



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

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Scientific-and-Practical Journal

Том 19

Volume 19

№ 2

Москва  
Moscow  
2023



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

# Симуляционный центр ФНКЦ РР

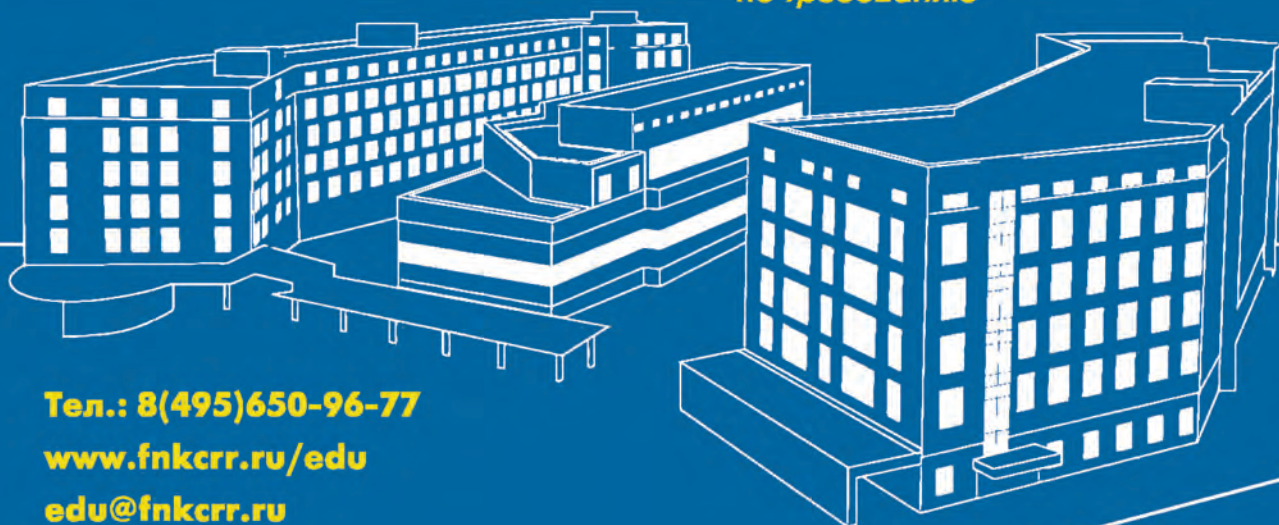
## Лаборатория перспективных симуляционных технологий

### СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь

- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

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



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

**ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ****OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ**

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит с 2005 г.

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

Издатель: Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Россия

**Publisher:**

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

**EDITORS**

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD**

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

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

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

**Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, 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 «Авансд солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. [www.aov.ru](http://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](mailto:journal_or@mail.ru);

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

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

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

Цена свободная

**Подписано в печать:** 24.04.2023

**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, DSc., 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](http://www.aov.ru)

**Contacts:**

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

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

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

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

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

**Subscription:**

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

**Signed for printing:** 24.04.2023

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## CLINICAL STUDIES

- Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО  
С. С. Андреев, М. В. Кецкало, П. О. Нарусова, М. А. Лысенко
- 4 Secondary Infections in Patients with Extremely Severe COVID-19 During ECMO Therapy  
*Sergei S. Andreev, Mikhail V. Ketskalov, Polina O. Narusova, Maryana A. Lysenko*
- Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19  
М. О. Магомедалиев, Д. И. Коробельников, С. Е. Хорошилов
- 14 The predictive value of Cystatin C for AKI in patients with COVID-19  
*Magomedali O. Magomedaliyev, Daniil I. Korabelnikov, Sergey E. Khoroshilov*
- Факторы риска летального исхода новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке  
Р. Ф. Мухаметшин, О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, А. А. Курганский
- 23 Mortality Risk Factors In Neonates Requiring Interhospital Transport  
*Rustam F. Mukhametshin, Olga P. Kovtun, Nadezhda S. Davydova, Andrey A. Kurgansky*
- Белки-ингибиторы интер-Альфа в качестве предиктора некротического энтероколита у новорожденных  
С. А. Эльменеза, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури, А. Габер
- 33 Inter-Alpha Inhibitor Proteins as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis in Newborn Infants  
*Safaa A. ElMeneza, Neveen M. Arafat, Iman M. El-Bagoury, Amal Gaber*

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

## FOR PRACTITIONER

- Тоническое открывание глаз, связанное с паттерном «вспышка-подавление» у пациентов с острым аноксическим повреждением головного мозга (клинические наблюдения)  
М. В. Синкин, А. Г. Брутян, Е. Г. Селиверстова, К. А. Салимов, Е. А. Баранова, К. А. Попугаев
- 40 Tonic Eye-Opening Associated with the «Burst-Suppression» Pattern in Patients with Acute Anoxic Brain Injury (Case Series)  
*Mikhail V. Sinkin, Amayak G. Broutian, Ekaterina G. Seliverstova, Kirill A. Salimov, Elena A. Baranova, Konstantin A. Popugaev*
- Методика фМРТ анализа двигательной функциональной системы у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы  
М. В. Штерн, Е. В. Шарова, Л. А. Жаворонкова, В. Т. Долгих, А. Н. Кузовлев, И. Н. Пронин
- 51 Methodical Approach to fMRI Assessment of Motor Connectome in Patients after Severe Traumatic Brain Injury  
*Marina V. Stern, Elena V. Sharova, Ludmila A. Zhavoronkova, Vladimir T. Dolgikh, Artem N. Kuzovlev, Igor N. Pronin*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## EXPERIMENTAL STUDIES

- Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта  
А. В. Ершов, И. А. Крюков, В. В. Антонова, А. А. Баева
- 60 The Effect of Xenon on the Activity of Glycogen Synthase Kinase-3β in the Perifocal Zone of Ischemic Cerebral Infarction (Experimental Study)  
*Anton V. Ershov, Ivan A. Kryukov, Viktoriya V. Antonova, Anastasiya A. Baeva*

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

- Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе  
В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, А. В. Карзин, С. В. Царенко, В. Ю. Батурова, А. А. Полупан, А. И. Гутников
- 68 Methods of Extracorporeal Hemocorrection in Sepsis  
*Victor A. Kovzel, Lyubov A. Davydova, Alexey V. Karzin, Sergey V. Tsarenko, Vera Yu. Baturova, Alexander A. Polupan, Alexey I. Gutnikov*

## Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО

С. С. Андреев<sup>1\*</sup>, М. В. Кецакло<sup>1,2</sup>, П. О. Нарусова<sup>1</sup>, М. А. Лысенко<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России,  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ,  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Для цитирования:** С. С. Андреев, М. В. Кецакло, П. О. Нарусова, М. А. Лысенко. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2265> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Андреев Сергей Сергеевич, e-mail: nerowolf@mail.ru

### Резюме

До 70% госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов нуждаются в респираторной поддержке, до 10% — в проведении высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентилизации легких, у 0,4–0,5% стандартные способы респираторной поддержки неэффективны. В случае развития потенциально обратимой критической рефрактерной дыхательной недостаточности рекомендуется рассмотрение вопроса применения ЭКМО. Ведение пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 сопровождается большим количеством клинических трудностей: критическое состояние, мультиорганное поражение, нарушения системы гемостаза, необходимость длительного пребывания в ОРИТ, сопутствующая терапия (в том числе иммуносупрессивная). Лекарственное подавление иммунитета сопровождается значительным повышением риска развития вторичных инфекционных осложнений — в первую очередь бактериальных и грибковых. В настоящее время имеются ограниченные данные об эпидемиологии вторичных инфекций у пациентов с COVID-19, которым проводится ЭКМО.

**Цель исследования.** Изучение распространенности и этиологии вторичных инфекций, сопровождающихся выделением патогенов из крови, развившихся у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, требующих проведения ЭКМО.

**Материалы и методы.** Одноцентровое ретроспективное неинтервенционное эпидемиологическое исследование у 125 пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, которым проводили ЭКМО в период с апреля 2020 года до декабря 2021 года.

**Результаты.** 125 пациентам провели 700 исследований крови на стерильность. Бактериемию/фунгемию выявили в 250 случаях. В зависимости от сроков ЭКМО менялась структура патогенов: в дебюте ведущими возбудителями выступали грамположительные патогены (в первую очередь — коагулазонегативные стафилококки), при увеличении продолжительности ЭКМО увеличивалась доля характерных для ОРИТ возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* с фенотипами экстремальной резистентности и панрезистентности, ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*). При продолжительности ЭКМО более 7–14 суток значимую роль играли оппортунистические патогены (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, недифтерийные коринебактерии, *Burkholderia species* и другие).

**Заключение.** При увеличении сроков проведения ЭКМО прогрессивно нарастает частота инфекционных осложнений. При продолжительности ЭКМО более 14 суток микробиологический пейзаж у пациентов становится чрезвычайно разнообразным, что затрудняет выбор эмпирической антимикробной терапии. Вследствие того, что спектр возбудителей вторичных инфекций у пациентов во время ЭКМО становится труднопредсказуемым, быстрая идентификация редких оппортунистических патогенов и их профиля чувствительности, целенаправленное назначение антимикробных препаратов приносит наибольшую пользу.

**Ключевые слова:** COVID-19; ЭКМО; вторичные инфекции; полирезистентные возбудители; *K. pneumoniae*; антимикробная терапия; оппортунистические патогены

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке настоящей статьи.

## Secondary Infections in Patients with Extremely Severe COVID-19 During ECMO Therapy

Sergei S. Andreev<sup>1\*</sup>, Mikhail V. Ketskalov<sup>1,2</sup>, Polina O. Narusova<sup>1</sup>, Maryana A. Lysenko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department  
3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 4 Academic Oparin Str., 117997 Moscow, Russia

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

## Summary

Up to 70% of patients hospitalized for COVID-19 need respiratory support, up to 10% need high-flow oxygen therapy, non-invasive and invasive ventilation. However, standard methods of respiratory support are ineffective in 0.4–0.5% of patients. In case of potentially reversible critical refractory respiratory failure that patients may require ECMO. Management of patients with extremely severe COVID-19 associates with numerous clinical challenges, including critical illness, multiple organ dysfunction, blood coagulation disorders, requiring prolonged ICU stay and care, use of multiple pharmacotherapies including immunosuppressive drugs. Pharmacological suppression of immunity is associated with a significant increase in the risk of secondary bacterial and fungal infections. Currently, data on epidemiology of secondary infections in patients with COVID-19 undergoing ECMO is limited.

**Aim.** To study the prevalence and etiology of secondary infections associated with positive blood cultures in patients with extremely severe COVID-19 requiring ECMO.

**Materials and methods.** A single-center retrospective non-interventional epidemiological study including 125 patients with extremely severe COVID-19 treated with ECMO in April 2020 to December 2021.

**Results.** Out of 700 blood culture tests performed in 125 patients during the study, 250 tests were positive confirming bacteremia/fungemia. Isolated pathogens varied depending on the duration of ECMO: gram-positive bacteria (primarily coagulase-negative staphylococci) dominated from the initiation of ECMO support; increased duration of ECMO associated with an increasing the proportion of pathogens common in ICU (*Klebsiella pneumoniae* and/or *Acinetobacter baumannii* with extensively drug resistant and pan-drug resistant phenotypes, and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*). When ECMO lasted more than 7–14 days, opportunistic pathogens (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, non-diphtheria corynebacteria, *Burkholderia species* and others) prevailed as etiological agents.

**Conclusion.** Longer duration of ECMO resulted in increasing the rates of infectious complications. In patients undergoing ECMO for more than 14 days, the microbiological landscape becomes extremely diverse, which hampers choosing an empirical antimicrobial therapy. Since potential pathogens causing secondary infections in patients during ECMO are difficult to predict, rapid identification of rare opportunistic pathogens and their sensitivity profile, followed by targeted administration of antimicrobials, seems most beneficial.

**Keywords:** COVID-19; ECMO; secondary infections; multi-drug resistant pathogens; *K. pneumoniae*; antimicrobial therapy; opportunistic pathogens

**Conflict of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

В 2019 г. в Китайской Народной Республике описаны первые случаи респираторной вирусной инфекции, обусловленной новым видом коронавируса, получившим название SARS-CoV-2 [1]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила болезнь, вызванную SARS-CoV-2 — COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.) — пандемией [2, 3]. COVID-19 стала не только медицинской, но и важной социальной проблемой, приводя к локдаунам и экономическим кризисам. К февралю 2022 г. количество подтвержденных случаев составило 106 млн, число погибших превысило 2,3 млн человек [4].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, тяжесть течения COVID-19 различалась при инфицировании разными штаммами SARS-CoV-2. Число пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 (требующих проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) достигало 8,1% от общего числа при инфицировании штаммом «дельта» B.1.617.2 [5].

COVID-19 характеризуется мультиорганностью поражения и вызывает ряд клинических проблем, ведущими из которых являются дыхательная недостаточность, синдром гиперактивации иммунного ответа («цитокиновый шторм»), коагулопатия [6]. Еще одной проблемой выступают лекарственная токсичность и межлекарственные взаимодействия, особенно в условиях полифармации при лечении пациентов в критических состояниях [7–9]. Пациенты с легкими формами COVID-19 редко имеют ко-инфекции и вторичные инфекционные осложнения. Рутинное назначение антибиотиков пациентам с вирусными инфекциями, включая COVID-19, не приводит к уменьшению риска вторичных инфекций или уменьшению вероятности прогрессирования вирусного поражения легких [10, 11]. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 вторичные инфекции (бактериальные, грибковые) могут играть решающую роль в неблагоприятном исходе [12].

К настоящему моменту ВОЗ и национальными обществами разных стран приняты протоколы ведения пациентов с COVID-19 [6, 13, 14].

Некоторые вопросы, в первую очередь, лекарственной терапии, остаются спорными, однако большинство рекомендаций определяют основные направления помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией: 1) противовирусная терапия; 2) респираторная поддержка; 3) антикоагуляция и контроль системы гемостаза; 4) иммуносупрессивная терапия для купирования явлений «цитокинового шторма»; 5) профилактика и лечение осложнений [15–17].

Несмотря на широкий спектр одобренных к применению лекарственных препаратов, обладающих противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 (ремдесивир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир, моноклональные вируснейтрализующие антитела), ни один из них не предназначен для лечения пациентов с крайне тяжелой степенью дыхательной недостаточности (требующих проведения инвазивной ИВЛ и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации — ЭКМО) [6, 18]. Антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии абсолютных противопоказаний [19]. Иммуносупрессивная терапия (применение системных глюкокортикостероидов (ГКС), генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые провоспалительные цитокины (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб), и экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, терапевтический плазмобмен) проводятся у большинства пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19 [6].

Важнейшим методом лечения при COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения является респираторная терапия. До 70% госпитализированных пациентов нуждаются в респираторной поддержке, до 10% — в проведении высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, у 0,4–0,5% стандартные способы респираторной поддержки неэффективны [5, 6]. В случае развития потенциально обратимой критической рефрактерной дыхательной недостаточности рекомендуется рассмотрение вопроса о применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Согласно международному консенсусу, не рекомендуется открытие новых центров ЭКМО в период пандемии вследствие высоких затрат ресурсов: материальных, человеческих и организационных [20]. Тем не менее, зачастую ЭКМО остается единственным способом помощи пациентам при COVID-19 с критической дыхательной недостаточностью (снижение индекса  $PaO_2/FiO_2$  менее 80 в течение более 6 ч при протективных параметрах респираторной поддержки) [21, 22].

Ведение пациентов в центре ЭКМО сопровождается большим количеством клинических

трудностей: критическое состояние, повреждение легких крайне тяжелой степени в сочетании с недостаточностью других органов и систем, нарушения системы гемостаза, необходимость длительного пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, сопутствующая терапия (иммуносупрессивная, антимикробная). Пациентам центров ЭКМО становится неактуальным проведение противовирусной терапии — как вследствие отсутствия достаточных научных данных (пациенты с COVID-19, требующие проведения инвазивной ИВЛ и/или ЭКМО, исключаются из клинических исследований), так и вследствие длительности заболевания: обычно острый респираторный дистресс-синдром развивается спустя 7–8 дней после первых симптомов новой коронавирусной инфекции, и точка приложения для противовирусных препаратов отсутствует [23]. Основными методами лекарственной терапии COVID-19 во время ЭКМО остаются антикоагулянтная и иммуносупрессивная — системные глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты (блокаторы рецепторов ИЛ-6 и непосредственно ИЛ-6, блокатор ИЛ-1) [6, 22]. Вместе с тем, медикаментозное подавление иммунитета сопровождается также значительным повышением риска развития вторичных инфекционных осложнений — в первую очередь, бактериальных и грибковых [24, 25].

Для пациентов в критическом состоянии, длительно находящихся в ОРИТ, типичны патогены, характеризующиеся фенотипами XDR (extensively drug-resistant, устойчивость практически ко всем классам антибиотиков за исключением одного или двух); и PDR (pandrug-resistant bacteria, резистентность ко всем исследованным классам антимикробных препаратов) [26–28].

Цель исследования — изучение распространенности и этиологии вторичных инфекций, сопровождающихся выделением патогенов из крови, развившихся у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, требующих проведения ЭКМО.

## Материал и методы

Провели одноцентровое ретроспективное неинтервенционное эпидемиологическое исследование, в которое включили 125 пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения, проходивших лечение в Центре ЭКМО ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» в период с апреля 2020 г. до декабря 2021 г., которым требовалось проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Средний возраст пациентов составил  $48,7 \pm 10$  лет (от 18 до 72 лет), из них 91 (72,8%) были мужчины. 109 пациентам (87,2%) проводили

**Таблица. Характеристики пациентов Центра ЭКМО в сравнении с Регистром EuroELSO (завершенные случаи по данным на 03.10.2022).**

| Показатели                        | Регистр                                       |                                        |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                   | Центра ЭКМО ГБК №52                           | EuroELSO                               |
| Количество пациентов              | 125                                           | 6112                                   |
| Средний возраст, лет              | 48,7±10 (18; 72)                              | 51,6* (16; 84)                         |
| Мужчины, %                        | 72,8                                          | 72,6                                   |
| Женщины, %                        | 27,2                                          | 27,4                                   |
| Вариант подключения ЭКМО          | 109 (87,2%) — вено-венозный<br>12,8% — другие | 92,5% — вено-венозный<br>7,5% — другие |
| Средняя продолжительность, сутки  | 18,5                                          | 26,3                                   |
| Успешное отлучение (ECMO-weaning) | 22 (17,6%)                                    | 3440 (56,3%)                           |
| Выписано из стационара            | 12 (9,8%)                                     | 3259 (53,3%)                           |

**Примечание.** \* — в данных регистра EuroELSO не представлены данные о стандартном отклонении возраста.

вено-венозную ЭКМО, 2 пациентам (1,6%) — вено-артериальную, 14 пациентам (11,2%) — другие варианты подключения системы ЭКМО (среди которых вено-вено-венозная, вено-артерио-венозная). Среднее время проведения ЭКМО составило 18,5 суток (от 1 до 141 сут).

Исходные характеристики пациентов были сходны с таковыми у пациентов европейского регистра ЭКМО, однако доля пациентов с ВВ ЭКМО была статистически значимо выше в когорте пациентов регистра EuroELSO (92,5% vs 87,2%, точный тест Фишера,  $p=0,038$ ). Результаты — отлучение от ЭКМО ( $\chi^2$  test  $p<0,001$ ) и выписка из стационара ( $\chi^2$  test  $p<0,001$ ) — статистически значимо были лучше у пациентов в регистре EuroELSO (см. таблицу) [22]. В когорте пациентов Центра ЭКМО ГБК №52 успешное отлучение от ЭКМО провели у 22 пациентов (17,6%), выписали из стационара 12 пациентов (9,6%). Одним из факторов, негативно влияющих на отлучение от ЭКМО и госпитальную летальность, на наш взгляд, могли послужить вторичные инфекции, в том числе сопровождающиеся бактериемией.

Медикаментозную терапию проводили в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Все пациенты получили генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб, олокизумаб); системные глюкокортикостероиды применялись у 79 пациентов (63,2%). Во время госпитализации заместительную почечную терапию проводили 103 (82,4%) пациентам.

Исследовали кровь на стерильность при клиническом подозрении на развитие инфекций, сопровождающихся бактериемией/фунгемией, по мнению лечащего врача или после рекомендации клинического фармаколога. Идентификацию возбудителей проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии MALDI-TOF MS (Bruker), чувствительность к антибактериальным препаратам определяли автоматической системой Phoenix 100 (BD), детекцию генов бета-лактамаз — методом ПЦР в режиме реального времени с ис-

пользованием набора реагентов БакРезиста GLA или на анализаторе GeneXpert (Cepheid).

**Методы статистического анализа данных.** Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили. В исследование включили всех пациентов, получавших лечение в Центре за период исследования.

В качестве методов описательной статистики использовали среднее и стандартное отклонение. Данные анализировали с использованием пакета статистической программы «IBM SPSS STATISTICS V. 22».

## Результаты

125 пациентам провели 700 исследований крови на стерильность. Бактериемию/фунгемию выявили в 250 случаях. По мере проведения ЭКМО значительно увеличивалась частота выявления положительной гемокультуры: от 18,4% (у 23 из 125 пациентов) в первые 48 часов от инициации процедуры, до 68,4% (у 39 из 57 пациентов) через 14 и более суток от момента начала ЭКМО (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота выделения патогенов из крови у пациентов во время проведения ЭКМО.

Отметили изменение структуры патогенов, выделенных из гемокультуры, в зависимости от сроков после инициации ЭКМО: в дебюте ведущими возбудителями выступали грамположительные патогены (в первую очередь, коагулазонегативные стафилококки), при длительности проведения ЭКМО более 7 сут наиболее распространенными являлись патогены, характерные для ОРИТ (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, характеризующиеся фенотипом XDR/PDR, ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*) и оппортунистические патогены (*Candida species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii*, недифтерийные коринебактерии, *Burkholderia species* и другие).

**Грамположительные возбудители.** Доля грамположительных патогенов была максимальной в первые 48 ч от инициации ЭКМО: их выделили у 17 из 125 пациентов (13,6%) (рис. 1).

Структура возбудителей менялась с течением времени (рис. 2). Доминирующими патогенами выступали коагулазонегативные стафилококки (CoNS), в том числе резистентные к оксацилину: они составили 14 из 28 (50%) всех положительных гемокультур в первые 2 сут проведения ЭКМО. При увеличении продолжительности ЭКМО повышалась доля бактериемии, обусловленной *E. faecium*, в том числе резистентного к ванкомицину — от 6,5% (1 из 14) в первые 2 сут от начала ЭКМО до 12,8% (в 5 из 39 гемокультур) через 14 и более суток проведения ЭКМО. *S. aureus* у пациентов во время проведения ЭКМО не выделяли.

**Грамотрицательные возбудители.** Доля грамотрицательных патогенов возрастала при увеличении продолжительности ЭКМО: от 8,8% (у 11 из 125 пациентов) в течение первых 48 ч до 64,9% (у 37 из 57 пациентов) при проведении ЭКМО более 14 сут (рис. 3).

Самым частым патогеном выступала *K. pneumoniae*, в 100% она демонстрировала фенотип XDR, проявляя резистентность в том числе к карбапенемам, в 9 случаях — фенотип PDR. Частота бактериемии *K. pneumoniae* увеличивалась в процессе ЭКМО — с 4% (5 случаев у 125 пациентов) ко 2 суткам проведения процедуры до 37,6–41,2%, (у 32 из 85 и у 24 из 57 пациентов, получающих ЭКМО на протяжении 7–14 и более 14 сут, соответственно). Другие бактерии порядка *Enterobacterales* встречались реже, и выделялись преимущественно при продолжительной ЭКМО. У части пациентов из гемокультуры выделили *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*.

