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitsky V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fomin I.V., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Sharia M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology/Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2020; 25 (11): 4083. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083].
 13. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (3): 5–24. DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315. [Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with chronic heart failure. *Anesthesiol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 5–24. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20190315].
 14. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (6): 407–465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905.

15. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641.
16. Yurttas T., Hidvegi R., Filipovic M. Biomarker-based preoperative risk stratification for patients undergoing non-cardiac surgery. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 351. DOI: 10.3390/jcm9020351. PMID: 32012699.
17. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P., Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S. Study group on biomarkers in cardiology of the ESC Working Group on acute cardiac care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010; 31 (18): 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679.
18. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. ESC scientific document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617.
19. Mohananey D., Mewhort H., Shekhar S., Mohananey A., Chaudhary R., Gaglianella N., Ramakrishna H. Heart Failure Trial update-analysis of recent data. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (9): 2792–2800. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.085. PMID: 33039289.
20. Ryding A.D.S., Kumar S., Worthington A.M., Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009; 111 (2): 311–319. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11. PMID: 19602961.

Поступила 05.10.2022
Принята в печать 20.12.2022

Сравнительная оценка результатов измерения емкости вдоха с помощью побудительного спирометра и метода ультразвуковой спирографии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов

А. А. Еременко, Т. П. Зюляева, Д. В. Рябова*, М. С. Грекова, А. П. Алферова,
А. В. Гончарова, О. О. Гринь, С. С. Дмитриева, А. С. Петров

Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского,
Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Для цитирования: А. А. Еременко, Т. П. Зюляева, Д. В. Рябова, М. С. Грекова, А. П. Алферова, А. В. Гончарова, О. О. Гринь, С. С. Дмитриева, А. С. Петров. Сравнительная оценка результатов измерения емкости вдоха с помощью побудительного спирометра и метода ультразвуковой спирографии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 13–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-13-19> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Дарья Викторовна Рябова, riabova.daria@yandex.ru

Резюме

Побудительная спирометрия относится к наиболее распространенным методам, применяемым для респираторной физиотерапии в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств. Процедура основана на самостоятельном измерении объема вдоха пациентом, однако остается неясным, насколько можно доверять результатам этих измерений.

Цель исследования. Сравнить волюметрические показатели, измеренные с помощью побудительного спирометра, с данными прикроватной ультразвуковой спирометрии и оценить возможность использования побудительной спирометрии для оценки емкости вдоха и эффективности послеоперационной респираторной реабилитации.

Материал и методы. В исследование включили 50 пациентов после плановых кардиохирургических операций. Реабилитацию проводили с использованием различных респираторных методов. До и после каждого сеанса выполняли спирографию с использованием прикроватного ультразвукового спирометра. Оценивали максимальную емкость вдоха (СМЕВд), одновременно определяли показатель максимальной емкости вдоха (МЕВд) с помощью побудительного спирометра. Регистрировали нежелательные явления и дискомфорт при проведении процедур.

Результаты. Абсолютные величины максимальной емкости вдоха, измеренные до и после каждого сеанса с помощью сравниваемых методов, отличались, однако средние значения их прироста (Δ) не имели значимых различий. По результатам корреляционного анализа выявили сильную положительную значимую взаимосвязь между Δ СМЕВд и Δ МЕВд (до сеанса $r = 0,74$, после сеанса $r = 0,79$, по всему массиву данных $r = 0,77$, $p < 0,01$), которая имела хорошую согласованность по анализу Блэнда–Альтмана, о чем свидетельствует то, что более 95% значений находились в пределах $\pm 1,96$ SD от средней разницы. Метод побудительной спирометрии показал хорошую диагностическую точность при ROC-анализе (чувствительность 87%, специфичность 85%, площадь под кривой (AUC) 0,8 (95% ДИ: [0,76; 0,83]), $p < 0,001$). Отказ от процедуры чаще наблюдали при использовании метода ультразвуковой спирографии.

Закключение. Прирост показателя емкости вдоха, измеренной с помощью побудительного спирометра, хорошо согласуется с измеренным методом ультразвуковой спирографии и может использоваться для оценки эффективности реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: респираторная реабилитация; побудительная спирометрия; спирография; емкость вдоха; дренажная функция легких

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparing the Inspiratory Capacity Measurements Obtained by Incentive Spirometry and Ultrasonic Spirography in the Early Postoperative Period in Cardiac Surgery Patients

Alexander A. Eremenko, Tatiana P. Zyulyaeva, Daria V. Ryabova*, Marina S. Grekova,
Alina P. Alferova, Alevtina V. Goncharova, Oksana O. Grin,
Sofia S. Dmitrieva, Alexander S. Petrov

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

Summary

Incentive spirometry is one of the most common methods used for respiratory rehabilitation in the early period after cardiac surgery. Inspiratory capacity values, obtained by a patient using spirometer, are not reliably trusted.

Objectives. To compare volumetric parameters measured with incentive spirometer and results obtained with bedside ultrasound-based spirometer to assure the feasibility of the use of incentive spirometry to assess the inspiratory capacity and effectiveness of postoperative respiratory rehabilitation.

Materials and methods. The study included 50 patients after elective cardiac surgery. Pulmonary rehabilitation involved the use of various respiratory therapy methods. Spirography was performed before and after each session. Both approaches were used simultaneously to obtain the spirometry maximum inspiratory capacity (SMIC) with a bedside ultrasonic spirometry and maximum inspiratory capacity (MIC) index using an incentive spirometer. Patient's discomfort and adverse events during the procedures were recorded.

Results. The absolute values of the MIC measured before and after each session by the two methods were dissimilar, however, the average increment values (Δ) did not show statistically significant differences. The correlation analysis revealed a strong positive statistically significant relationship between Δ SMIC and Δ MIC ($R = 0.74$ before the session, $R = 0.79$ after the session, $R = 0.77$ across the whole data set, $P < 0.01$), also consistent with the Bland–Altman analysis, evidencing that more than 95% of all values fell within ± 1.96 SD of the mean difference. The inspiratory spirometry method showed good diagnostic accuracy (sensitivity 87%, specificity 85%, area under the curve (AUC) 0.8 (95% CI: [0.76; 0.83]), $P < 0.001$). Refusals of procedure were more often documented with ultrasonic spirometry.

Conclusion. The increment in the inspiratory capacity index measured with incentive spirometer shows good agreement with ultrasonic spirometry measurements. Therefore, incentive spirometry can be reliably used to assess the effectiveness of respiratory rehabilitation interventions in cardiac surgery patients during early postoperative period.

Keywords: *respiratory rehabilitation; incentive spirometry; spirometry; inspiratory capacity; lung drainage function*

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

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

Введение

Кардиохирургические вмешательства связаны с высоким риском развития респираторных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, частота развития которых обусловлена необходимостью проведения искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, механической травмой легкого, относительно большим объемом кровопотери и гемотрансфузии, продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением «жестких» режимов, нарушением целостности каркаса грудной клетки, медикаментозным угнетением дыхательного центра, слабостью дыхательной мускулатуры и другими факторами [1–4].

Все вышеперечисленное может приводить к нарушению дренажной функции трахеобронхиального дерева, образованию ателектазов, уменьшению числа вентилируемых альвеол, снижению жизненной емкости легких и развитию дыхательной недостаточности.

В целях профилактики и лечения респираторных осложнений в послеоперационном периоде применяются различные методы немедикаментозной респираторной физиотерапии. К их числу относятся виброакустический массаж легких, вибрационная терапия с использованием положительного давления на выдохе (PEP-терапия), наружный массаж грудной клетки с использованием высокочастотных компрессионных устройств (жилетов) [5–10]. К наиболее распространенным физиотерапевтическим методам, применяемым в послеоперационном периоде, относится побудительная спирометрия [11], которая основана на измерении динамики объема вдоха с помощью специального устройства, снабженного поршнем и имеющего градуировку

в мл. Таким образом, пациент может самостоятельно контролировать объем вдоха в процессе послеоперационной реабилитации и стремиться к достижению определенных целевых его значений, хотя, строго говоря, побудительный спирометр не является измерительным прибором. При этом основные эффекты побудительной спирометрии направлены на тренировку дыхательной мускулатуры, улучшение пассажа мокроты и вентиляционных показателей.

Цель работы — сравнить волюметрические показатели, измеренные с помощью побудительного спирометра, с данными прикроватной ультразвуковой спирометрии и оценить возможность использования побудительной спирометрии для оценки емкости вдоха и эффективности послеоперационной респираторной физиотерапии.

Материал и методы

Работу выполнили в рамках проводимого в ФГБНУ РНЦХ им. академика Б. В. Петровского проспективного рандомизированного исследования «Оценка клинико-экономической эффективности различных вибрационных методов аппаратного воздействия на легкие по их влиянию на показатели газообмена, параметры внешнего дыхания и пассаж мокроты у кардиохирургических больных в ранние сроки послеоперационного периода для профилактики и лечения послеоперационных респираторных осложнений». Номер протокола регистрации исследования на ClinicalTrials.gov — NCT05159401. Протокол заседания локального этического комитета №12 от 28.10.2021.

Критерии включения: возраст 18–80 лет, самостоятельное дыхание после экстубации трахеи, возможность поддержания адекватного газообмена на

фоне ингаляции кислорода, ясное сознание и продуктивный контакт с пациентом, адекватное обезболивание (≤ 3 см) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Критерии исключения: необходимость проведения ИВЛ, неинвазивной масочной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии, острое нарушение мозгового кровообращения, шок различной этиологии, продолжающееся кровотечение, применение экстракорпоральных методов гемокоррекции, любые нервно-мышечные заболевания, пневмоторакс, гидро- или гемоторакс.

В анализируемую группу включили 50 пациентов, которым были выполнены плановые операции: протезирование клапанов сердца (митральный, аортальный) — 15 больных; пластические операции на клапанах сердца — 7 больных; септальная миоэктомия — 10 больных; протезирование аортального клапана в сочетании с септальной миоэктомией — 2 больных; реваскуляризация миокарда — 14 больных, в том числе 4 — в сочетании с протезированием клапанов сердца; протезирование восходящего отдела аорты + протезирование аортального клапана — 2 больных. Операции были выполнены с применением ИК в условиях нормотермии или умеренной гипотермии у 48 пациентов. Послеоперационное обезболивание при ВАШ более 3 баллов проводили препаратами, не влияющими на функцию дыхания (ацетаминофен в дозе 1 грамм в/в, 50–100 мг трамадола в/в или 100 мг кетопрофена в/м, тапентадол 50 мг *per os*).

Во время хирургического вмешательства проводили сбалансированную многокомпонентную анестезию (в/в пропофол, мидазолам, кетамин, фентанил, ингаляционная анестезия севофлураном). Поддержание миоopleгии осуществляли дробным введением пипекурония бромидом. С целью защиты миокарда использовали кардиopleгию по методике del Nido, кровяную кардиopleгию или раствор «Кустодиол».

Спирометрию выполняли с использованием портативного ультразвукового спирометра Spiro Scout (Schiller, Швейцария), согласно инструкции по эксплуатации устройства и рекомендациям Российского респираторного Общества по проведению спирометрии [12, 13]. Перед исследованием проводили инструктаж пациента: врач-исследователь объяснял и демонстрировал правильный захват мундштука и собственно дыхательный маневр (как минимум, четыре цикла «вдох–выдох» спокойного дыхания с последующим максимально глубоким вдохом и максимально глубоким выдохом, выполняемыми строго по команде проводящего спирометрическое исследование врача-исследователя; дыхательный маневр завершается после возврата обследуемого к спокойному дыханию). Измерение выполняли трижды, критерием правильного выполнения исследования являлась величина жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в пределах 150 мл от максимальной, полученной в рамках данной тестовой сессии. При этом измеряли

ряд показателей, однако для целей данной работы использовали максимальную емкость вдоха (СМЕВд) — сумма дыхательного объема в мл (V_T) и резервного объема вдоха в мл (IRV).

Исследования проводили через 10–12 часов после экстубации трахеи 3 раза в сутки в течение последующих 72 часов до и после использования различных вибрационных воздействий на легкие: виброакустического массажа легких с помощью прибора «BARK VibroLUNG»; осциллирующей PEP-терапии с помощью Acapella Duet Green; аппаратной стимуляции кашля инсuffлятор-аспиратором механическим Comfort Cough Plus (Комфортный кашель Плюс) и классического мануального массажа грудной клетки с перкуссией и вербальной стимуляцией кашля на фоне компрессий грудной клетки. Подробное описание каждого метода представлено в наших предыдущих работах [14–17].

На этих же этапах исследования проводили сеанс побудительной спирометрии (спирометр Coach-2 фирмы SmithsMedical, США). Методика проведения процедуры: после инструктажа и под контролем врача-реаниматолога пациент выполняет несколько вдохов через загубник спирометра, выдох производится в атмосферу. При этом фиксируется величина дыхательного объема. Затем пациент берет в рот загубник и медленно делает максимально глубокий вдох. Фиксируется показатель максимальной емкости вдоха (МЕВд) — сумма дыхательного объема и резервного объема вдоха. Измерение проводили трижды, после чего вычисляли среднее значение данного показателя. В данной работе было проанализировано 812 результатов измерения МЕВд и СМЕВд ($V_T + IRV$) (по 406 соответственно). Также регистрировали любые нежелательные явления и дискомфорт при проведении данных процедур. Исследования выполняли 6 врачей, прошедших специальную подготовку.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (разработчик — StatSoft, Inc). Полученные в ходе исследования результаты оценили согласно закону нормального распределения в соответствии с критерием Шапиро–Уилка. Использовали методы параметрического и непараметрического анализа. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и 10 и 90 перцентилей. Частоту явления в группе определяли по точному критерию Фишера. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Для оценки наличия корреляционной связи между одноименными параметрами с двух разных приборов рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Для определения наличия смещения и выбросов, степени согласия между всеми результатами, а также между результатами у одного пациента, использовали метод

Блэнда–Альтмана (Bland–Altman) [18, 19]. Чувствительность и специфичность методов определяли с помощью ROC-анализа [20, 21].

Результаты и обсуждение

Исследование вентиляционной функции легких на основе спирометрии играет существенную роль в диагностике и лечении респираторных заболеваний и применяется для оценки эффективности различных методов терапии и результатов клинических исследований [22–24].

Спирометрия/спирография — это достаточно сложное исследование, которое включает в себя подготовку участников, приемлемость и воспроизводимость маневров (правильное выполнение команд пациентами), обучение специалистов, калибровку оборудования, а также обработку результатов. Выполнение спирометрических исследований в раннем периоде после кардиохирургических операций затруднительно для самих пациентов в связи со сложностью их обучения, тяжестью состояния, общей слабостью, остаточным действием общей анестезии и болевым синдромом. В этой связи приходится ограничиваться спирометрией покоя, т. е. измерением волюметрических показателей, поскольку большинство этих пациентов выполнить нагрузочные пробы не в состоянии. По литературным данным, в большинстве научных исследований для оценки эффективности методов немедикаментозной респираторной физиотерапии используются портативные или стационарные спирографы с измерением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха в 1 сек (ОФВ₁), отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, общей емкости легких (ОЕЛ), пикового потока выдоха, среднего потока форсированного выдоха в течение средней по-

ловины ФЖЕЛ и других показателей [25, 26]. Однако, эти исследования проводили у пациентов терапевтического профиля, состояние которых по сравнению с кардиохирургическими больными было значительно легче, и у них отсутствовали болевой синдром и астенизация.

Основываясь на результатах ранее проведенных исследований [14–17], мы предположили, что для оценки эффективности методов респираторной физиотерапии у кардиохирургических больных в ближайшем послеоперационном периоде можно использовать измерение динамики МЕВд с помощью побудительного спирометра, которые мы сравнили с данными, полученными с помощью переносного ультразвукового спирографа. Значения исследуемых показателей до и после проведения сеансов физиотерапии представили в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в большинстве случаев средние значения абсолютных величин МЕВд и СМЕВд различаются между собой. Разницу в абсолютных значениях волюметрических показателей при использовании сравниваемых методов можно объяснить неодинаковыми условиями проведения измерений и особенностями приборов. В отличие от ультразвукового спирографа, побудительный спирометр обладает значительным сопротивлением и инертностью. Кроме того, при его применении возможны утечки через носовые пути, поскольку во время измерения зажим на нос не накладывают. Однако, согласно полученным данным, показатели динамики МЕВд, измеренные с помощью побудительного спирометра, можно использовать при проведении респираторной реабилитации больных. Средние значения изменения данных показателей до и после

Таблица 1. Результаты измерения емкости вдоха до и после сеансов респираторной физиотерапии (медиана, 10 и 90 перцентили или $M \pm SD$).

№	Показатели (мл)	До сеанса	<i>p</i>	После сеанса	<i>p</i>	Средний прирост Δ	<i>p</i>
1	МЕВ	1000 [500–2500]	0,01	1250 [600–3000]	0,04	200 [0–750]	0,38
	СМЕВ	1555±616		1735±666		180±270	
2	МЕВ	1200 [500–2750]	0,53	1694±893	0,88	203±280	0,35
	СМЕВ	1473±593		1587±591		95 [–225–510]	
3	МЕВ	1400 [750–3000]	1,00	1500 [750–3100]	0,46	125 [–100–300]	0,06
	СМЕВ	1519±578		1594±578		90 [–260–440]	
4	МЕВ	1500 [600–3100]	0,92	1843±878	0,004	100 [–250–300]	1,00
	СМЕВ	1510±605		1598±655		105 [–215–350]	
5	МЕВ	1880±937	0,02	1922±853	0,03	10 [–200–350]	0,65
	СМЕВ	1640±617		1727±599		87±330	
6	МЕВ	1906±920	<0,001	2025±971	<0,001	50 [–100–500]	0,17
	СМЕВ	1588±499		1670±635		82±291	
7	МЕВ	2160±976	<0,001	2261±1042	<0,001	25 [–250–300]	0,77
	СМЕВ	1845±641		1855±675		10 [–250–300]	
8	МЕВ	2255±965	<0,001	2500 [1000–4000]	<0,001	50 [–100–400]	0,17
	СМЕВ	1893±653		1878±648		5 [–380–390]	
9	МЕВ	2321±961	<0,001	2443±1004	<0,001	50 [–100–500]	0,88
	СМЕВ	1970±628		2036±674		85 [–185–330]	

Примечание. Для табл. 1, 2 и рис. 1, 2: МЕВ — максимальная емкость вдоха; СМЕВ — спирометрическая максимальная емкость вдоха.

реабилитационных процедур (Ср. Δ) не имели статистически значимых различий. Погрешность измерения максимальной емкости вдоха с помощью побудительного спирометра по сравнению с данными «золотого стандарта» — спирографии до и после выполненных сеансов составила 5,35 и 9,24%, соответственно. Что касается общей динамики измеряемых объемов вдоха, то при первых 4 сеансах отмечали существенный их прирост, а к 5-му сеансу прирост данного показателя составлял менее 100 мл при измерении обоими методами (рис. 1). Это было связано с тем, что к этому времени происходило восстановление респираторной функции легких и достижение максимально возможных для данного пациента показателей. В зависимости от направленности изменения оцениваемых показателей, выделили две группы: со снижением ($\Delta < 0$) и с увеличением или отсутствием изменений ($\Delta \geq 0$) респираторных объемов.

Статистически значимых различий при сравнении двух методов не выявили (табл. 2).

Для оценки взаимосвязи между измеряемыми показателями мы провели корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона, по результатам которого выявили сильную положительную статистически значимую корреляционную зависимость (до сеанса $r = 0,74$, после сеанса $r = 0,79$, r по всей выборке $r = 0,77$, $p < 0,001$).

Учитывая то, что коэффициент корреляции Пирсона позволяет оценить только линейную зависимость между полученными результатами, степень согласованности двух методов измерения оценили методом Блэнда-Альтмана (рис. 2). При этом выявили среднюю разницу пар применяемых методов, составившую 216,9 мл (границы согласия: -1021,3; 1455) с количеством выбросов 4,06% (33/812). Таким образом, более 95% значений находились в пределах $\pm 1,96$ SD от средней разницы, что свидетельствует о хорошей согласованности двух методов.

Для оценки диагностической эффективности метода побудительной спирометрии в измерении емкости вдоха оценили его диагностическую чувствительность и специфичность относительно метода спирографии (эталонный стандарт). ROC-кривая представляет собой график зависимости частоты истинно положительных результатов (чувствительности) от частоты ложноположительных результатов (100 — специфичность). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила

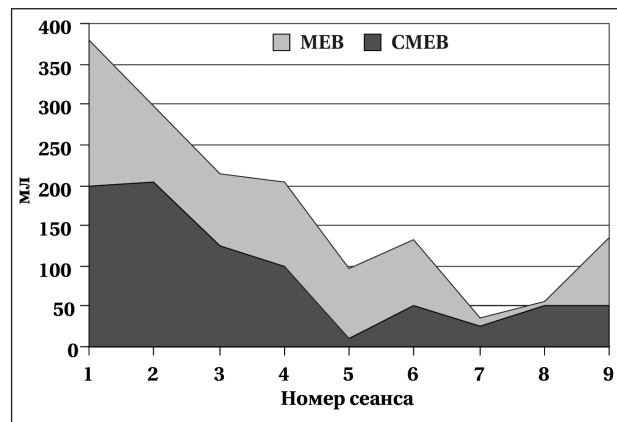


Рис. 1. Динамика прироста средних значений емкости вдоха (Δ МЕВД и Δ СМЕВД) в мл до и после сеансов респираторной реабилитации.

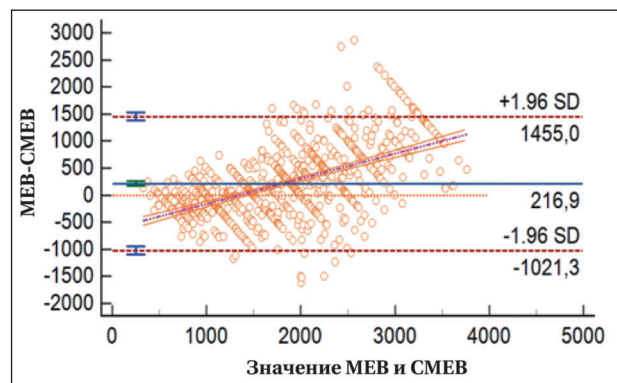


Рис. 2. Сравнение показателей максимальной емкости вдоха и спирометрической максимальной емкости вдоха методом Блэнда-Альтмана.

Примечание. SD — стандартное отклонение; ось Y — разница значений в одном тесте; mean — среднее значение (непрерывная средняя линия); верхняя и нижняя границы согласия (верхняя и нижняя прерывистые линии соответственно).

0,8 (95% ДИ: [0,76;0,83]), чувствительность — 87%, а специфичность — 85%, $p < 0,001$.

Таким образом, метод побудительной спирометрии показал хорошую диагностическую точность относительно эталонного метода, что, по нашему мнению, позволяет использовать его в оценке динамики максимальной емкости вдоха в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Провели сравнительный анализ побочных эффектов, переносимости и комфортности использования побудительного спирометра и прикроватного спирографа при проведении

Таблица 2. Результаты измерения Δ МЕВД, Δ СМЕВД в зависимости от направленности их изменения после сеансов респираторной физиотерапии ($n=406$ для каждого метода).

Направленность изменений	Количество измерений	Δ МЕВ (мл)	Δ СМЕВ (мл)	p
$\Delta \geq 0$	341/256	200 [0–500]	175 [25–510]	0,32
$\Delta < 0$	65/150	-200 [-500–100]	-117 [-480–20]	0,23

Таблица 3. Побочные эффекты при проведении спирометрии у кардиохирургических пациентов.

Побочные эффекты	Побудительный спирометр	Прикроватный ультразвуковой спирометр	p
Тошнота	0	3	0,08
Головокружение	0	3	0,08
Слабость	0	8	<0,001
Сердцебиение	0	4	0,05
Всего	0	18	<0,001

функциональных проб у кардиохирургических больных. Результаты этого анализа представили в табл. 3.

Как видно из представленных данных, при проведении функциональных проб на прикроватном спирографе (в основном, в первые двое суток послеоперационного периода) возникали различного рода жалобы (суммарно 18 событий у 8 пациентов, что составило 16%), которые привели к невозможности дальнейшего выполнения спирографии, в то время как использование побудительного спирометра у этих же пациентов подобных ощущений не вызывало [27, 28].

Подавляющее большинство кардиохирургических больных (44 из 50 пациентов, 88%), хотя и выполняли все пробы, отмечали дискомфорт и затруднения при проведении спирографии из-за использования загубника, носового зажима, неполного понимания самого теста, что требовало повторных инструкций врача-исследователя и удлиняло процесс из-

мерения. Таким образом, можно заключить, что использование побудительного спирометра больными воспринималось как более простая и легкая в исполнении процедура.

Заключение

Сравнительная оценка результатов измерения динамики емкости вдоха с помощью побудительного спирометра показала хорошую согласованность с методом ультразвуковой спирографии.

С помощью побудительного спирометра можно оценивать прирост показателя емкости вдоха в процессе проведения реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

В сравнении с классической спирографией большинство послеоперационных кардиохирургических пациентов оценивают побудительную спирометрию как более комфортную процедуру.

Литература

1. Баутин А.Е., Кашерининов И.Ю., Лалетин Д.А., Мазурок В.А., Рубинчик В.Е., Наймушин А.В., Марицев А.О., Гордеев М.Л. Распространенность и структура острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 4: 19–26. [Bautin A.E., Kasherininov I.Yu., Latetin D.A., Mazurok V.A., Rubinchik V.E., Naymushin A.V., Marichev A.O., Gordeev M.L. Prevalence and causes of the postoperative acute respiratory failure in cardiac surgery. *Ann Crit Care / Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2016; 4: 19–26. (In Russ.).]
2. Fakar A.A., Damag A., Norman T. Incidence and outcome of pulmonary complications after open cardiac surgery. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62 (4): 775–780. DOI: 10.1016/j.ejcdt. 2013.08.008.
3. Mathis M.R., Duggal N. M., Likosky D.S., Haft J. W., Douville N.J., Vaughn M.T., Maile M.D., Blank R.S., Colquhoun D.A., Strobel R.J., Janda A.M., Zhang M., Kheterpal S., Engoren M.S. Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2019; 131 (3): 1046–1062. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002909. PMID: 31403976.
4. Saffari N.H.N., Nasiri E, Mousavinasab S.N., Ghafari R., Soleimani A., Esmaili R. Frequency rate of atelectasis in patients following coronary artery bypass graft and its associated factors at Mazandaran Heart Center in 2013–2014. *Glob J Health Sci*. 2015; 7 (7 Spec No): 97–105. DOI: 10.5539/gjhs. v7n7p97. PMID: 26153209.
5. Салухов В.В., Харитонов М.А., Макаревич А.М., Богомолов А.Б., Казанцев В.А., Иванов В.В., Чугунов А.А., Морозов М.А. Опыт применения аппарата Bark Vibrolung в комплексном лечении внебольничной пневмонии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2021; 23 (1): 51–58. DOI: 10.17816/brmma63576. [Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Makarevich A.M., Bogomolov A.B., Kazantsev V.A., Ivanov V.V., Chugunov A.A., Morozov M.A. Experience of using the «Bark Vibrolung» device in comprehensive treatment of community-acquired pneumonia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy/ Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2021; 23 (1): 51–58. (in Russ.). DOI: 10.17816/brmma63576].
6. Tse J., Wada K., Wang Y., Coppola D., Kushnarev V., Suggett J. Impact of oscillating positive expiratory pressure device use on post-discharge hospitalizations: a retrospective cohort study comparing patients with COPD or chronic bronchitis using the aerobika and acapella devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2527–2538. DOI: 10.2147/COPD. S256866. PMID: 33116469.
7. Nicolini A., Cardini F., Landucci N., Lanata S., Ferrari-Bravo M., Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21. PMID: 23556995.
8. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9 (9): CD011699. DOI: 10.1002/14651858.CD011699.pub2. PMID: 28952156.
9. Cho Y. J., Ryu H., Lee J., Park I.K., Kim Y.T., Lee Y.H., Lee H., Hong D.M., Seo J.H., Bahk J.H., Y Jeon. A randomised controlled trial comparing incentive spirometry with the Acapella® device for physiotherapy after thoracoscopic lung resection surgery. *Anaesthesia*. 2014; 69 (8): 891–898. DOI: 10.1111/anae.12750. PMID: 24845198.
10. Wheatley C.M., Baker S.E., Daines C.M., Phan H., Martinez M.G., Morgan W.J., Snyder E.M. Influence of the Vibralung Acoustical Percussor on pulmonary function and sputum expectoration in individuals with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12: 1753466618770997. DOI: 10.1177/1753466618770997. PMID: 29697011.
11. Козлов И.А., Дзыбинская Е.В., Романов А.А., Баландюк А.Е. Коррекция нарушения оксигенирующей функции

- легких при ранней активизации кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2009; 2: 37–43. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-2-37. [Kozlov I.A., Dzybinskaya Y.V., Romanov A.A., Balandyuk A.Y. Correction of pulmonary oxygenizing dysfunction in the early activation of cardio-surgical patients. *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 2: 37–43. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-2-37].
12. Moore V.C. Spirometry: step by step. *Breathe*. 2012; 8 (3): 232–240. DOI: 10.1183/20734735.0021711.
 13. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanovec S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200 (8): e70–e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151.
 14. Еременко А.А., Зюльева Т.П., Калинина А.А., Розина Н.А. Оценка эффективности виброакустического массажа легких при самостоятельном дыхании у пациентов после кардиохирургических операций. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020; 8 (4): 126–134. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-126-134. [Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Kalinina A.A., Rozina N.A. Evaluation of vibroacoustic lung massage effectiveness in self-breathing patients after cardio-surgical operations. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal/ Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya. Zhurnal im. Akademika B.V. Petrovskogo*. 2020; 8 (4): 126–134. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-4-126-134].
 15. Еременко А.А., Рябова Д.В., Комнов Р.Д., Червинская А.В. Оценка эффективности и безопасности аппаратной стимуляции кашля при ранней послеоперационной респираторной реабилитации у кардиохирургических пациентов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021; 98 (6–2): 17–24. [Eremenko A.A., Ryabova D.V., Komnov R.D., Chervinskaya A.V. Effectiveness and safety evaluation of a cough stimulation device in early postoperative respiratory rehabilitation in cardiac surgery patients. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy/ Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2021; 98 (6–2): 17–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/kurort20219806217].
 16. Еременко А.А., Зюльева Т.П., Алферова А.П. Оценка эффективности осциллирующей РЕР-терапии в раннем периоде после кардиохирургических операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021; 14 (6): 477–482. DOI: 10.17116/kardio202114061477. [Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Alferova A.P. Effectiveness of oscillating PEP-therapy in early period after cardiac surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery/ Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021; 14 (6): 477–482. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202114061477.
 17. Еременко А.А., Зюльева Т.П., Рябова Д.В., Алферова А.П. Сравнительная оценка эффективности вибрационных физиотерапевтических методов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (6): 80–89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89. [Eremenko A.A., Zyulyaeva T.P., Ryabova D.V., Alferova A.P. Comparative evaluation of vibratory physiotherapy methods in the early period after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (6): 80–89. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-80-89].
 18. Giavarina D. Understanding bland altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015; 25 (2): 141–151. DOI: 10.11613/BM.2015.015. PMID: 26110027.
 19. Myles P.S., Cui J.I. Using the Bland–Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth*. 2007; 99 (3): 309–311. DOI: 10.1093/bja/aem214. PMID: 17702826.
 20. Linden A. Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J Eval Clin Pract*. 2006; 12 (2): 132–139. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2005.00598.x PMID: 16579821.
 21. Metz C. E. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978; 8 (4): 283–298. DOI: 10.1016/S0001-2998(78)80014-2. PMID: 112681.
 22. Agostini P, Singh S. Incentive spirometry following thoracic surgery: what should we be doing? *Physiotherapy*. 2009; 95 (2): 76–82. DOI: 10.1016/j.physio.2008.11.003. PMID: 19627688.
 23. Manapunsopsee, S., Thanakiatpinyo, T., Wongkornrat, W., Chuaychoo, B., Thirapatarapong, W. Effectiveness of incentive spirometry on inspiratory muscle strength after coronary artery bypass graft surgery. *Heart, Lung Circ*. 2019; 29 (8): 1180–1186. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.09.009. PMID: 31735684.
 24. Alam M., Hussain S., Shehzad M.I., Mushtaq A., Rauf A., Ishaq S. Comparing the effect of incentive spirometry with Acapella on blood gases in physiotherapy after coronary artery bypass graft. *Cureus*. 2020; 12 (2): e6851. DOI: 10.7759/cureus.6851. PMID: 32181086.
 25. Dempsey T.M., Scanlon P.D. Pulmonary function tests for the generalist: a brief review. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93 (6): 763–771. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.009. PMID: 29866281.
 26. Nathan S.D., Wanger J., Zibrak J.D., Wencel M.L., Burg C., Stauffer J.L. Using forced vital capacity (FVC) in the clinic to monitor patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pros and cons. *Expert Rev Respir Med*. 2021; 15 (2): 175–181. DOI: 10.1080/17476348.2020.1816831. PMID: 32985286.
 27. Beningfield A., Jones A. Peri-operative chest physiotherapy for paediatric cardiac patients: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2018; 104 (3): 251–263. DOI: 10.1016/j.physio.2017.08.011. PMID: 29361296.
 28. Alwekhyhan S.A., Alshraideh J.A., Yousef K.M., Hayajneh F. Nurse-guided incentive spirometry use and postoperative pulmonary complications among cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*. 2022; 28 (2): e13023. DOI: 10.1111/ijn.13023. PMID: 34676618.

Поступила 26.08.2022
Принята в печать 30.01.2023

Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19

В. А. Ратников¹, А. Н. Щеглов², С. В. Абрамовский¹, И. С. Симутис^{1,3*},
М. С. Данилов^{1,3}, Г. Г. Иванова¹, А. А. Сыроватский¹

¹ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова
Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Для цитирования: В. А. Ратников, А. Н. Щеглов, С. В. Абрамовский, И. С. Симутис, М. С. Данилов, Г. Г. Иванова, А. А. Сыроватский. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 20–26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2224> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Ионас Стасио Симутис, simutis@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Выявить значимость предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Представили результаты лечения 62 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) в условиях отделения реанимации с использованием гемосорбции цитокинов. В обе группы включили пациентов, поступивших в ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) до 14 дней с момента начала заболевания. В первую — 32 пациента, которым проводили гемоперфузию продолжительностью 4 часа, 2–3 дня подряд с использованием сорбционной колонки с матрицей на основе сополимера стирола и дивинилбензола. Во вторую — 30 пациентов, которым экстракорпоральную детоксикацию не выполняли. Исходно всем пациентам, в соответствии с требованиями актуальных ВМР (временных методических рекомендаций), проводили терапию ингибиторами интерлейкина-6. Оценили факторы неблагоприятного исхода. В каждой группе оценили также динамику биохимических показателей, характеризующих системный воспалительный процесс, провели анализ летальности.

Результаты. Наиболее существенным фактором неблагоприятного исхода были время до начала гемоперфузии более 10 суток ($p < 0,001$), время в ОРИТ, степень повреждения легких ($p = 0,036$) и балл SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — последовательная оценка органной недостаточности) ($p = 0,009$). Содержание маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкин-6, CRP, Д-димер) в обеих группах статистически значимо не влияло на выживаемость и сроки госпитализации ($p > 0,05$). В группе гемоперфузии отметили более высокую выживаемость ($p < 0,05$). Средний срок госпитализации в первой и второй группах составил 31 и 27 дней, а срок лечения в ОРИТ 11 и 8 дней соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Гемоперфузия с использованием отечественного гемосорбента на основе сополимера стирола и дивинилбензола у пациентов с тяжелым течением COVID-19 обеспечивает снижение содержания СРБ в первые сутки после применения и при раннем начале способствует значимому увеличению выживаемости, снижению продолжительности лечения. Требуются дополнительные исследования для уточнения оптимальных сроков начала лечения и критериев ее инициации.

Ключевые слова: гемосорбция; цитокины; COVID-19; сополимер стирола и дивинилбензола; колонка Эфферон ЦТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of Clinical Efficacy of Cytokine Hemoadsorption in COVID-19 (Clinical Trial)

Viacheslav A. Ratnikov¹, Alexej N. Sheglov², Stanislav V. Abramovskiy¹,
Ionas S. Simutis^{1,3*}, Mark S. Danilov^{1,3}, Galina G. Ivanova¹, Alexej A. Syrovatskii¹

¹ Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

² Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration, Department
15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

³ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
41 Kirochnaya Str., 191015 Str. Petersburg, Russia

Summary

Aim of the study. To evaluate the value of predictors of hemoadsorption clinical efficacy in patients with COVID-19.

Materials and methods. This study analyzed the results of treatment of 62 patients with severe COVID-19 in the intensive care unit using selective hemoadsorption of cytokines. All patients with severe COVID-19 were admitted to the intensive care unit within 14 days from the disease onset were subdivided into two groups. Group 1 patients ($n=32$) received on a top of standard treatment the hemoperfusion (HP) procedure for 4 hours, for 2–3 days in a row, using a cytokine sorption column composed of mesoporous styrene-divinylbenzen copolymer matrix. Group 2 patients were not subjected to extracorporeal blood purification. All patients received IL-6 inhibitors at a baseline in accordance to the temporary guidelines. We evaluated factors of unfavorable outcomes by analyzing changes in biochemical markers of systemic inflammatory response and mortality rates in patients of both groups.

Results. Initiation of HP later than 10 days from NCI onset ($P < 0.001$), length of stay in the ICU, extent of lung damage ($P = 0.036$) and the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score ($P = 0.009$) were the most powerful predictors of unfavorable outcome. Levels of systemic inflammatory response markers (interleukin-6, CRP, D-dimer) in both groups did not significantly affect the survival rates and length of hospital stay ($P > 0.05$). HP group demonstrated better survival ($P < 0.05$). Mean hospital stay was 31 and 27 days, ICU stay — 11 and 8 days for Groups 1 and 2, respectively ($P < 0.05$).