*A. baumannii* выделяли у пациентов уже с первых 48 ч от инициации ЭКМО, частота бактериемии нарастала с 5 случаев (4% всех пациентов) в ранние сроки до 8,8% (у 5 из 57 паци-

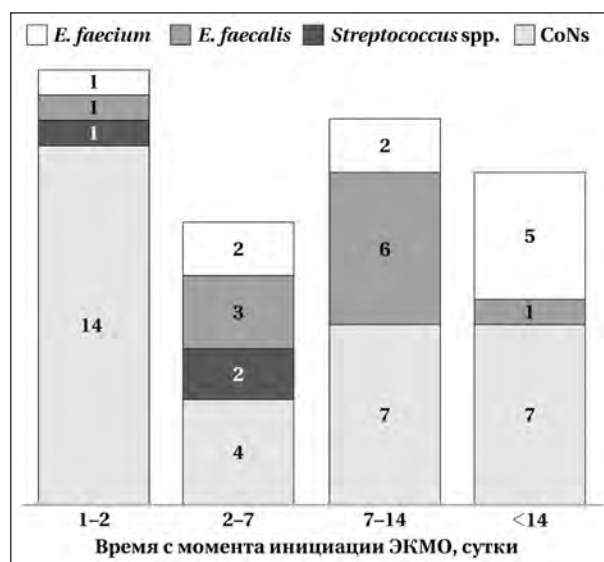


Рис. 2. Выделение грамположительных патогенов из гемокультуры при различной продолжительности проведения ЭКМО (абсолютное количество выделенных возбудителей).

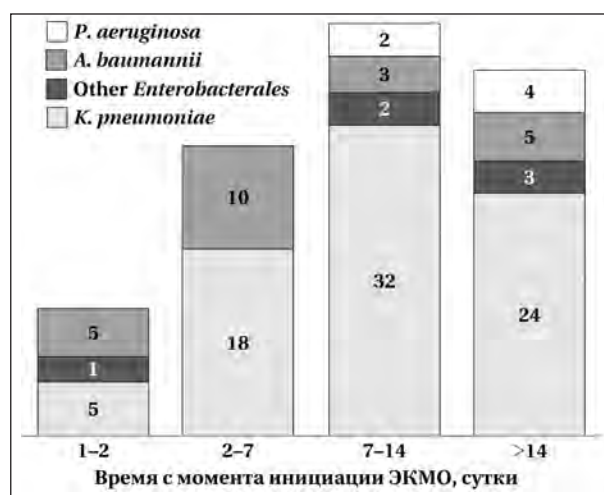


Рис. 3. Выделение грамотрицательных патогенов из культуры крови при различной длительности проведения ЭКМО (абсолютное количество выделенных возбудителей).

ентов) при большой продолжительности ЭКМО. Все выделенные штаммы характеризовались фенотипом XDR и сохраняли чувствительность только к полимиксидам.

*Pseudomonas aeruginosa* выделили из гемокультуры у 2 пациентов через 7 сут ЭКМО и 4 пациентов при продолжительности ЭКМО более 14 сут. Все выделенные штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к карбапенемам.

Детекцию генов резистентности провели у 17 пациентов (13,6% всех включенных в исследование). Выделенные бактерии характеризовались высоким разнообразием генов, кодирующих бета-лактамазы: *Enterobacterales* (в первую очередь, *K. pneumoniae*) имели гены бета-

лактамаз классов А (CTX-M, TEM и SHV; KPC), D (OXA-48-подобная) и В (NDM); *A. baumannii* — карбапенемазы класса D (OXA-23-, OXA-40-, OXA-51-подобные), *P. aeruginosa* — классов А и В (IMP, NDM и VIM). У одного пациента у *K. pneumoniae* с фенотипом панрезистентности не удалось верифицировать механизм резистентности (методом ПЦР не выявили гены, кодирующие наиболее распространенные бета-лактамазы классов А, В и D).

**Инвазивные кандидозы.** Инвазивный кандидоз с кандидемией верифицировали у 7 пациентов (5,6% всех включенных в исследование). Частота развития кандидемии повышалась при увеличении продолжительности ЭКМО: от 0% в момент инициации до 8,8% (у 5 из 57 пациентов) после 14 сут. Выделили различные представители грибов рода *Candida*: *C. albicans* — в 5 пробах, *C. auris* — в 3, *C. parapsilosis* — в 1 случае. У одного пациента с кандидемией *C. auris* возбудитель выделили трехкратно и санации кровотока достигнуть не удалось.

**Инфекции, вызванные редкими оппортунистическими патогенами.** При длительной ЭКМО в гемокультуре пациентов выделили большое количество патогенов, не являющихся типичными для ОРИТ: у 3 из 85 пациентов (3,5%) — спустя 7 суток проведения ЭКМО и у 8 из 57 (14%) — при продолжительности ЭКМО более 14 дней. Спектр патогенов был представлен грамотрицательными (*Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и *B. multivorans*, *Delftia acidovorans*, *Achromobacter xylosoxidans*) и грамположительными бактериями (*Corynebacterium striatum* и другие недифтерийные *Corynebacterium species*).

## Обсуждение

Пациенты центров ЭКМО характеризуются комбинацией факторов риска вторичных инфекций, в том числе обусловленных экстремально резистентными грамположительными (оксациллин-резистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки), грамотрицательными (карбапенемрезистентные бактерии порядка *Enterobacterales* и неферментирующие грамотрицательные бактерии) и оппортунистическими патогенами (грибы, редкие возбудители). Часть факторов риска инфекций связано непосредственно с проведением ЭКМО (наличие канюль для проведения процедуры и невозможность их удаления при развитии инфекции кровотока; изменение фармакокинетики антимикробных препаратов, не позволяющих достичь адекватных концентраций в очаге инфекции), так и не связанных с ЭКМО (критическое состояние, продолжи-

тельное пребывание в ОРИТ, массивное повреждение легочной ткани, продленная ИВЛ, лейкопения, лимфоцитопения, вторичная гипогаммаглобулинемия, сопутствующая лекарственная терапия и межлекарственные взаимодействия, проведение заместительной почечной терапии, необходимость повторных трансфузий компонентов крови) [26, 29]. По данным эпидемиологических исследований, сам по себе вирус SARS-CoV-2 служит фактором риска развития некоторых вторичных инфекций у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, в первую очередь, микозов [30, 31].

Результаты исследования (успешное отлучение от ЭКМО, выписка из стационара) были хуже, чем представленные в европейском и общемировом регистре ЭКМО [22] при большей частоте вторичных инфекций, осложненных бактериемией, что, на наш взгляд, внесло значительный вклад в атрибутивную летальность пациентов.

Спектр выделенных грамотрицательных возбудителей соответствовал данным региональных и локальных микробиологических исследований, однако отметили раннее развитие тяжелых вторичных инфекций, осложненных бактериемией — на 2–5-е сут ЭКМО [32, 33]. Вероятно, это было обусловлено как исходной тяжестью состояния пациентов, так и комбинацией факторов риска инфекций у пациентов с критическим повреждением легких. При достаточно высокой частоте выделения Co-NS отметили низкую частоту бактериемии, обусловленной *Staphylococcus aureus* — и MSSA, и MRSA, хотя этот патоген выделили у 8 пациентов из других локусов (респираторные образцы, плевральная жидкость, моча).

Высокая частота применения полимиксинов как единственно эффективного средства антимикробной терапии инфекций, вызванных XDR-грамотрицательными патогенами, привела к селекции возбудителей, природно резистентных к колистину, и увеличению числа бактериемий, вызванных грамположительными бактериями, грибами, представителями порядка *Enterobacterales* (*Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*), неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Providencia stuartii*, *Burkholderia cepacia*).

На основании результатов исследования рекомендована смена схем периоперационной профилактики и эмпирической антимикробной терапии в первые 48 ч после инициации ЭКМО: спектр действия антимикробных препаратов должен охватывать грамположительные возбудители, в первую очередь, коагулазонегативные стафилококки, отдельно учитываются факторы риска MR-CoNS.

Для назначения эмпирической АМТ при большей длительности проведения ЭКМО учитываются микробиологический пейзаж отделения, в котором находится пациент, и препараты, которые он ранее получал. Доминирующими патогенами являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, резистентные к карбапенемам, продуцирующие широкий спектр бета-лактамаз классов А, D и В. В силу длительного стояния канюль ЭКМО и невозможности их удаления, назначенные препараты должны обладать активностью в отношении патогенов, обладающих высоким потенциалом формирования биопленок (например, *Burkholderia cepacia*, *Candida species*).

Предсказание патогена, вызвавшего «новый виток» инфекции, у пациента, которому проводится ЭКМО более 7 сут, получающего антимикробную терапию широкого и сверхширокого спектра, представляет сложную задачу. Отметим значительное увеличение числа как типичных возбудителей, характеризующихся экстремальной и панрезистентностью (например, у грамотрицательных бактерий с высокой частотой клинической и/или микробиологической резистентности к полимиксидам; высокую частоту инфекций, обусловленных ванкомицинрезистентным *E. faecium*). При длительной ЭКМО в гемокультуре выделили большое количество патогенов, не являющихся типичными для ОРПТ. У 17,5% пациентов спустя 14 сут после начала ЭКМО выделили редкие патогены, обладающие природной резистентностью к большинству антибиотиков (неферментирующие грамотрицательные бактерии, недифтерийные коринебактерии). Большинство из выделенных патогенов описаны как крайне редкие возбудители инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, для них характерна множественная лекарственная резистентность и способность вызывать нозокомиальные инфекции кровотока, дыхательных и мочевыводящих путей [34–36].

Увеличение числа инфекций, обусловленных *E. faecium*, особенно резистентных к ванкомицину (VRE), вероятно, было обусловлено сочетанием типичных факторов риска (в том числе назначения широкого спектра антибактериальных препаратов, направленных на грамотрицательные патогены) и высокой частотой эмпирического назначения перорального ванкомицина у пациентов с диарейным синдромом.

Увеличение частоты инвазивного кандидоза, вероятно, было связано с «накоплением» факторов риска оппортунистических инфекций: критическое состояние, продленная ИВЛ, длительное стояние инвазивных линий (канюль ЭКМО, центральные венозные, артериальные катетеры), проведение заместительной почечной терапии,

иммуносупрессия критического состояния в сочетании с медикаментозной иммуносупрессией, антибактериальная терапия, повторные трансфузии компонентов крови, длительная лимфоцитопения вследствие вирусной инфекции. Терапия инвазивного кандидоза у пациентов во время ЭКМО характеризуется ограниченным выбором антифунгальных средств. Это обусловлено как характеристикой пациентов (изменение фармакокинетики лекарственных препаратов вследствие критического состояния и наличия контура ЭКМО), так и характеристиками микроорганизма (большая частота non-*albicans* видов *Candida*, включая *C. auris*). Невозможность санации кровотока при кандидемии *C. auris* была обусловлена, вероятно, свойствами микроорганизма (высокая скорость формирования биопленок и его множественная резистентность к антифунгальным препаратам), а также невозможностью удаления канюль ЭКМО. Значительная вариабельность фармакокинетики в критическом состоянии, высокий риск нежелательных межлекарственных взаимодействий, невозможность удаления инвазивных линий (в первую очередь, канюль ЭКМО), спектр патогенов делают эхинокандины предпочтительной опцией противогрибковой терапии, а применение триазолов неэффективно как вследствие резистентности микроорганизмов, так и из-за неоптимальных параметров фармакокинетики.

Результаты исследования позволяют считать, что пациентам с COVID-19 крайне тяжелого течения неэффективно рутинное назначение многих групп антимикробных препаратов — таких как цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, флуконазол. Большинство выделенных патогенов нечувствительны к указанным классам антимикробных препаратов, а их назначение несет высокий риск селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов (концепция «параллельного ущерба»), а также сопровождается широким потенциалом лекарственной токсичности и межлекарственных взаимодействий [37, 38].

**Ограничения исследования.** Исследование носило ретроспективный несравнительный характер, не учитывало свойства разных штаммов вируса (обследовали пациентов во время «волн», обусловленных разновидностями SARS-CoV-2 от «альфа» В.1.1.7 до «дельта» В.1.617.2). Лишь у небольшой доли грамотрицательных бактерий провели детекцию механизмов резистентности.

Выделение из гемокультуры некоторых бактерий (коагулазонегативные стафилококки, редкие неферментирующие грамотрицательные бактерии — *Burkholderia* spp., *Delftia acidovorans* и др.) не рассматривали как контаминацию. Выделение патогенов из стерильного локуса

(кровь) у пациентов в критическом состоянии, с признаками системной воспалительной реакции всегда расценивали как клинически значимое. Эти данные подтверждали повторным выделением указанных редких и нетипичных патогенов из гемокультуры и/или других локусов, клинической эффективностью антимикробной терапии, направленной на выделенных возбудителей.

Частота инвазивного кандидоза была ниже, чем по данным других центров, что может быть обусловлено проблемами диагностики (клиническая невозможность ежедневного забора большого объема крови для микробиологического исследования; недоступность рутинного определения уровня маннана/антиманнанных антител в сыворотке крови).

## Заключение

Пациенты с крайне тяжелым течением COVID-19, требующие проведения ЭКМО, характеризуются высоким риском развития вторичных инфекций. Частота инфекционных осложнений, в том числе сопровождающихся бактериемией/фунгемией, прогрессивно нарастает в процессе ЭКМО и достигает 68,4% при продолжительности

процедуры более 14 сут. В течение первых 48 ч ведущую роль играют коагулазонегативные стафилококки, в том числе резистентные к оксациллину. При увеличении продолжительности ЭКМО происходит увеличение частоты бактериемии, вызванной грамотрицательными бактериями с фенотипом экстремальной лекарственной резистентности и панрезистентности. При ЭКМО более 14 сут микробиологический пейзаж у пациентов становится чрезвычайно разнообразным, наибольшая частота инфекций обусловлена грамотрицательными бактериями, характеризующимися XDR- и PDR-фенотипом резистентности, ванкомицинрезистентными энтерококками, *Candida species* и редкими оппортунистическими патогенами.

Вследствие того, что спектр возбудителей вторичных инфекций у пациентов во время ЭКМО становится разнообразным и трудно-предсказуемым, быстрая идентификация редких оппортунистических патогенов и их профиля чувствительности (MALDI-TOF MS, антигенные исследования, окраска специальными методами, ПЦР и пр.), целенаправленное назначение антимикробных препаратов приносят наибольшую пользу.

## Литература

1. Wu F, Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., Song Z.-G., Hu Y. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3. PMID: 32015508.
2. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C., Modena Covid-19 Working Group. SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19: cytometry and the new challenge for global health. *Cytometry A*. 2020; 97 (4): 340–343. DOI: 10.1002/cyto.a.24002. PMID: 32187834.
3. Zlojutro A., Rey D., Gardner L. A decision support framework to optimize border control policies for global outbreak mitigation. *Sci Rep*. 2019. 9 (1): 2216. DOI: 10.1038/s41598-019-38665-w. PMID: 30778107.
4. World Health Organization. 2021. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <https://covid19.who.int/>.
5. Van Goethem N., Chung P.Y.J., Meurisse M., Vandromme M., De Mot L., Brondeel R., Stouten V. et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 omicron variant compared with delta among hospitalized COVID-19 patients in Belgium during autumn and winter season 2021–2022. *Viruses*. 2022; 14 (6): 1297. DOI: 10.3390/v14061297. PMID: 35746768.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Москва. 2022. Версия 15 от 22.02.2022 г. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Temporary Guidelines. Moscow. 2022. Version 15 from 22.02.2022. (in Russ.)]. <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/profilaktika-diagnostika-i-lechenie-novoj-koronavirusnoj-infekczii-covid-19-versiya-15-22.02.2022.pdf>.
7. De P, Chakraborty I., Karna B., Mazumder N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2021; 898: 173977. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.173977. PMID: 33639193.
8. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Методические рекомендации. Под ред. академ. РАН Поддубной И.В. М.: Изд-во «Экон-Информ»; 2022: 140. ISBN 978-5-907427-70-9. [Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic. Guidelines. Ed. akad. RAS Poddubnaya I.V. M.: Publishing house «Ekon-Inform»; 2022: 140. ISBN 978-5-907427-70-9].
9. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 3: 196–206. [Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2019; 3: 196–206]. DOI: 10.36488/cm.2019.3.196-206.
10. Yin X., Xu X., Li H., Jiang N., Wang J., Lu Z., Xiong N., Gong Y. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 59 (1): 106462. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106462. PMID: 34695565.
11. Schons M.J., Caliebe A., Spinner C.D., Classen A.Y., Pilgram L., Ruethrich M.M., Rupp J. et al.; LEOS-study group. All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOS cohort. *Infection*. 2022; 50 (2): 423–436. DOI: 10.1007/s15010-021-01699-2. PMID: 34625912.
12. Nori P., Cowman K., Chen V., Bartash R., Szymczak W., Madaline T., Katiyar C.P. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 42 (1): 84–88. DOI: 10.1017/ice.2020.368. PMID: 32703320.
13. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021. COVID-19: Clinical Care. World Health

- Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.
14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
  15. Sadeghipour P., Talasz A.H., Rashidi F., Sharif-Kashani B., Beigmohammadi M.T., Farrokhpour M., Sezavar et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325 (16): 1620–1630. DOI: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 3373429.
  16. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.E., Doerschug K., Holley A.B. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with COVID-19. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158 (3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559. PMID: 32502594.
  17. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.L. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (3): e 13209. DOI: 10.1111/eci.13209. PMID: 32003000.
  18. Zeitlinger M., Koch B.C.P., Bruggemann R., De Cock P., Felton T., Hites M., Le J. et al. PK/PD of Anti-Infectives Study Group (EPASG) of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (ESCMID). Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of antiviral agents used to treat SARS-CoV-2 and their potential interaction with drugs and other supportive measures: a comprehensive review by the PK/PD of anti-infectives study group of the European Society of antimicrobial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59 (10): 1195–1216. DOI: 10.1007/s40262-020-00924-9. PMID: 32725382.
  19. Gerotziakas G.T., Catalano M., Colgan M.P., Pecsvarady Z., Wautrecht J.C., Fazeli B., Olinic D.-M. et al.; Scientific Reviewer Committee. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2020; 120 (12): 1597–1628. DOI: 10.1055/s-0040-1715798. PMID: 32920811.
  20. MacLaren G., Fisher D., Brodie D. Preparing for the most critically ill patients With COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1245–1246. DOI: 10.1001/jama.2020.2342. PMID: 32074258.
  21. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S., Iwashyna T.J., Slutsky A.S., Fan E., Bartlett R.H. et al.; Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)32008-0. PMID: 32987008.
  22. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M., Shekerdemian L., Raman L., Paden M.L., Agerstrand C. et al.; ELSO COVID-19 Working Group Members. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021; 67 (5): 485–495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422. PMID: 33657573.
  23. Chavda V.P., Kapadia C., Soni S., Prajapati R., Chauhan S.C., Yallapu M.M., Apostolopoulos V. A global picture: therapeutic perspectives for COVID-19. *Immunotherapy*. 2022; 14 (5): 351–371. DOI: 10.2217/imt-2021-0168. PMID: 35187954.
  24. Buetti N., Ruckly S., de Montmollin E., Reigner J., Terzi N., Cohen Y., Siami S. et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (2): 180–187. DOI: 10.1007/s00134-021-06346-w. PMID: 33506379.
  25. Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L., Brunetti I., Bruzzone B., Coddia G., Crea F. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (10): e13319. DOI: 10.1111/eci.13319. PMID: 32535894.
  26. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022 г.). Методические рекомендации. Москва, 2022. [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant strains of microorganisms (update 2022). Guidelines. Moscow, 2022. (in Russ.).] <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2022/03/%D0%9C%D0%A0-%D0%90%D0%91%D0%A2.pdf>.
  27. Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., Zucker J., May M., Nelson B., Istorico E. et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (6): ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978.
  28. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (3): 268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. PMID: 21793988.
  29. Yeo H.J., Kim Y.S., Kim D.; ELSO Registry Committee, Cho W.H. Risk factors for complete recovery of adults after weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: an analysis from adult patients in the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Intensive Care*. 2020; 8: 64. DOI: 10.1186/s40560-020-00480-1. PMID: 32839669.
  30. Koehler P., Bassetti M., Chakrabarti A., Chen S.C.A., Colombo A.L., Hoenigl M., Klimko N. et al., European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (6): e149–e162. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1. PMID: 33333012.
  31. Баранова И. Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А., Портнов Г.В. и соавт. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. *КМАХ*. 2021. 23 (4): 347–358. [Baranova I.B., Yaremenko A.I., Zubareva A.A., Karpischenko S.A., Popova M.O., Kurus A.A., Portnov G.V. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. *CMAC/ Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/ Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2021. 23 (4): 347–358. (in Russ.).] DOI: 10.36488/cmacc.2021.4.347-358. <https://cmacc-journal.ru/publication/2021/4/cmacc-2021-t23-n4-p347/cmacc-2021-t23-n4-p347.pdf>.
  32. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 84–90. [Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/ Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrob-*

- naya Terapiya. 2017; 19 (2): 84–90. (in Russ.)). <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p084/cmac-2017-t19-n2-p084.pdf>.
33. Журавлева М.В., Родионов Б.А., Лысенко М.А., Яковлев С.В., Андреев С.С., Илюхина Н.Н., Прокофьев А.Б. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021; 66 (3–4): 27–34. [Zhuravleva M.V., Rodionov B.A., Lysenko M.A., Yakovlev S.V., Andreev S.S., Ilyukhina N.N., Prokofiev A.B. Study of cases of bacteremia with gram-negative pathogens with multiple and extreme antibiotic resistance in real clinical practice. *Antibiotics and Chemotherapy/Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021; 66 (3–4): 27–34. (In Russ.)). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34.
  34. Kalt E, Schulthess B, Sidler F, Herren S, Fucentese S.F, Zingg P.O., Berli M. et al. *Corynebacterium* species rarely cause orthopedic infections. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (12): e01200-18. DOI: 10.1128/JCM.01200-18. PMID: 30305384.
  35. Silva-Santana G., Silva C.M.F., Olivella J.G.B., Silva I.E, Fernandes L.M.O., Sued-Karam B.R., Santos C.S. et al. Worldwide survey of *Corynebacterium striatum* increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976–2020. *Arch Microbiol*. 2021; 203 (5): 1863–1880. DOI: 10.1007/s00203-021-02246-1. PMID: 33625540.
  36. Bilgin H., Sarmis A., Tigen E., Soyletir G., Mulazimoglu L. Delftia acidovorans: a rare pathogen in immunocompetent and immunocompromised patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26 (5): 277–279. DOI: 10.1155/2015/973284. PMID: 26600818.
  37. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 284–294. [Kozlov R.S. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy/Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2010; 12 (4): 284–294. (in Russ.)). <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/cmac-2010-t12-n4-p284/cmac-2010-t12-n4-p284.pdf>.
  38. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 4: S341-5. DOI: 10.1086/382690. PMID: 15127367.