Conclusion. Treatment of severe COVID-19 patients with HP using novel domestic hemosorbent composed of styrene-divinylbenzen copolymer matrix resulted in decrease in CRP levels on the first day after application and, with early onset, contributed to a significant increase in survival and decreased hospital and ICU stay. Additional studies are warranted to clarify the optimal timing of the initiation of HP in severe COVID-19 patients.

Keywords: hemoadsorption, cytokines; COVID-19; styrene-divinylbenzen copolymer matrix; Efferon CT

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

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

Введение

Практика интенсивной терапии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (НКИ) подчеркивает значимость патогенетической, в том числе эфферентной терапии, особенно актуальной в отсутствие существенных доказательств клинической эффективности предлагаемого этиотропного лечения [1, 2]. Высокий уровень циркулирующих цитокинов («цитокиновый шторм») является важным патофизиологическим фактором прогрессирования COVID-19 и играет существенную роль в развитии синдрома полиорганной недостаточности и формировании негативных исходов у данной категории пациентов, а также связан с персистированием постковидной симптоматики [2]. Обеспечение сорбции цитокинов, равно как и другие методы экстракорпоральной детоксикации, предложены для его коррекции в актуальных ВМР при недостаточной эффективности медикаментозной терапии и нарастании дыхательной недостаточности [3]. Успешное применение сорбции цитокинов как отдельно, так и в сочетании с другими методами эфферентной терапии неоднократно упоминается в литературе, посвященной лечению пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5]. Однако, на сегодняшний день применение данных методов в инфекционных стационарах не носит системного характера, в том числе из-за отсутствия четкого понимания оптимальных сроков начала сорбции цитокинов, ее продолжительности и кратности. В нашей работе оценивали динамику показателей системного воспалительного ответа и исходов лечения у больных с тяжелым течением COVID-19 в условиях ОРИТ на фоне применения гемосорбции с целью удаления цитокинов из циркулирующей крови в зависимости от сроков выполнения процедуры.

Цель — выявить значимость предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Провели ретроспективное одноцентровое клиническое исследование типа «случай–контроль», посвященное оценке эффективности проведения гемосорбции цитокинов в комбинации с терапией антителами к рецептору интерлейкина-6 при тяжелом течении НКИ.

В исследование включили 62 пациента с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (7 и более баллов по шкале NEWS (National Early Warning Score — Национальная шкала раннего предупреждения), получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. В первой группе каждому из 32 пациентов проводили сеанс гемосорбции с использованием сорбционной колонки Эфферон ЦТ продолжительностью 4 ч. Другие методы экстракорпоральной гемокоррекции не применяли. При этом внутри этой группы пациентов разделили на две подгруппы — тех, кому сорбцию выполнили в первые 10 сут с момента развития тяжелой клинической картины, и тех, у кого этот срок был больше 10 сут.

В соответствии с ВМР показанием к проведению экстракорпоральной гемокоррекции была прогрессирующая дыхательная или полиорганная недостаточность, обусловленная цитокиновым штормом, который сохранялся, несмотря на лекарственную терапию [3]. Сосудистый доступ обеспечивали с помощью диализного центрального венозного двухпросветного катетера. Контур стабилизировали микроструйным введением цитрата натрия (ACD-A). Процедуру повторяли 2–3 дня подряд (в зависимости от состояния больного, снижения концентрации медиаторов воспаления, потребности в O_2 -терапии и

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Контроль, n=30	Гемосорбция, n=32	
Пол, М, %	57	58	1
Возраст, лет	61 (56–69)	64 (54–68)	0,86
Масса тела, кг	94 (82–100)	87 (78–93)	0,06
SOFA, балл	3 (3–4)	3 (2,5–4)	0,21
СРБ, мг/л	41 (10–165)	122 (84–200)	0,09
IL-6, пг/мл	416 (280–600)	423 (230–820)	0,67
Ферритин, мкг/л	1190 (660–1850)	800 (437–1770)	0,38
Д-димер, нг/мл	590 (330–970)	510 (330–1730)	0,75

Таблица 2. Ранжирование предикторов клинической эффективности гемосорбции цитокинов у пациентов с НКИ.

Параметр	OR	95% ДИ	P (LR)	Граница 50% выживаемости		AUC
Возраст, лет	1,007	(0,97–1,07)	0,33			
Масса тела, кг	0,997	(0,99–1,02)	0,75			
СРБ, мг/л	0,996	(0,98–1,01)	0,13			
Д-димер, нг/мл	1,000	(1,00–1,00)	0,25			
Ферритин, мкг/л	1,000	(1,00–1,00)	0,35			
IL-6, пг/мл	1,001	(0,99–1,01)	0,086	≤	522	0,62
Объем поражения легких, %	1,14	(1,01–1,25)	0,036	≤	77%	0,60
SOFA, балл	3,261	(1,39–7,61)	0,009	≤	3	0,66
Время в ОРИТ, сутки	1,11	(1,07–1,16)	<0,001	≤	16	0,75
Время до сорбции, сутки	0,76	(0,54–0,96)	0,016	≤	7	0,58
Модель, учитывающая оба значимых параметра						
Время до сорбции	0,79	(0,69–0,90)	<0,001			0,85
Время в ОРИТ	1,31	(1,28–1,34)	<0,001			

вазотропной поддержке). Во второй группе из 30 пациентов, выбранных ретроспективно («контроль»), экстракорпоральную детоксикацию не проводили. У пациентов исходно, а также на фоне интенсивной терапии оценили динамику лабораторных показателей: ферритина, С-реактивного белка, IL-6, Д-димера. Всем пациентам в соответствии с требованиями актуальных ВМР проводили антицитокиновую (рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами к человеческому рецептору интерлейкина-6: тоцилизумаб 400–800 мг, сарилумаб 400–800 мг или левилимаб 648–1296 мг) и противовоспалительную (дексаметазон в дозе до 24 мг/сут) терапию. Концентрацию цитокинов в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Выполняли анализ летальности, общей длительности госпитализации, а также госпитализации в отделении реанимации. Характеристику пациентов в группах представили в табл. 1. Клиническую эффективность гемосорбции оценивали статистически по межгрупповым различиям. Применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Сбор, коррекцию и первичную обработку, а также построение диаграмм выполняли в электронной среде MS Office Excel 2010. Статистическую обработку — в программе Jamovi Desktop (версия 2.3.18) с оценкой нормальности распределения по методу Шапиро–Уилка, определением средних значений, среднего квадратичного отклонения, медиан, нижнего и верхнего квартилей, максимальных и минимальных значений. Показатели в двух независимых группах сравнивали по критерию Манна–Уитни. Кроме того, для оценки статистической значимости выявленных различий

между группами использовали регрессионный анализ с оценкой OR (odds ratio, отношение шансов) и анализ выживаемости с построением кривых (метод конкурирующих рисков). Значение $p < 0,05$ приняли в качестве порогового уровня значимости.

Результаты и обсуждение

Оценка влияния различных предикторов на клинический эффект сорбционной терапии выявила ряд закономерностей (табл. 2). Значимо повышенные концентрации СРБ, Д-димера, ферритина и интерлейкина 6, традиционно используемые в клинике для инициации сорбционной терапии, имели статистически менее значимое влияние на вероятность выписки, чем исходная тяжесть состояния, оцененная по шкале SOFA ($p = 0,009$), а также объем повреждения легочной ткани ($p = 0,036$) (табл. 2). Вместе с тем, отметили существенный прирост неблагоприятных исходов при выжидательной тактике и старте экстракорпоральной терапии на более поздних сроках заболевания ($p < 0,001$), когда маркеры воспаления оказывались значительно повышенными и наблюдали дальнейшее ухудшение состояния пациентов, прогрессирование полиорганной недостаточности.

Отметим, что отсрочка проведения экстракорпоральной детоксикации до исчерпания эффекта консервативных методов противовоспалительной терапии не регламентирована в ВМР [3].

Результаты лечения пациентов представили в табл. 3. Анализ данных, характеризующих влияние проводимых экстракорпоральных про-

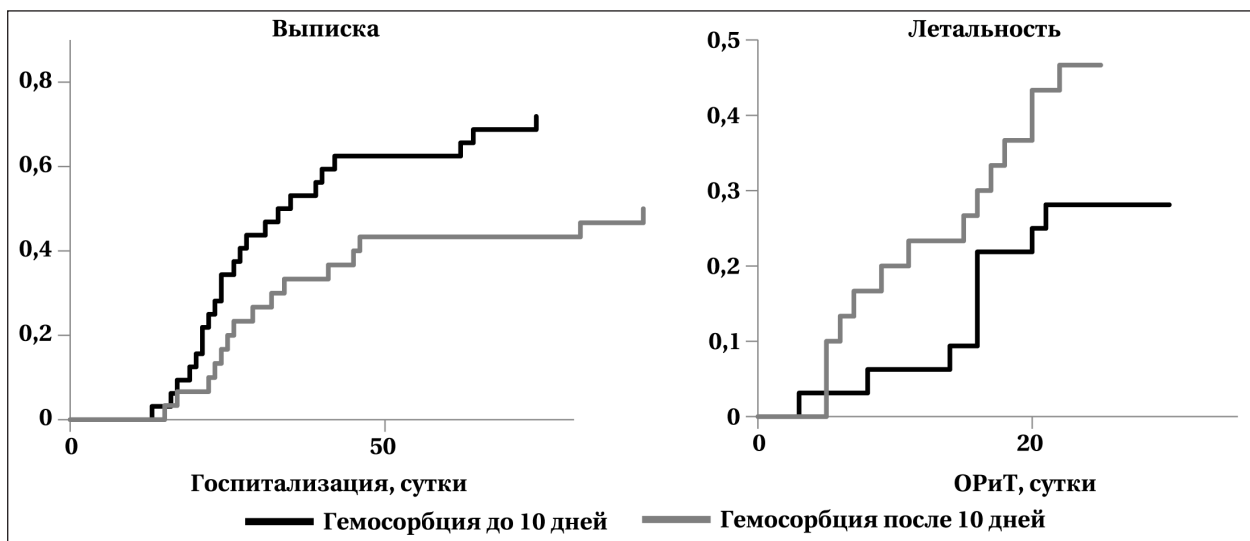


Рис. 1. Инцидентные кривые конкурирующих рисков.

Таблица 3. Результаты лечения.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	Контроль	Гемосорбция	
Выживаемость	53%	72%	0,19
Срок в ОРИТ у выживших, сутки	8	11	0,45
Срок госпитализации у выживших, сутки	27	31	0,028

Таблица 4. Модель конкурирующих рисков Кокса с учетом времени до гемосорбции.

Событие	SHR (10-е сутки)	P(χ^2 , df=1)	SHR (1/t)	95% ДИ	χ^2 (Wald)
Перевод	1,18	0,002	4,8	(1,8–12)	9,6
Выписка	1,17	0,002	5,2	(1,9–14,6)	9,8
Смерть	0,80	0,042	0,11	(0,013–0,92)	4

Примечание. SHR — суммарная частота риска события.

цедур на летальность и длительность госпитализации пациентов с НКИ, позволил определить наиболее благоприятный период проведения гемосорбции от манифестации заболевания и госпитализации. На рис. 1 представили показатели летальности в зависимости от сроков начала гемосорбции и появления клинически значимых симптомов.

Оптимальным интервалом от манифестации заболевания до начала экстракорпоральной гемокоррекции на использованном гемосорбенте явился период с 1-го по 10-й день. Клинический результат применения гемосорбции цитокинов в рамках данного срока госпитализации и результативность терапии в целом продемонстрировали в табл. 4.

Таким образом, у пациентов, которым в первые 10 дней проводили гемосорбцию:

- Вероятность выписки из ОРИТ в отделение была выше на 18% ($p = 0,002$).
- Вероятность выписки из отделения домой — выше на 17% ($p = 0,002$).
- Вероятность смерти — ниже на 20% ($p = 0,042$).

В литературе можно встретить данные о значимости своевременного начала эфферентной

терапии. Так Amir Ahmad Nassiri с соавт. (2021) отмечают связь летальности со сроками начала гемосорбции [6], Ali Esmaeili Vardanjani с соавт. (2021) оценивают эффективность процедуры в ранние сроки нахождения в ОРИТ [7] (указывая не конкретные рамки, а динамику состояния, т. е., до ухудшения состояния, до потребности в механической респираторной поддержке), а в исследовании Haleh Mikaeili с соавт. (2021), оценивающим эффективность применения сорбции цитокинов в сравнении с контрольной группой пациентов без эфферентной терапии, средний срок начала лечения — 7 дней с момента появления симптомов [8], что подтверждает данные, полученные в нашей работе.

Стоит отметить, что целый ряд авторов сообщают об эффективности раннего проведения гемоперфузии с целью удаления цитокинов из циркуляции [6–10], однако в представленных данных недостаточно информации о том, какие сроки начала лечения можно считать своевременными, лишь в одной из указанных статей сообщается, что срок пребывания пациентов в ОРИТ составил 9 дней, не указывая при этом на время от момента поступления до проведения гемосорбции [6].

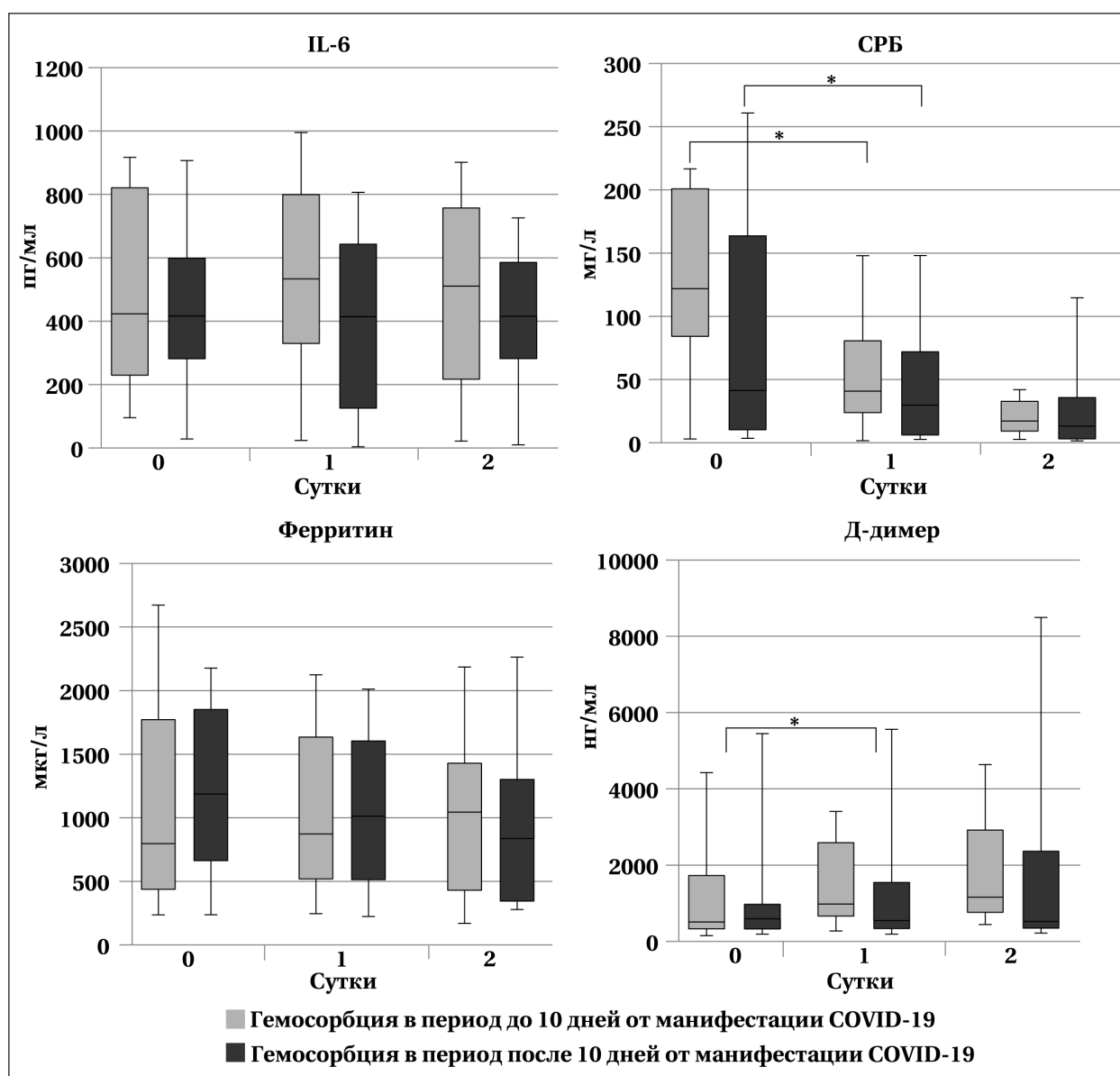


Рис. 2. Динамика показателей системной воспалительной реакции и гемостаза на фоне применения селективной гемосорбции.

Для исключения влияния на описанный эффект времени начала гемосорбции иных факторов, снижающих эффективность процедуры при более позднем ее проведении, провели сравнительный анализ динамики маркеров СРБ (системной воспалительной реакции) в подгруппах своевременной и более поздней экстракорпоральной гемокоррекции (рис. 2).

В обеих подгруппах отмечали динамичное и существенное снижение содержания IL-6 и С-реактивного белка после каждой процедуры гемосорбции, что соответствует данным литературы [4, 5], однако статистически значимых различий между пациентами, получавшими гемоперфузии в 10-дневный период от момента манифестации заболевания и в более позднем периоде, не получили. Ожидается, концентрация

СРБ на фоне лечения значительно снижалась уже после первой процедуры, что высоко коррелировало с концентрацией интерлейкина-6 ($K=0,89$). Эти результаты отражали существенный вклад сорбции в коррекцию системного воспалительного процесса и подчеркивали рациональность ее применения, в том числе и в комбинации с проводимой биологической терапией.

Поскольку проявления коагулопатии у пациентов с COVID-19 являются прогностическим показателем тяжести течения заболевания, а также традиционно отмечается связь показателей гемостаза с динамикой синдрома системного воспалительного ответа, исследовали динамику уровня Д-димера и фибриногена в обеих группах [11, 12]. При оценке динамики Д-димера (рис. 2) обращает на себя внимание

повышение этого лабораторного показателя в подгруппе ранней гемосорбции.

Подобная динамика описана в литературе и, вероятно, связана с тяжелым течением заболевания, прогрессированием развития коагулопатии [13], а также с изменением баланса факторов, контролирующих системный фибринолиз, в том числе — в результате их сорбции.

Хотелось бы отметить, что средняя концентрация фибриногена у пациентов обеих подгрупп снижалась по мере получения лечения (с 6,4 г/л до 4,25 г/л), что можно расценивать как дополнительный критерий эффективной коррекции синдрома системного воспаления [14].

Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение вероятности наступления летального исхода в подгруппе пациентов, которым лечение было начато на поздних сроках заболевания. Также нельзя не отметить, что различия в подгруппах по показателям вероятности выписки из ОРИТ в отделение (выше на 18%, $p = 0,002$), вероятности выписки из отделения домой (выше на 17%, $p = 0,002$), вероятности летального исхода (ниже на 20%, $p = 0,042$) начинают формироваться уже после десятого дня с момента манифестации болезни, что позволило предположить, что именно этот период может считаться критическим для принятия решения о начале селективной сорбции цитокинов.

Известно, что гиперцитокинемия является потенциально повреждающим фактором, обуславливающим начало и прогрессирование СПОН (синдром полиорганной недостаточности) [15–19]. В соответствии с имеющимися данными, цитокины прямо или косвенно приводят к стимуляции коагулопатии, деструкции эндотелия, гиперкатаболическому синдрому. Уровень данных субстанций коррелирует с тяжестью течения COVID-19, прогнозом и влияет на эффективность проводимой лекарственной терапии [20–24]. Биологическая терапия решает данную проблему лишь отчасти из-за своей селективной направленности на определенную группу цитокинов и рецепторов к ним, не затрагивая другие, не менее значимые факторы воспаления, не предотвращает дальнейшего образования цитокинов и новых рецепторов к ним и имеет длительный иммуносупрессивный эффект, осо-

бенно при повторном применении, и значительно увеличивает стоимость лечения.

Сорбция цитокинов в виде монотерапии, а также в сочетании с иммунобиологической терапией может являться существенным подспорьем в терапии больных как с НКИ обусловленным сепсисом, так и с инфекционно-обусловленной органной дисфункцией иной этиологии, но, как показывают выполненное и аналогичные исследования, требует своевременного применения [7, 25, 26]. Здесь следует заметить, что авторы не разделяли вклад сорбции и биологических препаратов в регресс системного воспаления, напротив, мы считаем, что эти методы надо использовать вместе.

Работа имеет ряд ограничений. Это одноцентровое, не рандомизированное исследование. На задержку с проведением гемосорбции могли повлиять утяжеляющие факторы (например, формирование гематом, тромбоцитопения и т. д.), что могло ухудшить результаты лечения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы точнее определить показания и оптимальные сроки применения экстракорпоральных методов при НКИ.

Заключение

Методика сорбции цитокинов с помощью отечественного гемосорбента Эфферон ЦТ показала свою клиническую эффективность у больных с тяжелым течением COVID-19 при раннем (до 10 сут) начале терапии, снижая летальность и уменьшая длительность госпитализации.

Наиболее важные факторы — предикторы неблагоприятного исхода — начало гемосорбции в период после 10 дней от манифестации НКИ и тяжесть полиорганной недостаточности.

Концентрация СРБ на фоне лечения значительно снижалась уже после первой процедуры гемоперфузии, что высоко коррелировало с концентрацией интерлейкина-6.

В отдаленный период концентрации Ил-6, СРБ, ферритина, Д-димера на фоне проводимой противовоспалительной фармакотерапии после гемосорбции значимо не менялись.

Инициацию сорбционной терапии следует рассматривать в комплексе с консервативным противовоспалительным лечением, а не как его альтернативу или «метод отчаяния».

Литература

1. Очкин С.С., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И. Эффективность и безопасность применения плазмообмена в лечении тяжелой формы COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (4): 48–53. [Ochkin S.S., Samoylov A.S., Udalov Yu.D., Kruglyakov N.M., Bagzhanov G.I. Efficiency and safety of plasma exchange in the treatment of severe COVID-19. *Anesthesiol. Reanimatol / Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (4): 48–53. (In Russ.).]
2. Ярустовский М.Б., Шукевич Д.Л., Ушакова Н.Д., Соколов А.А., Рей С.И. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 47–55. [Yaroustovsky M.B., Shukevich D.L., Ushakova N.D., Sokolov A.A., Rey S.I. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Anesthesiol. Reanimatol / Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 47–55. (In Russ.).]
3. Временные методические рекомендации по лечению коронавирусной инфекции МЗ РФ. Версия 13 от

- 14.10.2021. Ссылка активна на 18.11.2021. [Temporary guidelines for the treatment of coronavirus infection of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 13, dated 14.10.2021. Accessed on 18.11.2021.]
4. 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): 31–39 [Polushin Yu.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Gavrilo E.G., Shlyk I.V., Parshin E.V., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (2): 31–39. (In Russ.)].
5. Соколов А.А., Соколов Д.В., Певзнер Д.В., Попов А.В., Донских В.В. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17 (4): 31–40. [Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V., Popov A.V., Donskikh V.V. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2020; 17 (4): 31–40. (In Russ.)].
6. Nassiri A.A., Hakemi M.S., Miri M.M., Shahrami R., Koomleh A.A., Sabaghian T. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: a case series of 26 patients. *Artif Organs*. 2021; 45(11): 1338–1347. DOI: 10.1111/aor.14024. PMID: 34152629
7. Vardanjani A.E., Ronco C., Rafiei H., Golitaleb M., Pishvaei M.H., Mohammadi M. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif*. 2021; 50 (2): 257–260. DOI: 10.1159/000509107. PMID: 32594085
8. Mikaeli H., Taghizadeh A., Nazemiyeh M., Rezaeifar P., Vahed S.Z., Safiri S., Ardalan M., Ansarin K. The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: a preliminary study. *Hemodial Int*. 2022; 26 (2): 176–182. DOI: 10.1111/hdi.12982. PMID: 34907633
9. Surasit K., Srisawat N. The Efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Blood Purif*. 2022; 5(11): 879–888. DOI: 10.1159/000521713. PMID: 35139519
10. Ramírez-Guerrero G., Cifuentes V.T., Hernández R.B., Cortés F.V., Doll S.R., Alarcón R.O., Córdova C.L., Fernandez P.F., Coloma O.G. Early cytokine removal in critical COVID-19 patients with extracorporeal therapies (HA-380 plus high volume hemofiltration) may prevent progression of acute respiratory distress syndrome: case report. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 575–577. DOI: 10.1159/000512982. PMID: 33264786
11. Liu Y., Gao W., Guo W., Guo Y., Shi M., Dong G., Ge Q., Zhu J., Lu J. Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patient with COVID-19. Yang Liu et al. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (4): 825–832. DOI: 10.1007/s 11239-020-02174-9. PMID: 32761495
12. Görlinger K., Dirkmann D., Gandhi A., Simioni P. COVID-19-associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? *Anesth Analg*. 2020; 131(5): 1324–1333. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005147. PMID: 33079850
13. Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашукоева И.Х. Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 3: 27–32. [Kutepov D.E., Pasko V.G., Gavrilo S.V., Khashukoeva I.Kh. Experience in the use of extracorporeal methods of detoxification in patients with COVID-19. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin /Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2020; 3: 27–32 (In Russ.)]. DOI: 10.26269/jtt-d019.
14. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021; 47: 100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761. PMID: 33067035
15. Rampino T., Gregorini M., Perotti L., Ferrari F., Pattonieri E.F., Grignano M.A., Valente M., Garrone A., Islam T., Libetta C., Sepe V., Albertini R., Bruno R., Belliato M. Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 566–571. DOI: 10.1159/000511725. PMID: 33181508
16. Al Shareef K., Bakouri M. Cytokine blood filtration responses in COVID-19. *Blood Purif*. 2021; 50 (2): 141–149. DOI: 10.1159/000508278. PMID: 32464624.
17. Shadvar K., Tagizadiyeh A., Gamari A.A., Soleimanpour H., Mahmoodpoor A. Hemoperfusion as a potential treatment for critically ill COVID-19 patients with cytokine storm. *Blood Purif*. 2021; 50 (3): 405–407. DOI: 10.1159/000511391. PMID: 33171470.
18. Iannaccone G., Scacciavillani R., Del Buono M.G., Camilli M., Ronco C., Lavie C.J., Abbate A., Crea F., Massetti M., Aspromonte N. Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications. *Cardiorenal Med*. 2020; 10 (5): 277–287. DOI: 10.1159/000509483. PMID: 32599589
19. Koc S., Uysal H. Literature review of hemadsorption therapy in severe COVID-19 cases: a narrative review. *Clin Lab*. 2022; 68 (2). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210839. PMID: 35142202.
20. 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
21. Faqih E., Alharthy A., Alodat M., Asad D., Aletreby W., Kutsogiannis D.J., Brindley P.G., Karakitsos D. A pilot study of therapeutic plasma exchange for serious SARS CoV-2 disease (COVID-19): a structured summary of a randomized controlled trial study protocol. *Trials*. 2020; 21(1): 506. DOI: 10.1186/s13063-020-04454-4. PMID: 32513290
22. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 280–287. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.017. PMID: 32531256
23. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80 (6): 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. PMID: 32283152
24. Tufan A., Güler A.A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci*. 2020; 50 (SI-1): 620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168. PMID: 32299202
25. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралян А.В., Калинин Е.Ю., Писарев В.М. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yaralyan A.V., Kalinin E.Yu., Pisarev V.M. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 31–53. (In Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
26. Морозов А.С., Бессонов И.В., Нуждина А.В., Писарев В.М. Сорбенты для экстракорпорального удаления токсических веществ и молекул с нежелательной биологической активностью (обзор). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 82–107. [Morozov A.S., Bessonov I.V., Nuzhdina A.V., Pisarev V.M. Sorbents for extracorporeal removal of toxic substances and molecules with adverse biological activity (Review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (6): 82–107. (In Russ.)].

Поступила 24.05.2022
Принята в печать 20.12.2022

Создание и поддержание эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов с помощью таблетированной формы препарата

Д. Г. Макаревич¹, О. А. Гребенчиков^{2,3}, М. Я. Ядгаров^{2*},
Л. Б. Берикашвили^{2,3}, К. К. Каданцева^{2,4}, В. В. Лихванцев^{2,5}

¹ Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4.

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

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

⁵ Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: Д. Г. Макаревич, О. А. Гребенчиков, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев. Создание и поддержание эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов с помощью таблетированной формы препарата. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 27–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2307> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Яковлевич Ядгаров, mikhail.yadgarov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение возможности достижения и поддержания эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов в периоперационном периоде при выполнении каротидной эн-дартерэктомии (КЭАЭ) с помощью приема препарата, содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Материалы и методы. Провели проспективное исследование, которое являлось подготовительным этапом мультицентрового РКИ «BINOS» (NCT05126238). Объем выборки составил 15 пациентов, которым выполняли плановую КЭАЭ. В рамках исследования пациенты получали *per os* препарат, содержащий лития карбонат, 900 мг в сутки в течение 4-х периоперационных суток: 2-е предоперационных суток, день операции и 1-е послеоперационные сутки. Концентрацию ионов лития в крови оценивали каждые 24 ч в течение 4-х сут с начала приема препарата.

Результаты. Выявили увеличение концентрации ионов лития в крови через 48 часов (0,68 ммоль/л [0,53–0,84], $p = 0,004$) и 72 ч (0,68 ммоль/л [0,62–0,90], $p < 0,001$), в сравнении с исходными значениями (0,14 ммоль/л [0,11–0,17]). В период между 48 и 72 часами от начала приема данного препарата у 100% пациентов плазматическая концентрация ионов лития находилась в терапевтическом диапазоне (0,4–1,2 ммоль/л).

Заключение. Прием препарата, содержащего лития карбонат — 900 мг/сутки *per os* в течение 2-х предоперационных дней обеспечил эффективную и безопасную концентрацию лития в крови у 100% пациентов, вошедших в исследование.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; литий; фармакокинетика; схема приема препарата; концентрация лития в плазме крови

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Achieving and Maintaining Effective Plasma Concentration of Lithium After Oral Administration

Dmitry G. Makarevich¹, Oleg A. Grebenchikov^{2,3}, Mikhail Ya. Yadgarov^{2*},
Levan B. Berikashvili^{2,3}, Kristina K. Kadantseva^{2,4}, Valery V. Likhvantsev^{2,5}

¹ Demikhov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department, 4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

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

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute 61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health, 86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

⁵ 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. To study the achievability and contingency to maintain an effective plasma lithium concentration in the perioperative period in patients undergoing carotid endarterectomy (CEAE) with oral intake of lithium carbonate pills.

Materials and methods. It was a prospective study, as a preparatory stage of the multicenter «BINOS» (NCT05126238) RCT. The sample included 15 patients undergoing elective CEAE. In the course of this study, patients were administered oral lithium carbonate, 900 mg per day during 4 perioperative days: two days before the procedure, in the day of surgery and in the 1st postoperative day. Plasma lithium concentration was monitored every 24 hours during all 4 days from the onset of treatment.

Results. Increased plasma lithium concentrations were found in blood samples taken at 48 hours (0.68 mmol/l [0.53–0.84], $P = 0.004$) and 72 hours (0.68 mmol/l [0.62–0.90], $P < 0.001$), as compared with the initial values (0.14 mmol/l [0.11–0.17]). While during the period between 48 and 72 hours from the onset of treatment the plasma lithium concentration remained in the therapeutic range (0.4–1.2 mmol/l) in 100% of patients.

Conclusion. Oral intake of lithium carbonate pills at a dose of 900 mg/day during 2 preoperative days provided an effective and safe plasma lithium concentration in 100% of patients enrolled in the study.

Keywords: *carotid endarterectomy; lithium; pharmacokinetics; drug administration regimen; plasma lithium concentration*

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

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

Введение

Ежегодно в мире регистрируется порядка 10,3 миллиона случаев инфаркта головного мозга (ИГМ), примерно 80% приходится на долю ишемического ИГМ [1, 2]. В РФ инфаркт головного мозга ежегодно фиксируется более чем у 450 000 человек, а 30-дневная летальность составляет более 25%. В последующие 12 мес. умирает примерно половина из оставшихся больных, что составляет более 200 000 человек [3]. Последствиям инсульта принадлежит первое место среди причин первичной инвалидности [4].

Едва ли не основной причиной всех ИГМ является атеросклероз с преимущественным поражением сонных артерий [2]. В этой связи каротидная эндартерэктомия рассматривается современными рекомендациями как основной метод профилактики и лечения ИГМ [5, 6]. Однако, несмотря на совершенные методы диагностики и техники выполнения хирургических вмешательств на каротидных артериях, ишемические инсульты головного мозга в периоперационном периоде все еще остаются значимой проблемой. Считается, что частота тяжелого ишемического инсульта после КЭАЭ составляет 2–2,5%, а частота развития МАССЕ (композитный исход: смерть + инфаркт миокарда + острое нарушение мозгового кровообращения) 5–7% [7, 8].

Еще одной серьезной проблемой послеоперационного периода являются когнитивные расстройства, которые могут протекать в форме послеоперационного делирия или послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [9, 10]. В некоторых случаях послеоперационный делирий является наиболее ранним, а иногда и единственным проявлением скрытого ИГМ [11]. Последствия послеоперационного делирия и ПОКД далеко не так безобидны, как казалось еще совсем недавно. Послеоперационный делирий ассоциирован с двукратным увеличением летальности и продленным пребыванием в ПИТ и стационаре [12], тогда как ПОКД приводит к необходимости длительной медицинской и социальной реабилитации [13].

Препараты солей лития более 50 лет применяются в психиатрии и до настоящего времени являются «золотым стандартом» в лечении маниакально-депрессивных психозов и биполярных расстройств [14–16]. Однако только недавно исследователи обратили внимание на снижение риска развития инсульта у пациентов с биполярными расстройствами, принимающих литий, в сравнении с пациентами, у которых для лечения применялись современные антидепрессанты, антипсихотики и антиконвульсанты [17]. Данное наблюдение было подтверждено результатами двух независимых РКИ, продемонстрировавшими более быстрое восстановление после ИГМ пациентов, получавших препараты лития в сравнении с плацебо [18, 19]. В обоих исследованиях целевой концентрацией ионов лития в крови считалась 0,4–0,8 ммоль/л [18, 19]. Тем не менее, в настоящее время не существует единого мнения о терапевтической концентрации препаратов лития в плазме крови. Так, в обзоре литературы, направленном на выявление терапевтической концентрации ионов лития, было сделано заключение о том, что наиболее приемлемым диапазоном является 0,4–1,2 ммоль/л [20]. В немецких рекомендациях терапевтический диапазон также составляет от 0,4 до 1,2 ммоль/л [21]. В то же время в канадских рекомендациях терапевтической концентрацией считается 0,8–1,2 ммоль/л, но при этом у пожилых пациентов нижняя граница данного диапазона снижается до 0,4 ммоль/л [22].

Более широкому использованию солей лития, особенно в анестезиологии (для профилактики ИГМ при КЭАЭ) и реаниматологии (для лечения ИГМ), мешает отсутствие растворимой формы препарата. Однако создание и поддержание эффективной концентрации солей лития в крови с использованием таблетированной формы препарата в острой ситуации хотя и представляется достаточно проблематичным, но не является невозможным, исходя из теоретических предположений. По крайней мере, такая возможность никем и никогда не исследовалась.

Цель исследования — изучение возможности достижения и поддержания эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов в периоперационном периоде при выполнении КЭАЭ с помощью приема *per os* препарата, содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Материал и методы

Данное исследование являлось подготовительным этапом мультицентрового РКИ «BINOS» (NCT05126238). Проведение исследования было одобрено ЛЭК ФНКИЦ РР (протокол № 3/21/6 от 27.06.2021 г.).

Критерия включения: возраст 18 и более лет, добровольное информированное согласие, положительное решение консилиума врачей о необходимости назначения препарата «Седалит», содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Критериями исключения: известная аллергия на препараты лития, наличие нервно-мышечных заболеваний, включенных в МКБ-11, эпилепсии, лейкоза в анамнезе, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², фракция изгнания левого желудочка менее 30%, хроническая сердечная недостаточность 3–4 класса по NYHA, известная беременность на момент включения в исследование.

Первичной конечной точкой исследования являлась концентрация солей лития в крови пациентов в день операции и на следующие сутки после нее.

Последовательно, 15 пациентам, поступившим в стационар ГКБ № 68 для выполнения плановой КЭАЭ и удовлетворяющим критериям соответствия, предлагали принять участие в исследовании. Пациентам, подписавшим добровольное информированное согласие и получившим положительное решение консилиума врачей, выполняли первое взятие пробы крови, после которого назначали прием препарата «Седалит» по схеме 300 мг 3 раза в сут (суточная доза составляла 900 мг) за 2 дня до операции. Прием препарата продолжали в послеоперационном периоде сразу после разрешения приема твердой пищи в течение дня операции и 1-х послеоперационных сут.

Для исследования содержания ионов лития в крови, пробу крови в объеме 6,0 мл брали из вены локтевого сгиба утром, перед приемом очередной дозы препарата «Седалит». Каждую пробирку с кровью подвергали центрифугированию, по результатам которого из каждой пробы крови брали 2,0 мл плазмы для анализа концентрации ионов лития. В рамках исследования у каждого пациента забирали пробы крови в 5-ти временных точках: 1 — период между включением пациента в исследование и началом приема препарата «Седалит», 2 — 24 ч после начала приема препарата «Седалит», 3 — 48 ч после начала приема препарата «Седалит», 4 — 72 ч после начала приема препарата «Седалит», 5 — 96 ч после начала приема препарата «Седалит». Временная точка 1 отражала исходную концентрацию ионов лития в крови пациентов, в то время как остальные точки

отражали процесс накопления ионов лития в крови пациентов при приеме препарата «Седалит». Временная точка 3 отражала также концентрацию ионов лития в крови пациентов перед оперативным вмешательством.

Концентрацию лития в плазме крови определяли на анализаторе электролитов AVL 9180 Roche Diagnostics в Московском научно-исследовательском институте — филиале ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В рамках исследования анализ данных проводили по принципу «as treated». Таким образом, если пациент прекращал прием препарата «Седалит», последующие результаты анализов крови исключали из статистического анализа, так как они не отражали процесс накопления ионов лития в крови.

Оценку распределения данных проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представили в виде медианы и квартилей с указанием размаха, а также 5, 10 и 90 процентилей, частоты представили в процентах. Для оценки статистической значимости различий в динамике применяли ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок с оценкой апостериорного теста Неманьи для решения проблемы множественных сравнений. Диаграммы «box-plot» построили для визуализации данных. Все статистические тесты проводили в программном пакете IBM SPSS Statistics 26.0. Для визуализации использовали систему Tableau Desktop Software 2019.1. Уровень значимости выбрали равным 0,05.

Результаты

Всего в исследование включили 15 пациентов (рис. 1). Средний возраст 57,5 (66; 81) лет, из них 7 (46,7%) женщин.

Включенные в исследование пациенты имели в анамнезе сопутствующие заболевания и принимали препараты, распределение которых представили в табл. 1.

При проведении исследования один пациент отказался от приема препарата «Седалит» через 24 ч после начала исследования, по причинам, не связанным с побочными эффектами препарата лития. Еще у одного пациента в процессе центрифугирования получили гемолиз пробы крови на 3 сут (точка 4 — 72 ч), что не позволило провести оценку концентрации лития в данной пробе.

Результаты изменения концентрации ионов лития в крови пациентов представили в табл. 2.

Динамика временных изменений, согласно непараметрическому критерию Фридмана, являлась статистически значимой ($p < 0,001$). По результатам оценки апостериорных тестов выявлено, что пациенты имели большие концентрации лития в крови на 2-е сут (0,68 [0,53–0,84] против 0,14 [0,11–0,17], $p = 0,004$), 3-и сут (0,68 [0,62–0,90] против 0,14 [0,11–0,17], $p < 0,001$)

Таблица 1. Распределение пациентов по частоте сопутствующих заболеваний и приема препаратов.

Хронические заболевания		Лекарственная терапия	
Нозология	Число пациентов n (%)	Группа препаратов	Число пациентов n (%)
ИБС	1 (6,67)	β-блокаторы	4 (26,67)
Инфаркт миокарда	3 (20,00)	ИААПФ	2 (13,33)
Инсульт	2 (13,33)	БРА	6 (40)
Стенокардия	2 (13,33)	БКК	2 (13,33)
ФП	1 (6,67)	Антиагреганты	1 (6,67)
ХСН	2 (13,33)	Антикоагулянты	1 (6,67)
АГ	13 (86,67)	Статины	5 (33,33)
Сахарный диабет	5 (33,33)	Антиаритмики	1 (6,67)
Астма	1 (6,67)	Диуретики	1 (6,67)
ХОБЛ	1 (6,67)	Инсулин	1 (6,67)
ХБП	2 (13,33)	Др. ГП	4 (26,67)
		α-адреноблокаторы	1 (6,67)
		Корректоры НМК	2 (13,33)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ЭКС — наличие электрокардиостимулятора; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II; БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДР; ГП — другие гипогликемические препараты, корректоры НМК — корректоры нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 2. Концентрация ионов лития в крови пациентов в разные временные точки.

Параметры	Исходно	Сутки			
		1-е	2-е	3-и	4-е
n	15	15	14	13	14
Медиана (ммоль/л)	0,14	0,49	0,68	0,68	0,79
Минимум (ммоль/л)	0,00	0,31	0,47	0,55	0,55
Максимум (ммоль/л)	0,19	0,81	0,94	1,10	1,77
Процентили					
5	0,00	0,31	0,47	0,55	0,55
10	0,00	0,36	0,48	0,57	0,57
25	0,11	0,45	0,53	0,62	0,67
50	0,14	0,49	0,68	0,68	0,79
75	0,17	0,61	0,84	0,90	1,15
90	0,19	0,73	0,91	1,08	1,66



Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование.

и 4-е сут (0,79 [0,67–1,15] против 0,14 [0,11–0,17], $p < 0,001$) в сравнении с исходными результатами (табл. 2, 3). Кроме того, увеличение концентрации ионов лития было статистически значимым на 3-и ($p = 0,043$) и 4-е сут ($p = 0,002$) в сравнении с 1-ми сут (табл. 3).

На рис. 2 изображены динамику изменения концентрации ионов лития в крови пациентов в разные временные точки с указанием минимальной эффективной концентрации (0,4 ммоль/л), минимальной токсической концентрации (1,2 ммоль/л) и терапевтического коридора (0,4–1,2 ммоль/л).

Таблица 3. Парные сравнения концентрации лития в крови пациентов в разные временные точки (апостериорный тест Немени).

Парные сравнения	Статистика критерия	p
Исходно 1-е сутки	1,231	0,472
Исходно 2-е сутки	2,192	0,004*
Исходно 3-и сутки	3,000	<0,001*
Исходно 4-е сутки	-3,577	<0,001*
1–2-е сутки	-0,962	1,000
1–3-и сутки	-1,769	0,043*
1–4-е сутки	-2,346	0,002*
2–3-е сутки	-0,808	1,000
2–4-е сутки	-1,385	0,256
3–4-е сутки	-0,577	1,000

Примечание. * — различия статистически значимы.

Таблица 4. Число и доля пациентов относительно минимальной эффективной и минимальной токсической концентрации ионов лития в крови.

Параметры	Исходно, <i>n</i> (%)	Сутки, <i>n</i> (%)				Всего, <i>n</i> (%)
		1-е	2-е	3-и	4-е	
Ионов лития в крови, ммоль/л						
<0,4	15 (100)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (23,9)
0,4–1,2	0 (0,0)	13 (86,7)	14 (100)	13 (100)	12 (85,7)	52 (73,2)
>1,2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (2,8)
Всего	15	15	14	13	14	71

В табл. 4 представили результаты сравнения долей пациентов относительно минимальной эффективной и минимальной токсической концентрации ионов лития в крови.

Как следует из результатов анализа, с позиций фармакокинетики оптимальным периодом являются 2–3 сут (48–72 ч) после начала приема препарата «Седалит» по схеме 300 мг 3 раза в сут, так как 100% пациентов имели значения концентрации лития в пределах терапевтического коридора, и ни один пациент не имел значения ниже минимальной эффективной концентрации (0,4 ммоль/л) или выше минимальной токсической концентрации (1,2 ммоль/л).

Обсуждение

Недавнее исследование O. V. Forlenza и соавт. показало, что длительный прием лития в течении 2 лет в дозе от 150 мг до 600 мг в сутки и достижением его концентрации в плазме (0,25–0,5 ммоль/л) ослабляет когнитивные и функциональные нарушения у пожилых пациентов с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами, которые связаны с высоким риском развития болезни Альцгеймера.

В исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. целевой концентрацией ионов лития в плазме крови пациентов являлась 0,4–0,8 ммоль/л. При этом важно отметить, что верхней границей считалась концентрация в 1,2 ммоль/л, которая в обсуждаемом исследовании выступала критерием пострандомизационного исключения. Данные значения концентрации ионов лития в плазме крови полностью соотносятся с теми границами, которые использовали в настоящем исследовании.

Режим назначения препаратов лития в исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. отличается от режима дозирования настоящего исследования и представляет собой назначение 300 мг карбоната лития 2 раза в сутки. Вероятно, более низкая суточная доза препарата явилась причиной того, что средние концентрации ионов лития в плазме крови в исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. достигались только на 5-е сутки. Режим дозирования, который использовали S. E. Mohammadianinejad и соавт., хорошо показал себя при длительном приеме у пациентов с инфарктом головного мозга, но

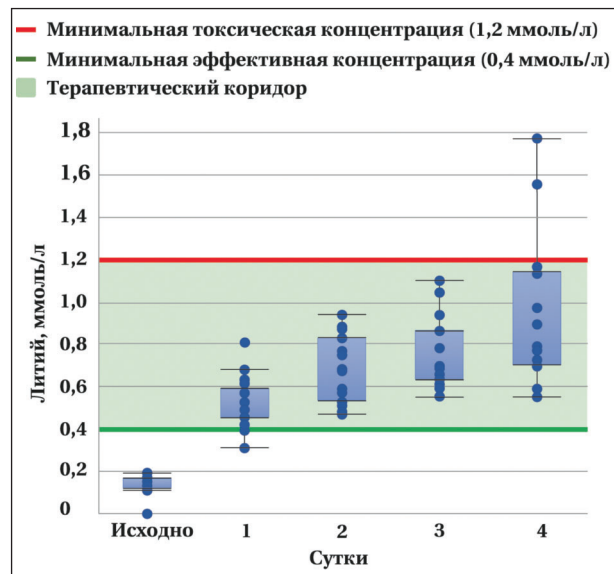


Рис. 2. Динамика изменения концентрации ионов лития в крови пациентов на этапах исследования (диаграмма boxplot).

из-за очень продолжительного периода достижения целевой концентрации использование такого режима затруднительно в периоперационной медицине. Режим дозирования, отраженный в настоящем исследовании, позволяет быстрее достичь терапевтической концентрации и поддерживать данную концентрацию в периоперационном периоде.

В другом исследовании, проведенном Y. R. Sun и соавт., целевой концентрацией ионов лития в плазме крови также было значение 0,4–0,8 ммоль/л. Важной особенностью этой работы является сравнение режимов дозирования лития. Так, было показано, что использование суточной дозы карбоната лития «300 мг и более» в сравнении с дозировкой «менее 300 мг» в сутки коррелирует с улучшением когнитивных функций.

Главным результатом настоящего исследования является то, что целевой терапевтической концентрации удалось достичь у 100% пациентов на вторые и третьи сутки при суточной дозе лития карбоната 900 мг. Причем, ни у одного из пациентов концентрация лития в крови не была ниже 0,4 ммоль/л — минимально эффективной концентрации препарата согласно литературным данным [20, 21]. Более того, ни у одного пациента

не достигалась минимальная токсическая концентрация, указанная в немецких и канадских рекомендациях [21, 22].

Ограничения

В целом, исследование выполнено согласно всем правилам надлежащей клинической практики и доказательной медицины. Возможно, следовало бы изучить особенности фармакокинетики препарата «Седалит» у пациентов с почечной и сердечной недостаточностью. Однако, учитывая характер данной работы как подготовительной к основному исследованию, а также сами критерии включения/исключения этого основного исследования, авторы посчитали подобную детализацию излишней.

Литература

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B., Shiue L., Ng M., Estep K., Cercy K., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H., Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (9): 913–924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4. PMID: 27291521.
2. Jusufovic M, Skagen K, Krohg-Sørensen K, Skjelland M. Current medical and surgical stroke prevention therapies for patients with carotid artery stenosis. *Curr Neurovasc Res.* 2019; 16 (1): 96–103. DOI: 10.2174/1567202616666190131162811. PMID: 30706783.
3. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 2 (50): 112–132. DOI 10.21685/2072-3032-2019-2-11. [Machinsky P.A., Plotnikova N.A., Ulyanin V.E., Rybakov A.G., Makeev D.A. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *University Proceedings. Volga region. Medical sciences/Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Povoljskiy Region. Meditsinskiye Nauki.* 2019; 2 (50): 112–132. (in Russ.). DOI 10.21685/2072-3032-2019-2-11].
4. Пирадов М.А., Крылов В.В., Белкин А.А., Петриков С.С. Инсульты. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотский И.Б. (ред). Интенсивная терапия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 288–309. [Piradov M.A., Krylov V.V., Belkin A.A., Petrikov S.S. Strokes. In: Gelfand B.R., Zabolotsky I.B. (ed.). Intensive care. National Guidelines. 2nd ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2017: 288–309. (in Russ.)].
5. Bonati L.H., Dobson J., Featherstone R.L., Ederle J., van der Worp H.B., de Borst G.J., Mali W.P. Th.M., Beard J.D., Cleveland T., Engelter S.T., Lyrer P.A., Ford G.A., Dorman P.J., Brown M.M.; International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet.* 2015; 385 (9967): 529–538. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3. PMID: 25453443.
6. Featherstone R.L., Dobson J., Ederle J., Doig D., Bonati L.H., Morris S., Patel N.V., Brown M.M. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20 (20): 1–94. DOI: 10.3310/hta20200. PMID: 26979174.
7. Kuhan G., Abidia A.F., Wijesinghe L.D., Chetter I.C., Johnson B.F., Wilkinson A.R., Renwick P.M., McCollum P.T. POSSUM and P-POSSUM overpredict mortality for carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23 (3): 209–211. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1557. PMID: 11914006.
8. Relander K., Hietanen M., Nuotio K., Ijäs P., Tikkala I., Saimanen E., Lindsberg P.J., Soinne L. Cognitive dysfunction and mortality after carotid endarterectomy. *Front Neurol.* 2021; 11: 593719. DOI: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678.
9. Feliziani F.T., Polidori M.C., De Rango P., Mangialasche F., Monastero R., Ercolani S., Raichi T., Cornacchiola V., Nelles G., Cao P., Mecocci P. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 30 (3): 244–251. DOI: 10.1159/000319066. PMID: 20664257.
10. Jiang H. Y. «The relationship between carotid artery stenosis and cognitive dysfunction». *Chinese Journal of Gerontology*, vol. 34, pp. 77–79, 2014.
11. Orena E.F., King A.B., Hughes C.G. The role of anesthesia in the prevention of postoperative delirium: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82 (6): 669–683. PMID: 26822815.
12. Migirov A., Chahar P., Maheshwari K. Postoperative delirium and neurocognitive disorders. *Curr Opin Crit Care.* 2021; 27 (6): 686–693. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000882. PMID: 34545028.
13. Evered L.A., Silbert B.S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127 (2): 496–505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514. PMID: 29889707.
14. Tondo L., Alda M., Bauer M., Bergink V., Grof P., Hajek T., Lewitka U., Licht R.W., Manchia M., Müller-Oerlinghausen B., Nielsen R.E., Selo M., Simhandl C., Baldessarini R.J., International Group for Studies of Lithium (IGSLi). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers *Int J Bipolar Disord.* 2019; 7 (1): 16. DOI: 10.1186/s40345-019-0151-2. PMID: 31328245.
15. Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8 (5 Pt 2): 625–629. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x PMID: 17042835.
16. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В., Зоров Д.Б. Соли лития — простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021. [Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevsner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V., Zorov D.B. Lithium salts — simple but magic (review). *Biochemistry (Moscow).* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021. PMID: 25365484].
17. Lan C.-C., Liu C.-C., Lin C.-H., Lan T.-Y., McInnis M.G., Chan C.-H., Lan T.-H. A reduced risk of stroke with lithium exposure

- in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord.* 2015; 17 (7): 705–714. DOI: 10.1111/bdi.12336. PMID: 26394555.
18. Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol.* 2014; 37 (3): 73–78. DOI: 0.1097/WNF.000000000000028. PMID: 24824661.
 19. Sun Y.R., Herrmann N., Scott C.J.M., Black S.E., Swartz R.H., Hopyan J., Lanctôt K.L. Lithium carbonate in a poststroke population: exploratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *J Clin Psychopharmacol.* 2019; 39 (1): 67–71. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000981. PMID: 30566418.
 20. Severus W.E., Kleindienst N., Seemüller F., Frangou S., Möller H.J., Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder — a review? *Bipolar Disord.* 2008; 10 (2): 231–237. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00475.x. PMID: 18271901.
 21. Kupka R., Goossens P., Van Bendegeem M., Daemen P., Daggen-voorde T., Daniels M., Dols A., Hillegers M., Hoogelander A., ter Kulve E., Peetoom T., Schulte R., Stevens A., van Duin D. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen, derde herziene versie. Utrecht, the Netherlands: Trimbos Instituut; 2015. ISBN: 9789058982759. Available at: <https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-bipolaire-stoornissen-2015>.
 22. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N., Sharma V., Goldstein B.I., Rej S., Beaulieu S., Alda M., MacQueen G., Milev R.V., Ravindran A., O'Donovan C., McIntosh D., Lam R.W., Vazquez G., Kapczinski F., McIntyre R.S., Kozicky J., Kanba S., Lafer B., Suppes T., Calabrese J.R., Vieta E., Malhi G., Post R.M., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20 (2): 97–170. DOI: 10.1111/bdi.12609. PMID: 29536616.

Поступила 28.07.2022

Принята в печать 20.12.2022

3D EEG and Clinical Evidence of Brain Dying. Preliminary Report

Michal Drobný^{1*}, Beata Drobná Sániová¹, Silvia Učňová¹, Gabriela Sobolová¹,
Richard Koyš¹, Calixto Machado², Yanin Machado²

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive medicine, Jessenius Medical Faculty in Martin,
Comenius University in Bratislava, University Hospital, Martin,
2 Kollarova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

² Institute of Neurology and Neurosurgery, Havana, Cuba

For citation: Michal Drobný, Beata Drobná Sániová, Silvia Učňová, Gabriela Sobolová, Richard Koyš, Calixto Machado, Yanin Machado. 3D EEG and Clinical Evidence of Brain Dying. Preliminary Report. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2023; 19 (1): 34–42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-34-42> [In Engl.]

*Correspondence to: Michal Drobný, drobný@unm.sk

Summary

Determination of brain dying means reversible or irreversible injury to the brain, including the brainstem. Current guidelines rely on clinical examination including the proof of coma, absent brain stem reflexes, and apnoea test. Neurophysiological testing using electroencephalography and evoked potentials — somatosensory evoked potentials and brainstem auditory evoked potential could have been helpful in the final diagnostic brain death conclusion, but the diagnostic accuracy of these methods in the last years has revealed controversies. Here, we present data on quantitative EEG signal evaluation (qEEG) by a 3-dimensional brain mapping (3D BM) as developing tool to clarify whether the transverse and anterior posterior coherences such as connectivity indices may demonstrate connection in transversal or anterior posterior dimensions with «wavelet transformation» and if the 3D BM visualization of the of representative EEG signals may improve informative value of EEG signals quantification when evaluating the brain dying.

The purpose of our work is to provide an update on the evidence and controversies on the use of EEG for determining brain dying and raise discussion on EEG applications to improve the transplantation program.

Results. We analyzed the EEG records of 10 patients admitted for cardiopulmonary resuscitation (CPR) during September, 2017 — August, 2018. Data from one patient, ŽM, 33 years old, after haemorrhagic shock (August 2018) were analyzed in details. Quantitative EEG dynamics by images and clinical course of brain dying were monitored prior and after the amantadine sulfate intravenous administration for brain revival. Data demonstrated the ability of brain to survive; the cause of final brain death was heart failure.

Conclusion. Data confirm the hope for survival of the brain in a coma and demonstrate brain capability to keep functionally optimal state as a potential for a good social adaptation.

Keywords: *electroencephalography; brain dying; quantitative EEG; 3D brain mapping, longitudinal and transversal coherencies, wavelet transformation, resuscitation*

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

3D ЭЭГ и клинические признаки смерти мозга. Предварительное сообщение

М. Дробный^{1*}, Б. Д. Саниова¹, С. Учнова¹,
Г. Соболева¹, Р. Койш¹, К. Мачадо², Я. Мачадо²

¹ Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Медицинский факультет Ессениуса в Мартине,
Университет Коммениуса в Братиславе, Университетская клиника, Мартин,
Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2,

² Институт неврологии и нейрохирургии, Гавана, Куба

Резюме

Под смертью мозга понимается обратимое или необратимое повреждение головного мозга, включая его ствол. Современные рекомендации по диагностике смерти мозга опираются на данные клинического обследования, включающие объективные признаки комы, отсутствие стволовых рефлексов и положительный тест на апноэ. Нейрофизиологическое тестирование с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (соматосенсорных и слуховых стволовых) могло бы помочь в окончательном диагностическом заключении о смерти мозга, но диагностическая точность указанных методов в последние годы является предметом многочисленных обсуждений. В данной статье представили результаты количественной оценки сигналов ЭЭГ с помощью трехмерного картирования мозга (3D КМ) как нового инструмента выяснения взаимосвязи между коэффи-

циентами когерентности при поперечном и передне-заднем сканировании и «вейвлет-преобразовании», а также поставили вопрос о том, может ли визуализация репрезентативных сигналов ЭЭГ с помощью 3D КМ улучшить информативность количественной оценки сигналов ЭЭГ при определении смерти мозга.

Цель работы — предоставить последнюю информацию об имеющихся доказательных данных и нерешенных вопросах в отношении использования ЭЭГ для определения смерти мозга и инициировать дискуссию о применении ЭЭГ для повышения эффективности стратегий трансплантации.

Результаты. Проанализировали записи ЭЭГ 10 пациентов, поступивших для проведения сердечно-легочной реанимации в период с сентября 2017 г. по август 2018 г. Данные пациентки, Ж. М., 33 лет, перенесшей геморрагический шок (август 2018 г.), проанализировали подробно. Оценили динамику количественных показателей ЭЭГ по изображениям и изменения клинической картины смерти мозга до и после внутривенного введения амантадина сульфата, который применяли для оживления головного мозга. Результаты продемонстрировали способность мозга к сохранению жизнеспособности, при этом причиной биологической смерти мозга стала сердечная недостаточность.

Заключение. Получили обнадеживающие данные, позволяющие предполагать возможность выживания мозга при коме и демонстрирующие способность мозга сохранять такое функциональное состояние, которое может явиться основой для успешной социальной адаптации.

Ключевые слова: электроэнцефалография; смерть мозга; количественная ЭЭГ; 3D картирование мозга, коэффициент когерентности при продольном и поперечном сканировании; вейвлет-преобразование; реанимация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Introduction

The brain stem controls the essential functions necessary for survival, such as breathing, blood pressure, and heart rate. Currently, despite the differences in clinical practice in individual countries [1] the standard diagnosis of brain dying depends on three cardinal neurological features: coma, lack of brain stem reflexes, and apnoea [2].

Brain dying, briefly speaking, is referred to the incompletely reversible state leading to complete, irreversible, and permanent loss of all brain and brainstem functions. Brain dying implements also the possible termination of a human's life; correspondingly, the diagnosis of the dynamic process «brain dying» resulting in brain death is very important (Ad hoc committee of the Harvard medical school to examine the definition of brain death, 1968). However, some social disagreements or different diagnosis criteria in clinical practice are still remain around the world. Some standard tests to determine the brain death are widely used, such as the apnoea test or brainstem function examination [1]. Notably, it is commonly agreed that EEG might serve as an auxiliary and useful aid in the confirmatory tests common for adults and children [3–5]. Typically, isoelectric EEG recording is required for the brain death condition at least 30 min and may last 3–24 h [1]; the positive response of EEG tests suggests functioning of the brain. Consequently, the patient in deep coma — «brain dying» condition — might show some EEG electro-activity, while the brain-dead patient will not. It is not known what to do with a quantitatively positive EEG signal test such as a three-dimensional brain mapping (3D BM) exhibiting the presence of oscillations in many cases, where the classic isoelectric EEG long lasting registrations are not visually seen. Are the 3D BM signals real? Whether this problem represents a fairy tale lasting for

many years, or an imaginable phantasy of our innate intelligent soul in the era of a computer intelligence? It seems to be a crucial challenge for neuroscience in the 21st century. A quantitative evaluation of «qualia», the internal and subjective component of sense perceptions from stimulation of senses by the computer intelligence, in our case, might become a main goal for current neuroscience.

Novadays, the evaluation of EEG patterns by means of a power spectral analysis has become a major challenge for predicting enhanced or non-changeable neurological status beside the discharge of the patient from cardio-pulmonary resuscitation (CPR). EEG is employed to measure electrical potentials at the surface of the scalp to detect cortical activity that commonly refer as «brain waves». The analysis of the quantitative EEG (qEEG) in a digital format is considered as a «Brain Mapping». The qEEG is an extension of the analysis of the visual EEG interpretation, which may assist and even augment our understanding of the EEG and brain function. the procedure of qEEG records EEG activity using a multi-electrode recording with the aid of a computer. Multi-channel EEG data are processed using various algorithms, such as the classic «Fourier» algorithm, or in a more modern format as a cross-spectral «wavelet» analysis. The digital data are statistically analyzed, sometimes comparing values with «normative» database reference values. The processed EEG data are usually converted into color maps of the functioning brain called «Brain maps». EEG information and derived qEEG data can be interpreted and used by experts as a clinical tool to monitor and evaluate the brain function changes following various interventions such as neuro-feedback or medications, as well as survival-dying or brain death data.

Various analytic approaches include commercial databases or database-free methodology, such as EEG phenotype analysis, or classic EEG Vigilance model (Bente, 1964) [6] are used in modern clinical application of the EEG/qEEG. The use of advanced techniques such as Independent Component Analysis (ICA) and neuro-imaging techniques such as Low Resolution Electro-magnetic Tomography (LORETA) can map the actual sources of the cortical rhythms.

The purpose of our work is to provide an update on the evidence and controversies on the use of EEG for determining brain dying and raise discussion on EEG applications to improve the transplantation program.

Oscillations coming of ECG signal, natural respiration pacing signal, and blood pressure are interpreted as an important natural oscillations that affect the EEG signal generation by «cross-coupling» mechanism modulating EEG signal frequency, amplitude and even the phase.

Interpreting EEG with a high sensitivity required for the diagnosis of brain dying and brain death, can pose a diagnostic challenge. Furthermore, EEG is frequently affected by physiologic variables and drugs. However, no consensus exists for minimal requirements for blood pressure, oxygen saturation, body temperature during the EEG recording, minimal time for observation after the brain injury or re-warming from hypothermia, and determining the brain death when the findings of electro-cerebral inactivity (ECI) is equivocal. Therefore, there is a strong need in establishing detailed guidelines for performing EEG to determine brain dying [7].

We would like to clarify, in which functional module, or in which of basic functional modules, the oscillator of individual frequency bands is situated as a sign of possible spontaneous or provoked activity using functional restoration with amantadine sulphate (by intravenous (IV) administration at a dose of 200 mg, 5 injections), and whether these quantitative indicators of brain vital basic function e.g. consciousness (carriers of lucidity, vigilance, aware cognition, aware consciousness) are present [8].

ECI is required to confirm cessation of brain function, but this does not ensure either the irreversibility or loss of whole brain function.

If sedative medication used before the diagnosis of brain dying-brain death, the French guidelines recommend using the techniques based on the study of intra-cerebral blood flow such as cerebral angiography, which was not influenced by the medications.

The cause of sufficiency of a single EEG described in the American EEG guidelines is that no patients survived for more than a short period after an EEG showed ECI, excluding the cases, which

were due to overdosing with CNS depressants. Therefore, single EEG demonstrates that ECI is a highly reliable tool for determining cortical dying and death.

Materials and Methods

In the Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine we analyzed the EEG records of 10 patients admitted for cardiopulmonary resuscitation (CPR) during September, 2017 — August, 2018. Data from one patient, ŽM, 33 years old, after haemorrhagic shock (August 2018) were analyzed in details. For detection of EEG signal we used NEURON SPECTRUM AM with specialized software. By processing EEG signals, we evaluated the classic EEG line signal in reference, transversal and longitudinal montages. Data recording were performed during 20–30 minutes. After that, the analysis of EEG line signal was continued by means of classic visual evaluation, rapid Fourier's transform, cross-spectral analysis, and 3D BM in colors. Our aim was to exclude the current wave within the frequency frame of 0.1–40 Hz with an amplitude below 2μV that represented a classic criterion for definition of «brain death» by EEG signal. Brain dying resulted in appearance of a flat EEG curve with an amplitude above 2μV but with a progressive decrease in power measured by the amplitude. We consider this pattern as that demonstrating the ECH electro-cerebral hypoactivity.

The EEG/qEEG procedure was performed twice or trice as a standard advance for diagnosing brain dying and brain death.

Many natural oscillation as determined by ECG, BP, pacing respiration could serve as the secondary natural sources of EEG signal transforming to its frame through cross-coupling of frequency, amplitude and even a phase of both particular EEG band oscillations and extra-cerebral biological rhythms [9, 10].

Brain Mapping (BM-pEEG). The map shows the amplitude distribution of the EEG signal frequency band potentials. The essence of the BM consists of coding the numerical values of the signals into the color scale and its iterative interpolation, even for the areas where the signal values have not been really measured. The goal of interpolation is to obtain spatial image (raster) from a discrete image [11].

The procedure of 3D BM. These data constituted a 19-channel EEG recording in accordance with the international 10–20 system, referenced to the Cz electrode, sampled at 500 Hz and band-pass filtered at 0.5–45 Hz. After the visual evaluation, we designated an optimal 5–8 s section of the EEG signal that was a subject of a further digital power cross-spectral analysis, the results of which we iteratively interpolated to the color spectrum and obtained a spatial 3D image (raster) from a discrete image.

Case report. Patient Ž. M., woman, 33 years old, was admitted to the Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine on August, 7, 2018 and hospitalized until

August, 24, 2018. The patient was transferred from the District Hospital after Caesarean section and unexpected womb bleeding, after which she was underwent cardiopulmonary resuscitation. During August 02–07, 2018 patient was treated because of post-Cesarian section hemorrhagic shock in the District Hospital.

Neurologic examination done in the August, 7, 2018 at 5.00 p.m. states: the patient does not respond to the nociceptive stimulus, comatose state GCS 3 points, insufficient spontaneous breathing activity and cough reflex are present, photoreaction bilaterally is absent, ciliospinal dilatation of the pupils is revealed, after the illumination of the eyes, a moderate mydriasis appears, corneal reflex is bilaterally positive but significantly weakened, masseter reflex is absent. Gag-reflex, tendon-jerk reflexes (C8-S2 responses) are absent. Skeletal muscles are flaccid, pathologic exteroceptive reflexes absent, and limbs are passively situated along the somatic trunk. Sclerae are light icteric, conjunctiva is pale, eyeballs are in a middle position and motionless, nystagmus is absent. Blood pressure 70/50 mmHg, HR 85/min. Continuous medication: catecholamine (Noradrenaline) and Terlipressin (Remestyp). Peripheral oxygen saturation 99%. Continuous administration of anti-arrhythmic drug Amiodarone and orotracheal intubation are performed. The urinary catheter drains concentrated, thick, deep yellow-colored urine.

On the day of admission, the patient was after the fourth hemodialysis. The abdominal wound after the cesarian section was covered, not overflowed, the intestine and the stomach peristalsis was audible.

The following day, August 8, 2018, the consecutive neurologic and nephrologic examinations, EEG investigation, CT-scan of the brain and + 3D reconstruction were performed. Diagnosis: coma. State after bleeding shock, CNS structures with no sign of intracranial middle line shift. Ventricular system and SA without signs of extension, without convincing pathological changes supratentorial and infra-tentorial. No signs of intracranial haemorrhage, without fresh focal ischemic changes. No evidence for a malignant brain edema.

Neurological examination on August 9, 2018: Hypoxemic-anoxic multiorgan damage in severe post-haemorrhagic shock, hepato-renal syndrome. Brain stem reflexes are absent, GCS 3. Tracheostomy in August 09. 2018 was performed, it was revised in August 14. 2018. Laparoscopic cholecystectomy performed in August 23, 2018 concluded: thick-walled gall bladder with gangrene of the mucosa. According to the anaesthetist's report, surgery with no any anaesthesia complication. During the entire ICU stay, the patient was monitored daily by a gynaecologist, neurologist, surgeon, cardiologist, dialysis physician, and endocrinology specialist. The course of the entire hospitalization and the treatment was conducted and managed according to all current laboratory parameters (biochemistry, hematology) of the patient's clinical condition and recommendations of all consultants. Due to the variability of the clinical neurological state

(undulating state of consciousness, GCS 5–7 after amantadine sulphate administration), the patient gradually disconnected from the ventilator (weaning) intermittently fixed her gaze, primitively responded to a simple verbal challenge and responded by face flushing on arrival of her husband. This neurological condition persisted until 24.08.2018, when early in the morning hemodynamic and cardiac instability progressed, and the doses of drugs with vasoactive support were increased.

That day, starting from 1.30 p.m. and transfer to haemodialysis, the vital functions failed, and widespread CPR was initiated. ECG demonstrated ventricular fibrillation, and defibrillation was performed. ECG monitoring showed asystole, and significantly pale skin color and anemic conjunctiva appeared. The advanced life support continued. Subsequently, the rhythm changed again to asystole and at 2.15 p.m. due to the length of CPR (45 minutes) and general condition of the patient, the CPR was terminated.

Results

EEG evaluation (investigation) during the hospitalization.

Neurologic examination revealed coma GCS 3 on admission, extinction of brain stem reflexes, tendon-jerk areflexia, skeletal muscles flaccidity. Between 08.08.2018 — 14. 08.2018 EEG investigations revealed the following patterns shown in Figures 1–6.

August 14, 2018: Following the 5th administration of amantadine sulphate, 200 mg, i. v. GCS increased from 3–4 to 5–7 scores. The patient was able to perform simple motor tasks: close and open her eyes, even on command, gaze a person near the bed. She reacted very vividly to the presence of her husband, tendon-jerk reflexes were present in a range of C8-S1, light reaction and abdominal reflexes were assessed.

The autopsy material of the brain neuropil and myocardial tissue (Fig. 7).

Excerpt from the autopsy protocol (a macroprint of the brain):

The brain mass is 1.582 g, it is enlarged compared to the norm, the entire brain tissue is soft, dough like, disintegrating by hand (the respiratory brain in the initial stage?). The sulci are smooth, the gyri are flattened, the border of the grey and the white matter can be distinguished on the cut, the tissue is aqueous and adherent to the knife. The brain ventricles are almost extinct, filled with a small amount of clear cerebrospinal fluid, the lining of the ventricles is fine, glossy, the choroid plexus are of a purple color.

Brain stem structures — conus compressions: The pons, the cerebellum and the medulla are intact with no changes in the anatomical integration, soft dough-like consistency. The frontal, temporal, and occipital herniations are highlighted — aqueous brain.

Brain microscopic features: in the cortex, the evidence of a vacuola degeneration of the pyramidal cells, a resorption reaction around the cells due to

granular cells and the microglia multiplication. Peri-capillary and peri-neurocytes swelling. Thal-

amus: necrobiotic changes and neural cell necrosis, presence of granular (resorption making) cells, peri-capillary swelling.

Discussion

Decreasing delta rhythm performance (disinhibition, «pacemaker» activity transmission into the EEG signal) over both hemispheres, and namely over the left hemisphere under the influence of amantadine sulphate as observed on August 10, 2018, demonstrated disinhibition of delta frequency band, e. g. the first electric prodromal sign of incoming arousal performance in aware conscious regulating brain structures.

There were no changes of EEG gamma band output over the entire neurocranium on August 10, 2018. It probably correlated with disconnection over the cingulate gyres as the decisive part of default mode resting state network, DMRSN [12].

There was no change in the alpha and theta output on August 10, 2018 after the IV administration of a 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg per dose, that showed strong extinction of occipital and hippocampal allo-cortical oscillation activities in 3D BM, which were evident around 10 μ V in a basic EEG signal. That patterns were completely changed in August 14, 2018, when the AP of alpha rhythm increased in prevailing grids to 10–20 μ V/mm in a basic EEG signal and oscillators of alpha and theta rhythms created in 3D BM (Figure 4, j, k) images of powerful signal. The same situation was observed with beta-LF and beta-HF (Figure 4, l). The gamma

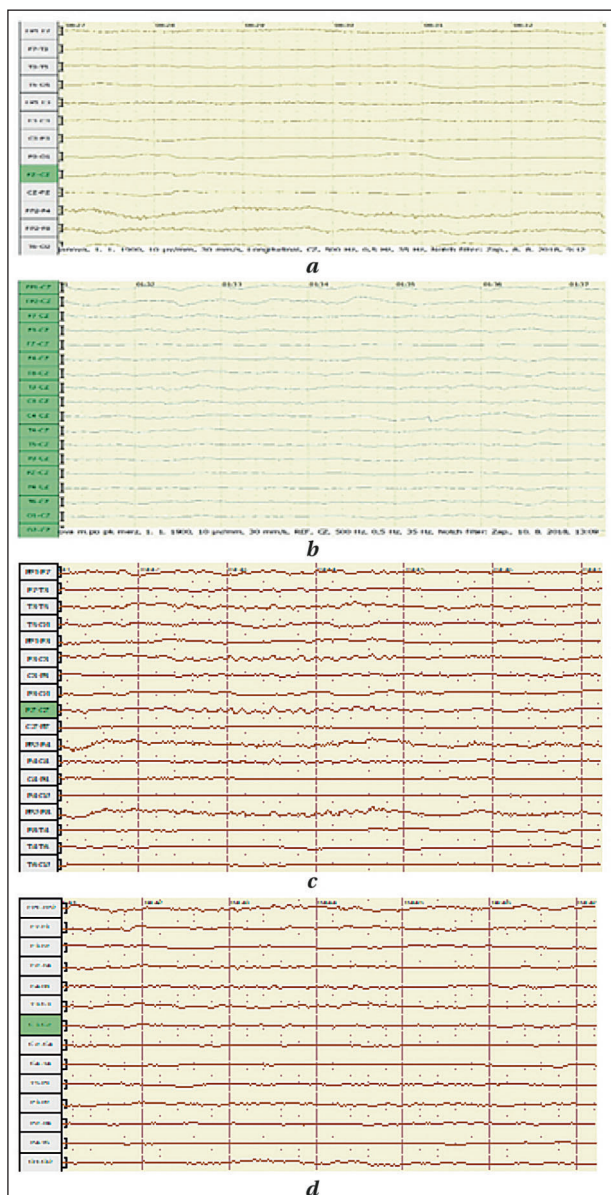


Fig. 1. Ž.M., 33 years, EEG.

a — 08.08.2018, without amantadine sulphate. Longitudinal montage of EEG signal, sensitivity 10 μ V/mm, 6 seconds lasting EEG. Here and in b and c: cross-spectral analysis of the signal followed by 3D BM color-scale quantification of particular EEG frequency bands was performed. Flat EEG show low voltage activity in rare grids above 2 μ V of amplitude (AP), with rare higher voltage, demonstrating «brain dying» pattern.

b — 10.08.2018, here and in c and d: following the amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administered. EEG signal, sensitivity 10 μ V/mm, 6.5 seconds lasting EEG sample. Clinical state: coma; GCS values: 3–4 scores. EEG signal is flat with a low voltage activity (slightly above 2 μ V).

c — 14.08.2018, EEG signal at a frequency of 8 Hz in a longitudinal montage. The alpha frequency was situated in six channels of frontal regions showing distinct arousal effect with an AP increase up to 20 μ V. GCS values at that time increased to 5–7 scores.

d — 14.08.2018, Transversal montage illustrates arousal effect namely in frontal region as not continual but dispersed alpha waves with AP approximately 10–20 μ V.