Поступила 25.09.2022

Принята в печать 06.02.2023

## Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19

М. О. Магомедалиев<sup>1,2\*</sup>, Д. И. Корабельников<sup>1,2</sup>, С. Е. Хорошилов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 1586 Военный клинический госпиталь Минобороны России, Россия

<sup>2</sup> Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза,  
Россия, 123056, г. Москва, 2-я Брестская ул., д. 5

<sup>3</sup> Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко Минобороны России, Россия

**Для цитирования:** М.О. Магомедалиев, Д.И. Корабельников, С.Е. Хорошилов. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2243> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Магомедали Омарасхабович Магомедалиев, [magomedalim@mail.ru](mailto:magomedalim@mail.ru)

### Резюме

**Цель работы** — исследовать прогностическое значение концентрации цистатина-С в сыворотке крови и моче для верификации острого повреждения почек (ОПП) у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

**Материалы и методы.** Провели обсервационное проспективное исследование с включением 117 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многофункционального медицинского центра 1586 Военного клинического госпиталя Минобороны России в 2020–2022 гг. Рутинные лабораторные и инструментальные исследования выполняли, согласно общепринятым протоколам. Концентрации s-CysC и u-CysC определяли иммунотурбидиметрическим методом.

**Результаты.** ОПП верифицировали у 17,9% больных, дисфункцию почек без развития ОПП — у 18,3% больных. Концентрации s-CysC и u-CysC в группе больных с развитием в процессе лечения ОПП были статистически значимо больше по сравнению с группой больных без развития ОПП, за исключением дня госпитализации в ОРИТ. Концентрации s-CysC за 1-е сут до развития ОПП Т (-1) и за 2-е сут до развития ОПП Т (-2) являлись независимыми факторами возникновения ОПП при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19: ОШ 5,37,  $\chi^2$  Вальда 5,534 (ДИ: 1,324; 21,788);  $p=0,019$  и ОШ 3,225,  $\chi^2$  Вальда 4,121 (ДИ: 1,041; 9,989);  $p=0,042$ , соответственно. s-CysC Т (-2) служил информативным, а s-CysC Т (-1) — высокоинформативным предиктором развития ОПП при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19: ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966),  $p<0,001$ , с чувствительностью 90%, специфичностью 73%, при пороговом значении 1,67 мг/л и ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973),  $p<0,001$ , чувствительностью 90%, специфичностью 73%, при пороговом значении 1,69 мг/л, соответственно. Концентрация s-CysC увеличивалась за 3 дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr. Концентрация u-CysC не являлась предиктором ОПП. С возрастом вероятность нарушения функций почек увеличивалась ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** CysC является статистически значимым предиктором развития ОПП: концентрации s-CysC увеличивались за три дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr у больных с пневмониями тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированными с COVID-19. u-CysC не являлся статистически значимым предиктором развития ОПП, хотя концентрации u-CysC за три, два, один и в день развития ОПП в группе больных с ОПП были статистически значимо выше.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек; ОПП; цистатин С; s-CysC; u-CysC; COVID-19; пневмония

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

## The Predictive Value of Cystatin C for AKI in Patients with COVID-19

Magomedali O. Magomedaliyev<sup>1</sup>, Daniil I. Korabelnikov<sup>1,2</sup>, Sergey E. Khoroshilov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Military Clinical Hospital 1586, Ministry of Defense of Russia, Russia

<sup>2</sup> Haass Moscow Medical and Social Institute,  
5 Brestskaya 2nd Str., 123056 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Academician N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital,  
Ministry of Defense of Russia, Russia

### Summary

**Objective.** To evaluate a potential of cystatin C blood concentration to predict acute kidney injury (AKI) in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with a COVID-19.

**Materials and methods.** An observational prospective study of 117 patients with severe and extremely severe pneumonia associated with a COVID-19 in an ICU setting was conducted in 2020–2022 (site: multi-functional Medical Center, 1586 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Moscow Region, Russia). Routine laboratory tests and instrumental examinations were performed according to generally accepted protocols. Cystatin C concentrations in blood (s-CysC) and urine (u-CysC) were measured by immunoturbidimetric method.

**Results.** AKI was diagnosed in 21 (17.9%) patients, kidney dysfunction without AKI was found in 22 (18.8%) patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19. s-CysC and u-CysC levels in the group of patients with AKI were statistically significantly higher compared to the levels in the group of patients without AKI. The levels of s-CysC obtained within Day 1 — T (-1), and Day 2 — T (-2) prior to AKI onset turned out to be the independent factors for AKI development in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19: OR 5.37, Wald chi-square 5.534 (CI: 1.324; 21.788);  $P=0.019$  and OR 3.225, Wald chi-square 4.121 (CI: 1.041; 9.989);  $P=0.042$ , respectively. s-CysC T (-2) value is informative, and s-CysC T (-1) is a highly informative predictor of AKI development in severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19: ROC AUC 0.853 (95% CI, 0.74–0.966),  $P<0.001$  with 90% sensitivity and 73% specificity at a cut-off of 1.67 mg/L, and ROC AUC 0.905 (95% CI, 0.837–0.973),  $P<0.001$  with 90% sensitivity and 73% specificity at a cut-off of 1.69 mg/L, respectively. Serum CysC levels started increasing 3 days prior to AKI onset, outpacing the increase of SCr levels. The u-CysC levels were not predictive of AKI development. Impaired renal function probability was increasing with patients' age ( $P<0.0001$ ).

**Conclusions.** Serum CysC seems to be a statistically significant predictor of AKI. s-CysC levels started increasing 3 days prior to AKI onset, surpassing the increase of SCr levels in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19. Urine CysC did not achieve statistical significance as a predictor for AKI, although u-CysC concentrations were significantly higher on days 3, 2, 1 prior to AKI onset and on the day of AKI onset in the group of patients with AKI.

**Keywords:** acute kidney injury; AKI; cystatin C; s-CysC; u-CysC; COVID-19; pneumonia development

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

**Funding and Support.** The study was performed without external funding.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [1]. Первая вспышка COVID-19 была зарегистрирована в конце 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) [2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по состоянию на 10 июня 2022 г. во всем мире было зарегистрировано более 532 201 219 случаев заболевания и 6 305 358 случаев смерти от COVID-19 [3].

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 в организм человека являются эпителий верхних отделов дыхательных путей [4], желудка и кишечника [5]. Около 81% людей переносят COVID-19 в легкой, 14% — в тяжелой, а 5% — в крайне тяжелой форме [6].

В связи тяжестью состояния, около 10,2% больных с COVID-19 лечатся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [7].

По данным X. Li и соавт., у 11% больных, получающих терапию в стационарных условиях, на фоне дыхательной недостаточности развивается полиорганная недостаточность [8], в том числе острое повреждение почек (ОПП) с формированием синдрома взаимного отягощения (легкие–почки) [9].

Механизмы взаимного отягощения острой дыхательной и почечной недостаточности могут утяжелить состояние больного, значительно снижая эффективность лечения и ухудшая исход заболевания [10].

Клинические проявления почечной дисфункции варьируют от изолированной протеинурии 43,9%, гематурии 26,7% [11] до ОПП с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ). При появлении почечной дисфункции госпитальная летальность увеличивается с 13,2% при нормальном уровне креатинина крови до 33,7% в случаях с любым его превышением [12]. По данным исследователей из США S. Richardson и соавт., у 5700 больных, госпитализированных с COVID-19, ОПП, требующая ЗПТ, диагностировалось в 3,2% случаях, а среди больных, получающих терапию ОРИТ, в 22% случаях [13]. Отмечен также больший процент развития ОПП у больных с исходно повышенным сывороточным креатинином (SCr) по сравнению с частотой развития ОПП у больных с исходно физиологическим уровнем SCr [11].

Китайскими исследователями Y. Cheng и соавт. ОПП диагностировано у 5,1% из 701 госпитализированных больных с COVID-19 [11].

О сходной встречаемости ОПП при COVID-19 сообщают другие исследователи С. Yildirim и соавт., приводя данные о верификации ОПП у 4,9% больных с COVID-19 (17 случаев из 348) [14].

Значительно большая частота развития ОПП была описана при ретроспективном исследовании В. Diaо и соавт., где ОПП наблюдалось в 27,06% случаях (у 23 из 85 больных). Анализ зависимостей факторов в группах больных с ОПП показал, что распространенность ОПП среди больных связана с возрастом ( $\geq 60$ –65 — 22%,  $< 60$  — 24,19%,  $p<0,001$ ); сопутствующими

заболеваниями (при наличии — 69,57%, при отсутствии — 11,29%,  $p < 0,001$ ); гипертонической болезнью (при наличии — 39,13%, при отсутствии — 2,90%,  $p = 0,0007$ ); ишемической болезнью сердца (при наличии — 21,74%, при отсутствии — 4,84%,  $p = 0,018$ ) [15].

В мета-анализе Y.-T. Chen и соавт., включившим 20 исследовательских работ (Китай, Италия, Великобритания, США), среди 6945 больных с COVID-19 было выявлено, что ОПП встречается в 8,9% случаев (95% ДИ, 4,6–14,5) [16].

В настоящее время имеется необходимость определения надежного высокочувствительного и специфичного биомаркера для прогноза и ранней диагностики ОПП.

Анализ доступной нам литературы показал, что CysC — надежный диагностико-прогностический биомаркер ОПП, концентрация которого прямо коррелирует со степенью повреждения почек [17]. Известно, что, чем больше страдает функция почек, тем больше возрастает концентрация цистатина-С в крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) [18,19].

Литературные данные свидетельствуют как об опережающем повышении s-CysC при развитии ОПП, так и более раннем снижении его концентрации по сравнению с SCr при купировании ОПП при лечении ( $p < 0,001$ ) [20].

CysC — полипептид, блокирующий разрушение внеклеточного белкового матрикса путем ингибирования цистеиновых протеаз. Продуцируется ядродержащими клетками, не попадая в системный кровоток, на 99% метаболизируется в почках [21], а оставшееся незначительное его количество в неизменном виде удаляется из организма с мочой [22].

Указанная кинетика дает право считать CysC практически идеальным эндогенным биомаркером, позволяющим по своим характеристикам объективно оценивать функциональное состояние почек [23].

Цель работы — исследовать прогностическое значение концентрации цистатина С в сыворотке крови и моче для верификации острого повреждения почек у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

## Материал и методы

Провели обсервационное исследование с включением больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходивших лечение в 2020–2022 гг. в ОРИТ многофункционального медицинского центра 1586 Военного клинического госпиталя Минобороны России (1586 ВКГ). В исследование включили 117 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, 75 мужчин и 42 женщины.

### Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- подтвержденный диагноз COVID-19: обнаружение в мазках со слизистой носо- и ротоглотки нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или наличие в крови антител, обнаруженных иммуноферментным анализом; характерная клиничко-лабораторная картина, повреждение легких, подтвержденное компьютерной томографией;
- признаки тяжелой пневмонии: наличие хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: диспноэ ( $\text{ЧДД} > 30/\text{мин}$ ),  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ , индекс оксигенации  $\leq 300$  мм рт. ст., ажитация, угнетение сознания, гемодинамическая нестабильность (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст.), олиго- или анурия, характерная для вирусного повреждения картина при компьютерной томографии (КТ 3–4), лактат артериальной крови  $> 2$  ммоль/л, два и более баллов по шкале qSOFA, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, в том числе высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность.

### Критерии исключения:

- хроническая болезнь почек или подозрение на нее;
- протеинурия и гематурия в течение 3 предыдущих месяцев;
- трансплантация почки в анамнезе;
- ятрогенное осложнение (пневмоторакс, гемоторакс, хилоторакс, аспирационная пневмония, аллергические реакции на медикаменты).

Больные получали комплексную интенсивную терапию, согласно актуальным на момент применения «Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

По результатам выполненных исследований больных разделили на две группы: 1 группа ( $n=96$ ) — больные без ОПП; 2 группа ( $n=21$ ) — больные с развитием ОПП.

Клиничко-лабораторную и инструментальную характеристику групп представили в табл. 1.

Исследование проводили с одобрения локального этического комитета при Московском медико-социальном институте им. Ф. П. Газа, в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP; *англ.* good clinical practice) и национальными нормами оказания медицинской помощи, с обеспечением безопасности и благополучия участников исследования, которые находились под защитой этических принципов, сформулированных Всемирной медицинской ассоциацией (Хельсинкская декларация), при соблюдении действующего законодательства РФ.

**Методы лабораторных исследований.** Все инструментальные и лабораторные исследования выполняли на базе 1586 ВКГ, согласно существующим

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика больных.

| Показатели                                                 | Значения показателей в группах  |                          |                        |                                   |          |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------|
|                                                            | Всего больных,<br><i>n</i> =117 | без ОПП,<br><i>n</i> =96 | с ОПП,<br><i>n</i> =21 | <i>U</i> -критерий<br>Манна-Уитни | <i>p</i> |
| Возраст, лет                                               | 49 (43; 62)                     | 47,5 (41; 55)            | 65 (58; 71)            | <i>U</i> =157,5, <i>Z</i> =3,755  | 0,0002   |
| Мужчины/ женщины, <i>n</i> / <i>n</i>                      | 75/42                           | 66/30                    | 9/12                   | —                                 | —        |
| Летальность, <i>n</i> (%)                                  | 26 (22,2)                       | 15 (15,62)               | 11 (52,4)              | —                                 | —        |
| Тяжесть состояния больных по шкале NEWS, баллы, <i>max</i> | 10 (8; 11)                      | 9 (8; 11)                | 12,5 (10; 13)          | <i>U</i> =202,5, <i>Z</i> =-3,219 | 0,001    |
| Мочевина, ммоль/л, <i>max</i>                              | 8,55 (6,7; 12,1)                | 7,7 (6,6; 10,4)          | 17,25 (11,6; 20,2)     | <i>U</i> =103, <i>Z</i> =-4,486   | 0,00001  |
| Креатинин, мкмоль/л, <i>max</i>                            | 104 (94; 129)                   | 99,5 (94; 104)           | 174,5 (156; 309)       | <i>U</i> =15, <i>Z</i> =-5,632    | <0,001   |
| С-реактивный белок, мг/л, <i>max</i>                       | 134,25 (62; 1759)               | 118,1 (58,65; 166,1)     | 173,8 (63,1; 203,5)    | <i>U</i> =303, <i>Z</i> =-1,881   | 0,0599   |
| Ферритин, мкг/л, <i>max</i>                                | 560,9 (102; 708,3)              | 596,35 (102; 711)        | 102 (102; 579,5)       | <i>U</i> =298, <i>Z</i> =1,971    | 0,0486   |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л                              | 7,05 (5,76; 8,92)               | 6,65 (5,38; 8,41)        | 8,45 (6,95; 10,7)      | <i>U</i> =285,5, <i>Z</i> =-1,983 | 0,0473   |
| Лимфоциты, %, <i>min</i>                                   | 3,5 (2; 7)                      | 4 (2; 8)                 | 2,5 (1; 4)             | <i>U</i> =344,5, <i>Z</i> =1,352  | 0,1763   |
| Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л                             | 165 (120; 220)                  | 178 (147; 224)           | 99 (51; 123)           | <i>U</i> =168,5, <i>Z</i> =3,231  | 0,0012   |
| D-димер, мг/л, <i>max</i>                                  | 2,19 (0,66; 7,67)               | 1,55 (0,61; 4,53)        | 9,995 (2,78; 10)       | <i>U</i> =229,5, <i>Z</i> =-2,841 | 0,0045   |

**Примечание.** Строки 1, 4–12 — результаты представили в виде *Me* (*Q1*; *Q3*); *max* — максимальное значение за все дни нахождения; *min* — минимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

стандартам и протоколам, а полученные результаты документировали проспективно от момента госпитализации пациентов в ОРИТ до их выписки из госпиталя. Образцы венозной крови и мочи собирали одновременно в течение первых 24 ч поступления в ОРИТ, в последующем один раз в сутки с 06 ч 00 мин до 07 ч 00 мин, и в течение 10–20 мин доставляли в лабораторию. В ряде случаев образцы замораживали при минус 20°C и по мере накопления доставляли в лабораторию с последующим однократным размораживанием.

Концентрацию s-CysC и u-CysC определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе AU 480 «Beckman Coulter, Inc., США» с использованием реактивов, произведенных DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия.

Для обозначения этапов исследования использовали следующие сокращения: Т (-3) — за трое сут до развития ОПП; Т (-2) — за двое сут до развития ОПП; Т (-1) — за 1 сут до развития ОПП; Т (0) — в день развития ОПП; Т — за первые сут госпитализации в ОРИТ.

**Статистический анализ.** Первично клинико-лабораторные данные оценивали с последующим определением межгрупповой разницы. Статистически материал обрабатывали с использованием приложения «Excel 2013» к пакету Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и пакетов статистического анализа SPSS Statistics (IBM, США). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли по непараметрическому *U*-критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney *U*-test). Для прогнозирования вероятности возникновения ОПП по множественным значениям s-CysC и u-CysC использовали логистическую регрессию. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования ОПП с определением чувствительности и специфичности определяли с помощью ROC кривой. Статистические показатели описывали следующим образом: медиана (*Me*), интерквартильный размах - первый квартиль (*Q1*) и третий квартиль (*Q3*).

Расчетную мощность выборки определяли по методу (формуле) Р. Peduzzi и соавт. (1996), предназначенному для определения минимального объема выборки при логистических регрессиях [24], который составил 55 больных. С учетом того, что расчетный объем выборки составил менее 100 больных, согласно методу J. Scott Long [25] мощность выборки увеличили.

Статистически значимыми считали различия при *p*<0,05.

## Результаты

Из 117 больных, включенных в исследование, у 17,9% (*n*=21) диагностировали ОПП, согласно критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), из них: первой стадии у 10, второй стадии — 4, третьей стадии — 7 больных.

Увеличение SCr наблюдали во всех случаях, при этом объем мочи уменьшался только у троих больных. Дисфункцию почек (увеличение SCr выше нормы, но не достигавшее диагностических критериев KDIGO) наблюдали в 18,8% (*n*=22) случаях, что позволяет говорить о том, что функция почек нарушалась суммарно как минимум у 36,8% (*n*=43) пациентов. ЗПТ проводили четырем больным, во всех случаях — сеансы продленной вено-венозной гемодиализации.

Умерло 22,2% больных (*n*=26), из них из группы с ОПП умерло 52,4% (*n*=11), а в группе без ОПП — 15,62% (*n*=15) (критерий  $\chi^2$  — 13,468, *p*≤0,001).

Непосредственными причинами смерти являлись: острая дыхательная недостаточность — в 19, сепсис — в 2, сердечная недостаточность — в 5 случаях.

Концентрацию CysC в группах представили в табл. 2. Анализ показал статистически значи-

Таблица 2. Межгрупповая разница по CysC, Me (Q1; Q3).

| Время измерения CysC   | Концентрация CysC, мг/л  |                       |                          | U-критерий<br>Манна-Уитни | p      |
|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
|                        | Всего больных, n=117     | без ОПП, n=96         | с ОПП, n=21              |                           |        |
| Кровь                  |                          |                       |                          |                           |        |
| За все дни в ОРИТ, max | 1,64 (1,54; 1,98)        | 1,52 (1,22; 1,69) max | 2,3 (1,86; 3,25)         | U=61, Z=5,033             | <0,001 |
| T                      | 1,37 (1,09; 1,69)        | 1,325 (1,055; 1,625)  | 1,67 (1,37; 1,79)        | U=268,5, Z=-2,211         | 0,0270 |
| T (0)                  | 1,59 (1,31; 1,83)        | 1,52 (1,22; 1,69) max | 2,155 (1,9; 2,6)         | U=57, Z=-5,085            | <0,001 |
| T (-1)                 | 1,56 (1,285; 1,82), n=76 |                       | 1,98 (1,82; 2,3)         | U=78, Z=-4,566            | <0,001 |
| T (-2)                 | 1,555 (1,26; 1,79), n=74 |                       | 1,9 (1,79; 2,1), n=16    | U=102, Z=-3,708           | 0,0002 |
| T (-3)                 | 1,55 (1,26; 1,7), n=73   |                       | 1,705 (1,58; 1,91), n=15 | U=171,5, Z=-2,294         | 0,0218 |
| Моча                   |                          |                       |                          |                           |        |
| За все дни в ОРИТ, max | 0,465 (0,19; 1,87)       | 0,36 (0,17; 1,55)     | 1,835 (0,9; 5,53)        | U=219, Z=-2,969           | 0,0030 |
| T                      | 0,35 (0,15; 0,685)       | 0,25 (0,15; 0,51)     | 0,57 (0,32; 1,42)        | U=320,5, Z=-1,514         | 0,1299 |
| T (0)                  | 0,42 (0,19; 1,7)         | 0,36 (0,17; 1,55) max | 1,055 (0,41; 4,59)       | U=289,5, Z=2,057          | 0,0396 |
| T (-1)                 | 0,45 (0,19; 1,75)        |                       | 1,2 (0,6; 3,27)          | U=175,5, Z=2,636          | 0,0084 |
| T (-2)                 | 0,42 (0,18; 1,73)        |                       | 1,315 (0,63; 2,7)        | U=214, Z=1,668            | 0,0452 |
| T (-3)                 | 0,42 (0,19; 1,54)        |                       | 1,2 (0,57; 1,5)          | U=159, Z=2,156            | 0,0311 |

**Примечание.** Для табл. 2–4: T — за первые сут госпитализации в ОРИТ; T (0) — день развития ОПП; T (-1) — за первые сут до развития ОПП; T (-2) — за двое сут до развития ОПП; T (-3) — за трое суток до развития ОПП; max — максимальное значение за все дни нахождения в ОРИТ.

мую межгрупповую разницу по s-CysC: T ( $p=0,0270$ ), T (0) ( $p<0,001$ ), T (-1) ( $p<0,001$ ), T (-2) ( $p=0,0002$ ), T (-3) ( $p=0,0218$ ).

Наблюдали также статистически значимую межгрупповую разницу концентраций u-CysC, за исключением первых суток госпитализации в ОРИТ: T ( $p=0,1299$ ), T (0) ( $p=0,0396$ ), T (-1) ( $p=0,0084$ ), T (-2) ( $p=0,0452$ ), T (-3) ( $p=0,0311$ ).

У больных контрольной группы (без развившегося ОПП) цистатин-С оценивали не ежедневно, а каждые 48–72 ч, и, как следствие, для расчета межгрупповой разницы, логистической регрессии и ROC-анализа использовали максимальные концентрации цистатина-С за все дни нахождения в ОРИТ.

Результаты регрессионного анализа (табл. 3) показали статистически значимую связь между концентрацией s-CysC в день развития ОПП (s-CysC, T (0) мг/л: B=2,175;  $\chi^2$  Вальда = 8,184; экспонента = 8,805 (95% ДИ: 1,984; 39,081);  $p=0,004$ ), за день (s-CysC, T (-1) мг/л: B=1,681;  $\chi^2$  Вальда = 5,534; ОШ 5,37; (95%, ДИ: 1,324; 21,788);  $p=0,019$ ) и два дня (s-CysC, T (-2) мг/л: B=1,171;  $\chi^2$  Вальда = 4,121; ОШ 3,225; (95%, ДИ: 1,041; 9,989);  $p=0,042$ ), а также отсутствие значимой связи между u-CysC и развитием ОПП.