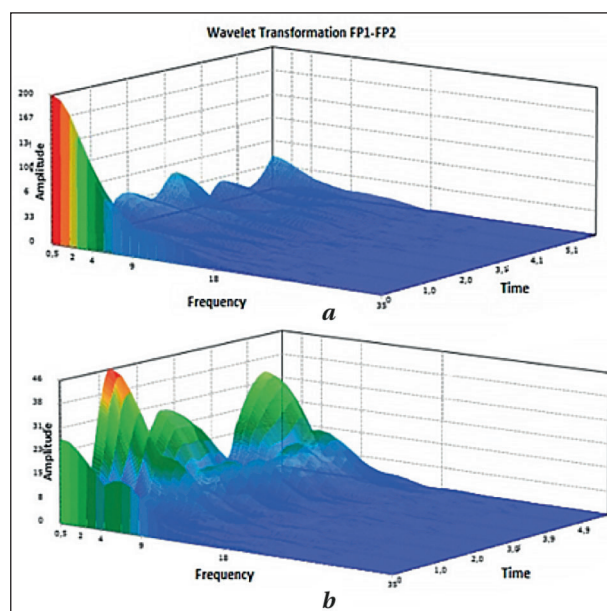


Fig. 2. Wavelet transformation of EEG signal.

Note. **a** — 10.08.2018: wavelet transform from transversal montage following amantadine sulphate administration, leading electrodes FP1-FP2 in 6 seconds lasting window.

b — 14.08.2018: following the 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administration. Wavelet transformation of EEG signal from Fig. 1, d.

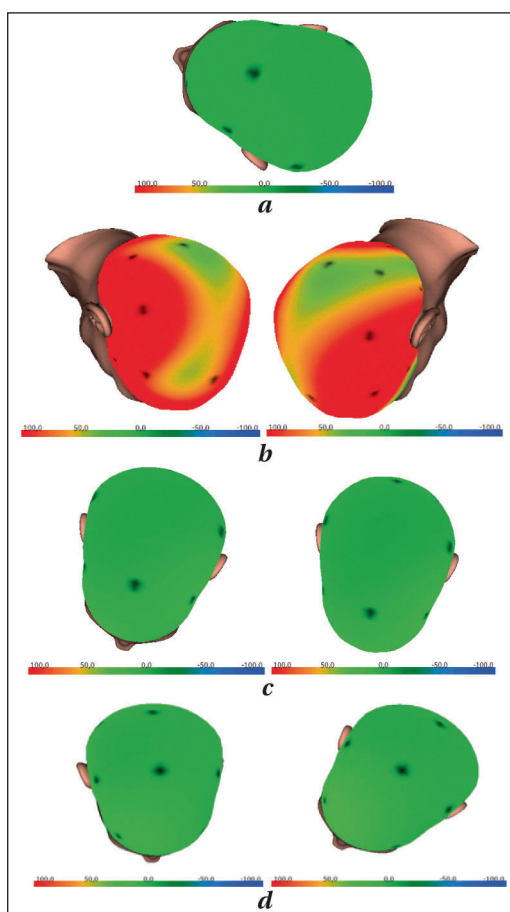


Fig. 3. Ž M, 33 years, 08.08.2018, without amantadine sulphate.

a — gamma frequency band BM in a longitudinal montage with a power value of 0.0 $\mu\text{V}/\text{mm}$.

b — delta frequency; longitudinal montage of powerful bilateral temporo-frontal oscillations and without power in occipital and parieto-centromotor parasagittal regions. It means a presence of a «pacemaker activity» in brain structures.

c — Beta-LF to the left, beta-HF to the right BM in a longitudinal montage. No any power oscillation over the whole neurocranium means unconsciousness without any motor and mental performances.

d — Theta rhythm left, alpha rhythm right BM with 0.0 μV AP power; longitudinal montage.

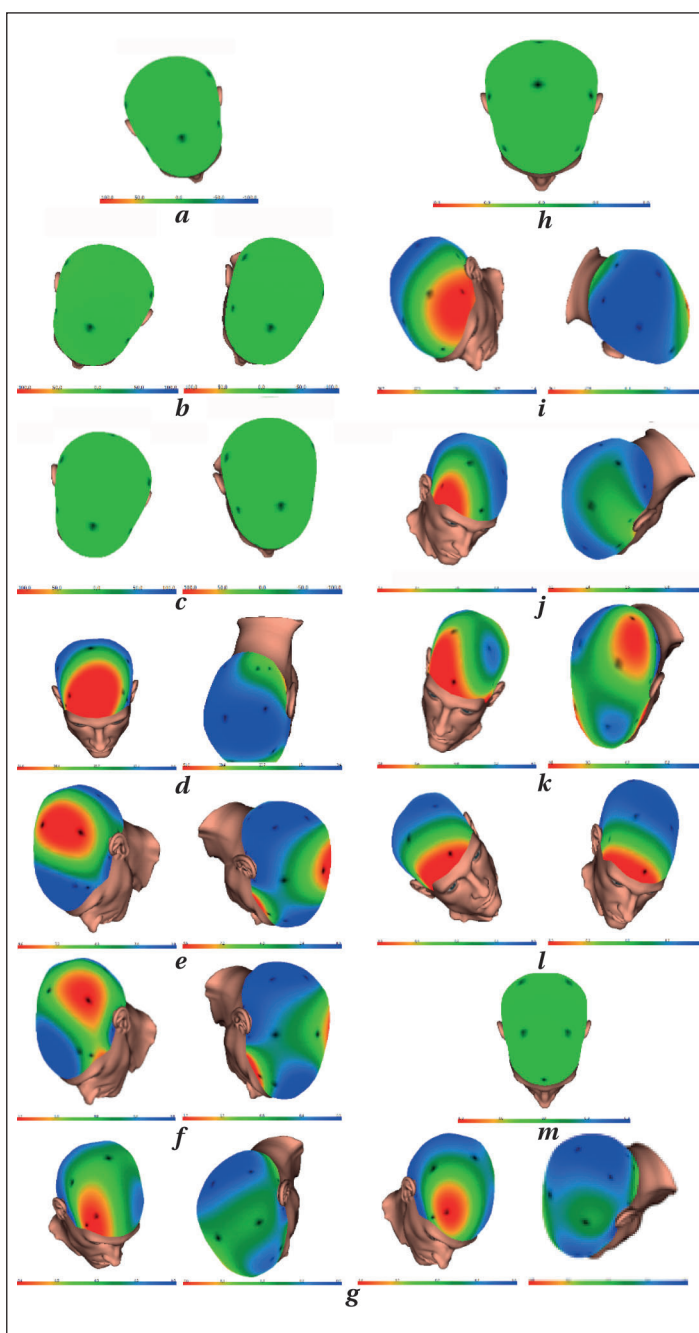


Fig. 4. Ž M, 33 years, following the amantadine sulphate administrations on 10.08.2018 and 14.08.2018.

10.08.2018, with amantadine sulphate, 200 mg, IV administration:

a — gamma rhythm is without any arousal effect without any power in reference montage;

b — without any signs of arousal in theta rhythm left, and alpha rhythm right 3D BM — reference montage;

c — without any signs of arousal effect in EEG signal — beta-LF left, beta-HF right 3D BM — reference montage.

14. 08.2018, after the 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administration:

d — delta frequency in a longitudinal montage; 3D BM shows very intense delta oscillations in bifrontal-prefrontal-central-motor regions;

e — theta frequency in a longitudinal montage; 3D BM shows very intense oscillations in central-motor-parietal-left with covering vertex region and lightly right parasagittal prefrontal-central-motor and parietal regions;

f — alpha frequency oscillator-raster picture is situated in parietal left covering partial parietal vertex region, and frontal-prefrontal opercular left regions;

g — Beta-LF (two pictures left), beta-HF (two pictures right). Both oscillations pictures are situated in similar positions;

h — gamma rhythm without any change in performance showing 0.0 power value;

i — delta rhythm oscillations in left frontal-prefrontal-anterior-temporal regions — transversal montage;

j — strong theta rhythm oscillations located to the frontal-prefrontal regions (right) and light theta rhythm oscillations located to the temporal-parietal regions and parietal-occipital boundary (left); transversal montage;

k — there are two strong alpha oscillations: frontal-prefrontal — central motor regions (right) and occipital-parietal regions (left). Possible our-self interpretation: Right hemisphere is working with decreased lucidity and vigilance, vice versa the left hemisphere works with high lucidity and vigilance — functional dissociation of quantitative parameters in consciousness — transversal montage;

l — beta-LF oscillations (to the left) and beta-HF oscillations (to the right) are only slightly different in location, size, power and shape due to 3D BM raster; transversal montage;

m — gamma frequency oscillator does not exist because of 0.0 power; transversal montage.

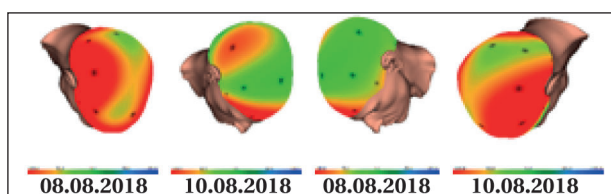


Fig. 5. Ž.M., 33 years old, no amantadine (8.08.2018) versus amantadine sulphate, 200 mg, IV administration (10.08.2018).

Note. Comparison of 3D BM delta frequency power with arousal effect on August 10 in delta frequency power as resulted from delta band disinhibition. Substantial reduction of delta power inhibitory rhythm over the left and the right hemispheres. It is arousal positive due to disinhibition; reference montage.

rhythm was not detected as the last one during the period of progressive worsening of the comatose state and during general anaesthesia [12]. However, we did not see any gamma rhythm changes because we did not use the eLORETA program, which is capable to detect EEG signals from low resolution area, the cingulate gyrus, for technical reasons.

The images of the above-mentioned oscillators, except for the gamma frequency band, were not displayed due to the low power of the EEG signal from August 8, 2018 until August 14, 2018. When the arousal

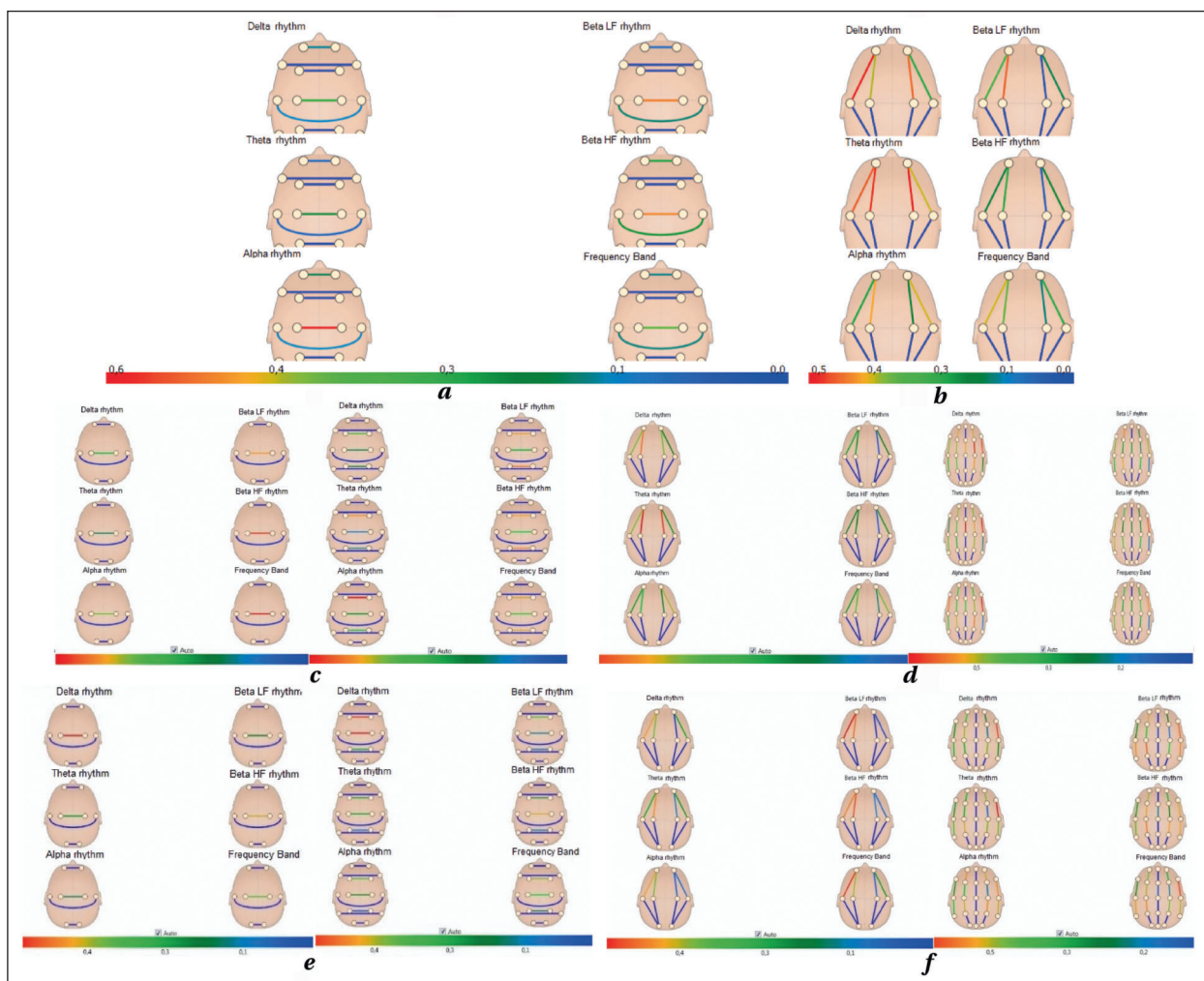


Fig. 6. Brain maps.

a — Brain maps of interhemispheric coherencies-indexes of connectivity in particular frequency bands show frontal and occipital split brain condition, only central-motor connectivity in alpha, beta-LF and beta-HF is preserved; transversal montage.

b — Brain maps of the anterior-posterior coherencies-indexes of connectivity in particular frequency bands show total posterior hemispheric part disconnection and only some anterior hemispheric regions are connected in delta, theta, alpha bands and partially in beta LF and beta HF; longitudinal montage.

Ž.M., 33 years old:

c — 10.08.2018: following amantadine sulphate, 200 mg, IV administration. Brain maps of inter-hemispheric coherencies, indexes of connectivity in particular frequency bands show in 4 and 8 channel registrations frontal and occipital split-brain situation. Notice: the long distance of registration electrodes false-interrupts bi-frontal, bi-temporal, and bi-occipital connections; transversal montage.

d — 14.08.2018: after the 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administration. Brain maps in anterior-posterior direction show in color the coherencies – indexes of connectivity in 8 and 16 channels dispersion split, namely in bi-parietal-occipital regions; longitudinal montage.

e — 14.08.2018: after the 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administration. Brain maps in transversal direction.

f — 14.08.2018: after the 5th dose of amantadine sulphate, 200 mg each dose, IV administration. Brain maps in longitudinal montage. Disconnection in 4 vertex bipolar montages of 16 channel mode presumably means decisive disconnections in cingulate gyrus supporting/generating the aware human consciousness as a product of default mode network [12].

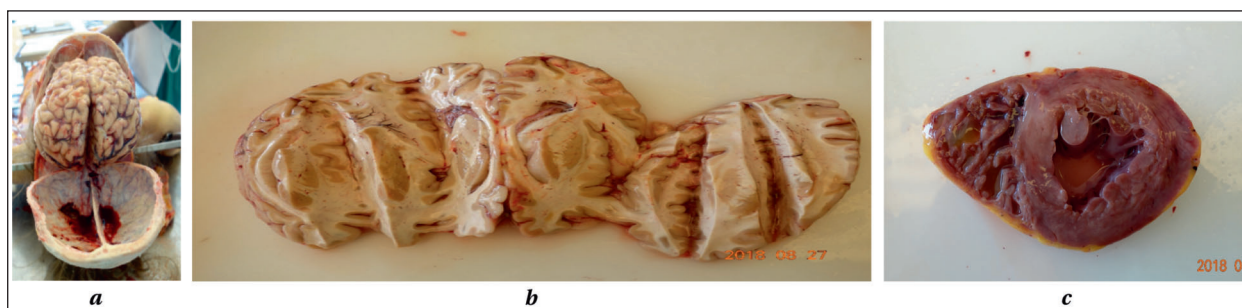


Fig. 7. Convexity of both hemispheres. Aqueous brain flows out of the intracranial space (*a*). Sagittal cuts through brain hemispheres (*b*). Crossed heart section. Dilation of the left heart ventricle with wall hypertrophy, acute cardiomyopathy (*c*).

reaction to the 5th dose of amantadine sulphate supported brain electrogenesis in AP of EEG signal, it increased from lightly below 10 $\mu\text{V}/\text{mm}$ to predominantly 10–20 $\mu\text{V}/\text{mm}$. Then, the 3D BM revealed in a raster mode high oscillator performance in these regions that meant functional neuronal adequacy for starting lucid consciousness. The 3D BM raster pictures from August 14, 2018, correlated with pupil light-reaction, brain stem reflexes revitalization, behavioral activation, and a sign of gazing observation, an attention.

From August 8 to August 10, 2018 the patient exhibited patterns of a brain dying process according to clinical picture and pEEG, extinction of the brain-stem reflexes, tendon-jerk areflexia and pacing of heart and respiration decrease. However, after the 5th administration of amantadine sulphate at a dose of 200 mg the surprising revitalization was observed that lasted from August 14, 2018, until the August 28, 2018, when the secondary post-ischemic lesions (due to excitotoxicity resulted form kidney failure) and brain stem alterations were added to the primary ischemic neocortex and allocortex lesions as illustrated by pEEG and completed total brain destruction. Since August 14, 2018, brain neuropil tissue showed signs of competence to renew the complete human aware consciousness, and also the highest mental, emotional, and social levels of aware human consciousness that we repeatedly observed in similar cases in the past [8].

Brain dying but not brain death as demonstrated by basic EEG signal and some pEEG tools was correlated with the clinical extinction of brain stem functions and reflexes as revealed during period from August, 8 to August 10, 2018. This feature followed by surprising revitalization in basic visual mode — joint attention, behavioural samples, brain stem reflexes, and pEEG. The observed revitalization occurred in brain stem functions - mesencephalon, pons, medulla, brain stem reflexes, but 18 days later the heart pacemaker and breathing pacing failed. Whether the subsequent, post-ischemic brain tissue lesions due to excitotoxicity resulted in a unfavourable fate of our female patient? No! It was the myocardial destruction due to heart arrest that led to a secondary death of the brain. Clinical restoration of stem reflexes and lucid and vigilant consciousness, revival of visual contacts

(attention to nursing staff and especially to her husband after the administration of the 5th dose of amantadine sulphate at a dose of 200 mg) provided a prerequisite for optimistic definitive exit from brain dying toward functional adjustment of mental and psychomotor functions. The brain was capable of revitalization because it retained delta activity that had been recognized as a sign of vital performances (blood pressure, ventilation rhythm, ECG oscillating at a $<0.10\text{Hz}$ frequency band, transformed in one constant segment as illustrated by 3D BM and wavelet transformation). There is a well-known classical principle in the evaluation of EEG signal in the diagnosis of brain death, which states that if there is only one frequency band of the EEG signal, the brain cannot be considered dead. A number of EEG and fMRI studies in mammals have demonstrated that spontaneous low frequency oscillations in cerebral activity at $<0.1\text{ Hz}$ represent a fundamental component of brain activity [13, 14]. Areas involved in this intrinsic activity including the posterior cingulate cortex/precuneus, medial prefrontal cortex, and bilateral temporoparietal junction are known as the «default mode resting state network, DMRSN» [15].

The DMRSN is a resting state network that is active during passive moments and deactivated when one engages in a mental task [16]. However, the majority of energy utilized in the brain can be attributed to DMRSN activity [17]. The decrease in connectivity levels measured by mean squared of coherences in the gamma frequency band above DMRSN is considered a robust measure of decreased lucidity of consciousness during general anaesthesia as an example to surpass the brain death model [12, 18, 19].

From August 8 to August 10, 2018, and until the outcome on August 28, 2018, the secondary post-ischemic brain stem lesions along with the primary ischemic neocortex and allocortex lesions as shown by pEEG have completed the total brain destruction exhibiting dough-like aqueous brain structure on a postmortem investigation. It was only a matter of time when heart pacemaker and breathing pacing would disappear due to multiple inner organs failure after exsanguination due to massive hemorrhage occurred in the patient.

Finally, our data warrant the opening a discussion on whether the 3 DM BM in color might be well suited to monitoring dying and definitive brain death. We suggest that it's worth to explore the 3D BM informative value — with optimistic expectations.

Conclusions

The 3D brain mapping is a promising, up-to-date electrophysiologic and dynamic quantitative method employing automatic PC-aided statistic programs for dynamic evaluation of digital signals of dying brain that may impact the intensive care medicine.

To determine brain dying, electro-cerebral hypoelectricity (ECH) should be demonstrated on scalp EEG, which is recorded considering the following criteria:

- (a) sensitivity of 10 μ V/mm; The arbitrarily accepted electrologic life-death threshold is AP value 2 μ V of EEG waves registered from the skull surface;
- (b) inter-electrode distances less than 10 cm;
- (c) covering over all major brain areas including midline area;
- (d) recording for at least 30 minutes;
- (e) during the application of amantadine sulphate as five i. v. administrations at a dose of 200 mg each, there was a revival of the EEG signal in the baseline curve and in the 3D BM, associated with the revival of brain stem reflexes including the light reaction.

References

1. *Wijdicks E.F.* Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*. 2002; 58: 20–25.
2. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*. 1968; 205 (6): 337–340. PMID: 5694976.
3. *Wijdicks E.F.* Determining brain death in adult. *Neurology*. 1995; 45 (5): 1003–1011. DOI: 10.1212/wnl.45.5.1003. PMID: 7746373.
4. *Taylor R.M.* Reexamining the definition and criteria of death. *Neurology*. 1997; 17 (3): 265–270. DOI: 10.1055/s-2008-1040938. PMID: 9311069.
5. *Schneider S.* Usefulness of EEG in the evaluation of brain death in children: the cons. *Electroencephalography Clin Neurophysiol*. 1989; 73 (4): 276–278. DOI: 10.1016/0013-4694(89)90105-3. PMID: 2477213.
6. *Bente D.* Vigilanz, dissoziative vigilanzverschiebung und insuffizienz des vigilanztonus. In: *Begleitwirkung und mißerfolge der psychiatrischen pharmakotherapie*. Edited by: *Kranz H., Heinrich K.* Stuttgart: Thieme; 1964: 13–28.
7. *Lee S.-Y., Kim W.-J., Kim J.-M., Kim J., Park S.*, the Korean Society of Clinical Neurophysiology Education Committee. Electroencephalography for the diagnosis of brain death. *Ann Clin Neurophysiol*. 2017; 19 (2): 118–124. DOI: 10.14253/ACN.2017.19.2.118.
8. *Sániová B., Drobný M., Kneslová Ľ., Minarik M.* The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004; 111 (4): 511–514. DOI: 10.1007/s00702-004-0112-4. PMID: 15057520.
9. *Buzsáki G., Draguhn A.* Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004; 304 (5679): 1926–1929. DOI: 10.1126/science.1099745. PMID: 15218136.
10. *Ravinder J., Crawford M.W.* Layers of human brain activity: a functional model based on the default mode network and slow oscillations. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9: 248. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00248. PMID: 25972806.
11. *Krajča V., Mohylová J.* Číslíkové zpracování neurofyzilogických signálů. 1 vyd. Vydavatel. České vysoké učení technické v Praze; 2011: 168.
12. *Jombík P., Drobný M., Sániová B., Fischer M., Kaderjaková P., Lajčiaková M., Bakošová E., Drobná E., Bob P., Nosál V.* Some quantitative EEG features in default mode resting state network under general anaesthesia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38 (4): 261–268. PMID: 28871712.
13. *Birn R. M., Diamond J.B., Smith M.A., Bandettini P.A.* Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage*. 2006; 31 (4): 1536–1548. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.048. PMID: 16632379.
14. *Raichle M.E., Snyder A.Z.* A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007; 37 (4): 1083–1090. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041. PMID: 17719799.
15. *Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L.* The brain's default network anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1124: 1–38. DOI: 10.1196/annals.1440.011. PMID: 18400922.
16. *Brewer J.A., Worhunsky P.D., Gray J.R., Tang Y.-Y., Weber J., Kober H.* Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (50): 20254–20259. DOI: 10.1073/pnas.1112029108. PMID: 22114193.
17. *Fox M. D., Snyder A. Z., Vincent J. L., Corbetta M., Van Essen D. C., Raichle M. E.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102 (27): 9673–9678. DOI: 10.1073/pnas.0504136102. PMID: 15976020.
18. *Machado C.* Cuba's contribution in the diagnosis of brain death/death by neurologic criteria. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 206: 106674. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106674. PMID: 33984754.
19. *Ivakhnenko Yu.I., Babayev B.D., Ostreikova I.F.* Changes in EEG and bispectral index in children during inhalation anesthesia. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7(3): 50–55. (in Russ.).

Received 22.03.2022
Accepted 31.01.2023

3D сфероиды — клеточная модель для изучения воздействия гипоксии на эпикардальное микроокружение

К. В. Дергилев^{1*}, З. И. Цоколаева^{1,2}, И. Б. Белоглазова¹,
Д. О. Трактует³, М. Т. Расулова⁴, Е. В. Парфенова¹

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

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

³ Отделение регенеративной медицины центра кардиоваскулярной медицины медицинского института Флориды, США, Флорида, 32610, Гейнсвилл, M421, 1600 SW Арчер рд.

⁴ Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Узбекистан, 150100, Ферганская область, г. Фергана, ул. Янги Турон, д. 2А

Для цитирования: К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Д. О. Трактует, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова. 3D сфероиды — клеточная модель для изучения воздействия гипоксии на эпикардальное микроокружение. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 43–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2292> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Константин Владимирович Дергилев, doctorkote@gmail.com

Резюме

Фундаментальные исследования последних лет позволили переосмыслить молекулярные и клеточные механизмы онтогенеза сердца и его репарации после повреждения. Особую актуальность приобретает изучение эпикарда — наружного, плотно примыкающего к миокарду слоя сердечной стенки, образованного гетерогенной популяцией клеток эпикардального мезотелия, коллагеновыми и эластическими волокнами, являющегося важным участником репаративных процессов. Изучение эпикарда затруднено в связи с анатомическими ограничениями и отсутствием релевантных клеточных моделей.

Цель исследования. Разработка 3D модели эпикардального микроокружения и оценка влияния гипоксии на ее характеристики.

Материал и методы. Сборку сфероидов проводили в V-образных культуральных чашках с низкоадгезионным покрытием. Характеристику сфероидов выполняли с использованием иммунофлуоресцентного окрашивания криосрезов, гистологических методов, ПЦР в реальном времени.

Результаты. Культивирование клеток в низкоадгезионных условиях в V-образных культуральных чашках ведет к формированию сфероидов, имеющих размер 136 ± 21 мкм и показатели жизнеспособности клеток более 98%. Клетки в составе сфероидов, культивированных в условиях нормоксии, образовывали плотные межклеточные контакты, характеризовались низким уровнем пролиферации и способностью синтезировать белки внеклеточного матрикса. В условиях гипоксии клетки сфероидов частично утрачивали межклеточные контакты, приобретали веретенообразную форму, экспресировали HIF1a, SNAI1, ACTA2, FN1, COL1A1 и накапливали коллаген, что указывает на признаки активации мезотелиально-мезенхимального перехода и сходные черты с клеточным ответом эпикарда на острое ишемическое повреждение *in vivo*.

Заключение. На основе клеточного сфероида разработали и охарактеризовали модель эпикарда, которая может реализовать клеточный ответ на воздействие гипоксического стимула и быть использована для изучения механизмов регуляции эпикардального микроокружения, тестирования лекарственных препаратов направленного действия.

Ключевые слова: сфероид; гипоксия; репарация сердца

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-29-04164.

3D Spheroids — a Cellular Model for Studying the Effects of Hypoxia on the Epicardial Microenvironment

Konstantin V. Dergilev^{1*}, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2}, Irina B. Beloglazova¹,
Dmitry O. Traktuev³, Mohidil T. Rasulova⁴, Elena V. Parfenova¹

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

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

³ Regenerative Medicine Department, Center for Cardiovascular Medicine, Florida Medical Institute,
1600 SW Archer Rd, M421 Gainesville, FL 32610 USA

⁴ Fergana Medical Institute for Public Health,
2A Yangi Turon Str., 150100 Fergana, Fergana region, Uzbekistan

Summary

Fundamental research in recent years has allowed us to reassess the molecular and cellular mechanisms of cardiac ontogenesis and its repair after damage. The epicardium, the outer, tightly adjoining layer of the cardiac wall formed by epicardial mesothelial cells, collagen and elastic fibers, has gained special relevance as an important participant of reparative processes. Better insight into poorly understood epicardial function is challenged due to anatomical issues and lack of relevant cellular models.

The aim of this study was to develop a spheroid 3D model of the epicardial microenvironment and determine responses of spheroids to hypoxia.

Materials and methods. Spheroids were harvested in V-shaped culture dishes with a low adhesion coating. Immunofluorescent staining of cryosections, histological methods and real-time PCR were used for characterization of cultured spheroids.

Results. We demonstrated that cultivation of cells under low adhesion conditions in V-shaped culture dishes resulted in the formation of spheroids with an average size of 136±21 µm and cell viability rates of over 98%. The cells in the spheroids cultured under normoxic conditions formed tight junctions and were characterized by a low level of proliferation and the ability to synthesize extracellular matrix proteins. Under hypoxia cells in the spheroids showed partial loss of intercellular contacts, acquired a spindle shape, started to express HIF1α, SNAIL, COL1A1 and accumulate collagen. All these features demonstrated the activation of mesothelial (endothelial)-mesenchymal transition strongly resembling epicardial cellular responses to ischemia in vivo.

Conclusion. An epicardial spheroid cell culture model suitable for study cellular responses to hypoxic environment was developed. This model can be used to clarify mechanisms regulating epicardial microenvironment and test new targeted candidate drugs.

Keywords: *spheroid; hypoxia; cardiac repair*

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

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

Введение

На протяжении нескольких десятков лет сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности населения в России и во всем мире [1]. Важнейшим фактором прогрессирования большинства этих заболеваний является фиброз, связанный с избыточным отложением белков внеклеточного матрикса, в частности — фибриллярного коллагена, что ведет к повышению жесткости миокарда, потере систолической функции и развитию выраженных структурно-морфологических изменений [2, 3]. В последние годы появились свидетельства того, что активацию процессов фиброза может вызывать множество различных факторов, которые реализуют разноплановое воздействие на клетки, что определяет особенности и скорость течения патологического процесса [4]. Ключевым индуктором, запускающим развитие фиброза, является гипоксия [5, 6]. Ее воздействие вызывает стабилизацию гипоксия-индуцированных факторов (HIF) в фибробластообразующих клетках, в частности — в клетках эпикарда, обеспечивает их активацию, формирование фибробластов и прогрессирование фиброза [7–9]. Однако механизмы такой регуляции остаются малоизученными в связи с анатомическими ограничениями для доступа к эпикарду и отсутствием релевантных клеточных моделей.

Цель исследования — разработка 3D модели эпикардального микроокружения и оценка влияния гипоксии на ее характеристики.

Материал и методы

Животные. В работе использовали мышей линии C57b/6 (самцы, возраст 8 нед), содержащихся в виварии ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. ак. Е. И. Чазова. План экспериментальной работы был одобрен этическим комитетом института экспериментальной кардиологии ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. ак. Е. И. Чазова.

Моделирование инфаркта миокарда. Экспериментальный инфаркт миокарда у мыши выполнили в соответствии с протоколом, описанным ранее [10].

Получение культуры клеток эпикардального мезотелия. Выделение клеток эпикарда из сердца мыши проводили в соответствии с протоколом, описанным ранее [11].

Сборка сфероидов на основе клеток эпикарда мыши. Для сборки эпикардальных сфероидов использовали V-образные чашки с низкоадгезионным покрытием GravityTRAP™ ULA Plate («Inspheero», США). Для получения сфероидов суспензию клеток (5000 клеток) высаживали в лунки планшета, осаждали с помощью центрифугирования (200g, 2 мин) и культивировали 72 ч (в среде IMDM с добавлением 1% фетальной сыворотки теленка) в стандартных условиях инкубатора (37°C, 5% CO₂).

Оценка жизнеспособности клеток в составе сфероидов. Жизнеспособность клеток, формирую-

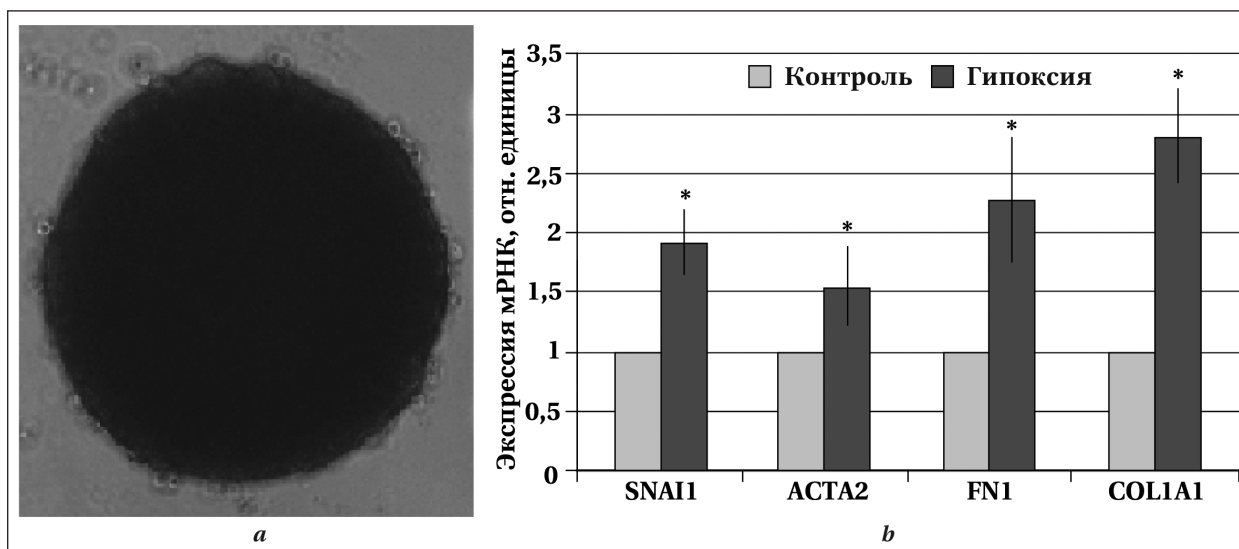


Рис. 1. Характеристика сфероидов, сформированных на основе клеток эпикарда.

Примечание. *a* — репрезентативное изображение сфероида, сформированного на основе клеток эпикарда мыши; *b* — графики количественной оценки экспрессии генов SNAI1, ACTA2, FN1, COL1A1 после культивирования сфероидов в условиях нормоксии и гипоксии. * — $p < 0,05$.

щих сфероиды, оценивали с помощью коммерческого набора LIVE/DEAD™ Viability/Cytotoxicity Kit («Invitrogen», США).

Моделирование нормоксии/гипоксии. Для моделирования нормоксии и гипоксии использовали инкубатор New Brunswick TM Scientific («Eppendorf», США). Культивирование сфероидов в условиях нормоксии и гипоксии (3% O₂) проводили в течение 72 ч.

Характеристика криосрезов сердец и сфероидов. Для оценки структуры сфероида окрашивали в соответствии с ранее описанным протоколом [12]. Для проведения экспериментов по иммунофенотипированию сфероидов использовали криосрезы сфероидов. Срезы фиксировали в 3,7% растворе параформальдегида, отмывали в растворе фосфатно-солевого буфера, преинкубировали в растворе сыыворотки донора вторичных антител, окрашивали антителами к маркеру пролиферации Ki-67 («Abcam», США), ZO-1 («Abcam», США), коллагену 1 типа («Abcam», США), TCF21 («Abcam», США) и HIF1a («Abcam», США) в течение 1 ч, затем промывали и окрашивали антителами, конъюгированными с Alexa Fluor 488 или 594 («Invitrogen», США). Ядра клеток окрашивали с помощью DAPI («Sigma», США). Морфометрический анализ сфероидов проводили в программе Image J («NIH», США).

Подготовка образцов к ДНК и ПЦР в реальном времени. РНК выделяли из клеток с помощью набора Quiagen (Quiagen). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific). ПЦР в реальном времени выполняли на амплификаторе Step One Plus Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific) по стандартному протоколу с использованием праймеров: SNAI1 (ACATCCGAAGC-CACACG; GTCAGCAAAAGCACGGTTG), ACTA2 (CCCA-

GACATCAGGGAGTAATGG; TCTATCGGATACTTCAGCGT-CA), FN1 (GGAATGGACCTGCAAACCTA; GTAGGGCTTTTC-CCAGGTCT), бета актин (CTAAGGCCAACCGTGAAAAG; ACCAGAGGCATACAGGGACA), Col1A1 (CCGCTGGTCAA-GATGGTC; CTCCAGCCTTTCCAGGTTCT).

Микроскопия и анализ изображений. Анализ клеток и криосрезов миокарда проводили с использованием флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M («Carl Zeiss», США) и программного обеспечения AxioVision 4.8 («Carl Zeiss», США).

Статистический анализ. Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Данные представили в виде среднего значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Проведенные исследования показали, что культивирование клеточной суспензии в низкоадгезионных условиях (V-образных чашках с низкоадгезионным покрытием GravityTRAP™ ULA Plate) обеспечивает ускоренное формирование агрегатов и самоорганизацию клеток в сфероиды. Обнаружили, что в процессе сборки сфероидов клетки проходят несколько стадий: первоначально образуется клеточное скопление, которое впоследствии компактизируется с формированием глобулярной структуры (рис. 1, *a*). Исчезновение клеточных отростков на поверхности сфероида и формирование относительно правильной сфероидной структуры наступает через 72 ч после посадки клеточной суспензии, что является индикатором окончания сборки сфероидов и готовности исполь-

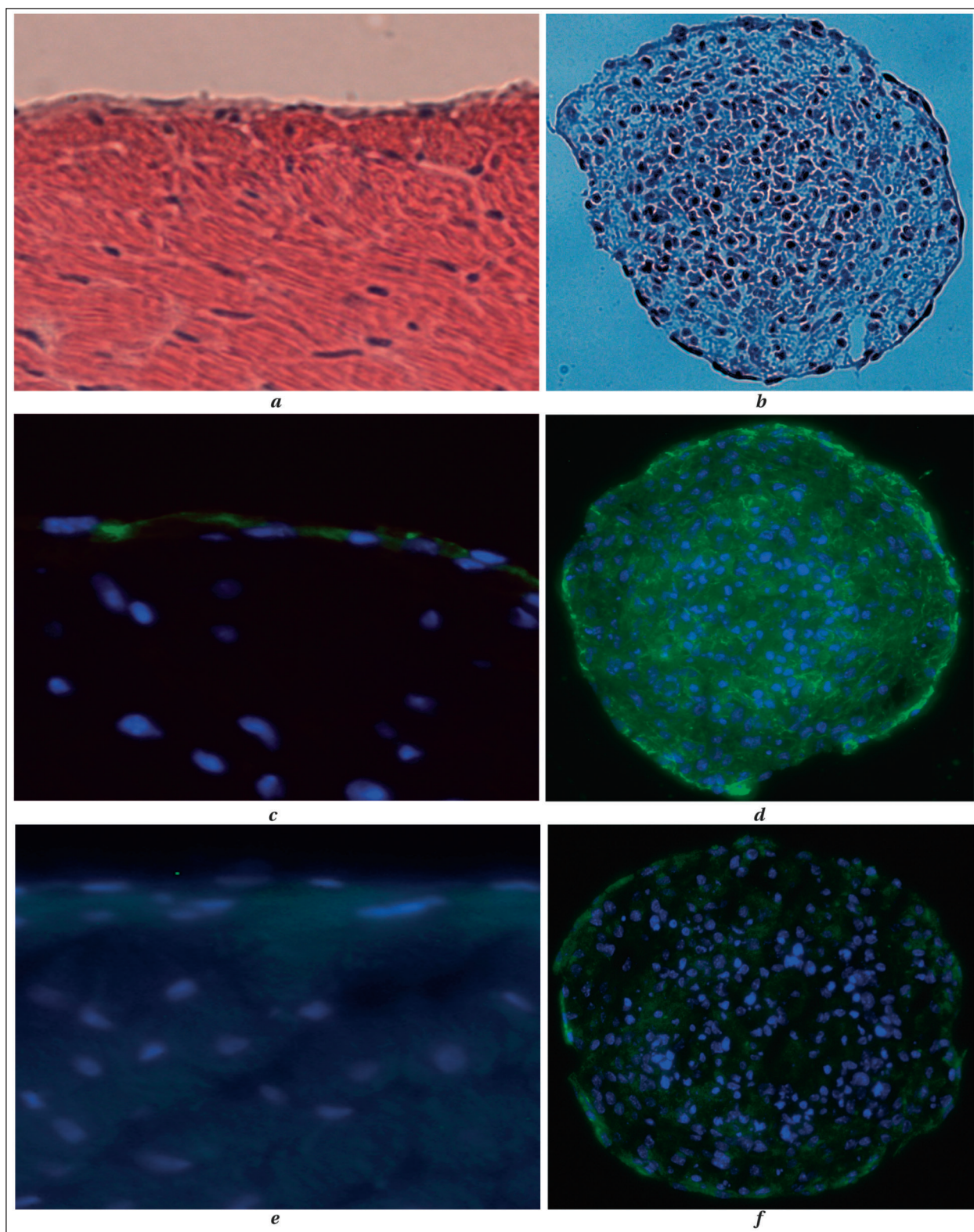


Рис. 2. Сравнительная характеристика организации зоны эпикарда в неповрежденном сердце и в составе сфероидов.
Примечание. Репрезентативные изображения окрашивания криосрезов зоны эпикарда в неповрежденном сердце и сфероиде гематоксилин-эозином (*a, b*, соответственно), антителами к белку плотных контактов ZO1 (*c, d*, зеленый), коллагену 1 (*e, f*, зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий).

зования для последующего тестирования. Итоговый размер сформированных сфероидов составил 136 ± 21 мкм, а жизнеспособность клеток в его составе — более 98%.

Разрабатываемая модель эпикардального микроокружения с определенной долей допущения должна соответствовать принципу организации зоны неповрежденного эпикарда.

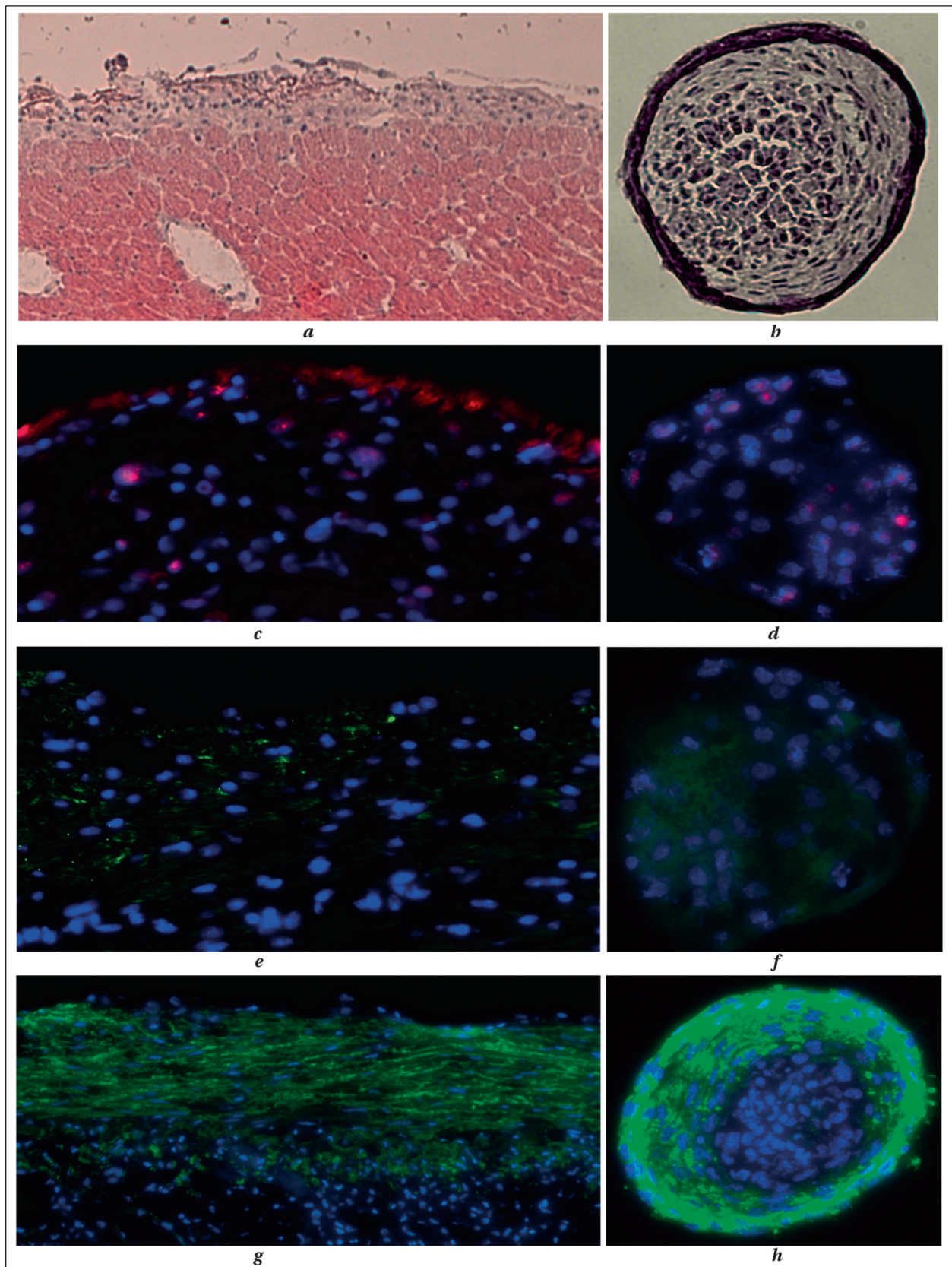


Рис. 3. Сравнительная характеристика организации зоны эпикарда в постинфарктном сердце и в составе сфероидов после гипоксического воздействия.

Примечание. Репрезентативные изображения окрашивания криосрезов зоны эпикарда в неповрежденном сердце и сфероиде гематоксилин-эозином (*a, b*, соответственно), антителами к маркеру гипоксии HIF1α (*c, d*, зеленый), ZO-1 (*e, f*, зеленый), коллагену 1 (*g, h*, зеленый). Ядра клеток окрашены DAPI (синий).

Для этого сравнили структурную организацию зоны эпикарда в интактном/неповрежденном сердце и в составе сфероиды (рис. 2). Показали, что сфероид представлен клетками эпикарда, взаимодействующими между собой посредством ZO-1+ плотных контактов, имеющих низкий уровень экспрессии маркеров фибробластов (рис. 2 *с, d*) и коллагенового матрикса (рис. 2, *е, f*), что соответствует организации зоны эпикарда в неповрежденном сердце. Моделирование экспериментального инфаркта вызвало формирование обширной зоны ишемии и появление клеток, экспрессирующих HIF1a в зоне эпикарда/суб-эпикарда (рис. 3, *с, d*). После острого ишемического воздействия наблюдали дезорганизацию плотных контактов между эпикардальными клетками, перераспределение, миграцию мезотелия в нижележащие слои сердечной стенки, что сопровождалось утолщением эпикардальной области, накоплением фибробластов и повышением продукции коллагенов (рис. 3, *е, g*). Похожие изменения наблюдали и в сформированных сфероидах, культивированных в условиях гипоксии. Гипоксическое воздействие приводило к потере межклеточных контактов (рис. 3, *f*), клетки приобретали веретенообразную форму (рис. 3, *h*), экспрессировали HIF1a и накапливали коллаген. Выявленные изменения сопровождались повышением экспрессии генов, связанных с активацией мезотелиально-мезенхимального перехода (ММП) (SNAI1, ACTA2, FN1, COL1A1) и их дифференцировкой в направлении фибробластов/миофибробластов (рис. 1, *b*).

Обсуждение

В неповрежденном сердце клетки эпикарда преимущественно находятся в состоянии «покоя»: они характеризуются низким уровнем пролиферации, не проявляют признаков вступления в ММП и имеют сниженную способность синтезировать белки внеклеточного матрикса. И напротив, острое ишемическое повреждение оказывает активирующее воздействие на эпикардальный пул клеток, что ведет к их вступлению в ММП, повышению секреторной активности и их миграции в нижележащие отделы сердечной стенки для участия в репаративных процессах. Несмотря на высокий практический интерес к изучению механизмов репаративного ответа эпикарда на повреждение, его изучение затруднено в связи с отсутствием релевантных моделей. В настоящее время в научной литературе описана единственная модель на основе трехмерных органотипических эпикардальных срезов сердца свиньи [13], которая обладает значительными ограничениями для широкого использования в связи со сложностью создания, коротким временем

жизни *ex vivo* и невозможностью применения для моделирования гипоксического воздействия. Предложенная в данной работе клеточная модель лишена вышеуказанных недостатков. 3D модель может быть легко сформирована с использованием коммерчески доступных материалов/реагентов и с определенной долей допущения способна воспроизводить изменения, производящие в зоне эпикарда в условиях нормоксии и гипоксии. В базовом состоянии сфероид организован клетками эпикардального мезотелия, взаимодействующими между собой посредством ZO-1-содержащих плотных контактов и имеющих низкий уровень экспрессии маркеров фибробластов и коллагенового матрикса, что соответствует организации зоны эпикарда в неповрежденном сердце. Под действием гипоксии происходит стабилизация HIF1a, клетки эпикардального мезотелия вступают в ММП, приобретают фибробластоподобные свойства и активируют продукцию белков внеклеточного матрикса, что соотносится с репаративным ответом эпикардальных клеток, возникающим в острую фазу после ишемического повреждения сердца. Эти данные соотносятся с исследованиями других научных групп, которые показали, что гипоксия является важным регулятором фиброза в тканях. Воздействуя через HIF-1 сигнальный механизм, гипоксия вызывает активацию ММП, что ведет к потере межклеточных контактов на основе E-кадгерина, реорганизации цитоскелета и в конечном итоге приводит к образованию фибробластоподобных клеток [14–17]. Напротив, подавление экспрессии HIF-1a препятствовало формированию фибробластов и уменьшало накопление ВКМ [18]. Помимо воздействия на ММП, гипоксия может стимулировать фиброгенез через транскрипционную регуляцию экспрессии генов, связанных с обменом ВКМ. Гипоксия индуцирует формирование коллагена I типа, снижает уровень матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2), увеличивает экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) через HIF-зависимые механизмы [19–21].

Заключение

В рамках данного исследования разработали и охарактеризовали клеточную 3D модель эпикарда, которая может реализовать клеточный ответ на воздействие гипоксического стимула и использоваться для изучения механизмов регуляции эпикардального микроокружения, тестирования лекарственных препаратов направленного действия.

Литература

- Mendis S., Graham I., Narula J. Addressing the global burden of cardiovascular diseases; need for scalable and sustainable frameworks. *Glob Heart*. 2022; 17 (1): 48. DOI: 10.5334/gh.1139. PMID: 36051329.
- Raziyeva K., Kim Y., Zharkinkbekov Z., Temirkhanova K., Saparov A. Novel therapies for the treatment of cardiac fibrosis following myocardial infarction. *Biomedicines*. 2022; 10 (9): 2178. DOI: 10.3390/biomedicines10092178.
- Scridon A., Balan A.I. Targeting myocardial fibrosis- a magic pill in cardiovascular medicine? *Pharmaceutics*. 2022; 14 (8): 1599. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081599. PMID: 36015225.
- Braitsch C.M., Kanisicak O., van Berlo J.H., Molkentin J.D., Yutzey K.E. Differential expression of embryonic epicardial progenitor markers and localization of cardiac fibrosis in adult ischemic injury and hypertensive heart disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2013; 65: 108–119. DOI: 10.1016/j.jmcc.2013.10.005. PMID: 24140724.
- Wei X., Hou Y., Long M., Jiang L., Du Y. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 927329. DOI: 10.3389/fendo.2022.927329. PMID: 35957825.
- Steiner C.A., Cartwright I.M., Taylor C.T., Colgan S.P. Hypoxia-inducible factor as a bridge between healthy barrier function, wound healing, and fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 323 (3): C866–C878. DOI: 10.1152/ajpcell.00227.2022. PMID: 35912990.
- van den Berg N.W.E., Kawasaki M., Fabrizio B., Nariswari F.A., Verduijn A.C., Neefs J., Wesselink R., Al-Shama R.F.M., van der Wal A.C., de Boer O.J., Aten J., Driessen A.H.G., Jongejan A., de Groot J.R. Epicardial and endothelial cell activation concurs with extracellular matrix remodeling in atrial fibrillation. *Clin Transl Med*. 2021; 11 (11): e558. DOI: 10.1002/ctm.2558. PMID: 34841686.
- Ismail A., Saliba Y., Fares N. Early development of cardiac fibrosis in young old-father offspring. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 8770136. DOI: 10.1155/2022/8770136. PMID: 36193084.
- Дергилев К.В., Комова А.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Эпикард как новая мишень для регенеративных технологий в кардиологии. *Гены и клетки*. 2020; 14 (2): 33–40. DOI: 10.23868/202004016 [Dergilev K.V., Komova A.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Parfyonova Ye.V. Epicardium as a new target for regenerative technologies in cardiology. *Genes & Cells/ Geny i Kletki*. 2020; 14 (2): 33–40. (In Russ.). DOI: 10.23868/202004016.
- Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Ратнер Е.И., Молокотина Ю.Д., Парфенова Е.В. Характеристика ангиогенных свойств c-kit+ клеток миокарда. *Гены и клетки*. 2018; 14 (3): 86–93. DOI: 10.23868/201811038. [Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Molokotina Yu.D., Parfyonova Ye.V. Angiogenic properties of myocardial c-kit+ cells. *Genes & Cells/ Geny i Kletki*. 2018; 14 (3): 86–93. (In Russ.). DOI: 10.23868/201811038].
- Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Parfyonova E.V. Transforming growth factor beta (TGF- β 1) induces pro-reparative phenotypic changes in epicardial cells in mice. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170 (4): 565–570. DOI: 10.1007/s10517-021-05107-5. PMID: 33730328.
- Massimini M., Romanucci M., De Maria R., Della Salda L. Histological evaluation of long-term collagen type I culture. *Methods Mol Biol*. 2022; 2514: 95–105. DOI: 10.1007/978-1-0716-2403-6_10. PMID: 35771422.
- Maselli D., Matos R.S., Johnson R.D., Chiappini C., Camelliti P., Campagnolo P. Epicardial slices: an innovative 3D organotypic model to study epicardial cell physiology and activation. *NPJ Regen Med*. 2022; 7 (1): 7. DOI: 10.1038/s41536-021-00202-7. PMID: 35039552.
- Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest*. 2003; 112 (12): 1776–1784. DOI: 10.1172/JCI20530. PMID: 14679171.
- Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (1): 1–12. DOI: 10.1097/01.asn.0000106015.29070.e7. PMID: 14694152.
- Iwano M., Neilson E.G. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13 (3): 279–284. DOI: 10.1097/00041552-200405000-00003. PMID: 15073485.
- Strutz F., Okada H., Lo C.W., Danoff T., Carone R.L., Tomaszewski J.E., Neilson E.G. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol*. 1995; 130 (2): 393–405. DOI: 10.1083/jcb.130.2.393. PMID: 7615639.
- Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M., Shrimanker n., Akai Y., Hohenstein B., Saito Y., Johnson R.S., Kretzler M., Cohen C.D., Eckardt K-U., Iwano M., Haase V.H. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2007; 117 (12): 3810–3820. DOI: 10.1172/JCI30487. PMID: 18037992.
- Orphanides C., Fine L.G., Norman J.T. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int*. 1997; 52 (3): 637–647. DOI: 10.1038/ki.1997.377. PMID: 9291182.
- Kietzmann T., Roth U., Jungermann K. Induction of the plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by mild hypoxia via a hypoxia response element binding the hypoxia-inducible factor-1 in rat hepatocytes. *Blood*. 1999; 94 (12): 4177–4185. DOI: 10.1182/blood.V94.12.4177.
- Higgins D.F., Biju M.P., Akai Y., Wutz A., Johnson R.S., Haase V.H. Hypoxic induction of Ctgf is directly mediated by Hif-1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 287 (6): F1223–F1232. DOI: 10.1152/ajprenal.00245.2004. PMID: 15315937.

Поступила 25.11.2022

Принята в печать 20.12.2022

Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии (обзор)

О. А. Шевелев^{1,2*}, М. В. Петрова^{1,2}, М. Ю. Юрьев¹, В. Т. Долгих¹,
Э. М. Менгисту^{1,2}, М. А. Жданова¹, И. З. Костенкова¹

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

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

Для цитирования: О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев, В. Т. Долгих, Э. М. Менгисту, М. А. Жданова, И. З. Костенкова. Исследование температурного баланса головного мозга методом микроволновой радиотермометрии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 50–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2129> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Шевелев Олег Алексеевич, shevelev_o@mail.ru

Резюме

Цель обзора. Информировать врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, неврологов, нейрохирургов, онкологов) о диагностических возможностях микроволновой радиотермометрии, позволяющей выявлять и анализировать особенности нарушений церебрального теплового баланса при повреждениях головного мозга.

Обзор содержит критический анализ информации 80 современных отечественных и зарубежных публикаций, находящихся в открытом доступе и найденных по ключевым словам.

В обзоре приведены основные сведения о клинко-патофизиологических особенностях нарушений церебрального теплового баланса при повреждениях головного мозга. Подчеркнули пассивность и уязвимость механизмов регуляции церебрального термостатического гомеостаза, лежащих в основе развития различных уровней температурной гетерогенности коры больших полушарий в норме и при церебральных катастрофах. С патогенетических позиций постулировали концепцию о роли гипертермии в патогенезе повреждений головного мозга и процессах нарушения взаимосвязей в глобальных системах центральной регуляции. Привели доказательства связи между нарушением уровня сознания и степенью выраженности температурной гетерогенности коры больших полушарий. Подчеркнули, что существенное нарастание температурной гетерогенности с формированием очаговой гипертермии, сопровождается острым периодом ишемического инсульта, а в посткоматозных состояниях, повлекших развитие длительного нарушения сознания, температурная гетерогенность значимо понижается. Высказали предположение о том, что снижение повышенной и повышение сниженной температурной гетерогенности, например, с использованием температурных воздействий на кору больших полушарий, способно улучшить показатели уровня сознания у пациентов с поражениями головного мозга. Дали оценку диагностических возможностей различных технологий измерения церебральной температуры, включая микроволновую радиотермометрию (РТМ). Привели данные о достаточно высокой точности РТМ при измерении температуры коры больших полушарий в сравнении с инвазивными способами регистрации температуры мозга.

Заключение. С применением РТМ выявлена отчетливая суточная ритмика изменений температуры коры мозга у здоровых людей, грубо нарушающаяся при поражениях головного мозга. Поскольку РТМ является простым в исполнении, неинвазивным и объективным диагностическим инструментом, данную технологию целесообразно использовать в целях выявления скрыто протекающей церебральной гипертермии, для оценки уровня нарушения температурной гетерогенности, а также при исследовании циркадианной ритмики изменений температуры.

Ключевые слова: температурный баланс головного мозга; церебральные поражения; микроволновая радиотермометрия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microwave Radiothermometry in Evaluating Brain Temperature Changes (Review)

Oleg A. Shevelev^{1,2}, Marina V. Petrova^{1,2}, Mikhail Yu. Yuriev¹, Vladimir T. Dolgikh¹,
Elias M. Mengistu^{1,2}, Maria A. Zhdanova¹, Inna Z. Kostenkova¹

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

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

Summary

Aim. This review aims to inform physicians of different specialties (anesthesiologists, intensivists, neurologists, neurosurgeons, oncologists) about the diagnostic capabilities of microwave radiothermometry, which enables to identify and analyze features of alterations of cerebral temperature in brain damage.

The review displays a critical analysis of 80 recent Russian and foreign open access publications found by keywords.

The review presents major clinical features and pathophysiological mechanisms of cerebral thermal balance disruptions in brain lesions. Slow responsiveness and vulnerability of cerebral thermal homeostasis regulation mechanisms that underlie development of different temperature heterogeneity levels in the cerebral cortex in healthy brain and brain lesions are highlighted. The authors postulate their concept about the critical role of hyperthermia in the pathogenesis of brain damage and disruption of interconnections in the global central regulation system. A body of evidence explaining direct association between the depth of consciousness impairment and degree of cerebral cortex temperature heterogeneity manifestation is presented. It is emphasized that a significant increase in temperature heterogeneity with areas of focal hyperthermia accompanies an acute period of ischemic stroke, while in post-comatose state usually associated with prolonged impairment of consciousness, the temperature heterogeneity significantly subsides. It has been suggested that lowering of an increased and rising of the reduced temperature heterogeneity, for example by using temperature exposure, can improve altered level of consciousness in patients with brain damage. The diagnostic capabilities of various technologies used for cerebral temperature measurement, including microwave radiothermometry (MWR), are evaluated. Data on high accuracy of MWR in measurement of the cerebral cortex temperature in comparison with invasive methods are presented.

Conclusion. In healthy individuals MWR revealed a distinct daily rhythmic changes of the cerebral cortex temperature, and badly violated circadian rhythms in patients with brain lesions. Since MWR is an easy-to-perform, non-invasive and objective diagnostic tool, it is feasible to use this technology to detect latent cerebral hyperthermia and assess the level of temperature heterogeneity disruption, as well as to study the circadian rhythm of temperature changes.

Key words: *brain temperature balance; cerebral lesions; microwave radiothermometry; MWR*

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

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

Введение

Температура тела является важнейшим интегральным показателем общего состояния организма, его функциональной активности и состоятельности систем регуляции. Температурный гомеостаз теплокровных характеризуется весьма высокой термогетерогенностью, свойственной как отделам гомойотермного ядра, так и тепловой оболочке [1]. Температура поверхностных тканей в большой степени зависит от температуры окружающей среды, а в отделах теплового центра, включающего внутренние органы, спинной и головной мозг, различия в температуре определяются уровнем локальной метаболической активности и интенсивности кровотока, обеспечивающего элиминацию избытка теплоты во внешнюю среду [2]. Кровеносная система нивелирует градиенты внутренней температуры в наиболее крупных магистральных сосудах — в аорте и легочной артерии, до $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в норме, в покое и в термонейтральных условиях, что не исключает внутриорганный термогетерогенность, наиболее ярко себя проявляющую в головном мозге [3].

Уровень церебрального кровотока определяется механизмами ауторегуляции и его изменения, обусловленные внутренними потребностями, оказываются относительно независимыми от системного кровообращения в известных пределах вариаций артериального давления [4]. Относительная независимость церебрального кровообращения от системного создает основы относительной независимости регуляции церебральной и базальной температуры, значения которых могут существенно различаться [5, 6].

Между глубокими и поверхностными структурами мозга, а также областями, вовлеченными в возбуждение и находящимися в относительном покое, разница температуры может достигать нескольких градусов [7].

Регистрация температуры является ценным инструментом диагностики и прогноза течения различных церебральных заболеваний [8]. При нейrogenной лихорадке часто развивается скрытая церебральная гипертермия, которая может не проявляться в повышении базальной температуры, что может стать причиной недооценки ее вклада в определение тяжести течения и исхода заболевания [9, 10]. Расстройства теплового баланса связаны с тяжестью повреждения головного мозга, и церебральная температура является важным маркером его повреждения [11, 12].

Применение термометрии головного мозга в клинической практике оказывается ограниченным в силу методических проблем. Использование инвазивных методик термометрии допустимо только у нейрохирургических пациентов. Это наиболее точный метод терморегистрации, однако имплантированные термодатчики дают представление о температуре только в области измерения и не позволяют оценить степень выраженности нарушений теплового баланса головного мозга в целом [13]. При инвазивной регистрации температуры используют не только терморезисторы, но и технологии применения датчиков регистрации радиоизлучения [14], оптоволоконной техники [15], которые пока находятся в стадии разработки.

Наиболее современным и информативным методом является протонная ЯМР-спектроскопия [16], которая позволяет неинвазивно по-

лучить данные о температуре в объеме мозга, но данная технология трудозатратна и мало-пригодна для мониторинга [17]. Ранее разработанный метод термоэнцефалоскопии, основанный на регистрации электромагнитного излучения (ЭМИ) кожи головы в инфракрасном диапазоне, позволяет выявить относительно разогретые и охлажденные области проекций коры головного мозга, но не дает представления об истинных значениях температуры [18]. Разработана радиометрическая термометрия с помощью датчиков, размещенных на коже лба, также требующая тщательной валидации [19].

Более простым в исполнении и информативным является метод регистрации температуры, основанный на определении мощности собственного ЭМИ глубоких тканей в СВЧ-диапазоне, — микроволновая радиотермометрия (РТМ) [20]. При РТМ локацию ЭМИ можно проводить в любой области тела и в различные промежутки времени [21, 22]. Это безопасный метод, не оказывающий какого-либо патогенного воздействия на пациента. В настоящее время он ограниченно применяется в исследовательских целях, для диагностики ряда заболеваний, сопровождающихся локальным повышением температуры [23] и для контроля глубины терапевтической гипотермии [24].

Цель обзора — информировать врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, неврологов, нейрохирургов, онкологов) о диагностических возможностях микроволновой радиотермометрии, позволяющей выявлять и анализировать особенности нарушений церебрального теплового баланса при повреждениях головного мозга.

Микроволновая радиотермометрия в медицине

Первые микроволновые радиометры были созданы для радиоастрономии в середине XX в. [25], а принцип радиотермометрии вскоре был использован в медицине для ранней диагностики рака молочной железы [26].

В отличие от популярной инфракрасной термографии, позволяющей оценивать изменения температуры только поверхностных слоев кожи [27], измерение мощности собственного ЭМИ тканей человека в микроволновом диапазоне ($\lambda = 3\text{--}60$ см, частота 109–1010 Гц) дает возможность определить значения внутренней температуры.

В радиодиапазоне интенсивность излучения прямо пропорциональна температуре, поэтому, измерив мощность ЭМИ, зарегистрированного с помощью специальных антенн, располагаемых непосредственно на поверхности кожи биологического объекта, можно неинва-

зивно расчетным путем получить информацию о его внутренней температуре.

В медицинской литературе наибольшее распространение получили термины «радиояркость» и «внутренняя» температура, которые совпадают с истинной термодинамической температурой [28]. При расчете значений радиояркости температуры учитывают показатели диэлектрической проницаемости тканей биологического объекта, которые обуславливают затухание распространения электромагнитной волны, определяя глубину измерения.

Ткани с низким содержанием воды характеризуются малой величиной диэлектрической проницаемости и малыми потерями мощности излучения. В этой связи оболочки головного мозга, плоские кости черепа, надкостница, апоневроз условно рассматривают как «радиопрозрачные» ткани, в наименьшей степени искажающие регистрируемые сигналы.

Ткани с большим содержанием воды (кровь, мышечная ткань, внутренние органы, кожа, вещество головного мозга) характеризуются большими значениями диэлектрической проницаемости и затухания сигнала [29].

Распространение излучения в биологических тканях зависит от его частоты: в частности, глубина измерения температуры внутренних тканей в сантиметровом диапазоне около 3 ГГц достигает 5–7 сантиметров. Точность измерения, проверенная в сопоставлении с имплантированными термодатчиками, составляет $\pm 0,2^\circ\text{C}$ [30].

Проведение РТМ с антенной диаметром около 30 мм позволяет регистрировать ЭМИ в объеме ткани, достигающем 1500–1800 мм³, а расчетные значения температуры соответствуют усредненной температуре во всем объеме. Имплантированные термодатчики дают сведения о температуре в значительно меньшем объеме ткани, с чем, по-видимому, связаны указанные расхождения в результатах.

В современных компьютеризированных устройствах, например, «РТМ-01-РЭС» (ООО «РТМ-Диагностика», Россия), предусмотрен автоматический расчет радиояркости температуры, основанный на численном решении уравнения Максвелла [31]. Процедура измерения достаточно проста. Устанавливают антенну, плотно прижимая ее к поверхности кожи в проекции ткани или органа, температуру которых требуется измерить. В течение 3–5 сек проводят измерение и получают данные в $^\circ\text{C}$. Положение антенны можно последовательно менять, проводя измерения в определенных областях, получая профиль распределения внутренней температуры в разрешающей глубине локализации.

РТМ в качестве диагностического и исследовательского инструмента приобретает все

большую популярность при исследовании температуры головного мозга [32, 33], а также при различных патологических процессах, которые манифестируют себя повышенным тепловыделением [34]. В частности, РТМ-технология успешно применяется для диагностики рака молочной железы и других злокачественных новообразований [28].

Поскольку воспаление является одним из ключевых звеньев возникновения, развития и прогрессирования атеросклеротических процессов, применение РТМ позволяет выявлять высокую температурную неоднородность в пораженных сонных артериях [35, 36]. Увеличение тепловыделения в очаге воспаления при пиелонефрите, почечнокаменной болезни и воспалительных заболеваниях предстательной железы обнаруживается при РТМ [37, 38]. РТМ может быть использована для ранней диагностики различных воспалительных процессов и для наблюдения за их динамикой [39], включая пневмонию при COVID-19 [40]. Корреляция между уровнем боли и результатами РТМ-исследования отмечена при диагностике мышечно-суставных расстройств, заболеваниях опорно-двигательного аппарата и головной боли при остеохондрозе шейного отдела позвоночника [41, 42].

Применение РТМ показало, что в условиях нормы и в покое температура коры мозга ниже базальной температуры, а при физических нагрузках ее температура повышается и оказывается выше аксиальной на 0,3–1,0°C. После легких черепно-мозговых травм (ЧМТ), полученных в поединках спортсменов-боксеров, формируются очаги фокальной гипертермии с температурой 37,5–39°C [43].

Особенности затухания распространения волн ЭМИ в тканях ограничивает разрешающую способность метода при регистрации температуры головного мозга, позволяя оценивать температуру только коры больших полушарий.

Регуляция церебрального температурного баланса

Температура головного мозга в большой степени определяется уровнем базальной температуры, однако механизмы церебральной терморегуляции имеют особенности, отличающие их от регуляции в других органах теплового центра организма. Высокий уровень теплопродукции и ограниченные пассивные пути теплоотведения создают условия для накопления теплоты в головном мозге, особенно ярко проявляющие себя при физической гипертермии, лихорадке и церебральной патологии [44, 45].

Масса головного мозга составляет около 2% от массы тела взрослого человека, а его

вклад в общую теплопродукцию организма достигает 20% в норме в покое [7]. Базовый церебральный метаболизм обеспечивается потреблением почти 20% всей глюкозы, кислорода и сердечного выброса [46].

Церебральный кровоток неоднороден, и для адекватного обеспечения серого вещества требуется около 80 мл крови на 100 г/мин, белого вещества ~20 мл/100 г/мин, при среднем гемодинамическом обеспечении всего мозга 50–65 мл/100 г/мин. При возбуждении церебральный кровоток может существенно увеличиваться, достигая 140 мл/100 г/мин, что обеспечивает возрастающие потребности в кислороде и субстрате, а также элиминацию избытка метаболической теплоты [47].

Температура притекающей к головному мозгу крови оказывается на 0,2–0,3°C ниже, чем в аорте, а оттекающей — на 0,2–0,3°C выше [48]. Охлаждение притекающей крови происходит за счет противоточного теплообмена, организованного плотными контактами внутренних сонных артерий и сосудов системы яремных вен, собирающих охлажденную во внешней среде кровь от слизистых оболочек верхних дыхательных путей и носоглотки, кожи головы и шеи. Кроме того, эмиссарные вены доставляют охлажденную кровь от кожи головы в синусы твердой мозговой оболочки непосредственно к поверхности мозга [49]. В результате этого поверхность коры головного мозга охлаждается, что защищает этот универсальный «биологический компьютер» от перегрева.

Мозговой кровоток в значительной степени компенсирует локальное выделение тепла в одних отделах мозга, усиливая ее накопление в других [50, 51]. Тепловыделение, сопровождающее возбуждение, — динамичный, но достаточно инертный процесс. Вызванный температурный ответ на сенсорную стимуляцию развивается с частотой около 0,005–0,008 Гц [52].

Любой возбуждающий процесс, сопровождая пищевое и половое поведение, эмоции, аффект, боль, сенсорную стимуляцию, повышает церебральную температуру, в первую очередь, коры головного мозга, обеспечивая нарастание температурной гетерогенности [53]. Радиальные и межполушарные градиенты в период возбуждения могут достигать 1,5–2,5°C [54].

Использование в экспериментах имплантированных термодатчиков позволило выявить существенные различия церебральной и базальной температуры, причем температура подкорковых структур оказывается выше температуры тела на 0,1–0,5°C с наибольшими значениями в гиппокампе [53, 55, 56]. По данным протонной ЯМР-спектроскопии, у здоровых людей температура коры оказывается ниже тем-

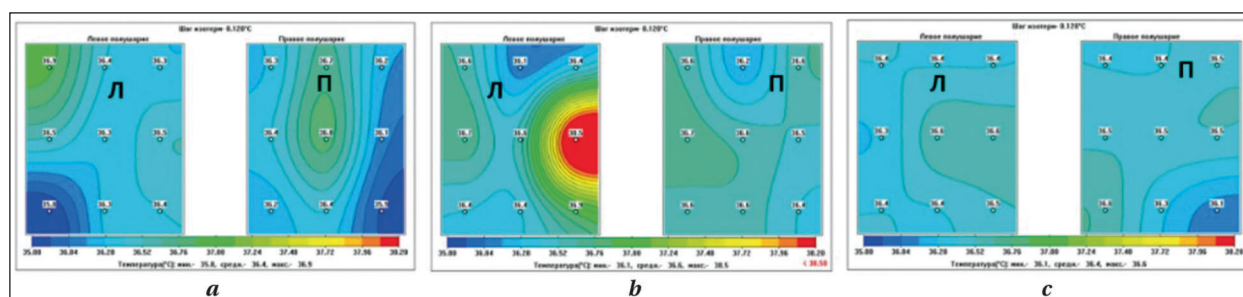


Рис. Примеры карт распределения температуры в коре левого (Л) и правого (П) полушарий здорового индивидуума в покое (а), пациента в первые сутки развития ишемического инсульта (b) и пациента в хроническом критическом состоянии (с) [69].