Прогностически значимыми моделями оказались s-CysC, T (0), s-CysC, T (-1) и s-CysC, T (-2), и для оценки их качества провели ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой и

Таблица 3. Логистическая регрессия для прогнозирования развития ОПП у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

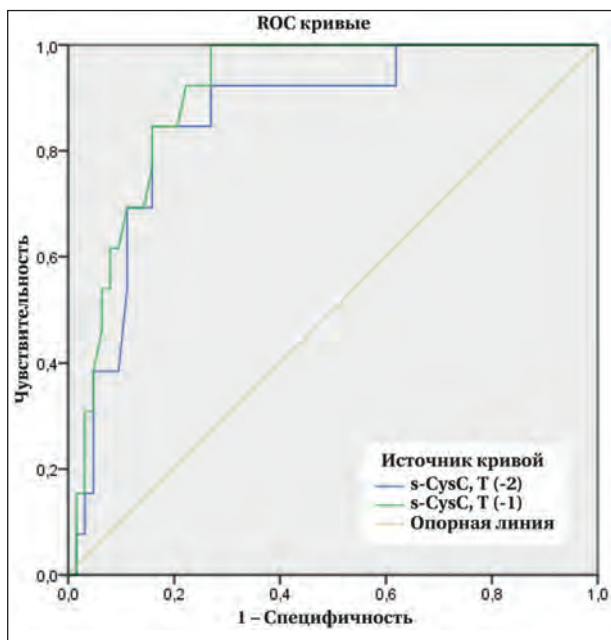
| Время измерения CysC | B     | SE    | $\chi^2$ Вальда | p     | ОШ    | ДИ 95,0%       |                 |
|----------------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|----------------|-----------------|
|                      |       |       |                 |       |       | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Кровь                |       |       |                 |       |       |                |                 |
| T                    | 1,238 | 0,852 | 2,109           | 0,146 | 3,448 | 0,649          | 18,327          |
| T (0)                | 2,175 | 0,76  | 8,184           | 0,004 | 8,805 | 1,984          | 39,081          |
| T (-1)               | 1,681 | 0,715 | 5,534           | 0,019 | 5,37  | 1,324          | 21,788          |
| T (-2)               | 1,171 | 0,577 | 4,121           | 0,042 | 3,225 | 1,041          | 9,989           |
| T (-3)               | 0,585 | 0,495 | 1,398           | 0,237 | 1,794 | 0,681          | 4,73            |
| Моча                 |       |       |                 |       |       |                |                 |
| T                    | 0,072 | 0,136 | 0,279           | 0,597 | 1,074 | 0,823          | 1,402           |
| T (0)                | 0,119 | 0,97  | 1,513           | 0,219 | 1,127 | 0,932          | 1,363           |
| T (-1)               | 0,089 | 0,113 | 0,618           | 0,432 | 1,093 | 0,876          | 1,363           |
| T (-2)               | 0,057 | 0,123 | 0,212           | 0,645 | 1,058 | 0,832          | 1,346           |
| T (-3)               | 0,061 | 0,126 | 0,235           | 0,628 | 1,063 | 0,831          | 1,359           |

**Примечание.** B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. ROC-анализ прогноза развития ОПП у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

| Время измерения CysC | AUC ROC-кривой | p      | SE    | ДИ 95,0%       |                 | Пороговое значение CysC, мг/л | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|----------------------|----------------|--------|-------|----------------|-----------------|-------------------------------|---------------------|------------------|
|                      |                |        |       | Нижняя граница | Верхняя граница |                               |                     |                  |
| T (0)                | 0,936          | <0,001 | 0,027 | 0,883          | 0,99            | 1,79                          | 92                  | 84               |
| T (-1)               | 0,905          | <0,001 | 0,035 | 0,837          | 0,973           | 1,69                          | 92                  | 78               |
| T (-2)               | 0,853          | <0,001 | 0,058 | 0,74           | 0,966           | 1,67                          | 90                  | 73               |

**Примечание.** B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.



Значение AUC ROC s-CysC T (-2), s-CysC T (-1) для прогноза развития ОПП.

оптимального порогового значения CysC для прогноза развития ОПП (табл. 4): (s-CysC, мг/л, T (0) ROC AUC 0,936 (95% ДИ, 0,883–0,99;  $p < 0,001$ ), чувствительность 92%, специфичность 84%; s-CysC, пороговое значение 1,79 мг/л, T (-1) ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973;  $p < 0,001$ ), чувствительность 92%, специфичность 78%; -CysC, пороговое значение 1,69 мг/л, T (-2) ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966;  $p < 0,001$ ), чувствительность 90%, специфичность 73%; CysC, мг/л, пороговое значение 1,79 мг/л (рис.).

### Обсуждение

Продолжается поиск перспективных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценить состояние больных, переносящих COVID-19, прогнозировать возможные осложнения, в том числе и ОПП.

Опубликованы результаты исследований, показывающие увеличение концентрации s-CysC перед развитием ОПП и прогрессированием инфильтрационных изменений в легочной ткани при COVID-19. Сообщалось также, что концентрация s-CysC у умерших больных была больше.

В представленном исследовании функция почек нарушалась у 36,8% ( $n=43$ ) больных. ОПП развилось в 17,9% ( $n=21$ ) случаев, а дисфункция почек без прогрессирования до ОПП — в 18,3% ( $n=22$ ), что свидетельствует о значительной распространенности повреждения почек.

Частота повреждения почек при COVID-19 разнится в широком диапазоне от 0,5 до 36,6% [26] и может зависеть от клинических проявлений COVID-19, прямого токсического

действия вируса, гипоксии, развития шока [27]. Сообщалось о выявлении протеинурии у 43,9% и гематурии у 26,7% больных COVID-19 [11].

Исследовательский коллектив из США S. Richardson и соавт., проанализировав исходы лечения 5700 больных, получавших терапию в стационарных условиях по поводу COVID-19, сообщил, что ЗПТ проводилось у 3,2% ( $n=81$ ) больных в коечных отделениях и у 22% больных в ОРИТ [13].

При мета-анализе S. A. Silver и соавт., выполненном на основе баз данных MEDLINE, Embase и Cochrane, были изучены 54 исследовательские работы, включавшие 30 639 больных, из которых на предмет потребности в ЗПТ анализировали в 48 исследованиях 27525 пациентов, получавших терапию в стационарных условиях по поводу COVID-19. Общая распространенность ОПП составила 28% (95% ДИ, 22–34%;  $I^2=99\%$ ), ЗПТ проводилось 9% больных (95% ДИ, 7–11%;  $I^2=97$ ). У больных, получавших терапию в ОРИТ, ОПП встречалось у 46% (95% ДИ, 35–57%;  $I^2=99\%$ ) случаев, и у 19% больных (95% ДИ, 15–22%;  $I^2=88\%$ ) была инициирована ЗПТ [28].

В ретроспективном исследовании M. Kanbay и соавт., ОПП у больных ( $n=770$ ), госпитализированных с COVID-19, было верифицировано в 11,9% ( $n=92$ ) случаев. Также было выявлено, что продолжительность лечения в ОРИТ (16 дней против 9,9 дней,  $p < 0,001$ ), частота госпитализации в ОРИТ (63 против 20,7%,  $p < 0,001$ ), развития цитокинового шторма (25,9 против 14%,  $p=0,009$ ), и летальность (47,2 против 4,7%,  $p < 0,001$ ) в группе с ОПП были статистически значимо больше.

В этом же исследовании обобщили данные по лечению взрослых больных ( $n=100$ ) с тяжелым течением COVID-19, получавших терапию в условиях ОРИТ. ОПП (по критериям KDIGO) было диагностировано у 81% больных ( $n=81$ ), в том числе, у 44, 10 и 27 больных — ОПП 1-, 2- и 3-ей стадий, соответственно [29].

L. Chanet и соавт. обнаружили, что из 3993 госпитализированных больных по поводу COVID-19 ОПП возникло у 46% больных ( $n=1835$ ), у которых в 19% ( $n=347$ ) случаях проводилась ЗПТ. 1-ю стадию ОПП регистрировали у 39%, 2-ю стадию у 19%, 3-ю стадию — у 42% больных. В ОРИТ поступило 24% больных ( $n=976$ ), из них в 76% случаев ( $n=754$ ) было диагностировано ОПП. У 84% из 435 больных с ОПП был обнаружен белок в моче, у 81% — выявлена гематурия и у 60% — лейкоцитурия. В группе с ОПП летальность составила 50%, в группе без ОПП — 8% (aOR 9,2; 95% ДИ, 7,5–11,3). К моменту выписки из стационара у 35% больных из группы ОПП не восстановилась функция почек [30].

M. Fisher и соавт. в ретроспективном обсервационном исследовании изучали распро-

страненность ОПП у больных с COVID-19. Из 3345 пациентов у 56,9% ( $n=1903$ ) развилось ОПП. Независимыми факторами риска развития ОПП оказались мужской пол, негроидная раса и возраст старше 50 лет [31].

Возможно, что сравнительно меньшую частоту развития ОПП при COVID-19 (18,3%) у наблюдаемых нами больных можно объяснить тем, что инфекционный центр с ОРИТ расположены в новом здании, что во многом определяет редкость внутрибольничной инфекции.

Общая летальность больных с ОПП составила 22,2% ( $n=26$ ), и она оказалась статистически значимо больше в группе с ОПП 52,4% ( $n=11$ ) по сравнению с группой без ОПП 15,62% ( $n=15$ ) (критерий  $\chi^2=13,468$ ,  $p \leq 0,001$ ), что позволяет говорить о неблагоприятном влиянии ОПП на летальность.

Г. Реі и соавт. в ретроспективном одноцентровом исследовании продемонстрировали, что частота развития ОПП (по критериям KDIGO) в когорте госпитализированных больных составляет 4,7% (22 из 467 больных). В тоже время, протеинурия отмечалась у 65,8%, гематурия у 41,7%, что говорит о высокой частоте повреждения почек у больных, переносящих COVID-19. Такие больные имели более высокую летальность при сравнении с больными без признаков повреждения почек 11,2% (28 из 251) и 1,2% (1 из 82), соответственно [32].

Выявленная межгрупповая разница концентраций s-CysC: Т ( $p=0,0270$ ), Т (0) ( $p<0,001$ ), Т (-1) ( $p<0,001$ ), Т (-2) ( $p=0,0002$ ), Т (-3) ( $p=0,0218$ ) и по u-CysC: Т ( $p=0,1299$ ), Т (0) u-max ( $p=0,0396$ ), Т (-1) u-max ( $p=0,0083$ ), u-max ( $p=0,0452$ ), Т (-3) u-max ( $p=0,0310$ ) может быть объяснена не только нарушением фильтрации и реабсорбции мочи или же метаболизма CysC. Определенную роль в увеличении концентрации CysC при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19, может играть гиперпродукция CysC на фоне выраженного системного воспаления.

Анализ связи s-CysC с развитием ОПП показал, что концентрация s-CysC за 2 дня (ОШ 3,225,  $\chi^2$  Вальда 4,121 (ДИ: 1,041; 9,989);  $p=0,042$ ) и за 1 день (ОШ 5,37,  $\chi^2$  Вальда 5,534 (ДИ: 1,324; 21,788);  $p=0,019$ ) до развития ОПП является статистически значимым предиктором развития ОПП. Концентрация s-CysC начинала увеличиваться уже за три дня до развития ОПП (межгрупповая разница,  $p=0,021753$ ), опережая увеличение концентрации SCr, что доказывает состоятельность этих моделей для прогноза развития ОПП.

Анализ изменений u-CysC продемонстрировал, что он не является статистически значимым предиктором развития ОПП.

В доступных зарубежных и отечественных наукометрических базах работ, изучающих динамику u-CysC при COVID-19, нам подобных данных найти не удалось.

ROC-анализ (табл. 5) значимых предикторов развития ОПП продемонстрировал, что модель s-CysC Т (-1) прогнозирует развитие ОПП отлично (ROC AUC 0,905 (95% ДИ, 0,837–0,973),  $p<0,001$ ), а модель s-CysC Т (-2) хорошо (ROC AUC 0,853 (95% ДИ, 0,74–0,966),  $p<0,001$ ) при пороговых значениях 1,69 мг/л и 1,67 мг/л, соответственно.

В одноцентровом обсервационном ретроспективном исследовании С. Yildirim и соавт. в 2021 г. оценивали диагностико-прогностическую ценность s-CysC для контроля ОПП, индуцированного COVID-19. У 348 пациентов с COVID-19 в 17 (4,9%) случаях развилось ОПП (в т. ч. 1-я стадия в 1,3% ( $n=4$ ), 2-я стадия в 9,0% ( $n=3$ ), 3-я стадия в 76,9% ( $n=10$ ) случаев). ROC-анализ продемонстрировал возможность использования s-CysC для прогноза COVID-19 индуцированного ОПП (AUC 0,96 (0,90–1,0), чувствительность 90,0 (55,5–99,75), специфичность 88,5 (84,6–91,7) [14].

N. Pode Shakked и соавт. в 2022 г. опубликовали работу, аналогичным образом свидетельствующую, что s-CysC является отличным предиктором COVID-19 ассоциированного ОПП (ROC AUC 0,87) и потребности в ЗПТ (ROC AUC 0,95). Наблюдалось 52 больных с COVID-19, получавших терапию в отделении неотложной помощи Медицинского центра Университета Цинциннати (США). У 42,3% ( $n=22$ ) из них развился ОПП, 36,4% (8 из 22) нуждались в ЗПТ [33].

Это согласуется с данными другого исследования S. Chen и соавт. показывающего, что концентрация s-CysC увеличивается раньше, чем SCr при нарушении функций почек у больных с COVID-19, а также обладает большей ценностью для прогноза тяжести течения заболевания [34].

Прямая корреляционная связь между уровнем s-CysC и тяжестью течения COVID-19 была подтверждена и в нашем исследовании: было продемонстрировано, что s-CysC и u-CysC обладают высокой прогностической значимостью для развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмониях, ассоциированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Увеличение s-CysC (1,44 мг/л и выше) и u-CysC (0,86 мг/л и выше) было ассоциировано с летальным исходом [35, 36].

K. Ramos-Santoset и соавт. подтверждают связь между повышением s-CysC и развитием ОПП. Так, в группе с ОПП концентрация s-CysC была выше по сравнению с группой без ОПП ( $p=0,001$ ) и увеличивалась раньше, чем SCr. При увеличении s-CysC выше 0,84 нг/мл риск раз-

вития ОПП повышался в 23 раза (ОШ, 23,7, 95% ДИ, 2,59–217,00,  $p=0,005$ ) [35].

## Заключение

s-CysC является статистически значимым предиктором развития ОПП: концентрация s-CysC начинает увеличиваться за 3 дня до развития ОПП, опережая увеличение концентрации SCr у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. u-CysC имеет лишь умеренное относительное значение для прогнозирования развития ОПП.

Применение биомаркера ОПП нового поколения s-CysC при лечении больных с COVID-19 позволит, вероятно, верифицировать нарушение функций почек на ранних этапах развития, что

даст возможность предупредить развитие острого почечного повреждения путем коррекции проводимой терапии и, в том числе, инициирования предупредительной нефропротекции.

**Вклад авторов.** М. О. Магомедалиев — идея и дизайн; обзор публикаций по теме; анализ данных; статистическая обработка материала; обсуждение результатов; обсуждение формата статьи; написание текста рукописи; оформление иллюстративного материала; Д. И. Корабельников — идея и дизайн; обзор публикаций по теме; анализ данных; обсуждение результатов; обсуждение формата статьи; написание текста рукописи; перевод на английский язык; научное редактирование текста; С. Е. Хорошилов — идея; обсуждение результатов.

## Литература

- United Nations. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Electronic resource]. URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed: 26.05.2022).
- Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (9): 1018–1019. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30641-1. PMID: 32860762.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed: 12.06.2022).
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021; 97 (1147): 312–320. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. PMID: 32978337.
- Galanopoulos M., Gkeros E., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N. et al. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (31): 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579. PMID: 32884218.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China (in Chinese)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41 (2): 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
- Oliveira E., Parikh A., Lopez-Ruiz A., Carrilo M., Goldberg J., Cearras M., Fernainy K. et al. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0249038. DOI: 10.1371/journal.pone.0249038. PMID: 33765049.
- Li X., Wang L., Yan S., Yang F., Xiang L., Zhu J., Shen B. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 128–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053. PMID: 32251805.
- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782. DOI: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
- Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии. *Российский медико-социальный журнал*. 2019; 1 (1): 59–73. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in pneumonia. *Russian Medical and Social Journal/ Rossiyskiy Mediko-Sotsialniy Zhurnal*. 2019; 1 (1): 59–73. (in Russ.)].
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005. PMID: 32247631.
- Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (7): 738–742. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30229-0. PMID: 32416769.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775. PMID: 32320003.
- Yildirim C., Ozger H.S., Yasar E., Tombul N., Gulbahar O., Yildiz M., Bozdayi G. et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton)*. 2021; 26 (6): 513–521. DOI: 10.1111/nep.13856. PMID: 33502771.
- Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 2506. DOI: 10.1038/s41467-021-22781-1. PMID: 33947851.
- Chen Y.-T., Shao S.-C., Hsu C.-K., Wu I.-W., Hung M.-J., Chen Y.-C. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24 (2): 346. DOI: 10.1186/s13054-020-03009-y. PMID: 32546191.
- Bagshaw S.M., Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16 (6): 533–539. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833e8412. PMID: 20736828.
- Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40 (2): 221–226. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487. PMID: 12148093.
- Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: Biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci*. 2008; 13: 5406. DOI: 10.2741/3089. PMID: 18508595.
- Gharraibeh K.A., Hamadah A.M., El-Zoghby Z.M., Lieske J.C., Larson T.S., Leung N. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3 (2): 337–342. DOI: 10.1016/j.jekir.2017.10.012. PMID: 29725637.
- Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of puman cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004; 41 (5–6): 467–550. DOI: 10.1080/10408360490504934. PMID: 15603510.
- Levey A., Inker L. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102 (3): 405–419. DOI: 10.1002/cpt.729. PMID: 28474735.
- Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 22–39.

- [Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nephrology/Nefrologiya*. (Saint-Petersburg). 2012; 16 (1): 22–39. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39.
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T.R., Feinstein A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1373–1379. DOI 10.1016/s0895-4356 (96)00236-3. PMID: 8970487.
  25. Long J.S. Regression models for categorical and limited dependent variables. *SAGE Publish*. Indiana University. 1997; (7): 328. <https://us.sagepub.com/en-us/nam/regression-models-for-categorical-and-limited-dependent-variables/book6071>.
  26. Qian J.-Y., Wang B., Lv L.-L., Liu B.-C. Pathogenesis of acute kidney injury in coronavirus disease 2019. *Front Physiol*. 2021; 12: 586589. DOI: 10.3389/fphys.2021.586589. PMID: 33679428.
  27. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B. *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
  28. Silver S.A., Beaubien-Souligny W. Shah P.S., Harel S., Blum D., Kishibe T., Meraz-Munoz A. *et al*. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*. 2021; 3 (1): 83–98.e1. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.11.008. PMID: 33319190.
  29. Kanbay M. Medetalibeyoglu A., Kanbay A., Cevik E., Tanriover C., Baygul A., Şenkal N. *et al*. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54 (5): 1097–1104. DOI: 10.1007/s11255-021-02972-x. PMID: 34410587.
  30. Chan L., Chaudhary K., Saha A., Chauhan K., Vaid A., Zhao S., Paranjpe I. *et al*. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (1): 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615. PMID: 32883700.
  31. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.T. *et al*. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (9): 2145–2157. DOI: 10.1681/ASN.2020040509. PMID: 32669322.
  32. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., Ma Z. *et al*. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (6): 1157–1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276. PMID: 32345702.
  33. Shakked N.P., de Oliveira M.H.S., Cheruiyot I., Benoit J.L., Plebani M., Lippi G., Benoit S.W. *et al*. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem*. 2022; 102: 1–8. DOI: 10.1016/j.clin-biochem.2022.01.006. PMID: 35093314.
  34. Chen S., Li J., Liu Z., Chen D., Zhou L., Hu D., Li M. *et al*. Comparing the value of Cystatin C and serum creatinine for evaluating the renal function and predicting the prognosis of COVID-19 patients. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 587816. DOI: 10.3389/fphar.2021.587816. PMID: 33828483.
  35. Ramos-Santos K., Cortes-Telles A., Uc-Miam M.E., Avila-Nava A., Lugo R., Aké R.C., Gutiérrez-Solis A.L. Cystatin C is a marker for acute kidney injury, but not for mortality among COVID-19 patients in Mexico. *Braz J Infect Dis*. 2022; 26 (3): 102365. DOI: 10.1016/j.bjid.2022.102365. PMID: 35576994.

Поступила 21.07.2022

Принята в печать 24.03.2023

## Факторы риска летального исхода новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке

Р. Ф. Мухаметшин<sup>1,2\*</sup>, О. П. Ковтун<sup>1</sup>, Н. С. Давыдова<sup>1</sup>, А. А. Курганский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница,

Россия, 620149 г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

<sup>3</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Россия, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

**Для цитирования:** Р. Ф. Мухаметшин, О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, А. А. Курганский. Факторы риска летального исхода новорожденных, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 23–32. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2231> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Мухаметшин Рустам Фаридович, [gustamFM@yandex.ru](mailto:gustamFM@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования** — выявить предикторы летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации.

**Материалы и методы.** В наблюдательное, когортное, ретроспективное исследование включили 564 новорожденных: группа выживших после 604 выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра составила 526 пациентов, умерших — 38. Изучили анамнез, объективный статус на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады, объем интенсивной терапии и ее коррекцию на этапе предтранспортировки, мониторируемые параметры и показатели шкал прогноза.

**Результаты.** В группе умерших пациентов в сравнении с выжившими выявили статистически значимое преобладание недоношенных новорожденных (срок гестации менее 29 нед. в группе умерших — 55,26%; в группе выживших — 10,27%,  $p < 0,001$ ), статистически значимо большую потребность в применении высокочастотной вентиляции (0,57% [0,12–1,66] среди выживших и 7,89% [1,66–21,38] среди умерших,  $p = 0,005$ ), потребность в применении катехоламинов (адреналин 0,76% [0,21–1,94] среди выживших и 13,51% [4,54–28,77] среди умерших,  $p < 0,001$ ).

Среди умерших пациентов чаще диагностировали развитие ранней неонатальной инфекции (8,75% [6,47–11,49] и 26,32% [13,40–43,10], выжившие и умершие, соответственно,  $p = 0,002$ ) и поздней неонатальной инфекции (10,46% [7,97–13,39] и 23,6% [11,44–40,24], выжившие и умершие, соответственно,  $p = 0,028$ ). Определили статистически значимое различие фракции кислорода во вдыхаемой смеси (30% [30–30] и 45% [30–60],  $p < 0,001$ ), сатурационного индекса оксигенации (2,71 [2,54–3,03] и 4,48 [2,55–7,67],  $p < 0,001$ ) и соотношения  $SpO_2/FiO_2$  (316,67 [313,33–320] и 207,25 [151,67–313,33]  $p < 0,001$ ), в группе выживших и умерших, соответственно.

С помощью модели логистической регрессии в исследуемой выборке выявили следующие предикторы летального исхода: масса при рождении, развитие ранней и поздней неонатальной инфекции и сатурационный индекс оксигенации.

**Заключение.** Низкая масса тела при рождении, развитие ранней или поздней неонатальной инфекции и повышение сатурационного индекса оксигенации являются факторами риска смерти новорожденных, требующих медицинской эвакуации.