пературы полости рта, барабанной перепонки и кожи над височной артерией [57]. При сопоставлении теоретических моделей с данными клинических и экспериментальных исследований показана отчетливая зависимость процессов тепловыделения и накопления тепла от интенсивности локального кровообращения [58].

При черепно-мозговой травме, ишемических и геморрагических инсультах часто развивается нейрогенная лихорадка, которая может протекать скрыто без изменений базальной температуры, ухудшая прогноз и исходы заболевания [59–61]. При ЧМТ температура мозга оказывается выше базальной на 1–3°C [62].

Тепловая реакция мозга на повреждение инициируется реакциями эксайтотоксичности и развитием локального нейрогенного воспаления. Высвобождение провоспалительных цитокинов в области повреждения, действуя на нейроны центров терморегуляции гипоталамуса, обеспечивает коррекцию «set point», перестраивая термостат организма на более высокий уровень регуляции [63, 64].

Уязвимость механизмов поддержания теплового гомеостаза мозга связана со многими факторами. Головной мозг имеет форму, близкую к шарообразной, что способствует накоплению теплоты, а его положение в полости черепа, термоизолирующего от внешней среды, ухудшает условия теплоотдачи. Энергичность общего и локального кровотока определяется не нарастанием температуры, а внутренними потребностями, связанными с возбуждением. То есть мозг не имеет активных механизмов терморегуляции. Пути пассивного охлаждения поверхности мозга за счет притока крови по эмиссарным венам не способны адекватно компенсировать рост тепловыделения, а температура мозга не влияет на реакции системного кровообращения, участвующие в терморегуляции.

Структурная, функциональная и гемодинамическая гетерогенность мозга лежит в основе его температурной гетерогенности, изменения которой могут свидетельствовать о развитии и тяжести патологического процесса.

Температурная гетерогенность мозга при церебральной патологии

Применение протонной ЯМР-спектроскопии при инфаркте головного мозга позволило обнаружить нарастание температурной гетерогенности между областью ишемического поражения и симметричными отделами контралатерального полушария [17]. Диагностическую информацию несут не только абсолютные значения температуры, но и суточная динамика их изменений, которая нарушается при инсульте [65] и тяжелых ЧМТ [66], что показано с использованием имплантируемых термодатчиков.

Исследование суточной динамики, температурной гетерогенности и особенностей распределения температуры по поверхности головного мозга можно проводить при помощи микроволновой РТМ. В частности, при использовании РТМ показано, что для здоровых людей характерна отчетливая 24-часовая ритмика изменений температуры коры мозга с максимальными значениями в 12–16 ч и минимальными в 0–6 ч. Корреляционный анализ позволили выявить сильные положительные связи изменений температуры левого и правого полушарий, тогда как между суточными вариациями температуры коры мозга и базальной температуры были характерны положительные связи средней силы, что подчеркивает относительную независимость регуляции температуры мозга и тела [67]. У пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга, повлекшие развитие состояний хронического нарушения сознания (ХНС) — вегетативного состояния (ВС) и состояния минимального сознания (СМС) суточная динамика температуры коры мозга отсутствовала, отражая, по-видимому, грубые поражения церебральных структур, включая центральные циркадианные осцилляторы [68].

Для исследования температурной гетерогенности разработана методика последовательной регистрации температуры в 9 симметричных областях коры больших полушарий слева и справа (18 областей регистрации), которая позволяет

построить карты распределения температуры поверхности головного мозга (рисунок) [69].

Исследования проведены у здоровых лиц в состоянии покоя, у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта и у пациентов с ХНС, развившимися после грубых повреждений головного мозга (ВС и СМС) [70].

Этими исследованиями установлено, что у здоровых лиц в состоянии покоя температура коры головного мозга неоднородна, имеются области с относительно повышенной температурой до 36,7–37,4°C и сниженной — до 35,8–36,3°C, а усредненная температура левого и правого полушария не отличается, составляя в среднем 36,4–36,7°C. Максимальная разница между относительно разогретыми и холодными областями (ΔT) не превышает 2,0–2,5°C, а их топография варьирует индивидуально и может быть ситуационно обусловлена.

У пациентов в первые сутки ишемического инсульта вне зависимости от области формирования инфаркта мозга усредненная температура правого и левого полушарий повышается до 37,9–38,0°C. При этом церебральная гипертермия у трети пациентов развивается при нормальной базальной температуре, то есть протекает скрыто. Формируется фокальная гипертермия с очагами повышенной до 39–41°C температурой. ΔT между «разогретыми» и «холодными» областями резко нарастает, отражая выраженную температурную гетерогенность. Пациенты, у которых ΔT была больше 3–4°C, погибали в течение 7–10 дней, что позволяет рассматривать повышенную температуру мозга и выраженную температурную гетерогенность, как предикторы неблагоприятного исхода заболевания [71].

Развитие состояний ХНС после выхода из комы [72] сопровождается снижением нейрональной активности, расстройствами метаболизма и формированием низкой гемодинамической обеспеченности головного мозга. Эти процессы способны изменить церебральный тепловой баланс. У данной категории пациентов, при близких к нормальным значениям усредненной температуры коры головного мозга, ΔT оказывается меньше 2°C, что свидетельствует о невысокой температурной гетерогенности.

При проведении корреляционного анализа между значениями температуры симметричных областей коры левого и правого полушарий у здоровых людей, пациентов в острейшем периоде развития ишемического инсульта и у пациентов с ХНС были выявлены существенные различия. Так, оказалось, что для здоровых индивидуумов характерно наличие положительных статистически значимых связей средней силы между симметричными отделами коры

левого и правого полушарий при коэффициентах корреляции (КК), варьирующих в пределах от 0,504 до 0,747.

У пациентов в первые сут острой фокальной ишемии головного мозга характер взаимосвязей температуры симметричных областей коры мозга существенно менялся. КК широко варьировали от отрицательных (–0,370) до положительных (0,848) значений, свидетельствуя о нарастании межполушарной температурной гетерогенности.

Корреляционный анализ связей температуры мозга в симметричных областях коры больших полушарий у пациентов с ХНС показал, что КК находятся в узких пределах от 0,971 до 0,947, отражая наличие сильных положительных связей и монотонность распределения температуры по коре больших полушарий.

В соответствии с теорией о функциональных биологических системах, разработанной П. К. Анохиным [73], элементы эффективно функционирующей системы объединены связями средней силы, что обеспечивает широкие возможности приспособления за счет вариативности адаптивных реакций, формируемых совокупностью элементов системы. Адаптивный резерв системы при установлении сильных (жестких) связей между ее элементами снижается за счет ограничения вариативности реакций и сильной взаимозависимости, а сверхсильные воздействия на систему и составляющие ее элементы могут привести к разрыву связей между ними и «слому» системы. В свою очередь, ослабление и изменение направленности взаимосвязей между элементами системы ее разрушают, приводят к прекращению деятельности как целого.

Чрезмерное нарастание межполушарной температурной гетерогенности и, напротив, ее снижение, демонстрируя нарушения связей между элементами системы, в данном случае между симметричными областями коры больших полушарий, сопровождают грубые повреждения головного мозга и состояния понижения уровня сознания, что оказалось характерным, для острейшего периода ишемического инсульта и посткоматозных состояний с развитием ХНС.

Типовой характер изменения температурной гетерогенности прослеживается и у пациентов с психиатрическими заболеваниями. В частности, у пациентов с шизофренией низкая температурная гетерогенность коры больших полушарий была ассоциирована с повышением в крови активности воспалительных маркеров крови и, в большинстве случаев, с положительным ответом пациентов на терапию. Высокая температурная гетерогенность коры мозга оказалась характерна для пациентов с недостаточ-

ной активностью протеолитической системы воспаления и высоким уровнем антител к антигенам мозга. У данных пациентов заболевание протекало тяжелее и в большинстве случаев наблюдали резистентность к проводимой терапии [74]. Позитивные результаты терапии у пациентов с шизофренией, острой фокальной церебральной ишемией и в ХНС сопровождались, соответственно, повышением сниженной и снижением повышенной температурной гетерогенности коры больших полушарий.

Особенности регуляции температурного гомеостаза, несмотря на солидную историю исследований, продолжают оставаться во многом неизученными. Получены новые интересные данные о том, что температура подкорковых структур мозга в норме и при ЧМТ может варьировать в широких пределах, а диагностическое значение имеют не только абсолютные значения, но и циркадианные колебания церебральной температуры, причем нарушения суточной динамики является предиктором значительного увеличения шансов гибели пациентов с тяжелой ЧМТ [75].

Патогенетическая роль церебральной гипертермии, а также часто встречающееся скрытое течение нейрогенной лихорадки, подчеркивает значение применения термометрии для диагностики, характера течения и прогнозирования исхода тяжелой церебральной патологии, а микроволновая РТМ оказывается наиболее удобной, простой, безопасной и информативной технологией.

В свою очередь, нарастание или снижение температурной гетерогенности, наблюдающиеся при тяжелых повреждениях головного мозга,

могут не только сопровождать развитие патологического процесса, но и быть одним из звеньев патогенеза, участвующих в нарушениях отношений элементов в глобальных системах центральной регуляции. Это позволяет предположить, что, понизив высокий уровень термогетерогенности или повысив сниженный, можно добиться позитивного клинического результата. Данное предположение подтверждается клиническими наблюдениями, в которых показано, что селективное краниocereбральное охлаждение, обеспечивая коррекцию нарушений температурного баланса и снижая уровень температурной гетерогенности у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, способствует снижению неврологического дефицита, в первую очередь, за счет повышения уровня сознания [76].

Заключение

РТМ-технология может оказаться полезным инструментом в диагностике различных церебральных заболеваний, включая острые и хронические нарушения кровоснабжения и травмы мозга, невротические и психотические расстройства, снижение уровня сознания и когнитивных функций.

Микроволновая РТМ — сравнительно новый метод неинвазивной оценки температуры глубоких тканей, до настоящего времени применяемый в основном с научными целями. Однако, накопленный опыт позволяет перспективно оценить его диагностические возможности, что, безусловно, требует проведение дополнительных углубленных клинико-патологических исследований.

Литература

1. Tan C.L., Zachary A. Knight. Regulation of body temperature by the nervous system *Neuron*. 2018; 98 (1): 31–48. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.022. PMID: 29621489.
2. Osilla E.V., Marsidi J.L., Sharma S. Physiology, temperature regulation. In: *StatPearls [Internet]*. 2021. PMID: 29939615. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507838/>.
3. Шевелев О.А., Смоленский А.В., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., Жданова М.А., Менгисту Э.М., Костенкова И.З. Механизмы низкотемпературных реабилитационных технологий. Спортивная черепно-мозговая травма. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022; 4 (1): 4–13. DOI: 10.36425/rehab88833. [Shevelev O.A., Smolensky A.V., Petrova M.V., Yuryev M.Yu., Zhdanova M.A., Mengistu E.M., Kostenkova I.Z. Mechanisms of low-temperature rehabilitation technologies. Sports traumatic brain injury. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation / Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Medicina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*. 2022; 4 (1): 4–13. (in Russ.). DOI: 10.36425/rehab88833].
4. Александрова Е.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Захарова Н.Е., Крюкова К.К., Баталов А.И., Савин И.А., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга: роль нейроанатомических факторов. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (3): 5–14. DOI: 10.17116/neiro20188235. [Alexandrova E.V., Oshorov A.V., Sychev A.A., Polupan A.A., Zakharova N.E., Kryukova K.K., Batalov A.I., Savin I.A., Kravchuk A.D., Potapov A.A. Autoregulation of cerebral blood flow in severe diffuse axonal brain injury: the role of neuroanatomic factors. *Burdenko's Journal of Neurosurgery / Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2018; 82 (3): 5–14. (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro20188235].
5. Wang H., Kim M., Normoyle K.P., Llano D. Thermal regulation of the brain—an anatomical and physiological review for clinical neuroscientists. *Front Neurosci*. 2016; 9: 528. DOI: 10.3389/fnins.2015.00528. PMID: 26834552.
6. Addis A., Gaasch M., Schiefecker F., Kofler M., Ianosci B., Rass V., Lindner A., Broessner G., Beer R., Pfausler B., Thomé C., Schmutzhard E., Helbok R. Brain temperature regulation in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients — a multimodal neuromonitoring study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021; 41 (2): 359–368. DOI: 10.1177/0271678X20910405. PMID: 32151225.
7. Wang H., Wang B., Normoyle K.P., Jackson K., Spitler K., Sharrock M.F., Miller C.M., Best C., Llano D., Du R. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. *Front Neurosci*. 2014; 8: 307. DOI: 10.3389/fnins.2014.00307. PMID: 25339859.
8. Понугаев К.А., Ошоров А.В., Троицкий А.П., Савостьянов М.Ю., Лубнин А.Ю. Рекомендации по управлению температурой тела в нейрореанимации. *Вестник интен-*

- сивной терапии. 2015; 2: 17–23. [Popugaev K.A., Oshorov A.V., Troitsky A.P., Savostyanov M.Yu., Lubnin A.Yu. Recommendations for managing body temperature in neuro-intensive care. *Bulletin of Intensive Care/Vestnik Intensivnoy Terapii*. 2015; 2: 17–23. (in Russ.)].
9. Попугаев К.А., Солодов А.А., Суряхин В.С., Тюрин И.Н., Петриков С.С. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 3: 43–55. DOI.org/10.17116/anaesthesiology201903143. [Popugaev K.A., Solodov A.A., Suryakhin V.S., Tyurin I.N., Petrikov S.S. Temperature management in intensive care: relevant issues. *Anesteziol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019; 3: 43–55. (in Russ.). DOI.org/10.17116/anaesthesiology201903143].
 10. Fountas K.N., Kapsalaki E.Z., Feltes C.H., Smisson 3rd H.F., Johnston K.W., Grigorian A., Robinson Jr. J.S. Disassociation between intracranial and systemic temperatures as an early sign of brain death. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003; 15 (2): 87–89. DOI: 10.1097/00008506-200304000-0000. PMID: 12657992.
 11. Fleischer C.C., Wu J. Qiu D., Park S-E, Nahab F., Dehkharghani S. The brain thermal response as a potential neuroimaging biomarker of cerebrovascular impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38 (11): 2044–2051. DOI: 10.3174/ajnr.A5380. PMID: 28935624.
 12. Ошоров А.В., Полупан А.А., Сычев А.А., Баранич А.И., Курдюмова Н.В., Абрамов Т.А., Савин И.А., Потапов А.А. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2021; 85 (1): 68–77. DOI: 10.17116/neiro20218501168. [Oshorov A.V., Polupan A.A., Sychev A.A., Baranich A.I., Kurdyumova N.V., Abramov T.A., Savin I.A., Potapov A.A. Influence of cerebral hyperthermia on intracranial pressure and autoregulation of cerebral circulation in patients with acute brain injury. *Burdenko's Journal of Neurosurgery / Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021; 85 (1): 68–77. (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro20218501168].
 13. Izhar U., Piyathilaka L., Preethichandra D.M.G. Sensors for brain temperature measurement and monitoring — a review. *Neuroscience Informatics*. 2022; 2 (4): 100–106. DOI: 10.1016/j.neuri.2022.100106.
 14. Stauffer P., Snow B. W., Rodrigues D. B., Salahi S., Oliveira T.R., Reudink D., Maccarini P.F. Non-invasive measurement of brain temperature with microwave radiometry: demonstration in a head phantom and clinical case. *Neuroradiol J*. 2014; 27 (1): 3–12. DOI: 10.15274/NRJ-2014-10001. PMID: 24571829.
 15. Musolino S., Schartner E.P., Tsiminis G., Salem A., Monro T.M., Hutchinson M.R. Portable optical fiber probe for in vivo brain temperature measurements. *Biomed Opt Express*. 2016; 7 (8): 3069–3077. DOI: 10.1364/BOE.7.003069. PMID: 27570698.
 16. Karaszewski B., Wardlaw J.M., Marshall I., Cvorov V., Wartolowska K., Haga K., Armitage P.A., Bastin M.E., Dennis M.S. Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2006; 60 (4): 438–446. DOI: 10.1002/ana.20957. PMID: 16972284.
 17. Ishida T., Inoue T., Inoue Tomoo, Endo T., Fujimura M., Niizuma K., Endo H., Tominaga T. Brain temperature measured by magnetic resonance spectroscopy to predict clinical outcome in patients with infarction. *Sensors (Basel)*. 2021; 21 (2): 490. DOI: 10.3390/s21020490. PMID: 33445603.
 18. Shevelev I. A. Functional imaging of the brain by infrared radiation (thermoencephalography). *Prog Neurobiol*. 1998; 56 (3): 269–305. DOI: 10.1016/s0301-0082 (98)00038-0. PMID: 9770241.
 19. Horn M., Diprose W.K., Pichardo S., Demchuk A., Almekhlafi M. Non-invasive brain temperature measurement in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2022; 13: 889214. DOI: 10.3389/fneur.2022.889214. PMID: 35989905.
 20. Куликов Е. П., Демко А. Н., Волков А. А., Буданов А. Н., Орлова Н. С. Диагностические возможности современной радиотермометрии в онкомаммологической практике. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021; 4 (29): 532–538. DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596. [Kulikov E. P., Demko A. N., Volkov A. A., Budanov A. N., Orlova N. S. Diagnostic potentials of modern radiothermometry in oncomammological practice. *I P Pavlov Russian Medical Biological Herald/ Rossiyskiy Medico-Biologicheskii Vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova*. 2021; 4 (29): 532–538. DOI: 10.17816/PAVLOVJ70596].
 21. Losev A.G., Levshinskiy V.V. Data mining of microwave radiometry data in the diagnosis of breast cancer. *Mathematical Physics and Computer Simulation*. 2017; 5 (20): 49–62. DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.5.6.
 22. Levshinskii V.V. Mathematical models for analyzing and interpreting microwave radiometry data in medical diagnosis. *Journal of Computational and Engineering Mathematics*. 2021; 8 (1): 3–12. DOI: 10.14529/jcem210101.
 23. Поляков М.В., Попов И.Е., Лосев А.Г., Хоперсков А.В. Применение результатов компьютерного моделирования и методов машинного обучения при анализе данных микроволновой радиотермометрии. *Математическая физика и компьютерное моделирование*. 2021; 24 (2): 27–37. [Polyakov M. V., Popov I. E., Losev A. G., Khoperskov A. V. Application of computer simulation results and machine learning in the analysis of microwave radiothermometry data. *Mathematical Physics and Computer Simulation/Matematicheskaya Fizika i Kompyuternoye Modelirovanie*. 2021; 24 (2): 27–37. (in Russ.).] DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2021.2.3.
 24. Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Cheboksarov D.V., Ryzhova O.V., Artyukov O.P. Therapeutic hypothermia controlled by microwave radiothermometry in a hemorrhagic stroke patient. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery/Vestnik Neurologii, Psykhiatrii i Neurokhirurgii*. 2022; 9. (in Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2209-07. [Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чебоксаров Д.В., Рыжова О.В., Артюков О.П. Использование гипотермии под контролем микроволновой радиотермометрии у больного с геморрагическим инсультом. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2022; 9].
 25. Chelton D.B., Wentz F. J. Global microwave satellite observations of sea surface temperature for numerical weather prediction and climate research. *Bulletin of the American Meteorological Society*. 2005; 86 (8): 1097–1116. DOI: 10.1175/BAMS-86-8-1097. Corpus ID: 67820063.
 26. Barrett A.H., Myers P.C. Subcutaneous temperatures: a method of noninvasive sensing. *Science*. 1975; 190 (4215): 669–671. DOI: 10.1126/science.1188361. PMID: 1188361.
 27. Кожевникова И.С., Панков М.Н., Грибанов А.В., Старцева Л.Ф., Ермошина Н.А. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). *Экология человека*. 2017; 24 (2): 39–46. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-2-39-46. [Kozhevnikova I.S., Pankov M.N., Gribanov A.V., Startseva L.F., Ermoshina N.A. Application of infrared thermography in modern medicine (literature review). *Human ecology/ Ekologiya Cheloveka*. 2017; 24 (2): 39–46. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-2-39-46].
 28. Vesnin S., Turnbull A., Dixon M., Goryanin I. Modern microwave thermometry for breast cancer. *MCB Molecular and Cellular Biomechanics*. 2017; 7 (2): 1–6. DOI: 10.4172/2155-9937.1000136. Corpus ID: 25392400.
 29. Gabriel C. Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies. Report N.AL/OE-TR-1996-0037. Occupational and environmental health directorate, Radiofrequency Radiation Division. Brooks Air Force Base, Texas (USA). 1996: 21. DOI: 10.21236/ada303903. Corpus ID: 108808148.
 30. Levick A.P., Land D.V., Hand J. Validation of microwave radiometry for measuring the internal temperature profile of human tissue. *Measurement Science and Technology*. 2011; 22 (6): 065801. DOI: 10.1088/0957-0233/22/6/065801. Corpus ID: 119991697.
 31. Веснин С.Г., Седанкин М.К. Математическое моделирование собственного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2010; 9: 33–43. eLIBRARY ID: 15500444. [Vesnin S.G., Sedankin M.K. Mathematical modeling of self-radiation

- of human tissues in the microwave range. *Biomedical Radioelectronics/Biomeditsinskaya Radioelectronica*. 2010; 9: 33–43. (in Russ.). eLIBRARY ID: 15500444].
32. Gudkov G., Leushin V.Yu., Sidorov I.A., Vesnin S.G., Porokhov I.O., Sedankin M.K., Agasieva S.V., Chizhikov S.V., Gorlacheva E.N., Lazarenko M.I., Shashurin V.D. Use of multichannel microwave radiometry for functional diagnostics of the brain. *Biomedical Engineering*. 2019; 53 (3): 108–111. DOI: 10.1007/s10527-019-09887-z.
 33. Groumpas E., Koutsoupidou M., Karanasiou I. Real-time passive brain monitoring system using near-field microwave radiometry. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*. 2020; 67 (1): 158–165. DOI: 10.1109/TBME.2019.2909994.
 34. Мазепа Е.А., Гришина О.В., Левишинский В.В., Сулейманова Х. М. Об унификации метода анализа данных микроволновой радиотермометрии. *Математическая физика и компьютерное моделирование*. 2017; 20 (6): 38–50. DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.6.4. [Mazepa E.A., Grishina O.V., Levshinsky V.V., Suleymanova H. M. The unification of microwave radio thermometry method. *Mathematical Physics and Computer Simulation/Matematicheskaya fizika i Kompyuternoye Modelirovanie*. 2017; 20 (6): 38–50. DOI: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.6.4].
 35. Toutouzas K., Benetos G., Drakopoulou M., Deligianni C., Spengos K., Stefanadis C., Siores E., Tousoulis D. Incremental predictive value of carotid inflammation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46 (1): 272–274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007526. PMID: 25370590.
 36. Toutouzas K., Benetos G., Oikonomou G., Barampoutis N., Koutagiar I., Galanakis S., Karpalioti M., Drakopoulou M., Stathogiannis K., Bounas P., Gata V., Antoniadou F., Davlouros P., Alexopoulos D., Hahalis G., Siores E., Sfrikakis P.P., Tousoulis D. Increase in carotid temperature heterogeneity is associated with cardiovascular and cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11 (11): e008292. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008292. PMID: 30571323.
 37. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Ширинов В.Н. Глубинная радиотермометрия в диагностике и оценке эффективности лечения урологических заболеваний. М.: Изд. ассоциация «Квантовая медицина»; 2007: 209. [Avdoshin V.P., Andriukhin M.I., Shirshov V.N. Deep radiothermometry in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of urological diseases therapy. M.: Publishing house of the «Quantum Medicine» Association; 2007: 209. (in Russ.)].
 38. Kaprin A., Kostin A., Andryukhin M., Ivanenko K. V., Popov S., Shegay P., Kruglov D. P., Mangutov F. Sh., Leushin V.Yu., Agasieva S. Microwave radiometry in the diagnosis of various urological diseases. *Biomedical Engineering*. 2019; 53 (2): 87–91. DOI: 10.1007/s10527-019-09883-3.
 39. Stauffer P.R., Maccarini, P.F., Arunachalam K., De Luca V., Salahi S., Boico A., Klemetsen O., Birkelund Y., Jacobsen S.K., Bardati F., Tognolatti P., Snow B. Microwave radiometry for non-invasive detection of vesicoureteral reflux (VUR) following bladder warming. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2011; 7901: 7901V. DOI: 10.1117/12.875636. PMID: 22866211.
 40. Osmonov B., Ovchinnikov L., Galazis C., Emilov B., Karabragimov M., Seitov M., Vesnin S., Mustafin C., Kasymbekov T., Goryanin I. Passive microwave radiometry (MWR) for diagnostics of COVID-19 lung complications in Kyrgyzstan. *Diagnostics* 2020, 10. DOI: 10.1101/2020.09.29.20202598. Corpus ID: 222066381.
 41. Goryanin I., Karbainov S., Tarakanov A.V. Shevelev O., Redpath K., Vesnin S., Ivanov Yu. Passive microwave radiometry in biomedical studies. *Drug Discovery Today*. 2020; 25 (4). DOI: 10.1016/j.drudis.2020.01.016.
 42. Tarakanov A.V., Tarakanov A.A., Vesnin S.G., Efremov V.V., Goryanin I., Roberts N. Microwave radiometry (MWR) temperature measurement is related to symptom severity in patient with low back pain (LBP). *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2021; 26: 548–552. DOI: 10.1016/j.jbmt.2021.02.005.
 43. Смоленский А. В. Шевелев О. А., Тарасов А. В., Мирошников А. Б., Кузовлева Е. В., Хусайнов З. М. Оптимизация постнагрузочного восстановления в боксе. Мат-лы Всерос- сийской научно-практической конференции с между- народным участием, посвященной памяти профессора, д-ра. пед. наук, ЗМС СССР, ЗТ СССР, К.В. Градополова «Теория и методика ударных видов спортивных едино- борств». 27 мая 2021 г. М.; 2021: 100–105. [Smolensky A.V., Shevelev O.A., Tarasov A.V., Miroshnikov A. B., Kuzovleva E.V., Khusyainov Z.M. Optimization of post-workout recovery in box athletes. Materials of the all-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of Professor, Doctor of Pedagogical Sciences, Merited Sports Master of the USSR, Trainer Emeritus of the USSR, K.V. Gradoplov «Theory and methodology of striking martial arts». May 27, 2021. M.; 2021: 100–105].
 44. Busto R., Deitrich W.D., Globus M.Y., Valdés I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intraschismic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987; 7 (6): 729–738. DOI: 10.1038/jcbfm.1987.127. PMID: 3693428.
 45. Ruborg R., Gunnarsson K., Ström J.O. Predictors of post-stroke body temperature elevation. *BMC Neurology*. 2017; 17: 218. DOI: /10.1186/s12883-017-1002-3.
 46. Mrozek S., Vardon F., Geeraert T. Brain temperature: phy- siology and pathophysiology after brain injury. *Anaesthesiol Res Pract*. 2012; 2012: 989487. DOI: 10.1155/2012/989487. PMID: 23326261.
 47. Sung D., Kottke P.A., Risk B.B., Allen J.W., Nahab F., Fedorov A.G. Personalized predictions and non-invasive imaging of human brain temperature. *Communications Physics*. 2021; 4: 68. DOI: 10.1038/s42005-021-00571-x.
 48. Nybo L. Brain temperature and exercise performance. *Exp Physiol*. 2012; 97 (3): 333–339. DOI: 10.1113/expphysiol.2011. 062273. PMID: 22125311.
 49. Cabanac M., Brinnet H. Blood flow in the emissary veins of the human head during hyperthermia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1985; 54 (2): 172–176. DOI: 10.1007/ BF02335925. PMID: 4043044.
 50. McElligott J.G., Melzack R. Localized thermal changes evoked in the brain by visual and auditory stimulation. *Exp Neurol*. 1967; 17 (3): 293–312. DOI: 10.1016/0014-4886 (67)90108-2. PMID: 6019262.
 51. Rango M., Bonifati C., Bresolin N. Post-activation brain warming: a 1-H MRS thermometry study. *PLoS ONE*. 2015; 10 (5): e0127314. DOI: 10.1371/journal.pone.0127314. PMID: 26011731.
 52. Li C., Narayan R.K., Wang P., Hartings J.A. Regional temperature and quantitative cerebral blood flow responses to cortical spreading depolarization in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37 (5): 1634–1640 DOI: 10.1177/0271678 X16667131. PMID: 27581720.
 53. Kiyatkin A.E. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010; 15 (1): 73–92. DOI: 10.2741/3608. PMID: 20036808.
 54. Maloney S.K., Mitchell D., Mitchell G., Fuller A. Absence of selective brain cooling in unrestrained baboons exposed to heat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292 (5): R2059–2067. DOI: 10.1152/AJPREGU.00809.2006. PMID: 17218437.
 55. Kiyatkin E.A. Brain temperature: from physiology and pharma- cology to neuropathology. *Handb Clin Neurol*. 2018; 157: 483–504. DOI: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00030-6. PMID: 30459022.
 56. Kiyatkin E.A. Brain temperature and its role in physiology and pathophysiology: Lessons from 20 years of thermorecord- ing. *Temperature (Austin)*. 2019; 6 (4): 271–333. DOI: 10.1080/23328940.2019.1691896. PMID: 31934603.
 57. Childs C., Hiltunen Y., Vidyasagar R., Kauppinen R.A. Deter- mination of regional brain temperature using proton magnetic resonance spectroscopy to assess brain-body temperature differences in healthy human subjects. *Magn Reson Med*. 2007; 57 (1): 59–66. DOI: 10.1002/mrm.21100. PMID: 17139620.
 58. Sukstanskii A.L., Yablonskiy D.A. Theoretical model of tem- perature regulation in the brain during changes in functional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103 (32): 12144–12149. DOI: 10.1073/pnas.0604376103. PMID: 16880401.
 59. Garg M., Gdrg K., Singh P.K., Satyrthee G.D., Agarwal D., Ma- hapatra A.K., Sharma B.S. Neurogenic fever in severe traumatic brain injury treated with propranolol: a case report. *Neurol*

- India. 2019; 67 (4): 1097–1099. DOI: 10.4103/0028-3886.266258. PMID: 31512644.
60. Meier K., Lee K. Neurogenic fever. *J Intensive Care Med.* 2017; 32 (2): 124–129. DOI: 10.1177/0885066615625194. PMID: 26772198.
 61. Childs, C., Lunn, K.W. Clinical review: brain-body temperature differences in adults with severe traumatic brain injury. *Crit Care.* 2013; 17 (2): 222. DOI: 10.1186/cc11892. PMID: 23680353.
 62. Oh J.-J., Jo K., Joo W., Yoo D.-S., Park H. Temperature difference between brain and axilla according to body temperature in the patient with brain injury. *Korean J Neurotrauma.* 2020; 16 (2): 147–156. DOI: 10.13004/kjnt.2020.16.e40. PMID: 33163422.
 63. Goyal K., Garg N., Bithal P. Central fever: a challenging clinical entity in neurocritical care. *J Neurocrit Care.* 2020; 13 (1): 19–31. DOI: 10.18700/jnc.190090.
 64. Jang S.H., Seo S.Y. Neurogenic fever due to injury of the hypothalamus in a stroke patient: case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (13): e24053 DOI: 10.1097/MD.00000000000024053. PMID: 33787568.
 65. Lu H.-Y., Huang A. P.-H., Kuo, L.-T. Prognostic value of circadian brain temperature rhythm in basal ganglia hemorrhage after surgery. *Neurol Ther.* 2021; 10 (2): 1045–1059. DOI: 10.1007/s40120-021-00283-y. PMID: 34561832.
 66. Kropyvnytskyi L., Saunders F., Pols M., Zarowski C. Circadian rhythm of temperature in head injury. *Brain Inj.* 2001; 15 (6): 511–518. DOI: 10.1080/02699050010007515. PMID: 11394970.
 67. Шевелев О.А., Петрова М.В., Юрьев М.Ю., Жданова М.А., Менгисту Э.М., Костенкова И.З., Ходорович Н.А., Веснин С.Г., Горяннин И. Метод микроволновой радиотермометрии в исследованиях циркадных ритмов температуры головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 173 (3): 380–383. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-3-380-383. [Shevelev O.A., Petrova M.V., Yuryev M.Yu., Zhdanova M.A., Mengistu E.M., Kostenkova I.Z., Khodorovich N.A., Vesnin S.G., Goryanin I. The method of microwave radiothermometry in studies of circadian rhythms of brain temperature. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine/ Biull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173 (3): 380–383. (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-3-380-383].
 68. Shevelev O.A., Petrova M.V., Yuriev M.Y., Mengistu E.M., Kostenkova I.Z., Zhdanova M.A., Vesnin S.G., Goryanin I. Study of brain circadian rhythms in patients with chronic disorders of consciousness and healthy individuals using microwave radiometry. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12 (8): 1777. DOI: 10.3390/diagnostics12081777. PMID: 35892486.
 69. Шевелев О.А., Гречко А.В., Петрова М.В. Терапевтическая гипотермия. М. изд. РУДН. 2019; 265. ISBN: 978-5-209-09541-5. [Shevelev O.A., Grechko A.V., Petrova M.V. Therapeutic hypothermia. M. ed. RUDN. 2019; 265. (in Russ.). ISBN: 978-5-209-0954-5].
 70. Shevelev O., Petrova M., Smolensky A., Osmonov B., Toimatov S., Kharybina T., Karbainov S., Ovchinnikov L., Vesnin S., Tarakanov A., Goryanin I. Using medical microwave radiometry for brain temperature measurements. *Drug Discov Today.* 2022; 27 (3): 881–889. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.11.004. PMID: 34767961.
 71. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Pokatilova N.S., Lapaev N.N. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (4): 302–309. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-302-309. [Shevelev O.A., Butrov A.V., Cheboksarov D.V., Khodorovich N.A., Pokatilova N.S., Lapaev N.N. Pathogenetic role of cerebral hypothermia in brain lesions. *Clinical medicine/Klinicheskaya meditsina.* 2017; 95 (4): 302–309. (in Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-302-309].
 72. Пирадов М.В., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.А., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12: 6–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1. [Piradov M.V., Suponeva N.A., Sergeev D.V., Chervyakov A.V., Ryabinkina Yu.V., Kremneva E.I., Morozova S.N., Yazeva E.A., Legostaeva L.A. Structural and functional foundations of chronic disorders of consciousness. *Annals of Clinical and Experimental Neurology/ Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii.* 2018; 12: 6–15. (in Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1].
 73. Судаков К.В. Функциональные системы. М.: «Издательство РАМН»; 2011: 320. ISBN 978-5-7901-0109-0. [Sudakov K.V. Functional systems. M.: «RAMS Publishing House»; 2011: 320. ISBN 978-5-7901-0109-0].
 74. Зозуля С.А., Шевелев О.А., Тихонов Д.В., Симонов А.Н., Каледа В.Г., Ключник Т.П., Петрова М.В., Менгисту Э.М. Тепловой баланс головного мозга и маркеры воспалительной реакции у пациентов с шизофренией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 137 (4): 522–526. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526. [Zozulya S.A., Shevelev O.A., Tikhonov D.V., Simonov A.N., Kaleda V.G., Klushnik T.P., Petrova M.V., Mengistu E.M. Brain heat balance and markers of inflammatory response in patients with schizophrenia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine/ Biull. Exp. Biol. Med.* 2022; 137 (4): 522–526. (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-4-522-526].
 75. Rzechorzek N.M., Thrippleton M.J., Chappell F.M., Mair G., Ercole A., Cabeleira M., CENTER-TBI High Resolution ICU (HR ICU) Sub-Study Participants and Investigators; Rhodes J., Marshall I., O'Neill J.S. A daily temperature rhythm in the human brain predicts survival after brain injury. *Brain.* 2022; 145 (6): 2031–2048. DOI: 10.1093/brain/awab466. PMID: 35691613.
 76. Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Ардашев В.Н., Шевелев О.А., Стулин И.Д., Шарина И.А., Каленова И.Е. Особенности мозгового кровотока в норме и при патологии на фоне краниocereбральной гипотермии. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2019; 53 (4): 59–64. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64. [Boyarintsev V.V., Zhuravlev S.V., Ardashev V.N., Shevelev O.A., Stulin I.D., Sharinova I.A., Kalenova I.E. Characteristics of cerebral blood flow in the norm and pathologies in the course of cranio-cerebral hypothermia. *Journal of Aerospace and Environmental Medicine/ Zhurnal Aviakosmicheskoy i Ekologicheskoy Meditsiny.* 2019; 53 (4): 59–64. (in Russ.). DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-4-59-64].

Поступила 21.03.2022
Принята в печать 20.12.2022

Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор)

М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов, З. А. Титова*

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Для цитирования: М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов, З. А. Титова. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 60–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2202> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Зоя Александровна Титова, zoy.t22@yandex.ru

Резюме

Расстройства высших психических функций могут осложнить течение послеоперационного периода даже после непродолжительных и малоинвазивных, в том числе лапароскопических, хирургических операций. Послеоперационная когнитивная дисфункция значительно ухудшает качество жизни пациентов, нивелируя успешные результаты хирургического вмешательства и анестезиологического обеспечения. В ряде случаев ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция может явиться одним из главных предикторов стойких когнитивных расстройств.

Цель обзора. Рассмотреть этиологию, патогенез и современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции. Анализировали 96 источников литературы в различных базах данных (PubMed, Medline, РИНЦ и другие), в том числе 67 источников, опубликованных в течение последних 5 лет. В обзоре представили информацию о современных дефинициях и классификации послеоперационной когнитивной дисфункции. Привели данные о распространенности, полиэтиологичности и факторах риска, возможной зависимости развития послеоперационной когнитивной дисфункции от вида анестезии и оперативного вмешательства. Рассмотрели различные варианты патогенеза расстройств высших психических функций и методов медикаментозной коррекции развившихся нарушений.