**Ключевые слова:** транспортировка новорожденного; угрозомеритическая шкала; интенсивная терапия новорожденных; риск смерти; индекс оксигенации

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

**Финансирование.** Не предусмотрено.

## Mortality Risk Factors in Neonates Requiring Interhospital Transport

Rustam F. Mukhametshin<sup>1,2\*</sup>, Olga P. Kovtun<sup>1</sup>, Nadezhda S. Davydova<sup>1</sup>, Andrew A. Kurganski<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

<sup>2</sup> Region Clinical Hospital for Children

32 S. Deryabinoy Str. 620149 Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> The First President of Russia B.N. Yeltsin Ural Federal University 19 Mira Str., 620002 Ekaterinburg, Russia

### Summary

**Objective.** To identify predictors of newborn infants mortality before medical evacuation.

**Materials and methods.** The observational, cohort, retrospective study included 564 newborns: 526 patients survived and 38 died after 604 visits of the resuscitation-consultation Center transport team (critical

care transport — CCT team). Patient's anamnesis, objective data of a patient at the time of examination by CCT team, the volume of intensive care provided and treatment adjustments during preparation for the transfer, records of patient's monitored parameters and indicators of prognosis were analyzed.

**Results.** Compared to survivors, non-survivors neonates exhibited significant increases in premature newborns (gestation period <29 weeks in 55.26% vs 10.27% in survivors,  $P<0.001$ ) and significantly increased need in a high-frequency ventilation (7.89% [1.66–21.38] vs 0.57% [0.12–1.66] in survivors,  $P=0.005$ ), and in catecholamines support (use of adrenaline was 13.51% [4.54–28.77] in non-survivors vs 0.76% [0.21–1.94] in survivors,  $P<0.001$ ). Both early and late neonatal infections predominated in non-survivors: ([26.32% [13.40–43.10] vs 8.75% [6.47–11.49, early infection, non-survivors vs. survivors, respectively,  $P=0.002$ ) and (23.6% [11.44–40.24] vs 10.46% [7.97–13.39], late infection, non-survivors vs. survivors, respectively,  $P=0.028$ ). Significant differences in the fraction of inspired oxygen (30% [30–30] vs 45% [30–60],  $P<0.001$ ), oxygenation saturation index (2.71 [2.54–3.03] vs 4.48 [2.55–7.67],  $P<0.001$ ), and  $SpO_2/FiO_2$  ratio (316.67 [313.33–320] vs 207.25 [151.67–313.33]  $P<0.001$ ) were found between the groups of survived vs. non-survived neonates, respectively. Logistic regression model revealed following markers of neonatal mortality: birth weight, development of early and late neonatal infection, and the oxygenation saturation index.

**Conclusion.** Low birth weight, development of early or late neonatal infection and an increase in the oxygenation saturation index are the risk factors of death in newborns requiring medical evacuation.

**Keywords:** newborn transportation; threat-metric scale; neonatal intensive care; risk of death; oxygenation index

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

**Financing.** The authors received no financial support for the research, authorship and publication of this article.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Снижение неонатальной и младенческой смертности остается приоритетной задачей системы здравоохранения и интегральным показателем ее эффективности [1]. Система перинатальной регионализации обеспечивает эффективное снижение смертности в категории недоношенных новорожденных, маршрутизируя их в медицинские организации, реализующие требуемый уровень помощи и достаточный поток пациентов для обеспечения оптимально эффективной интенсивной терапии [2–4]. Постнатальная маршрутизация имеет своей целью перевод новорожденного в учреждение требуемого уровня медицинской помощи, что обеспечивает снижение количества осложнений в этой категории пациентов [5]. При этом известно, что транспортировка новорожденного со сроком гестации менее 32 нед. и массой менее 1500 г имеет значимое влияние на неонатальную смертность после коррективки на другие факторы риска ( $OR=3,3$ ) [6].

Определение тяжести состояния новорожденного на этапе предтранспортирной подготовки остается одним из важнейших инструментов прогнозирования будущих рисков заболеваемости и летальности на основании имеющихся исходных данных, что позволяет принять оптимальное для пациента тактическое решение [6]. Действующие Федеральные документы, касающиеся деятельности выездной реанимационной бригады реанимационно-консультативного центра новорожденных, регламентируют лишь общие организационные принципы работы (приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатоло-

гия”»), а также техническое оснащение (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 июня 2013 г. N 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи»), не определяя при этом подходов к оценке тяжести, прогнозированию рисков, алгоритма и оснований для принятия тактического решения. При значительном разнообразии шкал для прогнозирования исходов у неонатальных пациентов нет единого мнения относительно выбора того или иного инструмента для оценки новорожденного, требующего медицинской эвакуации в учреждение более высокого уровня медицинской помощи [7].

Цель исследования — выявить предикторы летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации.

## Материал и методы

В обсервационное когортное ретроспективное исследование включили данные всех выездов транспортной бригады реанимационно-консультативного центра для новорожденных (РКЦН) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) Екатеринбурга в период с 1 августа 2017 г. по 31 декабря 2018 г. После исключения пациентов с врожденной патологией, требовавшей выполнения неотложного хирургического вмешательства ( $n=34$ ), число случаев составило 640. Полный объем данных или исходы не были доступны в 36 случаях. Итоговую выборку составили 604 случая выезда транспортной бригады к 564 новорожденным детям, госпитализированным в медицинские организации Свердловской области и находящимся на дистанционном наблюдении РКЦН ОДКБ в связи с тяжестью состояния. Решение о возможности транспортировки принималось коллегиально заведующим отделением новорожденных ме-

дицинской организации акушерского профиля и ответственным врачом выездной реанимационной бригады на основании действующего регионального приказа (Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №1687п от 04.10.2017) после оценки тяжести состояния и возможных рисков.

Источником данных об исходах госпитального этапа была первичная медицинская документация. В исследуемой выборке по исходу госпитального этапа лечения выделили группу выживших ( $n=526$ ) и умерших пациентов ( $n=38$ ) (рис. 1). Провели оценку параметров анамнеза, статуса на момент осмотра анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады, объема интенсивной терапии и ее коррекции на этапе предтранспортировки, мониторируемых параметров (частота пульса и  $SpO_2$ , неинвазивное артериальное давление, термометрия) и оценки новорожденного по трем угрозомерическим шкалам: клиническая шкала оценки недоношенного новорожденного (КШОНН) [8], The Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [9] и Transport Risk Index of Physiologic Stability for Newborn Infants (TRIPS) [10].

Расчет сатурационного индекса оксигенации выполняли следующим образом:  $(FiO_2 \times MAP)/SpO_2$ . В качестве стандартного стартового сосудистого доступа у новорожденного первых суток жизни применяли пупочный венозный катетер, установленный неонатологом роддома или анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады, в случае организации венозного доступа после завершения первых суток жизни устанавливали периферически вводимые центральные катетеры или периферические катетеры на игле типа «Venflon». Программу инфузионной терапии и парентерального питания рассчитывали и проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Парентеральное питание новорожденных» (2015 г., Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, Ассоциация неонатологов). Транспортный комплекс включал в себя: инкубатор транспортный ИТН-1 (VOM3, Екатеринбург, Россия), аппарат ИВЛ транспортный Stephan F120 Mobile (Stephan, Германия), дозатор шприцевой B. Braun Perfusor Compact S (B. Braun, Германия), монитор пациента Philips MP 40 (Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH, Германия). На этапе подготовки мониторинг



Блок-схема исследования.

и респираторную поддержку осуществляли техникой транспортного комплекса.

При описательной статистике использовали медиану и межквартильный интервал, долю, 95% ДИ доли, ошибку доли. Гипотезу о нормальности распределения выборки проверяли методом Шапиро-Уилка. При анализе количественных данных с ненормальным распределением двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. При анализе бинарных данных двух независимых выборок применяли точный критерий Фишера. Логистическую регрессию анализировали с помощью программных средств BioStas Pro 7.0.1.0. и Matlab R2017a.

При сравнении групп выживших и умерших новорожденных выявили статистически значимые различия по массе при рождении, гестационному возрасту и оценке по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах (табл. 1).

При анализе распределения пациентов по уровню медицинской организации обращения выявили статистически значимые различия: обращения из учреждений 2-го уровня без наличия реанимационного отделения в группе выживших осуществлялись в 31,75% случаев [27,79–35,92], а в группе умерших — в 13,16% [4,41–28,09],  $p=0,017$ , обращения из учреждений 3-го уровня в группе выживших — в 8,94% [6,64–11,71], в группе умерших — в 28,95% [15,42–45,90],  $p<0,001$ .

Таблица 1. Данные анамнеза, *Me* [IQR].

| Параметр, ед. изм.                                                        | Значения параметров в группах |                  | <i>p</i> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
|                                                                           | Выжившие, $n=526$             | Умершие, $n=38$  |          |
| Возраст пациентов при обращении в РКЦН, ч                                 | 24 [4; 51]                    | 17,5 [5; 49]     | 0,999    |
| Возраст пациентов на момент осмотра реаниматолога транспортной бригады, ч | 38 [24; 90]                   | 33 [16; 110]     | 0,595    |
| Возраст пациентов на момент эвакуации, ч                                  | 38 [25; 86]                   | 30 [14,5; 83,5]  | 0,817    |
| Масса тела при рождении, г                                                | 2555 [1730; 3280]             | 1050 [630; 2360] | <0,001*  |
| Гестационный возраст, нед.                                                | 36 [33; 38]                   | 28 [25; 37]      | <0,001*  |
| Оценка по шкале Апгар 1, баллы                                            | 6 [4; 7]                      | 4 [2; 5]         | <0,001*  |
| Оценка по шкале Апгар 5, баллы                                            | 7 [6; 8]                      | 5 [4; 6]         | <0,001*  |

**Примечание.** Для табл. 1 и 4: *Me* — медиана; *IQR* — межквартильный интервал. Для табл. 1–4: *n* — количество наблюдений в группе; РКЦН — реанимационно-консультативный центр новорожденных. \* — статистически значимые отличия.

Таблица 2. Нозологическая структура, % [95% ДИ].

| Диагноз                                                      | Значения параметров в группах |                     | p      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------|
|                                                              | Выжившие, n=526               | Умершие, n=38       |        |
| Гематологические нарушения                                   | 0,57 [0,12–1,66]              | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,244  |
| Коагуляционные нарушения                                     | 2,28 [1,18–3,95]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |
| Перинатальная асфиксия                                       | 8,94 [6,64–11,71]             | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,238  |
| Врожденные пороки развития, не требующие неотложной хирургии | 1,71 [0,79–3,22]              | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,505  |
| Хронические заболевания легких                               | 1,14 [0,42–2,47]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |
| Гемолитическая болезнь новорожденных                         | 3,04 [1,75–4,89]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 0,616  |
| Метаболические нарушения                                     | 1,33 [0,54–2,72]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |
| Неиммунная водянка                                           | 0,19 [0,00–1,05]              | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,130  |
| Ранняя неонатальная инфекция                                 | 8,75 [6,47–11,49]             | 26,32 [13,40–43,10] | 0,002* |
| Поздняя неонатальная инфекция                                | 10,46 [7,97–13,39]            | 23,68 [11,44–40,24] | 0,028* |
| Респираторный дистресс синдром новорожденных                 | 32,51 [28,52–36,70]           | 34,21 [19,63–51,35] | 0,859  |
| Транзиторное тахипноэ новорожденного                         | 11,03 [8,48–14,02]            | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,164  |
| Синдром аспирации мекония                                    | 2,85 [1,60–4,66]              | 2,63 [0,07–13,81]   | 1,000  |
| Перинатальное поражение ЦНС                                  | 4,94 [3,25–7,16]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 0,246  |
| Недоношенность                                               | 5,32 [3,57–7,60]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 0,246  |
| Диабетическая фетопатия                                      | 0,76 [0,21–1,94]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |
| Нарушение сердечного ритма и проводимости                    | 1,90 [0,92–3,47]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |
| Низкая кишечная проходимость                                 | 2,28 [1,18–3,95]              | 0,00 [0,00–9,25]    | 1,000  |

**Примечание.** Для табл. 2 и 3: ДИ — доверительный интервал. \* — статистически значимые отличия.

При анализе нозологической структуры групп выживших и умерших пациентов обнаружили статистически значимое различие по частоте ранней неонатальной инфекции (8,75% [6,47–11,49] и 26,32% [13,40–43,10], группа выживших и умерших, соответственно,  $p=0,002$ ) и поздней неонатальной инфекции (10,46% [7,97–13,39] и 23,68% [11,44–40,24], группа выживших и умерших, соответственно,  $p=0,028$ ) (табл. 2).

Медиана возраста наступления летального исхода составила 6,5 [2; 17] сут. Досуточная летальность составила два случая, оба пациента не были эвакуированы, поскольку были оценены анестезиологом-реаниматологом транспортной бригады как нетранспортабельные.

## Результаты

Анализ распределения пациентов по массе тела при рождении показал статистически значимые различия между группами выживших и умерших новорожденных. Более 34% умерших новорожденных имели при рождении массу менее 750 г, между тем, среди выживших таких детей было только 1,52%. В группе выживших наблюдали статистически значимое преобладание пациентов с массой при рождении более 1500 г: 81,56% [77,97–84,78] и 34,21% [19,63–51,35] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ . Подобные закономерности отметили при анализе распределения по гестационному возрасту: дети в сроке гестации менее 29 нед. статистически значимо чаще представляли группу умерших новорожденных (10,27% в группе выживших и 55,26% в группе умерших, соответственно,  $p<0,001$ ), при этом, дети с гестационным возрастом более 32 нед. статистически значимо чаще относились к группе выживших пациентов. Неотложные операции выполнялись в течение

12 ч после поступления в стационар 3-го уровня пациентам с некротизирующим энтероколитом (3,01% [1,77–4,78] всех пациентов) при наличии признаков перфорации полого органа в объеме лапаротомии, ревизии и резекции пораженного участка кишки с формированием стомы, в случае низкой кишечной непроходимости (2,13% [1,1–3,69] от всех пациентов) выполнялась лапаротомия, ревизия, при необходимости резекция с формированием стомы. Потребность в выполнении неотложных хирургических вмешательств статистически значимо чаще наблюдали у умерших пациентов (4,75% [3,10–6,94] и 13,16% [4,41–28,09] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p=0,043$ ).

При анализе тактических решений транспортной бригады обнаружили статистически значимое различие по доле пациентов, признанных нетранспортабельными, 1,71% [0,79–3,22] в группе выживших и 28,95% [15,42–45,90] в группе умерших,  $p<0,001$ . В группе выживших пациентов статистически значимо чаще наблюдалась успешная эвакуация с «первой попытки» (93,22% [90,56–95,32] и 76,00 [54,87–90,64], в группе выживших и умерших, соответственно,  $p=0,008$ ).

**Респираторная терапия.** На момент осмотра реаниматолога транспортной бригады отметили статистически значимые различия параметров респираторной поддержки между исследуемыми группами. В группе умерших пациентов чаще проводили ИВЛ (47,53% [43,19–51,90] и 78,95% [62,68–90,45] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ ), в том числе высокочастотная (0,57% [0,12–1,66] и 7,89% [1,66–21,38] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p=0,005$ ). Медикаментозную седацию для синхронизации с респиратором статистически значимо чаще использовали

Таблица 3. Проводимая интенсивная терапия, % [95% ДИ].

| Используемые способы | Частота применения в группах |                     | p       |
|----------------------|------------------------------|---------------------|---------|
|                      | Выжившие, n=526              | Умершие, n=38       |         |
| nCPAP                | 11,22 [8,65–14,23]           | 7,89 [1,66–21,38]   | 0,787   |
| ИВЛ                  | 47,53 [43,19–51,90]          | 78,95 [62,68–90,45] | <0,001* |
| ВЧИВЛ                | 0,57 [0,12–1,66]             | 7,89 [1,66–21,38]   | 0,005   |
| Дофамин              | 6,65 [4,68–9,13]             | 29,73 [15,87–46,98] | <0,001* |
| Адреналин            | 0,76 [0,21–1,94]             | 13,51 [4,54–28,77]  | <0,001* |
| Добутамин            | 0,19 [0,00–1,05]             | 0,00 [0,00–9,49]    | 1       |
| Простагландины (PGE) | 3,04 [1,75–4,89]             | 5,26 [0,64–17,75]   | 0,345   |
| Седация              | 3,99 [2,49–6,04]             | 13,16 [4,41–28,09]  | 0,025   |
| Миоплегия            | 0,19 [0,00–1,05]             | 2,63 [0,07–13,81]   | 0,13    |

**Примечание.** nCPAP — nasal continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях, доставляемое через носовые канюли); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ВЧИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких; \* — статистически значимые отличия.

в группе умерших пациентов (3,99% [2,49–6,04] и 13,16% [4,41–28,09] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p=0,025$ ). ИВЛ проводили в режиме ограничения по давлению с циклированием по времени (time cycled pressure limited). При сопоставлении параметров респираторной поддержки отметили статистически значимые различия по продолжительности вдоха (0,34 [0,33–0,35] и 0,28 [0,27–0,31],  $p=0,001$ ), что было обусловлено преобладанием экстремально недоношенных новорожденных в группе умерших, фракции кислорода во вдыхаемой смеси (30% [30–30] и 45% [30–60],  $p<0,001$ ), сатурационному индексу оксигенации (2,71 [2,54–3,03] и 4,48 [2,55–7,67],  $p<0,001$ ) и соотношению  $SpO_2/FiO_2$  (316,67 [313,33–320] и 207,25 [151,67–313,33] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ ), табл. 4. При проведении предтранспортировки подготовки необходимость в коррекции параметров ИВЛ статистически значимо чаще возникала в группе умерших пациентов (14,83% [11,90–18,16] и 31,58% [17,50–48,65], в группе выживших и группе умерших, соответственно,  $p=0,012$ ), доля пациентов, которым потребовались интубации или переинтубации трахеи различалась статистически незначимо (2,85% [1,60–4,66] и 5,26 [0,64–17,75], в группе выживших и группе умер-

ших, соответственно,  $p=0,319$ ). Частота выполнения дренирования напряженного пневмоторакса также различалась статистически незначимо между группами (0,19% [0,00–1,05] и 0,00% [0,00–9,25], в группе выживших и группе умерших, соответственно,  $p=1,000$ ).

Катехоламины в группе умерших применяли чаще: дофамин (6,65% [4,68–9,13] и 29,73% [15,87–46,98] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ ) и адреналин (0,76% [0,21–1,94] и 13,51% [4,54–28,77] в группе выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ ), табл. 3. При этом дозировка дофамина и адреналина при внутривенном микроструйном введении между группами отличалась статистически незначимо: дофамин 5 [5–7] мкг/кг/мин и 5 [5–8] мкг/кг/мин в группе выживших и умерших, соответственно,  $p=0,897$ , адреналин 0,4 [0,2–1] мкг/кг/мин и 0,25 [0,1–0,3] мкг/кг/мин, величина инотропного индекса (IS) также не имела статистически значимых различий между группами 5 [5–8,5] и 7 [5–10] в первой и второй группе, соответственно,  $p=0,379$ .

Инфузионную терапию проводили из расчета 68,97 [55,38–88,89] мл/кг/сут в группе выживших и 98,78 [72,73–155,84] мл/кг/сут в группе умерших пациентов ( $p=0,001$ ), что было обусловлено статистически значимыми разли-

Таблица 4. Параметры респираторной поддержки и мониторинга, Me [IQR].

| Параметры, ед. изм.                                     | Значения параметров в группах |                         | p       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------|
|                                                         | Выжившие, n=526               | Умершие, n=38           |         |
| Частота дыханий, в мин <sup>-1</sup>                    | 50 [50; 50]                   | 50 [45; 50]             | 0,119   |
| Давление вдоха ( $P_{insp}$ ), см вод. ст.              | 18 [18; 20]                   | 20 [18; 21,5]           | 0,08    |
| Положительное давление конца выдоха (PEEP), см вод. ст. | 5 [5; 5]                      | 5 [5; 5]                | 0,908   |
| Время вдоха ( $T_I$ ), с                                | 0,34 [0,33; 0,35]             | 0,28 [0,27; 0,31]       | 0,001*  |
| Фракция кислорода в вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ), %      | 30 [30; 30]                   | 45 [30; 60]             | <0,001* |
| Среднее давление в дыхательных путях (MAP), см вод. ст. | 8,75 [8,4; 9]                 | 8,89 [7,89; 10,87]      | 0,357   |
| Сатурационный индекс оксигенации                        | 2,71 [2,54; 3,03]             | 4,48 [2,55; 7,67]       | <0,001* |
| $SpO_2/FiO_2$                                           | 316,67 [313,33; 320]          | 207,25 [151,67; 313,33] | <0,001* |
| Частота сердечных сокращений, в минуту                  | 142 [140; 142]                | 142 [130; 149]          | 0,282   |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                            | 64,5 [62; 65]                 | 55 [40; 60]             | <0,001* |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                           | 39 [38; 40]                   | 33 [22; 39,5]           | <0,001* |
| Температура, °C                                         | 36,6 [36,6; 36,6]             | 36,6 [36,5; 36,6]       | 0,157   |
| $SpO_2$ , %                                             | 95 [95; 95]                   | 92,5 [91; 95]           | <0,001* |

**Примечание.** \* — статистически значимые отличия.

чиями массы и гестационного возраста. У выживших пациентов реже возникала потребность в организации сосудистого доступа (0,19% [0,00–1,05] и 5,26% [0,64–17,75], соответственно,  $p=0,012$ ), назначении инфузионной терапии или волемической нагрузке (0,57% [0,12–1,66] и 10,53% [2,94–24,80], соответственно,  $p=0,001$ ), назначении катехоламинов или увеличении их дозы (0,38% [0,05–1,37] и 15,79% [6,02–31,25], соответственно,  $p<0,001$ ).

Исследуемые группы имели статистически значимые различия по числу манипуляций, выполняемых транспортной бригадой на этапе подготовки: в группе выживших выполнялось в среднем 0,21 [0,41] действия на одного пациента, в группе умерших — 0,71 [0,46] действие на одного пациента,  $p<0,001$ . На этапе межгоспитальной транспортировки частота коррекции интенсивной терапии между группами не различалась.

При сравнении параметров мониторинга наблюдали статистически значимые различия ЧСС, SpO<sub>2</sub>, систолического и диастолического давления (табл. 4).

Умершие новорожденные имели более высокие значения оценок по всем шкалам (шкала КШОНН 4 [2–5] и 6 [5–8] среди выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ , шкала NTISS 15 [11–17] и 19,5 [18–25] среди выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ , шкала TRIPS 14 [1–20] и 31 [20–47] среди выживших и умерших, соответственно,  $p<0,001$ ).

В исследуемой выборке с помощью модели логистической регрессии выявили четыре статистически значимых предиктора летального исхода: масса при рождении, наличие ранней или поздней неонатальной инфекции и сатурационный индекс оксигенации (табл. 5).

## Обсуждение

Анализ предполагаемых предикторов летального исхода в неонатальной популяции, в первую очередь, указывает на массу при рождении и гестационный возраст. Недоношенные

дети особенно подвержены развитию осложнений, дополнительной заболеваемости и смертности, связанной с дыхательными нарушениями, трудностями при кормлении, склонностью к гипотермии, высокими инфекционными рисками [11]. Осложнения при преждевременных родах во всем мире являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет и стали причиной примерно 1 млн смертей в 2015 г. [12]. Выявили значительное преобладание недоношенных в группе умерших в сравнении с выжившими, анализ структуры по сроку гестации показал преобладание детей в сроке гестации 28 нед. и менее в группе умерших новорожденных. Более низкая оценка по Апгар в группе умерших пациентов закономерна в связи с преобладанием в ней недоношенных [13]. При этом низкая оценка по Апгар (5 и менее на 10-й мин) ассоциирована с дополнительным риском неонатальной смерти как среди доношенных, так и среди недоношенных новорожденных [14]. Вместе с тем, выполненный анализ логистической регрессии показал в качестве одного из четырех статистически значимых предикторов летального исхода массу тела при рождении, данные оценки по шкале Апгар оказались в рамках математической модели статистически не значимыми.