Заключение. Причинами послеоперационной когнитивной дисфункции являются многочисленные неблагоприятные факторы периоперационного периода, в том числе нейротоксические эффекты препаратов общей анестезии, воспаление в ответ на операционный стресс и хирургическую травму, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, нарушения кислородного гомеостаза, нейротрансмиттерных взаимодействий и др. Дальнейшее изучение различных особенностей этиологии, патогенеза ранней послеоперационной когнитивной дисфункции актуально и необходимо для совершенствования методов профилактики и поиска путей эффективной медикаментозной коррекции развивающихся расстройств.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; высшие психические функции; нейропсихологическое тестирование; когнитивные расстройства

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiology and Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction (Review)

Mikhail I. Neimark, Vadim V. Shmelev,
Abdukhamid A. Rakhmonov, Zoya A. Titova*

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia,
40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

Summary

Impairment of higher mental functions can complicate the course of the postoperative period even after short and minimally invasive, including laparoscopic, surgical procedures. Postoperative cognitive dysfunction significantly challenges patients' quality of life, negating real success of surgical intervention and anesthetic support. In some cases, early postoperative cognitive dysfunction may be one of the main predictors of persistent cognitive impairment.

The purpose of the review. To contemplate etiology, pathogenesis and the current perspective of postoperative cognitive dysfunction.

We analyzed 96 publications in various databases (PubMed, Medline, RSCI and others), including 67 papers published over the past 5 years.

The review provides an overview of current definitions and classification of postoperative cognitive dysfunction, data on the prevalence, polyethiology and risk factors, potential impact of the type of anesthesia and surgical intervention on the development of postoperative cognitive dysfunction. Various pathogenetic mechanisms of higher mental functions impairment alongside with available effective pharmacotherapies to correct them were considered.

Conclusion. Numerous adverse factors of the perioperative period, such as neurotoxic effects of general anesthetics, neuroinflammation in response to operational stress and surgical trauma, impaired autoregulation of the cerebral blood flow, imperfect oxygen homeostasis, interactions of neurotransmitter, etc., can potentially cause postoperative cognitive dysfunction. Further deeper insights into etiology and pathogenesis of early postoperative cognitive dysfunction are relevant and necessary to improve prevention strategies and identify most effective pharmacotherapies to correct such disorders.

Keywords: *postoperative cognitive dysfunction; higher mental functions; neuropsychological testing; cognitive disorders*

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

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

Введение

Важнейшей задачей современного анестезиологического пособия является обеспечение комфортного состояния пациентов в периоперационном периоде [1, 2]. Эта позиция трактуется очень широко, начиная от устранения эмоциональной лабильности и тревожности в предоперационном периоде, адекватного анестезиологического обеспечения в процессе хирургического вмешательства, эффективного послеоперационного обезболивания с ранней активизацией пациентов, отсутствия послеоперационной тошноты и рвоты, мышечной дрожи, избыточной седации и заканчивая профилактикой и устранением когнитивных расстройств [3, 4].

Расстройства высшей психической деятельности и развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) значительно ухудшают качество жизни, нивелируя успехи как проведенного оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия. Расстройства высших психических функций (ВПФ) могут осложнить течение послеоперационного периода даже после малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических, хирургических операций. В ряде работ [5, 6] показано, что ранняя ПОКД является одним из главных предикторов стойкой когнитивной дисфункции.

Цель обзора — рассмотреть этиологию, патогенез и современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции.

Определение и классификация

В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших анестезию и хирургическое вмешательство, могут развиваться различные когнитивные нарушения от ПОКД до делирия. Послеоперационный делирий можно определить как «острое конфузионное состояние», которое может проявляться как нарушение сознания, когнитивная дисфункция или изменение в восприятии и поведении. Длительность делирия после операции может варьироваться от нескольких часов до нескольких дней, его следует дифференцировать от деменции и послеоперационных когнитивных нарушений [7].

Согласно определению L. S. Rasmussen (2001), послеоперационная когнитивная дисфункция — это расстройство, которое развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушений памяти, мышления, речи, а также других высших корковых функций и подтверждается данными нейропсихологического тестирования (НПТ) в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или $\pm 1SD$) от дооперационного уровня [8].

В настоящее время, в соответствии с определением Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders), предложенным на 16 Всемирном конгрессе анестезиологов (16th World Congress of Anaesthesiologists, Гонконг, 2016), а впоследствии задекларированным в Женеве (Euroanaesthesia 2017), о ПОКД следует говорить в случаях, если разница в показателях НПТ составляет не менее $\pm 1,96 SD$ от исходных значений по результатам не менее двух тестов из батареи, включающей 5–10 тестов [9].

До недавнего времени ПОКД разделяли по продолжительности клинических проявлений как:

- острую или краткосрочную форму (Acute postoperative cognitive dysfunction или Short-term cognitive disturbance) — длительностью до 1 нед. после операции;
- промежуточную (Intermediate postoperative cognitive dysfunction) — с продолжительностью сохранения когнитивных нарушений до 3 мес. после выписки из стационара;
- долгосрочную (Long-term Cognitive Decline или Prolonged postoperative cognitive dysfunction) — с сохранением когнитивных нарушений в течение 1–2 лет и более.

Нарушение когнитивных функций в послеоперационном периоде может проявляться ухудшением памяти и внимания, речи, пространственно-временной ориентации, счета, способности к абстрактному мышлению и признаками его замедления, развитием или усилением депрессии и может иметь разную степень выраженности [10, 11].

Легкие когнитивные нарушения означают незначительные изменения в повседневной

деятельности, связанные преимущественно с нарушением запоминания нового материала. Эти «субъективные» когнитивные расстройства существенно не влияют на повседневную жизнь человека, могут не выявляться при проведении тестов, так как анализируемые показатели находятся в пределах среднестатистической возрастной нормы или незначительно отклоняются от нее. Легкие когнитивные расстройства заметны лишь самому пациенту, когда он отмечает ухудшение по сравнению со своей индивидуальной нормой памяти или реакции [12–14].

Постепенно с возрастом ослабевает работа памяти и мышления, становится сложнее концентрировать внимание, подбирать нужные слова. Эти изменения связаны с естественным старением организма и развитием умеренных когнитивных расстройств. В некоторых случаях они выходят за пределы возрастной нормы, хотя и не достигают тяжелой стадии — деменции. Самостоятельное обращение к врачу — один из субъективных критериев разграничения умеренных когнитивных расстройств и легких форм деменции. В случае развития деменции пациента к врачу, как правило, приводят родственники. Умеренные когнитивные нарушения значительно затрудняют повседневную деятельность, память сохранена лишь на хорошо заученную или личную информацию. Термин «умеренные когнитивные расстройства» был включен в МКБ-10 как самостоятельная позиция. По рекомендациям МКБ-10, такой диагноз соответствует следующим проявлениям:

- снижение памяти, внимания или способности к обучению;
- жалобы пациента на повышенную утомляемость при выполнении умственной работы;
- нарушения памяти и других высших мозговых функций не сопровождаются деменцией и не связаны с делирием;
- указанные расстройства имеют органическую природу.

Умеренная когнитивная дисфункция встречается у 11–17% пожилых людей и, по мнению неврологов, занимает промежуточное положение между нормальным старением и выраженной деменцией. У многих больных с умеренными когнитивными расстройствами ведущим признаком является ослабление памяти (у 85% пациентов), но также выявляется нарушение нескольких когнитивных функций (мышление, внимание, речь).

Умеренные когнитивные расстройства называют не болезнью, а синдромом. Их проявления могут вызываться разными причинами или комбинацией причин (возрастные изменения, гибель нейронов, сосудистые проблемы, нарушения обмена веществ). Поэтому при по-

явлении синдрома умеренных когнитивных расстройств проводится тщательное клиническое и функциональное обследование с целью выявления возможной причины нарушений.

Примерно у половины пациентов с жалобами на снижение памяти наличие когнитивных нарушений не подтверждается. Самой частой причиной субъективных жалоб без объективного подтверждения являются эмоциональные расстройства в виде повышенной тревожности или снижения настроения, включая депрессию [15, 16].

При тяжелых когнитивных нарушениях появляется неспособность запоминать новую информацию, а также воспроизводить уже имеющуюся. ПОКД у некоторых пациентов может носить обратимый характер, многие авторы рассматривают связь между тяжелой ПОКД и развитием деменции [17].

Деменция означает наиболее тяжелые когнитивные нарушения, которые приводят к возникновению дезадаптации в повседневной жизни, не сопровождается нарушением сознания, имеет прогредиентное течение. Деменция чаще возникает у пожилых людей: среди лиц старше 65 лет от нее страдают не менее 5% людей. Деменция проявляется одновременно в нескольких когнитивных сферах — мышление, память, внимание, речь. Даже на начальных этапах деменции нарушения настолько значительны, что негативно отражаются и в быту, и на профессиональной деятельности.

В соответствии с современной номенклатурой, о развитии ранней ПОКД можно судить с 7 сут послеоперационного периода. Когнитивные нарушения, сохранившиеся до 3 мес. после операции (ранее определявшиеся как «промежуточная форма ПОКД»), расцениваются как отсроченное нейрокогнитивное восстановление (Delayed neurocognitive recovery) [18].

Эпидемиология

Первые исследования эпидемиологии ПОКД были проведены еще в 1955 г., когда P. Bedford в журнале *Lancet* опубликовал данные ретроспективного анализа течения послеоперационного периода у 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. Примерно у 10% пациентов были отмечены когнитивные нарушения различной степени выраженности [19].

Аналогичные данные были получены в результате рандомизированного исследования International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction — ISPOCD 1 (1998), показавшего сохранение когнитивного дефицита у 9,9% больных в течение 3 мес после операции. У пациентов старшей возрастной группы (более 75 лет) стойкая ПОКД была выявлена в 14% случаев [20].

По итогам международного мультицентрового исследования ISPOCD 2 (2000) частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у пациентов среднего возраста (40–60 лет) составила 19,2% случаев, у пожилых пациентов 21,4%; стойкой ПОКД — 6,2% [21].

В исследовании Т. Monk с соавт. [22] проанализированы 1064 пациента разных возрастов, которым были проведены операции некардиохирургического профиля. НПТ проводилось до операции, при выписке из стационара (4–10 сут) и через 3 мес. после операции по методологии исследования ISPOCD. У молодых пациентов (18–39 лет) ПОКД наблюдалась в 36,6% при выписке из стационара и в 5,7% через 3 мес. после операции, у больных среднего возраста (40–59 лет) краткосрочная ПОКД была верифицирована в 30,4% случаев, промежуточная форма — в 5,6%, а у пожилых (60 лет и старше) — в 41,4 и 12,7% соответственно. Авторы обратили особое внимание на достоверную взаимосвязь наличия ПОКД в анамнезе и выживаемости пациентов: если результаты НПТ указывали на наличие ПОКД как при выписке из стационара, так и через 3 мес. после операции, летальность в течение первого года после операции была гораздо выше, чем при отсутствии ПОКД на всех этапах исследования (10,6% против 2,1%, $p = 0,02$) (уровень убедительности рекомендаций — Па, уровень достоверности доказательств — В). Риск сохранения ПОКД в позднем послеоперационном периоде был выше у пациентов в возрасте старше 60 лет, с низким уровнем образования и инсультом в анамнезе [23].

В недавно проведенном систематическом обзоре анализировано 7 статей, содержащих данные нейропсихологического обследования 2796 пациентов. Тесты были проведены на 7-е сут после операции, через 3 мес. и в долгосрочной перспективе (12–60 мес.). Ранняя ПОКД развивалась у разных категорий больных с частотой от 17 до 56% и тенденцией в последующем к разрешению (3–34,2%). Факторами риска ПОКД являлись пожилой возраст, инсулинорезистентность, низкий образовательный уровень. Характер хирургического вмешательства и метод анестезии не влияли на возникновение когнитивных расстройств [24]. В рандомизированном контролируемом исследовании у 60 пожилых пациентов старше 60 лет, оперированных по поводу замены коленного сустава под общей анестезией, частота развития ранней ПОКД составила 20% [25].

Этиология

В настоящее время общепризнанной считается точка зрения о полиэтиологичности

ПОКД и в качестве причин развития нарушений ВПФ рассматриваются не только факторы, связанные с проведением общей анестезии, но и обусловленные характером оперативного вмешательства, особенностями психосоматического статуса пациентов [26, 27]. В обзоре N. Patel и соавт. [28] на основании 130 рандомизированных клинических исследований выявлены ведущие причины развития ПОКД: анестезия (15 исследований), колебания артериального давления (5), нарушения ауторегуляции церебрального кровообращения (4), системные воспалительные реакции (26), гипотермия с последующим согреванием (19 и 6 соответственно). К другим предикторам ПОКД ряд авторов относят детский [29] и пожилой возраст (дети до 3 лет и пациенты старше 60 лет), мужской пол, низкий образовательный уровень, исходный когнитивный дефицит, тревожно-депрессивные расстройства в анамнезе, неврологические заболевания, прежде всего сосудистого генеза [30].

С позиций доказательной медицины (уровень убедительности рекомендаций — II, уровень достоверности доказательств — А, В) в качестве предикторов расстройств ВПФ в послеоперационном периоде также рассматриваются: третий триместр беременности, алкоголизм, генетическая предрасположенность (по наличию аллели эпсилон-4 Аполипопротеина Е) [31]. На частоту и тяжесть ПОКД влияют длительность и кратность выполнения общей анестезии, особенно при ее продолжительности свыше 3,5–4 часов [32–34]. Проведенный S. E. Mason и соавт. метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования убедительно ($OR = 1,34$; 95% ДИ: 0,93–1,95) показал зависимость ПОКД от вида анестезии. Общая анестезия, по сравнению с регионарной (либо сочетанной), существенно повышает риск когнитивных нарушений [35, 36]. Значительно возрастает риск развития когнитивных нарушений при реконструктивной сосудистой хирургии сонных артерий, кардиохирургии [37], особенно с использованием искусственного кровообращения. В исследованиях Т. В. Клыпа [38, 39] показано развитие нейрокогнитивных нарушений различной степени тяжести у 30–70% больных после кардиохирургических вмешательств.

Патогенез

До конца прошлого века в качестве основного звена патогенеза мозгового повреждения рассматривалась нейротоксичность используемых анестетиков. В то же время установлено, что ПОКД возникает гораздо чаще у пожилых (старше 60 лет), чем у молодых пациентов и у детей до 3 лет. Однако достаточно большое число исследований показало, что нейроток-

сическое действие препаратов для общей анестезии максимально выражено именно у детей, особенно младшей возрастной группы. Негативное влияние общей анестезии на структуры головного мозга у детей школьного возраста вызывает нарушение нейропсихологического развития как в послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки [40]. Объединенное соотношение рисков у детей, перенесших первую анестезию до четырехлетнего возраста, составляет: $HR = 1,25$; 95% ДИ: 1,13–1,38; $p < 0,001$ [41]. В 2016 г. FDA заявило о потенциальном риске ПОКД при операции длительностью более 3 ч или проведении нескольких анестезий у детей до трехлетнего возраста и у женщин в третьем триместре беременности [42]. Исследованиями последних лет показано отсутствие существенного снижения частоты развития ПОКД при применении современных препаратов для анестезии (севофлуран, десфлуран и т. д.), у которых, по мнению большинства авторов [43–45], церебро- и нейропротективные свойства преобладают над возможными нейротоксическими эффектами, по сравнению с предыдущим поколением анестетиков, а также при выполнении нейроаксиальных методик.

В настоящее время механизм послеоперационных нарушений ВПФ расценивается как мультифакторный процесс [46], развивающийся под действием многочисленных неблагоприятных факторов всего периоперационного периода [47]. В основе патогенеза ПОКД лежит комплекс патофизиологических изменений в центральной нервной системе (ЦНС). К структурам ЦНС, где развивается вызванное общими анестетиками нейроповреждение, относятся: медиальное септальное ядро, ретикулярная формация, ядра таламуса, гиппокамп, неокортекс (лобная, теменная, височная и затылочная доли), гипоталамус [48].

Общая анестезия сопровождается повышением проницаемости мембран митохондрий, приводя к их дисфункции, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы [49]. Ингаляционные анестетики севофлуран и изофлуран могут вызывать апоптоз нейронов за счет активации каспаз и агрегационной токсичности β -амилоидных пептидов [50]. Общая анестезия более 1 часа вызывает гиперфосфорилирование одного из основных белков внутренней мембраны нейронов — тау-протеина, что становится непосредственной причиной гибели клеток головного мозга [51]. Это свойство приписывается пропофолу и дексметомедину, которые приводят к усилению фосфорилирования тау-протеина *in vitro* в гиппокампе мышей [52]. В связи с вышеизложенным, становится понятным, что при выборе

метода анестезии надо стремиться минимизировать его нейротоксичность. Для этого необходимо провести сравнительную оценку различных анестезиологических технологий.

Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1854 пожилых некардиальных пациентов показал, что частота ранней ПОКД после анестезии пропофолом была заметно ниже, чем после ингаляционной анестезии ($RR = 0,37$; 95% ДИ: 0,15–0,88; $p = 0,025$), а результаты НПТ после анестезии пропофолом были значительно выше, чем после ингаляционной анестезии ($SMD: 0,59$; 95% ДИ: 0,07–1,11, $p = 0,026$) [53]. В то же время при метаанализе 28 РКИ с 4507 рандомизированными участниками старше 60 лет, перенесшими аналогичные с предыдущим исследованием оперативные вмешательства, не были получены достоверные доказательства о способности тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола снизить ПОКД ($SMD: -0,52$; 95% ДИ: 0,31–0,87) по сравнению с ингаляционной анестезией [54, 55].

В проспективном отечественном рандомизированном исследовании ($n=40$) при каротидной эндартерэктомии зарегистрировано снижение когнитивной функции по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA) ≥ 2 баллов у 55% (1-й день) и 35% (5-й день) пациентов группы тотальной внутривенной анестезии пропофолом, что оказалось существенно выше, чем в группе ингаляционной анестезии севофлураном, где частота зарегистрированной ПОКД была значительно меньше (35% на 1-й день и 5% — 5-й день) [56].

Метаанализ применения кетамина в качестве компонента общей анестезии в 3 РКИ показал более низкий риск развития ПОКД ($OR = 0,34$; 95% ДИ: 0,15–0,73) по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола [57]. Метаанализ 26 РКИ показал, что периоперационное применение дексметомидина значительно снизило частоту ПОКД ($OR = 0,59$; 95% ДИ: 0,45–2,95) и улучшило оценку нейропсихологического тестирования (MMSE) ($SMD = 1,74$; 95% ДИ: 0,43–3,05) по сравнению с группами без его применения [58].

В ряде исследований была проанализирована взаимосвязь частоты развития ПОКД с глубиной анестезии [59]. Так при метаанализе десяти РКИ с участием 3142 пациентов показано, что частота ПОКД в группе поверхностной анестезии была значительно ниже, чем в группе глубокой анестезии в 1-й день ($RR = 0,14$; 95% ДИ: 0,04–0,45; $p > 0,10$) и через 3 мес после операции ($RR = 0,72$; 95% ДИ: 0,54–0,96; $p > 0,10$) [60]. Противоположные результаты получены в другом РКИ. У 66 пожилых пациентов, перенесших замену коленного сустава под общей анестезией,

частота развития ранней ПОКД на 7-е сутки послеоперационного периода составила 20% при уровне биспектрального индекса (BIS) 40–50, тогда как в сравниваемой группе при BIS 55–65 — всего лишь 3,3% [61]. В то же время метаанализ 4-х исследований не показал значимой корреляции частоты развития ПОКД между группами с низким и высоким уровнем BIS ($R = 0,84$; 95% ДИ: 0,21–3,45; $p > 0,05$) [62].

В некоторых исследованиях была проанализирована связь ПОКД с качеством достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты. В связи с ее несостоятельностью возникает перевозбуждение и истощение энергетического баланса нейронов коры большого мозга и подкорковых образований, обеспечивающих достаточный уровень сознания [63, 64].

В развитии послеоперационных когнитивных расстройств значительную роль могут играть инциденты непреднамеренного интраоперационного пробуждения, существенно ухудшающие качество жизни больных в отдаленные сроки после операции. Исследуются возможные резидуальные эффекты компонентов общей анестезии, прежде всего анестетиков и продуктов их биотрансформации на ЦНС [65].

Безусловный интерес представляют исследования, посвященные изучению влияния проводниковых методов анестезии на состояние ВПФ. В первую очередь, это касается современных нейроаксиальных методик, поскольку при любом варианте их применения (моноанестезия, компонент антиноцицептивной защиты при сочетанной анестезии, послеоперационная продленная эпидуральная аналгезия) существенно снижаются дозы препаратов общего действия. Так, в семи РКИ с участием 1031 пациента показано, что частота ПОКД была значительно ниже у пациентов, которым проводилась регионарная анестезия, чем у пациентов, которым проводилась общая анестезия через один и три дня после операции ($p < 0,05$). Однако значимой разницы между двумя видами анестезии не обнаружено через 7 дней и 3 мес после операции ($p > 0,05$) [66–68].

В мультицентровом рандомизированном исследовании у пациентов старше 60 лет при крупных некардиологических операциях установлено достоверное уменьшение ПОКД при применении нейроаксиальной анестезии в течение первой недели после операции по сравнению с общей. Достоинства эпидуральной и спинальной аналгезии: адекватная антиноцицептивная защита, снижение дозы общих анестетиков, предупреждение послеоперационных осложнений (сердечно-сосудистых, легочных, почечных, тромбоэмболических, инфекционных), они не только улучшают результаты хи-

рургического лечения, но и вносят свой вклад в предотвращение ПОКД и улучшение качества жизни пациентов [69].

В последнее время все большее значение придают процессам нейровоспаления в генезе психоповреждающих эффектов хирургического вмешательства. Его причиной является системный воспалительный ответ на операционный стресс, неадекватное послеоперационное обезболивание, инвазивные процедуры и медикаментозная терапия. Воспалительный ответ сопровождается выбросом в системный кровоток мощных провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Они нарушают целостность гематоэнцефалического барьера, способствуют миграции макрофагов и активированных лейкоцитов в ткань головного мозга, что сопровождается активацией микроглии и астроцитов, в результате инициируется воспаление с нарушением функционирования нейронов и формированием когнитивных расстройств [70–73]. Данную теорию подтверждает метаанализ 13 исследований, который показал корреляционную зависимость между ПОКД и IL-6 и протеином S-100 — маркером мозгового повреждения [74, 75]. В другом метаанализе 15 РКИ с участием 1854 пожилых некардиальных пациентов было показано, что уровни IL-6 (SMD: $-2,027$; 95% ДИ: $-3,748$ – $-0,307$; $p = 0,021$) и TNF- α (SMD: $-0,68$; 95% ДИ: $-0,93$ – $-0,43$; $p < 0,001$) были значительно ниже после анестезии пропофолом, чем после ингаляционной анестезии [76].

Снижению уровня основных провоспалительных цитокинов способствовало применение дексметомидина. Метаанализ, проведенный в 26 РКИ, показал, что периоперационное использование дексметомидина значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD = $-1,31$; 95% ДИ $-1,87$ – $-0,75$; $p < 0,001$) и TNF- α (SMD = $-2,14$; 95% ДИ $-3,14$ – $-1,14$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой без его применения [77].

В отношении эффективности клинического применения препаратов с селективным влиянием на различные структуры головного мозга, которые относятся к тем или иным нейропротекторам, убедительных доказательных исследований в базах данных (PubMed, Medline) мы не нашли. Результаты некоторых исследований представляют определенный практический интерес и перспективны для применения и коррекции расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операцией.

Прежде всего, это относится к холинергическим предшественникам (цитиколин, глутатиллин). Холинергическая система тесно взаимодействует с дофаминергической и ГАМК-ер-

гической системами в ЦНС, обеспечивает и поддерживает оптимальный уровень когнитивных функций, а нарушения ее функционального состояния играют роль в генезе развития ПОКД [78].

Цитиколин — один из немногих нейропротекторов с доказанной клинической эффективностью, который входил в Европейские клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности церебральной нейропротекции цитиколином при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания. Нейропсихологическое обследование, проведенное на 1 сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% больных ($p < 0,05$). На 3-и сут после операции у большинства больных основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) [79].

Имеется определенный клинический опыт применения нейротропного антиоксиданта с метаболической активностью цитофлавина. Частота развития ПОКД в РКИ у 60 оперированных детей школьного возраста в группе цитофлавина составила в 1-е сут послеоперационного периода 6,67%, а на 7-е сут — 3,33%. В группе без применения цитофлавина ПОКД развилась соответственно в 13,79 и 27,59% случаев. Применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила позволило снизить частоту ПОКД у детей школьного возраста в 8 раз ($p < 0,01$) [40, 41].

Что касается возможного применения нейротектора с выраженной нейропластичностью целлекса для коррекции ранней ПОКД, то пока имеются результаты его успешного применения у больных с различной неврологической патологией [80, 81].

Интересным и перспективным представляется формирование возможного дисбаланса нейромедиаторных (адренергических, холинергических, NMDA и ГАМК-ергических) взаимодействий в ЦНС, накопление медиаторов возбуждения — дофамина [82]. Дисрегуляция нейротрансмиттерных взаимодействий между дофамином и ацетилхолином может вызвать диссоциацию процессов возбуждения-торможения в ЦНС. Изменение синтеза основных нейротрансмиттеров может быть результатом нарушения поступления аминокислот-предшественников нейромедиаторов в головной мозг. Это может происходить при изменении соотношения ароматических и неароматических аминокислот в крови, обуславливая эксайтотоксичность моноаминергической регуляции [83].

Развивающиеся нейромедиаторные нарушения могут потенцировать фармакологическую нейротоксичность общих анестетиков. В ряде случаев это может привести к развитию дефицита холинергической активности с развитием центрального антихолинергического синдрома — специфического осложнения общей анестезии, проявляющегося нарушениями пробуждения в форме его замедления, резкого психомоторного возбуждения или выраженной мышечной дрожи, в патогенезе которого лежит острый дефицит центральной холинергической активности. Антихолинергические препараты, используемые в анестезиологии и интенсивной терапии, в большинстве своем проявляют избирательный антагонизм в отношении мускариновых рецепторов (атропин, скополамин), однако некоторые имеют смешанный механизм действия (антигистаминные препараты, антипсихотики, трициклические антидепрессанты), в то время как другие снижают секрецию ацетилхолина (опиаты, бензодиазепины, клонидин) [84, 85].

Сравнительно недавно было установлено, что хирургическая травма способна провоцировать нарушение гомеостаза железа с аккумуляцией его в головном мозге, преимущественно в гиппокампе. Подобные процессы приводят к ухудшению когнитивных показателей, поскольку избыточное количество железа вызывает окислительный стресс и нарушение функции митохондрий. В дальнейшем нарушается метаболизм глюкозы и снижается выработка АТФ за счет дисрегуляции экспрессии ключевых ферментных генов и синтеза белков, что может инициировать апоптоз нейронов [86].

ПОКД может развиваться в результате повреждающего действия как общей (гипоксемия, гиподиркуляция), так и локальной (падение мозгового кровотока, его перераспределение) гипоксии. Для оптимального транспорта и потребления O_2 нервными клетками необходимо поддержание оптимальной мозговой перфузии [87, 88]. Ведущая роль в ее поддержании принадлежит церебральному перфузионному давлению, величина последнего прямо пропорционально зависит от среднего артериального давления и обратно пропорционально от внутричерепного давления. Величина последнего чаще имеет тенденцию к повышению при тяжелых нейрохирургических ситуациях и значительно реже оказывает значимое влияние на мозговой кровоток в рутинной хирургической практике.

Изучению влияния системного артериального давления на церебральную перфузию и, соответственно, на формирование ПОКД в по-

следнее время посвящен ряд исследований. Метаанализ 24 РКИ с участием 4317 пациентов (средний возраст 63 года) показал, что артериальная гипертензия не была достоверно связана с риском ПОКД ($OR = 1,01$; 95% ДИ: 0,93–1,09; $p = 0,82$), хотя в 8 исследованиях с участием более 75% мужчин обнаружена ассоциация гипертензии с повышением риска ПОКД на 27% ($OR = 1,27$; 95% ДИ: 1,07–1,49; $p = 0,005$) [89]. В другом РКИ приняли участие 360 пациентов группы низкого целевого артериального давления (АД) и 341 участник группы высокого целевого артериального давления. Результаты показали отсутствие существенной разницы между группами в частоте развития ПОКД ($RR = 1,26$; 95% ДИ: 0,76–2,08; $p = 0,37$) [90]. У 731 пациента в трех РКИ сравнивали поддержание низкого систолического АД (САД) (< 80 мм рт. ст.) и высокого САД (> 80 мм рт. ст.) во время искусственного кровообращения при аортокоронарном шунтировании. ПОКД развилась в 6,4% всех случаев. Поддержание низкого уровня САД не уменьшало частоту возникновения ПОКД (95% ДИ: 0,277–3,688; $Z = 0,018$; $p = 0,986$). Более короткое время искусственного кровообращения снижало частоту возникновения ПОКД независимо от целевого значения САД (95% ДИ –0,949–0,089; $p = 0,017$) [91, 92].

Сопряженный с поддержанием оптимальной мозговой перфузии мониторинг церебральной сатурации также может способствовать снижению числа случаев развития когнитивных расстройств. В рандомизированном исследовании у 192 пожилых пациентов в основной группе и 138 — в контрольной группе после абдоминальных операций показал, что мониторинг церебральной сатурации способствовал достоверному ($p = 0,020$) снижению частоты развития ранней ПОКД [93, 94].

Ожирение и сопутствующая ему коморбидная патология становится все более актуальной проблемой для современного цивилизованного общества. Нередко таким пациентам предстоит оперативное вмешательство в условиях общей анестезии с предположительно высоким риском развития расстройств ВПФ. Проведенные исследования не смогли убедительно подтвердить это предположение. Метаанализ 1432 у пациентов

старше 60 лет с индексом массы тела > 30 кг/м² по сравнению с ≤ 30 кг/м² выявил несущественно более высокий риск ПОКД ($OR = 1,27$; 95% ДИ: 0,95–1,70; $p = 0,10$) [95]. В 17 исследованиях у 2725 пациентов (средний возраст 67 лет) не было обнаружено связи гиперхолестеринемии с риском развития ПОКД ($OR = 0,93$; 95% ДИ: 0,80–1,08; $p = 0,34$). Применение статинов до операции было связано со снижением риска ПОКД в восьми исследованиях ($RR = 0,81$; 95% ДИ: 0,67–0,98; $p = 0,03$), но данные о продолжительности лечения отсутствовали [96].

Заключение

Послеоперационная когнитивная дисфункция является в настоящее время актуальной клинической и социальной проблемой. Сложность профилактики и лечения ПОКД заключается в том, что в основе ее генеза находятся многочисленные неблагоприятные факторы периоперационного периода. В формировании расстройств ВПФ, безусловно, играют роль нейротоксические эффекты общих анестетиков, системный воспалительный ответ с последующим воспалением в ответ на операционный стресс и хирургическую травму, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, обусловленные эпизодами интраоперационной артериальной гипотензии, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за реперфузионных повреждений после радикальных кардиохирургических и сосудистых вмешательств, расстройства метаболизма металлов в головном мозге, нарушения кислородного гомеостаза, дисбаланс медиаторных систем ЦНС с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий.

Решение этой проблемы, от которой зависит качество жизни хирургического больного, видится в дальнейшем совершенствовании анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, внедрении в анестезиологическую практику современных методов мониторинга и тщательном изучении патогенеза ПОКД, что позволит определить круг действенных препаратов, обеспечивающих адекватную коррекцию послеоперационных расстройств высших психических функций.

Литература

1. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пшениснов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 5–11. [Alexandrovich Y.S., Akimenko T.I., Pshenishnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction — is it a problem for the anesthesiologist-intensivist? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (4): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
2. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 4 (83): 9–15. [Novitskaya-

Usenko L.V. Postoperative cognitive dysfunction in an anesthesiologist's practice. *Emergency medicine /Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 4 (83): 9–15. (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418.

3. Агеева Ю.Г., Козьянина К.В. Когнитивные дисфункции у пациентов в послеоперационном периоде. *Молодой ученый*. 2020; 43 (333): 287–291. [Ageeva Yu.G., Kozyanina K.V. Cognitive dysfunctions in patients in the postoperative period. *Young scientist/ Molodoy Ucheniy*. 2020; 43 (333): 287–291. (in Russ.)].
4. Криштафор А.А. Базовые принципы профилактики когнитивных расстройств и восстановление когнитивных функций при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 5 (92): 150–155. [Krishtafor

- A.A. Basic principles for prevention of cognitive disorders and restoration of cognitive functions at critical states. *Emergency medicine / Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2018; 5 (92): 150–155. (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0586.5.92.2018.143251.
5. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (suppl_1): i115–i125. DOI: 10.1093/bja/aex354. PMID: 29161395.
 6. Sprung J., Roberts R.O., Weingarten T.N., Cavalcante A.N., Knopman D.S., Petersen R.C., Hanson A.C., Schroeder D.R., Warner D.O. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (2): 316–323. DOI: 10.1093/bja/aex130. PMID: 28854531.
 7. Киреев С.С., Бадакба Т.Л., Чуканова О.А. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2019; 2: 44–60. [Kireev S.S., Badakba T.L., Chukanova O.A. Delirium in the postoperative period (literature review). *Journal of New Medical Technologies/Vestnik Novykh Meditsinskih Tehnologiy*. Electronic edition. 2019; 2: 44–60. (in Russ.).]
 8. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand*. 2003; 47 (3): 260–266. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x. PMID: 12648190.
 9. Cole D. J., Kharasch E. D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018; 129 (5): 861–863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085. PMID: 30325803.
 10. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 4: 70. [Zhenilo V.M., Akimenko T.I., Zdiruk S.V., Sorochinsky M.A. The problem of postoperative cognitive dysfunction syndrome in anesthesiological and surgical services. *Current Problems of Science and Education/Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 4: 70. (in Russ.).]. eLIBRARY ID: 32663092.
 11. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 3: 25–33. [Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinsky K.M. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019; 3: 25–33. (in Russ.).]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
 12. Локишина А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 199–204. [Lokshina A.B. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine/Journal Geriatricheskoy Meditsiny*. 2020; 3: 199–204. (in Russ.).] DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204.
 13. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локишина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (6): 309–315. [Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitaran E.A., Posokhov S.I., Savushkina I.Yu. The influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurological Journal/Neurologicheskij Zhurnal*. 2018; 23 (6): 309–315. (in Russ.).]. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315.
 14. Яхно Н.Н., Фёдорова Т.С., Дамулин И.В., Щербук А.Н., Виноградов О.А., Лаврентьев А.В. Влияние каротидной энтерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (3): 31–37. [Yakhno N.N., Fedorova T.S., Damulin I.V., Shcherbiuk A.N., Vinogradov O.A., Lavrentiev A.V. The effect of carotid endarterectomy on cognitive disturbances in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111 (3): 31–37. (in Russ.).].
 15. Мурашко Н.К., Паенок А.В., Шкляева О.П., Липко В.И., Залесная Ю.Д., Кусткова А.С., Ингула Н.И., Кравчук Н.А., Яворский В.В., Дзюба Е.Ю., Попов А.В., Галуша А.И., Пацало Л.Н. Алгоритм диагностики и лечения когнитивных нарушений: Метод. реком. Киев; 2013: 16. [Murashko N.K., Paenok A.V., Shklyayeva O.P., Lipko V.Y., Zalesnaya Yu.D., Kustkova A.S., Ingula N.I., Kravchuk N.A., Yavorsky V.V., Dzyuba E.Yu., Popov A.V., Galusha A.I., Patsalo L.N. Algorithm of diagnostics and treatment of cognitive disorders: Practical guidelines. Kiev; 2013: 16. (in Russ.).].
 16. Шнайдер Н.А., Шнрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Красноярск: КГМА; 2005: 96. [Schneider N.A., Shprach V.V., Salmina A.B. Postoperative cognitive dysfunction (diagnosis, prevention, treatment). Krasnoyarsk: KSMa; 2005: 96. (in Russ.).].
 17. Fodale V., Santamaria L.B., Schifilliti D., Mandal P.K. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*. 2010; 65 (4): 388–395. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06244.x. PMID: 20136805.
 18. Овезов, А. М. Пантелеева М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция В кн.: *Заболотских И.Б., Проценко Д.Н.* (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство: М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021 (1): 615–626. [Ovezov, A.M. Panteleeva M.V. Postoperative cognitive dysfunction In the book: *Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N.* (ed.). Intensive care. National Guidelines: Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (1): 615–626. (in Russ.).]. ISBN 978-5-9704-6259-1.
 19. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269 (6884): 259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736 (55)92689-1. PMID: 13243706.
 20. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauven P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fradakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E., Gravenstein J.S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction *Lancet*. 1998; 351 (9106): 857–861. DOI: 10.1016/s0140-6736 (97)07382-0. PMID: 9525362.
 21. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T. ISPOCD group, The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45 (3): 275–289. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x. PMID: 11207462.
 22. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18–30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e. PMID: 18156878.
 23. Nathan N. Beyond emergence: understanding postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Anesth Analg*. 2018; 127 (2): 323. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003598. PMID: 30028379.
 24. Czyż-Szyperbejl K., Mędrzycka-Dąbrowska W., Kwiecień-Jaguś K., Lewandowska K. The occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) — systematic review. *Psychiatr Pol*. 2019; 53 (1): 145–160. DOI: 10.12740/PP/90648. PMID: 31008471.
 25. Hou R., Wang H., Chen L., Qiu Y., Li S. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: a randomized controlled trial. *Brain Behav*. 2018; 8 (2): e00910. DOI: 10.1002/brb3.910. PMID: 29484267.
 26. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемыкина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (1): 19–28. [Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction — what we know and where

- we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (1): 19–28. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
27. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 4 (75): 237–238. [Usenko L.V., Krishtafor A.A., Tyutyunnik A.G. A differentiated approach to the prevention and early correction of cognitive impairment in the postoperative period, depending on baseline cognitive status. *Emergency medicine (Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy)*. 2016; 4 (75): 237–238. (in Russ.).]
 28. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015; 2015: 370612. DOI: 10.1155/2015/370612. PMID: 26491558.
 29. Пантелеева М.В., Борисова М.Н., Овезов А.М., Лобов М.А., Луговой А.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике педиатра. *Практика педиатра*. 2017; 1: 23–26. [Panteleeva M.V., Borisova M.N., Ovezov A.M., Lobov M.A., Lugovoy A.A. Postoperative cognitive dysfunction in pediatrician's practice. *Pediatrician's practice/Praktika Peditra*. 2017; 1: 23–26. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 29912106.
 30. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111 (8): 119–125. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0119. PMID: 24622758.
 31. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014; 124 (7): 478–485. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601. PMID: 24168388.
 32. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013; 110 (Suppl 1): i113–120. DOI: 10.1093/bja/aet059. PMID: 23562933.
 33. Evered L.A., Silbert B.S. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018; 127 (2): 496–505. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003514. PMID: 29889707.
 34. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114 (7): 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110. PMID: 28302254.
 35. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. Early postoperative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: protocol of the randomized controlled single-blind POCED-ELA trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558. PMID: 30290615.
 36. Овезов А.М., Лобов М.А., Надыкина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Лечащий врач*. 2013; 3: 66. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. Cerebroprotection in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction with total intravenous anesthesia. *The Attending Physician/Lechaschiy Vrach*. 2013; 3: 66. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 21809448.
 37. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lu P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCED after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528. PMID: 33927600.
 38. Клыпа Т.В., Антонов И.О., Вавакин А.С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (1): 18–23. [Klypa T.V., Antonov I.O., Vavakin A.S. The cognitive status dynamic of cardiosurgical patients and the predictors of its disturbance. *Anesthesiol. Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2016; 61 (1): 18–23. (in Russ.).] DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-18-23.
 39. Клыпа Т.В., Шепелюк А.Н., Еременко А.А., Антонов И.О., Кричевский Л.А. Факторы риска развития когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10 (1): 62–78. [Klypa T.V., Shepelyuk A.N., Eremenko A.A., Antonov I.O., Krichevsky L.A. Risk factors for cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery/Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017; 10 (1): 62–78. (in Russ.).] DOI: 10.17116/kardio201710162-70.
 40. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Луговой А.В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 28–33. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Lugovoy A.V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school-age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117 (10): 28–33. (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
 41. Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надыкина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018; 4: 57–64. [Lugovoy A.V., Panteleeva M.V., Nadkina E.D., Ovezov A.M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: a randomized clinical trial. *Ann Crit Care/Annals of Critical Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2018; 4: 57–64. (in Russ.).] DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.
 42. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., Луговой А.В., Князев А.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2018; 26 (9): 52–56. [Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S., Lugovoy A.V., Knyazev A.V. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *Russian Medical Journal/ Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018; 26 (9): 52–56. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 35663827.
 43. Вислобоков А.И., Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Алферова В.В. Изменения электрофизиологических свойств нейронов под влиянием севофлурана и их роль в механизмах preconditionирования и цитопротекции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (3): 19. [Vislobokov A.I., Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Alferova V.V. The changes of the electrophysiological properties of neurons by the action of sevoflurane and their role in the mechanisms of preconditioning and cytoprotection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2015; 12 (3): 19. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 23574249.
 44. Козырев А.С., Александрович Ю.С., Залетина А.В., Иванов М.Д., Павлова М.С., Стрельникова А.С. Сравнительная оценка анестезии десфлураном и севофлураном при хирургической коррекции позвоночно-спинномозговой травмы у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2018; 6 (3): 47–55. [Kozyrev A.S., Alexandrovich Yu.S., Zaletina A.V., Ivanov M.D., Pavlova M.S., Strelnikova A.S. Comparative of desflurane and sevoflurane anesthesia during surgical correction of vertebral and spinal cord injury in children. *Pediatric Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery/Ortopediya, Travmatologiya i Vostanovitel'naya Hirurgiya Detskogo Vozrasta*. 2018; 6 (3): 47–55. (in Russ.).] DOI: 10.17816/PTORS6347-55.
 45. Лебединский К.М., Коваленко А.Н. Физические и физиологические механизмы сознания и общей анестезии (Обзор). *Журнал технической физики*. 2018; 88 (10): 1443–1456. [Lebedinsky K.M., Kovalenko A.N. Physical and physiological mechanisms of consciousness and general anesthesia (Review). *Journal of Technical Physics/Zhurnal Tehnicheskoj Fiziki*. 2018; 88 (10): 1443–1456. (in Russ.).] DOI: 10.21883/JTF.2018.10.46484.67.
 46. Salii I., Salii M. Postoperative cognitive dysfunction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021; 65–1: 47–41. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-65-1-41-47.
 47. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 24: 10–23. [Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy/ Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 24: 10–23. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 36309376.