Другим важным фактором, определяющим исходы неонатальных реанимационных пациентов, по данным литературы, является уровень медицинской организации, оказывающей помощь новорожденному. М. Obladen указал, что в учреждениях с малым потоком пациентов и малой коечной емкостью наблюдается ухудшение результатов выхаживания [15]. С. F. Poets и соавт. в своем обзоре указывают на 2–3-х кратный рост показателя перинатальной смертности среди доношенных в учреждениях с мощностью менее 500 родов в год и рост показателя на 40–80% при мощности менее 1000 родов в год в сравнении с крупными стационарами. Для недоношенных риск смерти в учреждениях с низким уровнем помощи также двукратно превы-

**Таблица 5. Модель логистической регрессии предикторов смерти.**

| Параметр                                     | Estimate | SE                    | <i>p</i>   |
|----------------------------------------------|----------|-----------------------|------------|
| Intercept                                    | –0,51    | 1,06                  | 0,633      |
| Рождение в медицинской организации без ОРИТН | 0,32     | 0,558                 | 0,569      |
| Масса при рождении                           | –0,0016  | $4,48 \times 10^{-4}$ | $<0,001^*$ |
| Апгар 1                                      | –0,14    | 0,3                   | 0,654      |
| Апгар 5                                      | 0,09     | 0,35                  | 0,779      |
| Неотложная хирургия                          | –0,09    | 0,97                  | 0,889      |
| Сатурационный индекс оксигенации             | 0,32     | 0,08                  | $<0,001^*$ |
| Инфузия катехоламинов                        | 0,87     | 0,57                  | 0,126      |
| Коррекция интенсивной терапии                | –0,44    | 0,61                  | 0,467      |
| Ранние неонатальные инфекции                 | 2,13     | 0,77                  | 0,006*     |
| Поздние неонатальные инфекции                | 1,84     | 0,87                  | 0,034*     |

**Примечание.** Estimate — коэффициент предиктора логистической модели; SE — стандартная ошибка; Intercept — значение логарифма шансов для случая, когда первый предиктор равен нулю; \* — статистически значимые отличия.

шал этот показатель в сравнении с учреждениями 3-го уровня. Кроме того, наблюдается увеличение до 56% риска смерти при рождении ребенка в роддоме с потоком менее 36 или 50 детей с очень низкой массой тела в год в сравнении с учреждением, имеющим крупное ОРИТН [16]. S. M. Lasswell и соавт. наблюдали увеличение вероятности смерти у новорожденных с очень низкой массой тела (38% против 23%, ОШ 1,62, 95% ДИ 1,44–1,83) и глубоко недоношенных (15 против 17%, ОШ 1,55, 95% ДИ 1,21–1,98), родившихся вне учреждений 3-го уровня. При этом наблюдаемый результат не изменялся с течением времени ( $p=0,87$ ) [17]. По мере снижения гестационного возраста влияние уровня помощи на исходы усугубляется [2].

Из недавних публикаций обращает на себя внимание работа R. Hentschel и соавт. подтвердившая описанные выше закономерности. Младенцы в небольших ОРИТН имели риск повышенной смертности после коррекции риска с помощью оценки по шкалам CRIB (Индекс клинического риска для младенцев) и PREM (шкала оценки недоношенного) (ОШ 1,48 (95% ДИ 1,16–1,90),  $p=0,002$  с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76),  $p=0,005$  с PREM). В анализе подгрупп смертность была значительно выше для маленьких ОРИТН в группе средней тяжести заболевания (ОШ 1,49 (95% ДИ 1,02–2,17),  $p=0,037$  с CRIB) и в группе высокого риска (ОШ 1,70 (95% ДИ 1,16–1,90),  $p=0,002$  с CRIB и ОШ 1,39 (95% ДИ 1,11–1,76),  $p=0,005$ ), но не в подгруппах с низким и очень высоким риском [4].

Полученные различия летальности при госпитализации в учреждения различного уровня расценили как результат пренатальной маршрутизации. Пациенты группы высокого перинатального риска были госпитализированы в организации 2-го и 3-го уровня, имеющие возможность проведения неонатальной интенсивной терапии. Вместе с тем, для учреждений 1-го и 2-го уровня действует правило сплошного наблюдения, то есть обращения в РКЦН по поводу любого пациента, которому необходимо проведение интенсивной терапии, тогда как в организации 3-го уровня обращаются за консультативной помощью только для наиболее тяжелых пациентов, в том числе хирургического профиля. По этой причине в поле зрения транспортной бригады попадали лишь осложненные случаи из учреждений 3-го уровня, что обусловило большую долю летальных исходов. Вероятно, с этим связано отсутствие статистически значимого влияния на риск смерти факта рождения ребенка вне медицинской организации, обладающей возможностью проведения неонатальной интенсивной терапии. Исключение из анализа пациентов меди-

цинских организаций 3-го уровня, возможно, позволит нивелировать возникший сдвиг выборки, связанный с выборочным обращением из этих учреждений.

Манипуляции, направленные на стабилизацию гемодинамики на этапе предтранспортировки и во время транспортировки, не являются редкостью в неонатальной интенсивной терапии. Р. Р. Kumar и соавт. указывают, что 29,8% пациентов было необходимо назначение дополнительной волемической нагрузки, а 10,6% проведение постоянной инфузии катехоламинов во время транспортировки [18].

В работе K. K. Y. Leung и соавт. приводится частота применения инотропных препаратов во время транспортировки — 14,5%, что ассоциировано с большим риском осложнений, а также отмечено, что после коррекции на прочие переменные применение во время транспортировки катехоламинов способствует развитию осложнений в дороге или в течение часа после поступления с относительным риском 2,51 (1,11–5,67) [19]. Различия артериального давления, наблюдаемые между группами, соответствовали нормальным значениям с поправкой на различия структуры гестационного возраста. Катехоламины с целью стабилизации гемодинамики чаще использовали у умерших пациентов. Однако при использовании логистической регрессии не выявили влияния частоты коррекции интенсивной терапии и использования катехоламинов на риск летального исхода.

Этот факт может быть обусловлен трудностями определения потребности в медикаментозном поддержании гемодинамики у новорожденных. В отличие от взрослого пациента, поддержание нормального артериального давления у новорожденного не гарантирует адекватной органной перфузии, что особенно свойственно для раннего неонатального периода [20]. Эталонным, хотя и косвенным, методом оценки перфузии в неонатологии считается функциональная эхокардиография, описывающая количественно объемный кровоток в верхней полую вену [21].

Литературные данные подтверждают, что низкий кровоток по верхней полую вену тесно связан с последующими внутрижелудочковыми кровоизлияниями или нарушениями развития нервной системы [22, 23]. Однако и этот способ не считается достаточно точным при описании гемодинамических нарушений [24]. Таким образом, сохраняются значительные сложности в определении показаний к назначению катехоламинов. Учреждения 1–2 уровня не имеют рутинного доступа к технологиям оценки перфузии, принятым в неонатальной интенсивной

терапии, и нередко медикаментозное управление гемодинамикой производится без очевидных показаний [20], что не позволило расценить параметры гемодинамики и методы терапии в качестве предикторов летального исхода.

Факт большей частоты коррекции интенсивной терапии в группе умерших пациентов мог указывать как на исходную тяжесть состояния пациентов, так и на недостаточную терапевтическую активность обратившейся медицинской организации. В итоге наблюдали несоответствие степени тяжести пациентов возможному уровню помощи в медицинской организации, «парируемое» действиями транспортной бригады. Вместе с тем, известно, что максимально раннее получение адекватной помощи ассоциировано с лучшими клиническими исходами [25]. Неадекватная подготовка пациента к транспортировке в отправляющем учреждении увеличивает его потребность в интенсивной терапии в дороге [26]. Статистически значимые различия оценок по всем трем шкалам между умершими и выжившими указывает на однозначно большую тяжесть пациентов группы летального исхода.

Коррекция параметров респираторной поддержки явилась наиболее часто выполняемой манипуляцией на этапе предтранспортировки подготовки, особенно у умерших пациентов. ВЧИВЛ чаще всего применяется как метод респираторной поддержки у пациентов с критическими дыхательными нарушениями. Однако ни одна из стратегий применения данного способа вентиляции не имеет достаточной доказательной базы, и технология доступна небольшому количеству медицинских организаций, по этой причине решение о проведении ВЧИВЛ принимается специалистом зачастую эмпирически, а не на основании доказательно сформулированных рекомендаций [27–29]. Отметим более высокую частоту применения ВЧИВЛ в группе умерших при отсутствии различий среднего давления в дыхательных путях. Следовательно, однозначно интерпретировать частоту проведения ВЧИВЛ как маркера выраженности дыхательной недостаточности, в группах не представляется возможным.

В группе умерших пациентов отметили более выраженную зависимость от кислорода при проведении ИВЛ, большее значение сатурационного индекса оксигенации и меньшее значение  $SpO_2/FiO_2$ . Сатурационный индекс оксигенации хорошо коррелирует с оценкой по шкале тяжести

респираторных нарушений, respiratory severity score (RSS) [30], и наряду с массой при рождении оказался статистически значимым предиктором летального исхода в сформированной модели логистической регрессии, что хорошо согласуется с данными литературы [31, 32].

Вероятность развития сепсиса составляет от 4 до 22 случаев на 1000 живорожденных [33]. Неонатальный сепсис остается значимой причиной летальных исходов среди новорожденных [34]. Ранний неонатальный сепсис, развиваясь в первые 72 ч жизни, в зависимости от возбудителя заканчивается летально в 7,0–23,1% случаев [35]. Распространенность позднего неонатального сепсиса в зависимости от гестационного возраста составляет от 0,61 до 14,2% среди госпитализированных новорожденных [36]. Летальность при этом составляет до 26,7% [37]. Использование логистической регрессии подтвердило вклад неонатальной инфекции в риск летального исхода.

**Ограничения.** Во-первых, поскольку исследование имело целью анализ предикторов риска смерти пациентов, требующих межгоспитальной транспортировки, в работу включили только данные, доступные на момент осмотра анестезиолога-реаниматолога транспортной бригады и имеющие значение при осуществлении медицинской эвакуации. Детальные данные акушерского анамнеза не изучали, так как влияние их на вероятность летального исхода новорожденных в литературе изучено глубоко. Во-вторых, наблюдение новорожденных реанимационно-консультативным центром в медицинских организациях зоны обслуживания не являлось «сплошным», что создало сдвиг исходной выборки, влияя на точность получаемой модели логистической регрессии. В-третьих, горизонтом регистрации исходов в каждом конкретном случае оказания медицинской помощи было завершение госпитализации. Повторные и последующие госпитализации и заболевания и летальные исходы, возникшие при последующих госпитализациях, в исследовании не регистрировали.

## Заключение

Предикторами летального исхода у новорожденных пациентов перед осуществлением медицинской эвакуации являются низкая масса при рождении, наличие ранней или поздней неонатальной инфекции и значения сатурационного индекса оксигенации.

## Литература

1. Gonzalez R.M., Gilleskie D. Infant mortality rate as a measure of a country's health: a robust method to improve reliability and comparability. *Demography*. 2017; 54 (2): 701–720. DOI: 10.1007/s13524-017-0553-7. PMID: 28233234.

2. Walther E, Kuester D., Bieber A., Malzahn J., Rüdiger M., Schmitt J. Are birth outcomes in low risk birth cohorts related to hospital birth volumes? A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21 (1): 531. DOI: 10.1186/s12884-021-03988-y. PMID: 34315416.

3. Helenius K, Longford N, Lehtonen L, Modi N, Gale C.; Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ*. 2019; 367: 15678. DOI: 10.1136/bmj.15678. PMID: 31619384.
4. Hentschel R, Guenther K, Vach W, Bruder I. Risk-adjusted mortality of VLBW infants in high-volume versus low-volume NICUs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104 (4): F390–F395. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314956. PMID: 30297334.
5. Hossain S., Shah P.S., Ye X.Y., Darlow B.A., Lee S.K., Lui K.; Canadian Neonatal Network; Australian and New Zealand Neonatal Network. Outborns or inborns: where are the differences? A comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology*. 2016; 109 (1): 76–84. DOI: 10.1159/000441272. PMID: 26583768.
6. Fresson J., Guillemin F, André M., Abdouch A., Fontaine B., Vert P. Influence du mode de transfert sur le devenir à court terme des enfants à haut risque périnatal [Influence of the transfer mode on short-term outcome in neonates with high perinatal risk]. *Arch Pediatr*. 1997; 4 (3): 219–226. (in French). DOI: 10.1016/s0929-693x (97)87234-x. PMID: 9181014.
7. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: review of various neonatal illness scoring systems. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (10): 1373–1380. DOI: 10.1080/14767058.2017.1315665. PMID: 28372507.
8. Буштырев В.А., Лаура Н.Б., Захарова И.И. Балльная оценка состояния здоровья недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 51 (3): 11–15. [Bushtyrev V.A., Laura N.B., Zakharova I.I. The score rating of the health status of premature neonatal infants with perinatal infections. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics/ Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2006; 51 (3): 11–15. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 9283640. EDN: HVDZYT.
9. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C., Workman-Daniels K., Goldmann D.A. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*. 1992; 90 (4): 561–567. PMID: 1408510.
10. Lee S.K., Zupancic J.A., Pendray M., Thiessen P., Schmidt B., Whyte R., Shorten D. et al. Canadian Neonatal Network. Transport risk index of physiologic stability: a practical system for assessing infant transport care. *J Pediatr*. 2001; 139 (2): 220–226. DOI: 10.1067/mpd.2001.115576. PMID: 11487747.
11. Ramaswamy V.V., Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Shaik N.B., Bandiya P., Nanda D., Pullattayil S.A.K. et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16 (8): e0255352. DOI: 10.1371/journal.pone.0255352. PMID: 34352883.
12. World Health Organization. Preterm birth. Published February 19, 2018. Доступ 06 июня, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
13. Bouzada M.C.F., Reis Z.S.N., Brum N.F.F., Machado M.G.P., Rego M.A.S., Anchieta L.M., Romanelli R.M.C. Perinatal risk factors and Apgar score  $\leq 3$  in first minute of life in a referral tertiary obstetric and neonatal hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2020; 40 (6): 820–824. DOI: 10.1080/01443615.2019.1673708. PMID: 32098552.
14. Cnattingius S., Johansson S., Razaz N. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants. *N Engl J Med*. 2020; 383 (1): 49–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1915075. PMID: 32609981.
15. Obladen M. Mindestmengen in der Versorgung sehr untergewichtiger Frühgeborener: Eine Literaturübersicht [Minimum patient volume in care for very low birthweight infants: a review of the literature. (in German.)]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007; 211 (3): 110–117. DOI: 10.1055/s-2007-960745. PMID: 17541877.
16. Poets C.F., Bartels D.B., Wallwiener D. Volumen- und Ausstattungsmerkmale als peri- und neonatale Qualitätsindikatoren: Eine Übersicht über Daten der letzten 4 Jahre [Patient volume and facilities measurements as quality indicators of peri- and neonatal care: a review of data from the last 4 years. (in German.)]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004; 208 (6): 220–225. DOI: 10.1055/s-2004-835868. PMID: 15647985.
17. Lasswell S.M., Barfield W.D., Rochat R.W., Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304 (9): 992–1000. DOI: 10.1001/jama.2010.1226. PMID: 20810377.
18. Kumar P.P., Kumar C.D., Shaik F., Yadav S., Dusa S., Venkatlakshmi A. Transported neonates by a specialist team — how STABLE are they. *Indian J Pediatr*. 2011; 78 (7): 860–862. DOI: 10.1007/s12098-010-0362-0. PMID: 21286863.
19. Leung K.K.Y., Lee S.L., Wong M.S.R., Wong W.H.S., Yung T.C. Clinical outcomes of critically ill infants requiring inter-hospital transport to a paediatric tertiary centre in Hong Kong. *Pediatr Respirol Crit Care Med*. 2019; 3: 28–35. DOI: 10.4103/prcm.prcm\_6\_19.
20. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*. 2018; 6: 2. DOI: 10.3389/fped.2018.00002. PMID: 29404312.
21. de Waal K., Kluckow M. Superior vena cava flow: role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25 (5): 101122. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101122. PMID: 32467039.
22. Kluckow M., Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 82 (3): F188–194. DOI: 10.1136/fn.82.3.f188. PMID: 10794784.
23. Hunt R.W., Evans N., Rieger I., Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004; 145 (5): 588–592. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.056. PMID: 15520755.
24. Bravo M.C., López-Ortega P., Sánchez L., Díez J., Cabañas E., Pellicer A. Randomised trial of dobutamine versus placebo for low superior vena cava flow in preterm infants: long-term neurodevelopmental outcome. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57 (6): 872–876. DOI: 10.1111/jpc.15344. PMID: 33464688.
25. Xu X.-J., Li L.-N., Wu W.-Y. Importance of stabilization of the neonatal transport network in critically ill neonates. *J Int Med Res*. 2019; 47 (8): 3737–3744. DOI: 10.1177/0300060519853948. PMID: 31307258.
26. Musialik-Swietlińska E., Bober K., Swietliński J., Górny J., Krawczyk R., Owsianka-Podlesny T. Ocena jakości przygotowania chorego noworodka w macierzystym oddziale noworodkowym do transportu międzyszpitalnego [Evaluation of sick neonates' medical interventions in maternity units before transport to reference centres. (in Polish.)]. *Med Wieku Rozwoj*. 2011; 15 (1): 84–90. PMID: 21786517.
27. Ganguly A., Makkar A., Sekar K. Volume targeted ventilation and high frequency ventilation as the primary modes of respiratory support for ELBW babies: what does the evidence say? *Front Pediatr*. 2020; 8: 27. DOI: 10.3389/fped.2020.00027. PMID: 32117833.
28. Hsu J.-F., Yang M.-C., Chu S.-M., Yang L.-Y., Chiang M.-C., Lai M.-Y., Huang H.-R. et al. Therapeutic effects and outcomes of rescue high-frequency oscillatory ventilation for premature infants with severe refractory respiratory failure. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 8471. DOI: 10.1038/s41598-021-88231-6. PMID: 33875758.
29. Ackermann B.W., Klotz D., Hentschel R., Thome U.H., van Kaam A.H. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Pediatr Res*. 2022 Feb 8. DOI: 10.1038/s41390-021-01639-8. PMID: 35136198.
30. Iyer N.P., Mhanna M.J. Non-invasively derived respiratory severity score and oxygenation index in ventilated newborn infants. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48 (4): 364–369. DOI: 10.1002/ppul.22607. PMID: 23359457.

31. Tan Y.-W., Ali K., Andradi G., Sasidharan L., Greenough A., Davenport M. Prognostic value of the oxygenation index to predict survival and timing of surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2019; 54 (8): 1567–1572. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.014. PMID: 30679011.
32. Maneenil G., Premprat N., Janjindamai W., Dissaneevate S., Phatigomet M., Thatrimontrichai A. Correlation and prediction of oxygen index from oxygen saturation index in neonates with acute respiratory failure. *Am J Perinatol.* 2021 Nov 28. DOI: 10.1055/a-1673-5251. PMID: 34666386.
33. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021; 21 (1): 49–60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769. PMID: 32956076.
34. Heron M. Deaths: leading Causes for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65 (2): 1–95. PMID: 26906146.
35. Schrag S.J., Farley M.M., Petit S., Reingold A., Weston E.J., Pondo T., Jain J.H. et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016; 138 (6): e20162013. DOI: 10.1542/peds.2016-2013. PMID: 27940705.
36. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100 (3): F257–263. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306213. PMID: 25425653.
37. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2020; 88 (1): 85–90. DOI: 10.1038/s41390-019-0517-2. PMID: 31394566.

Поступила 17.06.2022

Принята в печать 06.02.2023

## Интер-альфа ингибиторные белки как предиктор некротизирующего энтероколита у новорожденных

С. А. Эльменеза\*, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури, А. Габер

Медицинский факультет, Университет Аль-Азхар  
Египет, 11751, Каир, г. Наср, ул. Юссефа Аббаса, 383С+QMC

**Для цитирования:** С. А. Эльменеза, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури, А. Габер. Интер-альфа ингибиторные белки как предиктор некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 33–39. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2304> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: С. А. Эльменеза (Safaa A. ELMeneza), safaa5@hotmail.com

### Резюме

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — острое заболевание многофакторного генеза с неблагоприятным прогнозом. Интер-альфа ингибиторный белок относится к ингибиторам сериновых протеаз, которые участвуют во многих процессах в норме и патологии.

**Цель.** Оценка роли интер-альфа ингибиторного белка в прогнозе и повышении точности диагностики НЭК у новорожденных с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

**Материалы и методы.** В проспективное, продольное исследование включили 80 новорожденных детей с неспецифическими абдоминальными симптомами, которых разделили на две группы. В группу А включили детей с НЭК II или III стадии в соответствии с модифицированными критериями Белла. В группу В вошли новорожденные без НЭК. Содержание интер-альфа ингибиторного белка в сыворотке определяли методом ИФА.

**Результаты.** В группе с НЭК средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка составила 9,38 мг/л, что было значительно ниже, чем в группе без НЭК (44,40 мг/л). Содержание интер-альфа ингибиторного белка у новорожденных было ниже на стадии IA НЭК, чем на стадии IIIB ( $p < 0,01$ ). Его концентрация была снижена у недоношенных и доношенных новорожденных с чувствительностью 98% и специфичностью 96%, с точкой отсечения  $< 19,42$  и  $< 19,96$  мг/л, соответственно. Для пациентов с летальным исходом точка отсечения составила  $> 13,29$  мг/л, с чувствительностью 53,33% и специфичностью 92,31%.

**Заключение.** Содержание интер-альфа ингибиторного белка снижается как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных с НЭК, в связи с чем контроль этого показателя позволяет улучшить точность диагностики данного заболевания. Показатель ассоциирован с тяжестью заболевания и может применяться для прогноза летального исхода.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит; новорожденные; хирургическая неонатальная неотложная помощь; недоношенные дети; интер-альфа-ингибиторный белок

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Какие-либо финансовые или нематериальные выгоды от любой стороны, прямо или косвенно связанной с темой данной статьи, не были получены на момент публикации и не планируются в будущем.

## Inter-Alpha Inhibitor Proteins as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis in Newborn Infants

Safaa A. ELMeneza\*, Neveen M. Arafat, Iman M. El-Bagoury, Amal Gaber

Faculty of Medicine for Girls, AL-Azhar University  
383C+QMC Youssef Abbas Str., Nasr city, 11751 Cairo, Egypt

### Summary

Necrotizing enterocolitis is a devastating emergency, multifactorial disease. Inter-alpha inhibitor proteins are serine protease inhibitors involved in many physiological and pathological activities.

**Aim:** this study was designed in order to assess the value of inter-alpha inhibitor proteins in predicting and improving accuracy of diagnosis of NEC in newborn infants with non- precise abdominal and intestinal manifestations.

**Materials and Methods.** This study was prospective longitudinal research that included 80 newborn infants presented with non-specific abdominal manifestations. Infants were divided into two groups. Group A; infants who developed necrotizing enterocolitis, they had stage II or III necrotizing enterocolitis according to modified Bell's criteria. Group B; included infants who did not develop necrotizing enterocolitis. Serum inter alpha inhibitor proteins level was measured by ELISA.

**Results.** In necrotizing enterocolitis group, the median inter-alpha inhibitor protein level was (9.38 mg/L), this was significantly lower than non- necrotizing enterocolitis group (44.40 mg/L),  $P < 0.01$ . Inter-alpha inhibitor protein was reduced in stage IA than stage IIIB. Inter-alpha inhibitor protein values were decreased in

preterm and full term infants with sensitivity of 98 % and specificity of 96% at cutoff <19.42 and <19.96 mg/L. The cut off in non-survival cases was >13.29 mg/L with sensitivity of 53.33 % and specificity of 92.31%.

**Conclusion.** Inter-alpha inhibitor protein levels were reduced in full term and preterm infants with necrotizing enterocolitis, consequently it may improve diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants. It has prognostic value and correlate with severity of necrotizing enterocolitis. It might predict non-survival cases.

**Keywords:** *necrotizing enterocolitis; newborn infants; inter-alpha inhibitor proteins; surgical neonatal emergencies; newborn infants; preterm infants*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. There are no financial or nonfinancial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — это многофакторное заболевание со стремительным течением, начинающееся обычно без каких-либо предвестников [1]. Диагностика НЭК может быть затруднена, поскольку его клинические проявления бывают неспецифическими, особенно у новорожденных с непереносимостью кормления и неопределенной абдоминальной симптоматикой, вне зависимости от степени доношенности. При подозрении на НЭК ограничивают энтеральное питание по крайней мере на 3 дня. Большое значение для подтверждения диагноза и определения степени тяжести НЭК имеют биомаркеры. Ранняя диагностика способствует своевременному началу лечения, повышает его безопасность и улучшает исходы у новорожденных с подозрением на НЭК, а также предотвращает неоправданное прекращение энтерального питания, назначение парентерального питания и антибиотиков, особенно в развивающихся странах с ограниченными ресурсами [2].

Молекулы интер-альфа ингибиторных белков (ИАИБ) относятся к системе врожденного иммунитета и играют важную роль во время воспаления. Они обладают уникальным иммуномодулирующим действием, снижая концентрацию ФНО- $\alpha$  при системном воспалении и повышая концентрацию противовоспалительного ИЛ-10 при сепсисе у новорожденных крыс [3–5], однако их роль в диагностике НЭК подтверждается лишь несколькими исследованиями.

Исследование касалось оценки возможности использования ИАИБ для прогноза и повышения точности диагностики НЭК у новорожденных с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

## Материал и методы

В проспективное, продольное исследование включили 80 новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии.

**Разрешение этического комитета.** Протокол исследования был одобрен комитетом по этике педиатрического медицинского факультета Университета Аль-Азхар (протокол 202010422 от 06.10.2020).

Информированное согласие получили от родителей после объяснения цели исследования. Цель и

этапы исследования обсудили с родителями. Обеспечили конфиденциальность всех данных. Исследователи в доступной форме объяснили родителям суть исследования и его возможную пользу. Дополнительные риски/болезненные ощущения или инвазивные процедуры отсутствовали, поскольку дополнительные исследования проводили в рамках стандартного обследования. Родителей информировали о возможности отказа от исследования в любой момент.

К критериям включения относили наличие у новорожденных неспецифических абдоминальных и кишечных проявлений в виде непереносимости кормления, повышенного количества желудочного аспирата, вздутия живота и его болезненности при пальпации.

Критерии исключения: врожденные аномалии и клинические проявления врожденных нарушений метаболизма.

По результатам исследований новорожденных разделили на две группы. Группа А включала детей, у которых развился НЭК, группа Б — новорожденных без НЭК. Для оценки стадий НЭК использовали модифицированные критерии стадийности Белла [6].

У всех новорожденных собирали полный пре- и перинатальный анамнез, выполнили тщательный клинический осмотр, инструментальные и лабораторные исследования, включая определение сыровоточного уровня интер-альфа ингибиторного белка на момент поступления.

ИАИБ в плазме измеряли количественно с помощью конкурентного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами против человеческого ИАИБ.

У всех новорожденных обращали внимание на увеличение объема живота, болезненность при пальпации или гиперемии кожи живота, отсутствие кишечных шумов, а также количество и цвет содержимого желудка. Оценивали признаки дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, а также наличие нарушений системы гемостаза в виде ДВС-синдрома. Также оценивали нестабильность температуры тела, апноэ, брадикардию, вялость, гипотонию, наличие крови в рвотных массах или стуле. На выбор стратегии лечения влияли и такие лабораторные отклонения, как метаболический ацидоз и тромбоцитопения, а также данные инструментальных исследований.

Новорожденных, у которых выявляли НЭК, оценивали на предмет необходимости вентиляционной поддержки при частых апноэ или дыхательной не-

достаточности, а также потребности в применении вазопрессоров/инотропов, кроме того, им проводили консультацию хирурга.

**Статистический анализ.** Для сбора, ввода и анализа данных были использованы программы SPSS (Statistical Package for Social Science) в версии 20. Критерием статистической значимости считали значение  $p \leq 0,05$ .

Нормальность распределения параметров и описательные данные оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для измерения диагностического значения ИАИБ применяли ROC-кривую, отображающую чувствительность в зависимости от всех возможных значений точки отсечения между случаями и контролем.

В качестве точки отсечения выбирали значение на кривой, обеспечивающее наилучший баланс чувствительности и специфичности. Точка отсечения, соответствующая данным значениям чувствительности и специфичности, находилась ближе всего к точке (0,1) и позволила лучше всего дифференцировать НЭК от других заболеваний.

## Результаты

**Описательная статистика.** Исследуемая популяция включала 80 новорожденных детей. В тридцати случаях это были доношенные новорожденные, а в пятидесяти — недоношенные. В 28 случаях развился НЭК II и III стадии по

классификации Белла, у 52 пациентов были другие заболевания.

Значительных различий гестационного возраста, пола, способа родоразрешения и антропометрических показателей между новорожденными с НЭК и без него не выявили ( $p > 0,05$ ).

В группе НЭК 17 (60,7%) новорожденных были недоношенными и 11 (39,3%) — доношенными (табл. 1).

Частота вздутия живота в группах А и Б не различалась и составляла 82,1 и 73,1%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Характер содержимого желудка может быть признаком развития НЭК. У всех пациентов в группе НЭК выявили изменения состава желудочного аспирата: в 92,86% случаев наблюдали содержимое кроваво-коричневого вида, а в 7,10% — примесь желчи (табл. 2).

### Результаты лабораторных исследований.

В группе НЭК средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка составила 9,38 мг/л, что было значимо ниже, чем в группе без НЭК (44,40 мг/л) ( $p < 0,01$ ). Концентрация интер-альфа ингибиторного белка была ниже на стадии ПІВ заболевания, чем на стадии ІА (табл. 3, 4).

Общее число лейкоцитов в крови было значительно выше в группе НЭК ( $p < 0,001$ ),

**Таблица 1. Сравнительная характеристика групп новорожденных с НЭК и другими заболеваниями.**

| Показатель                                          | Значение показателя в группе |                  | Тест         |        |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|--------|
|                                                     | Без НЭК                      | С НЭК            | $\chi^2/t^*$ | $p$    |
| <b>Пол, n (%)</b>                                   |                              |                  |              |        |
| Мужской                                             | 30 (57,70)                   | 15 (53,60)       | 0,126        | 0,723  |
| Женский                                             | 22 (42,30)                   | 13 (46,40)       |              |        |
| <b>Гестационный возраст, нед</b>                    |                              |                  |              |        |
| Среднее $\pm$ СО                                    | 33,96 $\pm$ 3,85             | 34,39 $\pm$ 3,56 | -0,490*      | 0,625  |
| <b>Степень доношенности, n (%)</b>                  |                              |                  |              |        |
| Недоношенные                                        | 33 (63,5)                    | 17 (60,7)        | 0,059        | 0,809  |
| Доношенные                                          | 19 (36,5)                    | 11 (39,3)        |              |        |
| <b>Тип родоразрешения, n (%)</b>                    |                              |                  |              |        |
| Вагинальные роды                                    | 15 (28,8)                    | 8 (28,6)         | 0,001        | 0,979  |
| <b>Постнатальный возраст, дни, n (%)</b>            |                              |                  |              |        |
| Среднее $\pm$ СО                                    | 1,84 $\pm$ 1,45              | 1,82 $\pm$ 1,44  | 0,064*       | 0,949  |
| <b>Потомство от близкородственного брака, n (%)</b> |                              |                  |              |        |
| Нет                                                 | 41 (78,8)                    | 19 (67,9)        | 1,172        | 0,279  |
| Есть                                                | 11 (21,2)                    | 9 (32,1)         |              |        |
| <b>Исход, n (%)</b>                                 |                              |                  |              |        |
| Смерть                                              | 10 (19,2)                    | 18 (64,8)        | 16,24        | <0,001 |

Примечание. \* — тест Стьюдента; СО — стандартное отклонение.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика данных абдоминального обследования у пациентов в исследуемых группах.**

| Показатель                             | Частота регистрации показателя в группе, n (%) |            | Тест     |        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|------------|----------|--------|
|                                        | Без НЭК                                        | С НЭК      | $\chi^2$ | $p$    |
| Увеличение живота                      | 38 (73,1)                                      | 23 (82,1)  | 0,826    | 0,363  |
| Болезненность при пальпации            | 14 (26,9)                                      | 5 (17,9)   |          |        |
| <b>Скрытая кровь в кале</b>            |                                                |            |          |        |
| Отрицательно                           | 47 (90,4)                                      | 0 (0,0)    | 21,945   | <0,001 |
| Положительно                           | 5 (9,6)                                        | 28 (100,0) |          |        |
| <b>Аспират желудочного содержимого</b> |                                                |            |          |        |
| С примесью крови                       | 2 (3,8)                                        | 26 (92,86) | 27,619   | <0,001 |
| С примесью желчи                       | 0 (0,0)                                        | 2 (7,14)   |          |        |
| Отрицательно                           | 50 (96,2)                                      | 0 (0,0)    |          |        |

Таблица 3. Сравнение групп по содержанию интер-альфа ингибиторного белка, *Me* [IQR].

| Группы                           | Концентрация интер-альфа ингибиторного белка, мг/л | Критерий Манна-Уитни |          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|----------|
|                                  |                                                    | <i>U</i>             | <i>P</i> |
| <b>Все случаи</b>                |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                          | 44,40 (28,8–62,02)                                 | –7,344               | <0,001   |
| С НЭК                            | 9,38 (4,45–14,64)                                  |                      |          |
| <b>Недоношенные</b>              |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                          | 29,04 (13,04–57,73)                                | –5,745               | <0,001   |
| С НЭК                            | 7,75 (3,17–13,04)                                  |                      |          |
| <b>Доношенные</b>                |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                          | 25,96 (15,33–44,38)                                | –4,497               | <0,001   |
| С НЭК                            | 13,52 (9,10–16,79)                                 |                      |          |
| <b>Без НЭК</b>                   |                                                    |                      |          |
| Недоношенные                     | 29,04 (13,04–57,73)                                | –0,353               | 0,724    |
| Доношенные                       | 25,96 (15,33–44,38)                                |                      |          |
| <b>С НЭК</b>                     |                                                    |                      |          |
| Недоношенные                     | 7,75 (3,17–13,04)                                  | –1,717               | 0,086    |
| Доношенные                       | 13,52 (9,10–16,79)                                 |                      |          |
| <b>Исход</b>                     |                                                    |                      |          |
| Все умершие                      | 21,22 (13,73–47,92)                                | 1,242                | 0,214    |
| Все выжившие                     | 34,32 (13,2–54,42)                                 |                      |          |
| <b>Микробиологический анализ</b> |                                                    |                      |          |
| Выявлен рост                     | 21,54 (11,21–35,23)                                | –4,150               | <0,001   |
| Не выявлен рост                  | 54,81 (44,38–67,90)                                |                      |          |

Таблица 4. Концентрация интер-альфа ингибиторного белка в зависимости от стадии НЭК, *Me* [IQR].

| Стадия | <i>n</i> | Концентрация интер-альфа ингибиторного белка, мг/л | Критерий Краскела–Уоллиса |          |
|--------|----------|----------------------------------------------------|---------------------------|----------|
|        |          |                                                    | <i>K</i>                  | <i>P</i> |
| IA     | 35       | 57,73 (44,38–67,9)                                 | 44,045                    | 0,001    |
| IB     | 17       | 25,1 (21,56–28,4)                                  |                           |          |
| IIA    | 6        | 17,98 (17,35–19,42)                                |                           |          |
| IIIB   | 10       | 13,07 (9,65–13,52)                                 |                           |          |
| IIIA   | 6        | 6,75 (4,5–7,75)                                    |                           |          |
| IIIB   | 6        | 1,03 (0,73–1,92)                                   |                           |          |

значимой разницы гемоглобина, количества эритроцитов или тромбоцитов выявлено не выявили.

Различий данных абдоминального осмотра между группами А и Б не обнаружили (табл. 2), ( $p>0,05$ ), при этом обнаружили значимые различия частоты выявления скрытой крови в кале и желудочном аспирате между двумя группами ( $p<0,001$ ).

Реакция на скрытую кровь была положительной у 38,5% пациентов группы НЭК и у 3,6% участников из группы Б ( $p<0,01$ , табл. 5, 6).

На рисунке с целью прогноза летальности в исследуемых группах показана точка отсечения для концентрации интер-альфа ингибиторного белка в зависимости от гестационного возраста.

### Обсуждение

НЭК относится к наиболее тяжелым желудочно-кишечным заболеваниям, возникающим у новорожденных детей. Летальность при данной болезни достигает 100% в наиболее тяжелых случаях, осложняющихся перфорацией, перитонитом и сепсисом. НЭК в основном поражает недоношенных, но встречается и у доношенных детей [7]. Точность диагностики заболевания повышается при использовании но-

вых маркеров, которые обладают различной ценностью [8, 9]. Интер-альфа ингибиторный белок (ИАИБ) — достаточно новый маркер с высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении неонатального сепсиса [10], но его роль в диагностике НЭК подтверждена лишь немногими исследованиями. Данное исследование спланировали с целью оценки значения ИАИБ для прогноза и повышения точности диагностики НЭК у новорожденных детей с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

60,7% новорожденных, у которых развился НЭК, были недоношенными, а 39,3% — доношенными. У недоношенных детей повышен риск развития НЭК вследствие незрелости слизистых, нарушений моторики и стаза желудочно-кишечного тракта, которые приводят к мальабсорбции, избыточному росту бактерий и микробному дисбиозу, что в свою очередь вызывает повреждение слизистой [11].

Средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка в группе с НЭК была значительно ниже (9,38 мг/л), чем в группе без НЭК (44,40 мг/л) ( $p<0,01$ ). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенного исследования Н. Chaaban и соавт., показавших, что содержание ИАИБ у новорожденных с под-

Таблица 5. Сравнение гематологических показателей в исследуемых группах.

| Показатель              | Значение показателя |                   | Независимый критерий Стьюдента |          |
|-------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------|----------|
|                         | Без НЭК             | С НЭК             | <i>t</i>                       | <i>p</i> |
| Среднее $\pm$ СО        |                     |                   |                                |          |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 4,05 $\pm$ 1,00     | 4,08 $\pm$ 0,76   | -0,158                         | 0,875    |
| Тромбоциты, $10^9/л$    | 83,23 $\pm$ 34,89   | 81,68 $\pm$ 32,97 | 0,194                          | 0,847    |
| Гемоглобин, г/дл)       | 14,19 $\pm$ 3,09    | 14,15 $\pm$ 3,36  | 0,059                          | 0,953    |
| Критерий Манна-Уитни    |                     |                   |                                |          |
| <i>Me</i> [IQR]         |                     |                   | <i>Z</i>                       | <i>p</i> |
| Лейкоциты, $10^9/л$     | 19,25 (12,15–27,5)  | 31,2 (21,8–66,5)  | -3,657                         | <0,001   |
| Лимфоциты, %            | 28,45 (14,5–46,1)   | 25,55 (15–35,8)   | -0,042                         | 0,967    |
| Моноциты, %             | 4,3 (1,8–10,6)      | 10,45 (6,75–13,2) | -1,825                         | 0,068    |
| Эозинофилы, %           | 0 (0–0)             | 0 (0–0)           | -0,126                         | 0,900    |

Примечание. СО — стандартное отклонение.

Таблица 6. Сравнение результатов микробиологических анализов в исследуемых группах.

| Микробиологический анализ | Частота регистрации, <i>n</i> (%) |           | Критерий $\chi^2$ |          |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------|----------|
|                           | С НЭК                             | Без НЭК   | $\chi^2$          | <i>p</i> |
| Отсутствие роста          | 32 (61,5)                         | 27 (96,4) | 11,444            | 0,001    |
| Рост микроорганизмов      | 20 (38,5)                         | 1 (3,6)   |                   |          |

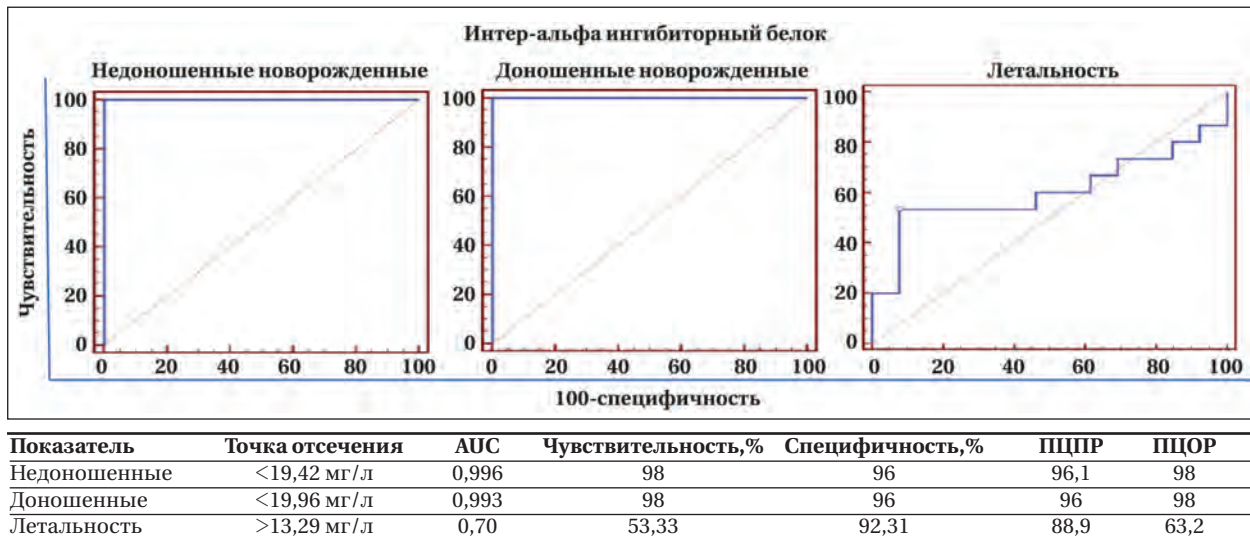


Рисунок. Кривая ROC для концентрации интер-альфа ингибиторного белка.

Примечание. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; AUC (area under curve) — площадь под кривой.

твержденным НЭК было значительно ниже, чем в контрольной группе [12], и с выводами исследования В. А. Shah и соавт. согласно которым ИАИБ был значительно ниже у новорожденных с НЭК по сравнению с детьми со спонтанной перфорацией кишечника и соответствующими контрольными группами. Диагностическая точность для ИАИБ при НЭК была выше, чем для С-реактивного белка [13].

Анализ средних значений ИАИБ в зависимости от гестационного возраста показал, что данный показатель позволяет прогнозировать НЭК как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. Его средние значения были ниже у новорожденных с НЭК вне зависимости от степени доношенности, чем у детей без НЭК ( $p < 0,01$ ). Кроме того, значимых различий ИАИБ между доношенными и недоношенными

новорожденными с НЭК не наблюдали. Точка отсечения для диагностики НЭК составляла <19,42 мг/л у недоношенных новорожденных и <19,96 мг/л у доношенных детей. Чувствительность составила 98%, а специфичность — 96% у всех категорий новорожденных. Приведенные данные показали, что ИАИБ можно использовать для прогноза наличия НЭК у новорожденных с разной степенью доношенности с абдоминальными клиническими проявлениями неясного генеза. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором показана точка отсечения как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных.

Низкие значения ИАИБ у больных НЭК могут объясняться уменьшением синтеза данного вещества, которое считается отрицательным острофазовым показателем [14] (снижается

при уменьшении выраженности воспаления). Кроме того, ИАИБ легко подвергается протеолизу многочисленными протеазами, участвующими в воспалении, в частности, плазмином, тромбином и калликреином. Плазменный ИАИБ особенно чувствителен к расщеплению нейтрофильной эластазой, а легкоцепочечный белок бикунин, высвобождаемый при разрушении ИАИБ, оказывает ингибирующее действие на сериновые протеазы [15].

Выявили связь между ИАИБ и тяжестью НЭК, поскольку концентрация ИАИБ была ниже у новорожденных со стадией ШВ, чем у детей со стадией IA, при этом наблюдали значительное снижение ИАИБ у новорожденных с асцитом и пневмоперитонеумом. При тяжелом сепсисе происходят значительное потребление системного ИАИБ и повышение секреции эластазы, которая разрушает ИАИБ [16]. Биосинтез ИАИБ в печени также уменьшается при выраженном воспалении, например, на поздних стадиях НЭК.

Также обнаружили значительное снижение ИАИБ при положительной гемокультуре по сравнению с отрицательным результатом «посева» крови, что не согласуется с результатами более раннего исследования [12]. Имеются данные о том, что защитный эффект ИАИБ может быть обусловлен его действием в качестве мощного ингибитора фурина — эндогенной сериновой эндопротеазы, связанной с клеточной мембраной, которая играет роль в неполной инициации протеолиза бактериальных токсинов [17].

Кроме того, показатели ИАИБ были незначимо снижены у новорожденных, которые впоследствии умерли. Точка отсечения в отношении летального исхода составила  $>13,29$  мг/л с чувствительностью 53,33% и специфичностью 92,31%. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором рассматриваются различия концентраций ИАИБ у детей с НЭК с благоприятным и неблагоприятным исходами. Показано, что у взрослых с сепсисом показатели содержания ИАИБ обратно пропорциональны летальности, а отсутствие восстановления ИАИБ в динамике связано с неблагоприятным исходом при сепсисе [18].

Недостаток точных клинических и лабораторных данных затрудняет раннюю диагностику НЭК и может приводить к гипердиагно-

стике с последующим агрессивным лечением. Типичные клинические диагностические признаки НЭК проявляются не сразу, а ранние проявления (например, непереносимость кормления) неспецифичны и могут быть обусловлены недоношенностью или другим заболеванием, например, сепсисом. Каких-либо конкретных и однозначных лабораторных тестов для диагностики НЭК не существует, а наблюдаемые изменения количества лейкоцитов или тромбоцитов могут быть обусловлены инфекцией. На ранних этапах данные инструментальных исследований могут быть нормальными или соответствовать незначительной кишечной непроходимости в виде неподвижных расширенных петель кишечника. Для подтверждения диагноза нередко требуются повторные исследования, которые нежелательны вследствие повышенного риска воздействия рентгеновского излучения. Признаком выраженного НЭК может быть наличие воздуха вне просвета кишечника или кишечный пневматоз. Определение ИАИБ может быть включено в список диагностических методов при НЭК благодаря высокой чувствительности, специфичности и предсказательной ценности.

Исследование биомаркеров позволяет расширить наши представления о патогенезе НЭК и, следовательно, улучшить раннюю диагностику и лечение этого заболевания [19]. В последнее время возрастает роль протеомных и метаболомных исследований, однако они требуют больших затрат и проведения междисциплинарных исследований с привлечением специалистов различного профиля [20].