48. Гришук С.Ф. Структурно-функциональные взаимосвязи сознания и бессознательного (наркоз) в фокусе когнитивных нарушений. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018; 4: 80–85. [Gritsuk S.F. Structural and functional relationship of consciousness and the unconscious (anesthesia) in the focus of cognitive impairment. *Ann Crit Care/Vestnik intensivnoy terapii im AI Saltanova*. 2018; 4: 80–85. (in Russ.).] DOI: 10.21320/18-474 X-2018-4-80-85.
49. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (3): 101–105. [Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Bragina S.V. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics/Nevrologiya Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2016; 8 (3): 101–105. (in Russ.).] DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
50. Dong Y., Zhang G., Zhang B., Moir R.D., Xia W., Marcantonio E.R., Culley D.J., Crosby G., Tanzi R.E., Xie Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*. 2009; 66 (5): 620–631. DOI: 10.1001/archneurol.2009.48. PMID: 19433662.
51. Xie Z., Dong Y., Maeda U., Alfille P., Culley D.J., Crosby G., Tanzi R.E. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*. 2006; 104 (5): 988–994. DOI: 10.1097/00000542-200605000-00015. PMID: 16645451.
52. Whittington R.A., Virág L., Marcouiller F., Papon M.A., El Khoury N.B., Julien C., Morin F., Emala C.W., Planel E. Propofol directly increases tau phosphorylation. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16648. DOI: 10.1371/journal.pone.0016648. PMID: 21304998.
53. Pang Q.Y., Duan L.P., Jiang Y., Liu H.L. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (43): e27668. DOI: 10.1097/MD.00000000000027668. PMID: 34713863.
54. Geng Y.-J., Wu Q.-H., Zhang R.-Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2017; 38: 165–171. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007. PMID: 28372661.
55. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W., Schofield-Robinson O.J., Shelton C.L., Alderson P., Smith A.F. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8 (8): CD012317. DOI: 10.1002/14651858.CD012317.pub2. PMID: 30129968.
56. Образцов М.Ю., Кузьков В.В., Киров М.Ю., Иващенко О.Ю., Иващенко Н.Ю., Анисимов М.Г., Гореньков В.М. Влияние типа анестезии на церебральную оксигенацию и когнитивные функции при каротидной эндактерэктомии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (1): 3–12. [Obraztsov M.Yu., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu., Ivashchenko O.Yu., Ivashchenko N.Yu., Anisimov M.G., Gorenkov V.M. The effect of anesthesia type on cerebral oxygenation and cognitive functions in carotid endarterectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (1): 3–12. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-3-13.
57. Hovaguimian F., Tschopp C., Beck-Schimmer B., Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018; 62 (9): 1182–1193. DOI: 10.1111/aas.13168. PMID: 29947091.
58. Bi X., Wei J., Zhang X. Effects of dexmedetomidine on neurocognitive disturbance after elective non-cardiac surgery in senile patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021; 49 (5): 3000605211014294. DOI: 10.1177/03000605211014294. PMID: 33983077.
59. Badenes R., Garcia-Perez M.L., Bilotta F. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanesthesia procedures. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29: 576–581. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000371. PMID: 27367415.
60. Li Y., Zhang B. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86 (9): 965–973. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14251-2. PMID: 32251571.
61. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e37410. DOI: 10.1371/journal.pone.0037410. PMID: 22719840.
62. Lu X., Jin X., Yang S., Xia Y. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2018; 45: 55–59. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.12.002. PMID: 29275267.
63. Акименко Т.И. Эмоционально-психические и когнитивные расстройства в практике анестезиолога-реаниматолога. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3 (4): 19–26. [Akimenko T.I. Emotionally mental and cognitive disorders in the practice of anesthesiologist-reanimator. *Medicine: Theory and Practice/Meditsina: Teoriya i Praktika*. 2018; 3 (4): 19–26. (in Russ.).] eLIBRARY ID: 37105248.
64. Белоцерцева И.В., Драволлина О.А., Кривов В.О., Тур М.А., Мус Л.В., Полушин Ю.С. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (2): 55–63. [Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O., Tur M.A., Mus L.V., Polushin Yu.S. Postoperative changes in the behavior of rats after anesthesia with sevoflurane. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (2): 55–63. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-55-63.
65. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018. PMID: 32053678.
66. Акименко Т.И., Женило В.М., Лебедева Е.А., Здирук С.В., Александрович Ю.С. Влияние интраоперационной седации при ампутации матки в условиях спинальной анестезии на когнитивные функции в послеоперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (1): 10–17. [Akimenko T.I., Zhenilo V.M., Lebedeva E.A., Zdiruk S.V., Alexandrovich Yu.S. Impact of intraoperative sedation with spinal anesthesia during uterine amputation on cognitive functions in the postoperative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2018; 15 (1): 10–17. (in Russ.).] DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-10-17.
67. Соколов С.В., Заболотский Д.В. Когнитивные дисфункции у ортопедических больных. *Российские биомедицинские исследования*. 2020; 5 (2): 49–51. [Sokolov S.V., Zabolotsky D.V. Cognitive dysfunctions in orthopedic patients. *Russian Biomedical Research/ Rossiyskiye Biomeditsinskiye Issledovaniya*. 2020; 5 (2): 49–51. (in Russ.).] <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2409>.
68. Gao Y., Liu L., Zhao B., Wang Y., Yu S., Wang H. Effect of general and non-general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 30 (4): 407–411. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.04.407. PMID: 32513362.
69. Страшнов В.И., Забродин О.Н. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16 (2): 62–68. [Strashnov V.I., Zabrodin O.N. To the mechanisms of the protective effects of regional anesthesia in relation to the development of postoperative cognitive dysfunction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy/Obzory po Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii*. 2018; 16 (2): 62–68. (in Russ.).] DOI: 10.17816/RCF16262-68.
70. Alam A., Hana Z., Jin Z., Suen K.C., Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2018; 37: 547–556. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021 PMID: 30348620.
71. Wiberg S., Holmgaard F., Zetterberg H., Nilsson J.C., Kjaergaard J., Wanscher M., Langkilde A.R., Hassager C., Rasmussen L.S.,

- Blennow K., Vedel A.G. Biomarkers of cerebral injury for prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022; 36 (1): 125–132. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.05.016. PMID: 34130895.
72. Xu J., Dong H., Qian Q., Zhang X., Wang Y., Jin W., Qian Y. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behav Brain Res.* 2017; 332: 145–153. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.05.066. PMID: 28587818.
 73. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195659. DOI: 10.1371/journal.pone.0195659. PMID: 29641605.
 74. Fan C.H., Peng B., Zhang F.C. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22 (12): 3971–3975. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15281. PMID: 29949172.
 75. Peng L., Xu L., Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e79624. DOI: 10.1371/journal.pone.0079624. PMID: 24236147.
 76. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195659. DOI: 10.1371/journal.pone.0195659. PMID: 29641605.
 77. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (18): e15383. DOI: 10.1097/MD.00000000000015383. PMID: 31045788.
 78. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007; 257 (1–2): 264–269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043. PMID: 17331541.
 79. Овезов А.М., Лобов М.А., Надкина Е.Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7 (2): 27–33. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myachin P.S., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction after total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology/Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii.* 2013; 7 (2): 27–33. (in Russ.).] DOI: 10.17816/psaic238.
 80. Ивонова Н.А., Петров К.Б., Филимонов С.Н. Клинический опыт применения препарата Целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом. *Медицина в Кузбассе.* 2021; 4: 26–31. [Ivonina N.A., Petrov K.B., Filimonov S.N. Clinical experience of using the drug Cellex in patients with vestibular syndrome. *Medicine in Kuzbass/ Meditsina v Kuzbasse.* 2021; 4: 26–31. (in Russ.).]
 81. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни.* 2018; 1: 26–31. [Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of cerebrovascular diseases treatment with Cellex. *Nervous diseases/ Nervnye bolezni.* 2018; 1: 26–31. (in Russ.).] DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.
 82. Tian M., Zhou Y., Qiu L., Liu F., Jin L., Li W., Zhang L. NL1 expression level in Nrx1b and the excitability of PV interneurons in mice with POCD. *Exp Ther Med.* 2019; 17 (4): 3117–3123. DOI: 10.3892/etm.2019.7322. PMID: 30936983.
 83. Trzepacz P.T. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000; 5 (2): 132–148. DOI: 10.153/SCNP00500132. PMID: 10837102.
 84. Federico A., Tamburin S., Maier A., Faccini M., Casari R., Morbioli L., Lugoboni F. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2017; 38 (1): 137–142. DOI: 10.1007/s10072-016-2732-5. PMID: 27730361.
 85. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 3: 25–33. [Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinsky K.M. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2019; 3: 25–33. (in Russ.).] DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
 86. Ge X., Zuo Y., Xie J., Li X., Li Y., Thirupathi A., Yu P., Gao G., Zhou C., Chang Y., Shi Z. A new mechanism of POCD caused by sevoflurane in mice: cognitive impairment induced by cross-dysfunction of iron and glucose metabolism. *Aging (Albany NY).* 2021; 13 (18): 22375–22389. DOI: 10.18632/aging.203544. PMID: 34547719.
 87. Snyder B., Simone S.M., Giovannetti T., Floyd T.F. Cerebral hypoxia: its role in age-related chronic and acute cognitive dysfunction. *Anesth Analg.* 2021; 132 (6): 1502–1513. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005525. PMID: 33780389.
 88. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2021; 65 (5): 529–542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7. PMID: 29427259.
 89. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2017; 13: 27–42. DOI: 10.2174/1745017901713010027. PMID: 28603544.
 90. Feng X., Hu J., Hua F., Zhang J., Zhang L., Xu G. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2021; 20 (1): 193. DOI: 10.1186/s12871-020-01097-5. PMID: 32758153.
 91. Kiabi F.H., Soleimani A., Habibi M.R. Neuroprotective effect of low mean arterial pressure on postoperative cognitive deficit attenuated by prolonged coronary artery bypass time: a meta-analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021; 34 (6): 739–748. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0263. PMID: 31241875.
 92. Sauër A.C., Veldhuijzen D.S., Ottens T.H., Slooter A.J.C., Kalkman C.J., van Dijk D. The association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2017; 119 (2): 308–315. DOI: 10.1093/bja/aex053. PMID: 28854542.
 93. Lei L., Katznelson R., Fedorko L., Carroll J., Poonawala H., Machina M., Styra R., Rao V., Djaiani G. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia.* 2017; 72 (12): 1456–1466. DOI: 10.1111/anae.14056. PMID: 28940368.
 94. Badenes R., García-Pérez M.L., Bilotta F. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanaesthesia procedures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (5): 576–581. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000371. PMID: 27367415.
 95. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (6): 643–651. DOI: 10.1002/dmrr.2786. PMID: 26890984.
 96. Feinkohl I., Winterer G., Pischon T. Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2018; 72 (6): 499–506. DOI: 10.1136/jech-2017-210338. PMID: 29437865.

Поступила 09.04.2022
Принята в печать 20.12.2022

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2022 г.*

- Авдеев Д. Б. 5 (32–43)
 Агафьи́на А. С. 2 (12–21)
 Акули́нин В. А. 5 (32–43)
 Александрова Е. В. 2 (53–64)
 Алексеев А. А. 6 (12–21)
 Алтухов Е. Л. 2 (83–89)
 Андрейченко С. А. 5 (6–9)
 Антонов И. О. 1 (4–10)
 Антонова В. В. 4 (11–19)
 Антонова Л. В. 4 (36–44)
 Арболишвили Г. Н. 5 (18–23)
 Аубакирова С. К. 5 (78–88)
 Аццоллини Мария Луиза 5 (60–77)
- Багдасаров П. С. 3 (4–10)
 Бакулин И. Г. 4 (4–10)
 Балдетти Лука 5 (60–77)
 Баи́лыков Г. Д. 3 (11–20)
 Белетти А. 1 (39–40), 4 (20–28), 5 (60–77)
 Белехов Г. А. 2 (12–21)
 Белова М. В. 3 (38–44)
 Белоглазова И. Б. 2 (76–82)
 Белоус М. С. 1 (17–22)
 Белоцерковцева Л. Д. 2 (37–44)
 Берикашвили Л. Б. 4 (20–28)
 Боева Е. А. 5 (44–59)
 Борисенко Д. В. 3 (30–37)
 Бузган Н. Г. 2 (65–75)
 Буланова Е. Л. 1 (31–38), 3 (4–10)
 Бундхун П. 2 (65–75)
 Бурда Н. Г. 4 (11–19)
 Бурхонов Б. Б. 5 (24–31)
 Быков А. О. 6 (22–29)
 Бычинин М. В. 1 (4–10), 5 (6–9)
- Василец Ю. Д. 2 (76–82)
 Вербицкая Е. В. 2 (22–36)
 Вишневский А. Ю. 2 (12–21)
 Воронин А. В. 6 (30–36)
 Выжигина М. А. 3 (4–10)
- Галкина С. Н. 6 (30–36)
 Гандыбина Е. Г. 2 (83–89)
 Гейзе А. В. 6 (12–21)
 Гельфанд Е. Б. 6 (22–29)
 Глазунова Г. М. 4 (4–10)
 Голобокова Я. Б. 1 (4–10)
 Голомидов А. В. 6 (37–49)
 Голубев А. М. 4 (45–54)
 Горелова Е. С. 4 (29–35)
 Гребенчиков О. А. 4 (29–35), 5 (44–59)
 Григорьев Е. В. 4 (36–44), 6 (37–49)
 Гришина Л. А. 6 (22–29)
 Груздева О. В. 4 (36–44)
 Губайдуллин Р. Р. 2 (12–21)
 Гусаров В. Г. 3 (45–58)
 Гутников А. И. 5 (18–23)
- Давыдова Л. А. 5 (18–23)
 Данилов И. Н. 1 (23–30)
 Дергилев К. В. 2 (76–82)
 Дзангрилло А. 1 (39–40), 5 (60–77)
 Долгих В. Т. 2 (4–11)
 Дрягина Н. В. 2 (22–36)
 Дубровский Я. А. 2 (22–36)
- Евсеев А. К. 3 (38–44)
 Еременко А. А. 3 (21–29)
 Есипов П. С. 6 (4–11)
- Жанаспаев М. А. 5 (78–88)
 Жданова М. А. 2 (45–52)
 Жукова Л. А. 4 (20–28)
- Зайцев А. Б. 2 (65–75)
 Зигмантович А. С. 2 (53–64)
 Зимин А. А. 2 (65–75)
 Зинин В. Н. 2 (37–44)
- Ибадов Р. А. 5 (24–31)
 Ибадов Р. Р. 5 (24–31)
 Ибрагимов С. Х. 5 (24–31)
 Ивкин А. А. 3 (30–37)
 Игнатенко О. В. 6 (22–29)
 Ильяшенко К. К. 3 (38–44)
 Йоб И. 5 (89–93)
- Каданцева К. К. 4 (20–28)
 Казаков А. С. 4 (29–35)
 Казеннов В. В. 6 (12–21)
 Канарский М. М. 2 (45–52)
 Карпицкая С. А. 2 (4–11)
 Карпун Н. А. 6 (30–36)
 Ким Т. Г. 6 (22–29)
 Кириллов А. Ю. 3 (4–10)
 Кириченко О. А. 2 (65–75)
 Клеузович А. А. 6 (12–21)
 Клыпа Т. В. 1 (4–10), 5 (6–9)
 Клычникова Е. В. 3 (38–44)
 Ковалев А. А. 1 (23–30)
 Коваленко А. Л. 2 (12–21)
 Коваленко Л. В. 2 (37–44)
 Ковзель В. А. 5 (18–23)
 Колеров В. А. 6 (30–36)
 Колонтарев К. Б. 4 (29–35)
 Колчанов А. А. 3 (11–20)
 Кольшикина Н. А. 1 (4–10)
 Комаров Р. Н. 3 (4–10)
 Комнов Р. Д. 3 (21–29)
 Кондратьев А. Н. 1 (23–30), 2 (22–36), 4 (55–67)
 Кондратьев С. А. 2 (22–36)
 Кондратьева Е. А. 2 (22–36)
 Копачка М. М. 2 (53–64)
 Коржук М. С. 5 (32–43)
 Корнелюк Р. А. 3 (30–37)
 Костарева А. А. 2 (22–36)
 Костенкова И. З. 2 (45–52)
 Котович Ю. В. 2 (53–64)
 Кошек Е. А. 3 (21–29)
 Красников А. Л. 6 (4–11)
 Крутицкий С. С. 4 (36–44)
 Крылов А. Ю. 2 (83–89)
 Кудрявцев А. Н. 6 (12–21)
 Кузовлев А. Н. 3 (38–44), 4 (20–28)
 Кульбицкий Н. Б. 2 (76–82)
- Ландони Дж. 1 (39–40), 4 (20–28), 5 (60–77)
 Лебединский К. М. 4 (4–10), 6 (50–58)
 Легостаева Л. А. 2 (65–75)
 Лейдерман И. Н. 1 (11–16), 3 (11–20)
- Лестева Н. А. 1 (23–30)
 Лисиченко И. А. 3 (45–58)
 Лихванцев В. В. 4 (20–28)
 Лолуев Р. Ю. 6 (4–11)
- Магомедов М. А. 3 (59–68), 4 (11–19), 6 (22–29)
 Мазурок В. А. 1 (11–16)
 Макарьева Л. М. 5 (32–43)
 Максимычев В. Н. 1 (17–22)
 Мамонтова О. А. 3 (59–68)
 Мандель И. А. 1 (4–10), 5 (6–9)
 Мартынов И. А. 2 (83–89)
 Масолитин С. В. 3 (59–68), 6 (22–29)
 Миербеков Е. М. 3 (4–10)
 Минец А. И. 1 (4–10)
 Миронков А. Б. 6 (4–11)
 Мисиков З. Ф. 4 (11–19)
 Мозес В. Г. 6 (37–49)
 Мозес К. Б. 6 (37–49)
 Мороз В. В. 2 (4–11)
 Мусабеков А. С. 5 (78–88)
- Нагибович О. А. 2 (12–21)
 Новиков А. А. 4 (20–28)
 Ногтев П. В. 3 (4–10)
- Овечкин А. М. 1 (31–38)
 Овсянников Р. Ю. 6 (50–58)
 Орлова А. А. 2 (22–36)
 Османов Э. Г. 2 (83–89)
 Остапченко Д. А. 5 (18–23)
- Панкратов В. В. 2 (37–44)
 Парфенова Е. В. 2 (76–82)
 Певнев А. А. 1 (17–22)
 Переведенцева Е. В. 6 (4–11)
 Перепелица С. А. 6 (59–68)
 Переходов С. Н. 6 (30–36)
 Петрикова З. А. 5 (89–93)
 Петрова М. В. 2 (45–52), 4 (55–67)
 Пирадов М. А. 2 (65–75)
 Пистойя Фр. 2 (65–75)
 Плотников Г. П. 6 (12–21)
 Политов М. Е. 1 (31–38)
 Попов Д. В. 2 (12–21)
 Поцхверия М. М. 3 (38–44)
 Проказюк А. А. 5 (78–88)
 Прокофьева Н. А. 4 (4–10)
 Пронин И. Н. 2 (53–64)
 Проценко Д. Н. 3 (59–68), 6 (22–29)
 Прямыков А. Д. 6 (4–11)
- Ракашевич Д. Н. 5 (10–17)
 Рамчандани Н. М. 2 (65–75)
 Ржеутская Р. Е. 1 (11–16)
 Русякова И. А. 4 (4–10)
 Рыбаков Г. Ю. 1 (23–30)
 Рыбалко А. С. 6 (30–36)
 Рыжков А. Ю. 4 (11–19)
 Рябинкина Ю. В. 2 (65–75)
- Сабиров Д. М. 5 (24–31)
 Саньова Дробна Б. 5 (89–93)
 Сарыглар А. С. 6 (30–36)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

- Сафронова М. А. 6 (4–11)
 Сенокосова Е. А. 4 (36–44)
 Сергеев Д. В. 2 (65–75)
 Сивков А. О. 3 (11–20)
 Сивков О. Г. 3 (11–20)
 Симонов О. В. 6 (4–11)
 Симонова А. Ю. 3 (38–44)
 Скулачев М. В. 4 (36–44)
 Смирнов А. С. 2 (53–64)
 Сокологорский С. В. 1 (31–38)
 Степанов С. С. 5 (32–43)
 Субботин В. В. 4 (20–28)
 Супонева Н. А. 2 (65–75)
 Сурахин В. С. 6 (4–11)
 Сушилова А. Г. 4 (4–10)
- Тазина Е. В. 3 (38–44)
 Терехов И. С. 4 (55–67)
 Тлемисов А. С. 5 (78–88)
 Толочко М. В. 1 (11–16)
 Трактурев Д. О. 2 (76–82)
 Трошина Е. М. 2 (53–64)
 Тюрин И. Н. 3 (59–68), 6 (22–29)
- Франко Анналис 5 (60–77)
 Фрезилли С. 1 (39–40)
- Халикова Е. Ю. 3 (4–10)
 Хапов И. В. 1 (31–38)
 Хохунов О. А. 1 (11–16)
 Хрипун А. И. 6 (4–11)
- Царенко С. В. 5 (18–23)
 Ценципер Л. М. 4 (55–67)
 Цоколаева З. И. 2 (76–82)
 Цускман И. Г. 5 (32–43)
- Черпаков Р. А. 4 (11–19)
 Чижова О. Ю. 4 (4–10)
 Чистяков С. И. 1 (17–22)
 Чуркин А. А. 6 (4–11)
- Шабанов А. К. 3 (38–44)
 Шарова Е. В. 2 (53–64)
 Шевелев О. А. 2 (45–52), 4 (55–67)
 Шоронова А. Ю. 5 (32–43)
 Штерн (Челяпина) М. В. 2 (53–64)
- Шукевич Д. Л. 3 (30–37)
 Шулуток А. М. 2 (83–89)
- Щербакова Е. С. 2 (65–75)
- Юрьев М. Ю. 2 (45–52)
 Юсупова Д. Г. 2 (65–75)
- Я. И. Деа-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo) 2 (53–64)
 Яворовская Д. А. 3 (4–10)
 Яворовский А. Г. 3 (4–10)
 Ядгаров М. Я. 4 (20–28)
 Язева Е. Г. 2 (65–75)
 Яковлев А. А. 2 (83–89)
 Яковлев А. Ю. 1 (17–22)
 Яковлева А. В. 2 (83–89)
 Якубцевич Р. Э. 5 (10–17)
 Яцко К. А. 2 (65–75)
- 1 (4–10) М. В. Бычинин, И. О. Антонов, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель, А. И. Минец, Н. А. Кольшикина, Я. Б. Голобокова Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 2 (53–64)
- 1 (11–16) М. В. Толочко, И. Н. Лейдерман, О. А. Хохунов, В. А. Мазурок, Р. Е. Ржеутская Анализ клинической эффективности дексаметазона у пациентов со средне-тяжелым течением COVID-19
- 1 (17–22) А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, М. С. Белоус, В. Н. Максимычев, С. И. Чистяков Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения 2 (65–75)
- 1 (23–30) Н. А. Лестева, Г. Ю. Рыбаков, И. Н. Данилов, А. А. Ковалев, А. Н. Кондратьев Спонтанные внутримышечные гематомы у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (клиническое наблюдение)
- 1 (31–38) С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов, М. Е. Политов, Е. Л. Буланова Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) 2 (76–82)
- 1 (39–40) А. Беллетти, С. Фрезилли, Дж. Ландони, А. Дзангрилло Дексаметазон и SARS-CoV-2: опасная пандемия применения стероидов (Письмо в редакцию) 2 (83–89)
- 2 (4–11) В. В. Мороз, В. Т. Долгих, С. А. Карпицкая Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии
- 2 (12–21) А. Л. Коваленко, О. А. Нагибович А. Ю. Вишневский, Г. А. Белехов, Р. Р. Губайдуллин, Д. В. Попов, А. С. Агафьина Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств
- 2 (22–36) А. А. Орлова, Е. А. Кондратьева, Я. А. Дубровский, Н. В. Дрягина, Е. В. Вербицкая, С. А. Кондратьев, А. А. Костарева, А. Н. Кондратьев Метаболическое профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания (клиническое исследование)
- 2 (37–44) Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов, В. Н. Зинин Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода
- 2 (45–52) М. В. Петрова, О. А. Шевелев, М. Ю. Юрьев, М. А. Жданова, И. Костенкова, М. М. Канарский Селективная гипотермия коры больших полушарий в комплексной реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания
- А. С. Зигмантович, Е. В. Шарова, М. М. Копачка, А. С. Смирнов, Е. В. Александрова, Ю. В. Котович, Я. И. Деа-Эрайя (Y. I. Deza-Araujo), М. В. Штерн (Челяпина), Е. М. Трошина, И. Н. Пронин Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение)
- Н. А. Супонева, М. А. Пирадов, Ю. В. Рябинкина, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, О. А. Кириченко, Н. Г. Бузган, К. А. Яцко, Д. В. Сергеев, А. Б. Зайцев, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, Е. С. Щербакова, П. Бундхун, Н. М. Рамчандани, Фр. Пистойа Шкала оценки сопутствующих заболеваний у адекватных пациентов (CoCoS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии (сообщение)
- К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова, Ю. Д. Василец, Д. О. Трактурев, Н. Б. Кульбицкий, Е. В. Парфенова Роль рецептора активатора плазминогена урокиназного типа в регуляции ангиогенных свойств Scal+ васкулогенных клеток-предшественниц
- Э. Г. Османов, А. М. Шулуток, А. А. Яковлев, А. Ю. Крылов, А. В. Яковлева, Е. Л. Алтухов, Е. Г. Гандыбина, И. А. Мартынов Консервативная терапия декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор)
- А. Ю. Кириллов, А. Г. Яворовский, М. А. Выжигина, Р. Н. Комаров, П. В. Ногтев, П. С. Багдасаров, Д. А. Яворовская, Е. Ю. Халикова, Е. Л. Буланова, Е. М. Миербеков Выбор тактики респираторной поддержки в период искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов (пилотное исследование)
- О. Г. Сивков, И. Н. Лейдерман, А. О. Сивков, А. А. Колчанов, Г. Д. Башиловы Прогностические тесты непереносимости постпилюрического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита
- А. А. Еременко, Р. Д. Комнов, Е. А. Кошек Респираторная поддержка после кардиохирургических операций: преимущества и безопасность автоматизированного управления
- Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич, Р. А. Корнелюк Значение эритроцитсодержащих

- компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей
- 3 (38–44) А. Ю. Симонова, К. К. Ильяшенко, Е. В. Клычкова, А. К. Евсеев, М. М. Поцхверия, М. В. Белова, Е. В. Тазина, А. К. Шабанов, А. Н. Кузовлев Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями
- 3 (45–58) И. А. Лисиченко, В. Г. Гусаров Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор)
- 3 (59–68) С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Магомедов Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор)
- 4 (4–10) О. Ю. Чижова, И. А. Руслякова, И. Г. Бакулин, Н. А. Прокофьева, А. Г. Сушилова, Г. М. Глазунова, К. М. Лебединский Пневмомедиастинум: новый взгляд на старую проблему в условиях пандемии COVID-19
- 4 (11–19) М. А. Магомедов, Н. Г. Бурда, З. Ф. Мисиков, А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование)
- 4 (20–28) В. В. Лихванцев, Дж. Ландони, В. В. Субботин, К. К. Каданцева, Л. А. Жукова, М. Я. Ядгаров, А. Белетти, А. А. Новиков, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований)
- 4 (29–35) А. С. Казаков, К. Б. Колонтарев, Е. С. Горелова, О. А. Гребенчиков Коррекция гипертензии у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии
- 4 (36–44) Е. А. Сенокосова, С. С. Крутицкий, О. В. Груздева, Л. В. Антонова, М. В. Скулачев, Е. В. Григорьев Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы
- 4 (45–54) А. М. Голубев Персонализированная медицина критических состояний (обзор)
- 4 (55–67) Л. М. Ценципер, И. С. Терехов, О. А. Шевелев, М. В. Петрова, А. Н. Кондратьев Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор)
- 5 (6–9) М. В. Бычинин, С. А. Андрейченко, Т. В. Клыпа, И. А. Мандель Регионарная церебральная оксигенация у пациентов с тяжелым течением COVID-19
- 5 (10–17) Р. Э. Якубцевич, Д. Н. Ракашевич Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19
- 5 (18–23) 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)
- 5 (24–31) Р. А. Ибадов, Д. М. Сабиров, С. Х. Ибрагимов, Б. Б. Бурхонов, Р. Р. Ибадов Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированным с COVID-19
- 5 (32–43) 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)
- 5 (44–59) Е. А. Боева, О. А. Гребенчиков Органопротективные свойства аргона (обзор)
- 5 (60–77) Алессандро Беллетти, Мария Луиза Аццоллини, Лука Балдетти, Джованни Ландони, Анналис Франко, Альберто Дзангрилло Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор)
- 5 (78–88) А. А. Проказюк, М. А. Жанаспаев, С. К. Аубакирова, А. С. Мусабеков, А. С. Тлемисов Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор)
- 5 (89–93) 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)
- 6 (4–11) О. В. Симонов, А. Д. Прямыков, Р. Ю. Лолуев, В. С. Суяхин, Е. В. Переведенцева, М. А. Сафронова, А. Л. Красников, П. С. Есипов, А. А. Чуркин, А. Б. МIRONKOV, А. И. Хрипун Регионарная анестезия при каротидной эндалтерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование)
- 6 (12–21) А. А. Клеузович, В. В. Казеннов, А. Н. Кудрявцев, А. В. Гейзе, Г. П. Плотников, А. А. Алексеев Выбор целевого среднего артериального давления у тяжелообожженных пациентов с септическим шоком
- 6 (22–29) С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, Л. А. Гришина, А. О. Быков, Е. Б. Гельфанд, О. В. Игнатенко Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым по почечным повреждением (мульти-центровое рандомизированное клиническое исследование)
- 6 (30–36) А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, В. А. Колеров, А. В. Воронин, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение)
- 6 (37–49) А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных (обзор)
- 6 (50–58) Р. Ю. Овсянников, К. М. Лебединский Выбор конечного экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор)
- 6 (59–68) С. А. Перепелица Компетентностный подход в обучении сердечно-легочной реанимации

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 (однаковая формулировка в резюме и во введении); количество, критерии, базы данных отбора источников; конкретные рассмотренные вопросы в соответствии с выделенными подзаголовками в основной части обзора); ограничения исследований по вопросам темы; заключение (сокращенный вариант заключения из основной части обзора).

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

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

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

Основная информация для подачи статьи

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

Продолжение на www.reanimatology.com

Уважаемые Авторы!

Благодарим вас за выбор журнала «Общая реаниматология» для публикации своих статей.

Информируем, что в 2023 г. редакция особенно приветствует статьи, содержащие результаты фундаментальных клинических и экспериментальных исследований по тематике журнала.

Для сопровождения своих статей рекомендуем дополнительно использовать графическую форму резюме и хайлайта (главных тезисов статьи), а также аудио- или видео-форматы (mp3, mp4, не более 2 минут). В них вы можете представить резюме статьи, кратко прокомментировать полученные результаты и/или представить авторскую точку зрения на основные проблемы в исследуемой области, задать дискуссионные вопросы профессиональному сообществу по теме вашего исследования.

Дополнительные аудио- и видео-файлы после предпубликационной подготовки будут размещены вместе с вашей принятой к публикации статьей на сайте журнала «Общая реаниматология»: **www.reanimatology.com**.

Применение графического, аудио- и видео-форматов в сопровождении статьи расширяет аудиторию читателей, повышает интерес к представленному материалу, способствует лучшему пониманию результатов и, как следствие, увеличивает их цитирование.

**Желаем успехов в вашей научной
и практической деятельности
и дальнейшего взаимно плодотворного сотрудничества!**

Редакция журнала «Общая реаниматология»

18-я Всероссийская конференция с международным участием | 7 апреля 2023 года

ПРОБЛЕМА ИНФЕКЦИИ

ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

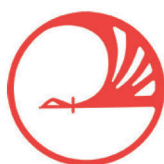


Федеральный
научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии
(ФНКЦ РР)



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

СООРГАНИЗАТОРЫ



ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Сепсис: полиорганная дисфункция, септический шок
- Послеоперационные инфекции
- Антимикробная терапия
- Роль микробиоты кишечника при критических состояниях
- Пробиотики и метабиотики
- Биомаркеры
- Экстракорпоральная детоксикация
- Лабораторный мониторинг в ОРИТ
- ОМИКС – технологии
- Иммуносупрессия, и иммунотерапия
- Нутритивная коррекция
- Особенности инфекции в неонатологии и детской хирургии

ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Очно - на площадке НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР,
Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Онлайн - трансляция на сайте <https://problem-x.confreg.org>

Тел.: +7 (499) 390-34-38

E-mail: criticalconf@confreg.org

problem-x.confreg.org