## Заключение

У новорожденных с НЭК и разной степенью доношенности отмечается снижение концентрации интер-альфа ингибиторного белка, в связи с чем использование данного показателя в качестве потенциального маркера может улучшить диагностику НЭК у новорожденных с неспецифическими симптомами заболеваний брюшной полости. Интер-альфа ингибиторный белок имеет прогностическое значение, его содержание связано с тяжестью НЭК и может использоваться для предсказания неблагоприятного исхода.

## Литература

1. Yee W.H., Soraisham A.S., Shah V.S., Aziz K., Yoon W., Lee S.K. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129 (2): e298–e304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022. PMID: 22271701.
2. ELMeneza S. Egyptian neonatal safety standards; 2014. ENSTN/Editor: ENSTN/ISBN: 14851 Available from [https://www.researchgate.net/publication/322831357\\_Egyptian\\_Neonatal\\_Safety\\_Standards](https://www.researchgate.net/publication/322831357_Egyptian_Neonatal_Safety_Standards) [accessed 15 January 2023].
3. Lim Y.P., Bendelja K., Opal S.M., Siryaporn E., Hixson D.C., Palardy J.E. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *J Infect Dis*. 2003; 188 (6): 919–926. DOI: 10.1086/377642. PMID: 12964125.
4. Kingsmore S.F., Kennedy N., Halliday H.L., Van Velkinburgh J.C., Zhong S., Gabriel V., Grant J., Beavis W.D., Tchernev V.T., Perlee L., Lejnine S., Grimwade B., Sorette M., Edgar J.D.M. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics* 2008;

- 7 (10): 1863–1875. DOI: 10.1074/mcp.M800175-MCP200. PMID: 18622029.
5. Singh K., Zhang L.X., Bendelja K., Heath R., Murphy S., Sharma S., Padbury J. F., Lim, Y.-P. Inter-alpha inhibitor protein administration improves survival from neonatal sepsis in mice. *Pediatr Res.* 2010; 68 (3): 242–247. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9fdf0. PMID: 20520583.
6. Walsh M.C., Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33 (1): 179–201. DOI: 10.1016/s0031-3955 (16)34975-6. PMID: 3081865.
7. Ginglen J.G., Butki N. Necrotizing enterocolitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30020729. Bookshelf ID: NBK5133. Available from: Necrotizing Enterocolitis — PubMed (nih.gov).
8. ELMeneza S., Okasha A., Abd El-Hafez M.A., Hussein N. Ischemia-modified albumin as a novel marker for diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants. *J. Pediatr Neonat Individual Med.* 2021; 10 (2): e100205. DOI: 10.7363/100205.
9. Puddu M., Marcialis M.A., De Magistris A., Irmes R., Coni E., Mascia L., Fanos V. From the «old NEC» to the «new NECs». *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014; 3 (2): e030245. DOI: 10.7363/030245.
10. Chaaban H., Singh K., Huang J., Sityaporn E., Lim Y.-P., Padbury J.F. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J. Pediatr.* 2009; 154 (4): 620–622. e621. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.10.008. PMID: 19324226.
11. ELMeneza S., Amin W. Study of superior mesenteric blood velocity among normal and high risk newborn infants. *Hepato-Gastroenterology.* 1999; 46: SUPPL.II: 1480. [https://www.researchgate.net/publication/324686238\\_Study\\_of\\_superior\\_mesenteric\\_blood\\_velocity\\_among\\_normal\\_and\\_high\\_risk\\_newborn\\_infants](https://www.researchgate.net/publication/324686238_Study_of_superior_mesenteric_blood_velocity_among_normal_and_high_risk_newborn_infants); [accessed 15 January 2023].
12. Chaaban H., Shin M., Sitya E., Lim Y.-P., Caplan M., Padbury J.F. Inter-alpha inhibitor protein level in neonates predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2010; 157 (5): 757–761. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.075. PMID: 20955849.
13. Shah B.A., Migliori A., Kurihara I., Sharma S., Lim Y.-P., Padbury J. Blood level of Inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr.* 2017; 180: 135–140.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.016. PMID: 27745748.
14. Daveau M., Rouet P., Scotte M., Faye L., Hiron M., Lebreton J.P., Salier J.P. Human inter-a-inhibitor family in inflammation: simultaneous synthesis of positive and negative acute-phase proteins. *Biochem. J.* 1993; 292 (Pt 2): 485–492. DOI: 10.1042/bj2920485. PMID: 7684902.
15. Hirose J., Ozawa T., Miura T., Isaji M., Nagao Y., Yamashiro K., Nii A., Kato K., Uemura A. Human neutrophil elastase degrades inter-alpha-trypsin inhibitor to liberate urinary trypsin inhibitor related proteins. *Biol Pharm Bull.* 1998; 21 (7): 651–656. doi: 10.1248/bpb.21.651. PMID: 9703243.
16. Balduyck M., Albani D., Jourdain M., Mizon C., Tournays A., Drobecq H., Fourrier F., Mizon J. Inflammation-induced systemic proteolysis of inter-alpha-inhibitor in plasma from patients with sepsis. *J Lab Clin Med.* 2000; 135 (2): 188–198. DOI: 10.1067/mlc.2000.104462. PMID: 10695665.
17. Neijens J.H., Abbink J.J., Wachtfogel Y.T., Colman R.W., Eerenberg A.J., Dors D., Kamp A.J., Strack van Schijndel R.J., Thijs L.G., Hack C.E. Plasma elastase alpha 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J Lab Clin Med.* 1992; 119 (2): 159–168. PMID: 1740629.
18. Opal S.M., Lim Y.-P., Sityaporn E., Moldawer L.L., Pribble J.P., Palardy J.E., Souza S. Longitudinal studies of inter-alpha inhibitor proteins in severely septic patients: a potential clinical marker and mediator of severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007; 35 (2): 387–392. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253810.08230.83. PMID: 17205024.
19. Goldstein G.P., Sylvester K.G. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (1): 1–17. DOI: 10.1016/j.clp.2018.10.001. PMID: 30771811.
20. Agakidou E., Agakidis C., Gika H., Sarafidis K. Emerging biomarkers for prediction and early diagnosis of necrotizing enterocolitis in the era of metabolomics and proteomics. *Front Pediatr.* 2020; 8 (8): 602255. DOI: 10.3389/fped.2020.602255. PMID: 33425815.

**Поступила 26.12.2022**  
**Принята в печать 21.02.2023**

# Тоническое открывание глаз, связанное с паттерном «вспышка-подавление», у пациентов с острым аноксическим повреждением головного мозга (клинические наблюдения)

М. В. Синкин<sup>1,2\*</sup>, А. Г. Брутян<sup>3</sup>, Е. Г. Селиверстова<sup>1</sup>,  
К. А. Салимов<sup>4</sup>, Е. А. Баранова<sup>5,6</sup>, К. А. Попугаев<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухареvская пл., д. 3, стр. 1

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России,  
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>3</sup> Научный центр неврологии,  
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

<sup>4</sup> Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

<sup>5</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства  
Россия, 117513, г. Москва, Обручевский р-н, ул. Островитянова, д. 1 стр. 10

<sup>6</sup> Казанская государственная медицинская академия,  
филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России,  
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

<sup>7</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна,  
Россия, 123182, г. Москва, ул. Живописная, д. 46

**Для цитирования:** М. В. Синкин, А. Г. Брутян, Е. Г. Селиверстова, К. А. Салимов, Е. А. Баранова, К. А. Попугаев. Тоническое открывание глаз, связанное с паттерном «вспышка-подавление» у пациентов с острым аноксическим повреждением головного мозга (клинические наблюдения). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 40–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2273> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Михаил Владимирович Синкин, [mvsinkin@gmail.com](mailto:mvsinkin@gmail.com)

## Резюме

Массивное аноксическое поражение головного мозга в результате остановки сердечной деятельности приводит к угнетению бодрствования до комы, прогнозирование исходов которой основано на анализе клинической картины и результатов инструментальных исследований. Признаком неблагоприятного прогноза считают непроизвольную двигательную активность, которая чаще всего представлена миоклониями, которые в случае их кортикального происхождения сопровождаются эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме.

**Материалы и методы.** Представили серию клинических наблюдений и обзор литературы, посвященный крайне редкому фатальному симптому — неритмичному спонтанному открыванию глаз в сочетании с паттерном «вспышка-подавление» (ПВП) на электроэнцефалограмме. Все пациенты перенесли эпизод острой гипотонии, нарушений сердечной деятельности, в 3 случаях потребовавшей проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР). Анализ публикаций позволил найти лишь 11 статей с описанием постановочного тонического открывания глаз (ПАТОГ).

**Результаты.** У всех больных феномен ПАТОГ с ПВП наблюдали менее суток, после чего происходило прекращение биоэлектрической активности головного мозга. Лишь у двух пациентов наблюдали изолированное открывание и закрывание глаз, а у остальных отметили миоклонии аксиальной мускулатуры и мышц конечностей после СЛР до появления ПАТОГ. В одном случае за поднятием век следовал клонический поворот головы вправо, а вспышка в ПВП была продленной и имела элементы спайковидной морфологии. Трем пациентам когорты проводили противоэпилептическую и седативную терапию, однако летальный исход наступил в диапазоне от 3 до 43 дней у всех пациентов серии. Впервые провели визуальную суперпозицию вспышек на ЭЭГ и на миограмме *m. orbicularis oculi*, показавшую полную идентичность как активности мозга, так и активности мышц. Наблюдения и анализ литературы подтвердили, что вне зависимости от выбора препаратов для интенсивной терапии у пациентов с ПАТОГ развивается летальный исход.

**Заключение.** Клинико-электрографический феномен ПАТОГ с ПВП всегда указывает на неблагоприятный прогноз выживания. Происхождение ПАТОГ остается предметом дискуссии. Предполагаем, что он вызван растормаживанием субкортикальных и стволовых структур на фоне тотальной гибели нейронов мозговой коры.

**Ключевые слова:** ЭЭГ; вспышка-подавление; миоклонус; аноксия

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

## Tonic Eye-Opening Associated with the «Burst-Suppression» Pattern in Patients with Acute Anoxic Brain Injury (Case Series)

Mikhail V. Sinkin<sup>1,2\*</sup>, Amayak G. Broutian<sup>3</sup>, Ekaterina G. Seliverstova<sup>1</sup>, Kirill A. Salimov<sup>4</sup>, Elena A. Baranova<sup>5,6</sup>, Konstantin A. Popugayev<sup>1,7</sup>

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

<sup>2</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia  
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Center for Neurology  
80 Volokolamskoe Highway, 125367 Moscow, Russia

<sup>4</sup> Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,  
15 Lenskaya Str., 129327 Moscow, Russia

<sup>5</sup> Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia,  
10 Ostrovityanova Str., 1 bldg, 117513 Moscow, Obruchevsky district, Russia

<sup>6</sup> Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education,  
Ministry of Health of Russia,  
36 Butlerova Str., 420012 Kazan, Russia

<sup>7</sup> A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center,  
46 Zhivopisnaya Str., 123182 Moscow, Russia

### Summary

Massive anoxic brain injury caused by cardiac arrest leads to wakefulness suppression up to coma. The prediction of outcome is based on the analysis of the clinical features and the results of instrumental tests. One of the well-known signs of an unfavorable prognosis is involuntary motor activity, which is most commonly represented by myoclonus. In case of their cortical origin, they are accompanied by epileptiform activity in the electroencephalogram (EEG).

**Material and methods.** We present a case series and literature review concerning a very rare fatal sign, non-rhythmic spontaneous eye opening accompanied by a «burst-suppression» pattern (BS) in the EEG. All patients suffered from transient acute hypotension or arrhythmia that required cardiopulmonary resuscitation (CPR) in three cases. A literature search found only 11 publications describing post-anoxic tonic eye-opening (PATEO).

**Results.** The PATEO with BS was observed for less than a day followed by cessation of brain bioelectric activity in all patients. Only two patients exhibited isolated eye-opening and closing, while the rest had axial and limbs myoclonus just after CPR. In one case, eyelid opening was followed by a clonic movement of the head to the right, the EEG bursts were prolonged and had spike-like morphology. Three patients received antiepileptic and sedative therapy. All patients died in 3–43 days after the fatal cardiovascular event.

Visual superposition of bursts in EEG and myogram of m. orbicularis oculi demonstrating identical morphology for EEG and myographic bursts was described for the first time. Our cases and literature review confirm that, regardless of the intensive treatment, patients with PATEO have fatal outcomes.

**Conclusion.** The clinical and electrographic PATEO with BS phenomenon always indicates a lethal prognosis. The origin of PATEO is still under discussion. We suggest that it could be caused by disinhibition of subcortical and stem structures during extensive death of cerebral cortical neurons.

**Key words:** EEG; burst-suppression; myoclonus; anoxia

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

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

### Введение

Прогнозирование течения комы является одним из важнейших этапов при выборе стратегии интенсивной терапии [1]. Для этого применяют как клинические признаки, так и инструментальные методы исследования центральной нервной системы, такие как компьютерная томография (КТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП). Вне медикаментозной седации полное прекращение любой двигательной активности или миоклонии свидетельствуют о грубом поражении головного мозга и, соответственно, неблагоприятном прогнозе восстановления сознания [2]. Напротив, моторные судорожные приступы и другие проявления двигательной активности не связаны с летальным

исходом, и являются скорее положительным прогностическим фактором, отражая сохраненные церебральные функции [3]. Особняком стоят спонтанные и рефлекторные движения, наблюдаемые при смерти мозга, однако их облигатным признаком является расположение активных миотомов ниже С2 сегмента спинного мозга [4].

Мы наблюдали 5 пациентов в состоянии глубокой комы после острого аноксического повреждения головного мозга с редким и необычным симптомом — изолированным медленным открыванием и закрыванием глаз, продолжавшимся подряд несколько десятков часов, после чего наступал летальный исход вне зависимости от выбранного подхода к интенсивной терапии. Одновременно на ЭЭГ регистрировали паттерн вспышка-подавление (ПВП), в

котором вспышки возникали синхронно с началом движения верхних век. Представляем краткое описание историй болезней пациентов и обзор публикаций, подтвердивший, что постаноксическое тоническое открывание глаз (ПАТОГ) — злокачественный клинко-электрографический, симптом, указывающий на крайне высокую вероятность летального исхода. Методика анализа и представления данных одобрена решением локального этического комитета НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.

## Материал и методы

**Наблюдение №1.** Пациент Д., 57 лет, поступил в клинику ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России для хирургического лечения опухоли желудка. В первые сутки после оперативного вмешательства, включавшего субтотальную дистальную резекцию желудка с формированием гастроэнтероанастомоза, у пациента развилось массивное внутрибрюшное кровотечение, которое было остановлено при повторном хирургическом вмешательстве. На фоне выраженной артериальной гипотензии, обусловленной геморрагическим шоком, развилось угнетение бодрствования до комы, развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом нарушения сердечной деятельности и аритмий не фиксировали. На следующие сутки состояние пациента оставалось крайне тяжелым. В неврологическом статусе: мышечная атония, тотальная арефлексия, оценка по ШКГ — 3 балла, FOUR — 1 балл. Отмечали выраженные генерализованные миоклонии мышц тела и конечностей, сопровождавшиеся ритмичным открыванием/закрыванием глаз с периодичностью приблизительно 1 раз в 8–10 сек. Состояние расценили как проявления миоклонического эпилептического статуса и начали медикаментозную терапию тиаопенталом натрия, на фоне которой миоклонии полностью регрессировали, однако медленное спонтанное открытие/закрывание век сохранялось в течение суток, а глазные яблоки сохраняли неподвижность. Видео-ЭЭГ мониторинг, начатый одновременно с началом введения тиаопентала, показал, что биоэлектрическая активность мозга представлена ПВП с одинаковой морфологией вспышек, амплитуда которых достигала 200–300 мкВ, продолжительность колебалась в диапазоне 2–10 сек, интервалы между вспышками в диапазоне от 8 до 10 сек. Все вспышки на ЭЭГ сопровождалось открыванием и закрытием глаз (рис. 1).

Такая электрографическая картина продолжалась до момента летального исхода, наступившего на третьи сутки после первичного появления симптоматики.

**Наблюдение №2.** Пациентка Н., 33 года, поступила в приемное отделение городской клинической больницы им. А. К. Ерамишанцева с подозрением на внематочную беременность. Лапароскопически была выполнена тубэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Объем общей кровопотери составил около 25% ОЦК, проводилась гемотрансфузия, с положительным эффектом, проявившимся стабилизацией системной гемодинамики. Из операционной, в условиях медикаментозной седации и продленной ИВЛ, пациентку перевели в реанимационное отделение, после чего трахею экстубировали. Через 10 ч после окончания операции у пациентки внезапно развилась асистолия, незамедлительно была начата сердечно-легочная реанимация (СЛР). Восстановление спонтанного сердечного ритма произошло через синусовый ритм на 11-ой мин реанимационных мероприятий, при этом по данным ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда не отмечали. Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, уровень бодрствования — глубокая кома, на фоне которой возникли стереотипные, кратковременные открывания/закрывания глаз, с отведением глазных яблок вверх, повторявшиеся каждые 20 сек. Феномен трактовали как эпистатус, начали терапию вальпроевой кислотой в дозе 900 мг/сутки, а с учетом рефрактерности клинической картины к увеличению дозы пропфола, — терапию тиаопенталом натрия в дозе 40 мг/ч, с постепенным увеличением до 100 мг/ч. На фоне противосудорожной терапии начали мониторирование ЭЭГ, во время которого регистрировали ПВП, в составе которого вспышки возникали попарно, синхронно с моментом начала поднимания и частичного опускания век (первый компонент вспышки) и повторным подниманием век сопровождались девиацией глаз вверх, а все вспышки имели одинаковую морфологию разрядов. Чтобы исключить артефактный генез вспышек на ЭЭГ вследствие открывания глаз пациенткой,

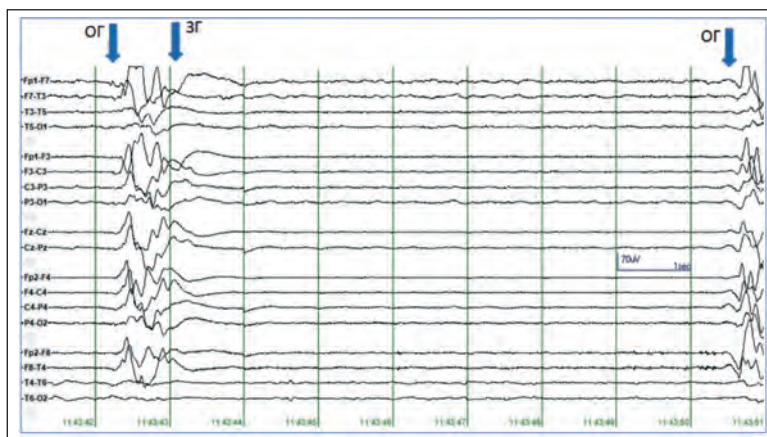
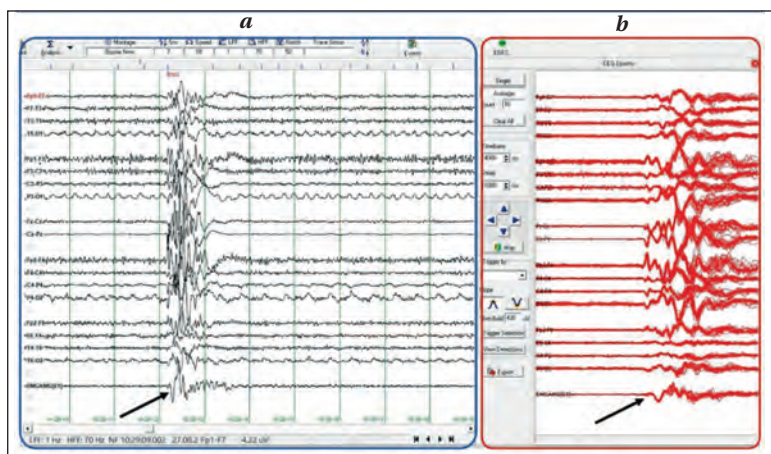


Рис. 1. ЭЭГ пациента Д. Спонтанные открывания глаз во время вспышек на ЭЭГ.

**Примечание.** Вертикальными стрелками обозначены открывание (ОГ) и закрывание (ЗГ) глаз.

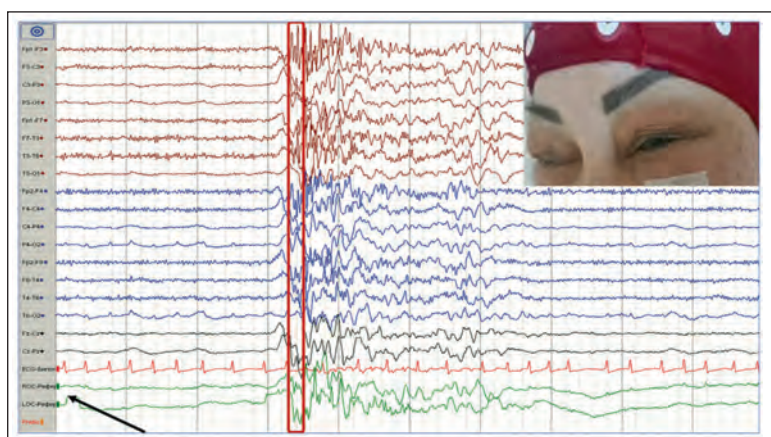
провели пробу с миорелаксантом. Введение рокурония приводило к исчезновению клинических проявлений, но не меняло электрографическую картину. При уменьшении дозы тиопентала натрия продолжительность всплеск увеличивалась до 20–30 сек, а их амплитуда достигала 400 мкВ, а при увеличении — парные всплески трансформировались в одиночные, продолжительностью приблизительно 1 сек. К концу вторых суток после СЛР биоэлектрическая активность головного мозга редуцировалась до минимальной, амплитуда составляла 2–4 мкВ. Медикаментозная седация была прекращена, однако ПАТОГ не возобновился.

Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием инфекционных осложнений с прогрессированием полиорганной недостаточности и наступлением летального исхода на 43-и сут пребывания в стационаре.



**Рис. 2.** Электроэнцефалограмма пациентки Н. в программе просмотра ЭЭГ EegRev. Продольный биполярный монтаж Double Banana, с регистрацией миограммы от круговой мышцы левого глаза.

**Примечание.** *a* — нативная запись, ПВП; *b* — суперпозиция 16 всплеск, показывающих одинаковую морфологию не только электроэнцефалографии, но и мышечных сокращений (указано стрелкой).



**Рис. 3.** ЭЭГ пациентки В. Продольный биполярный монтаж Double Banana, с регистрацией миограммы от круговой мышцы обоих глаза.

**Примечание.** Окулографические каналы указаны стрелкой. На врезке отмечено начало всплески, сопровождавшееся открытием глаз. Степень открытия правого глаза меньше из-за отека.

При анализе ЭЭГ пациентки Н. впервые использовали программу просмотра «EegRev» (разработчик А. Г. Брутян) для суперпозиции нескольких всплеск в ПВП. Результат обработки, показавший полную одинаковость морфологии графоэлементов электроэнцефалограммы и электромиограммы в момент ПАТОГ, представили на рис. 2.

**Наблюдение №3.** Пациентка В., 52 года, поступила в Межрегиональный клиничко-диагностический центр г. Казань с диагнозом: расслаивающая аневризма восходящего отдела аорты. Выполнено протезирование восходящей полудуги аорты в условиях искусственного кровообращения. В послеоперационном периоде отмечалась дыхательная недостаточность со снижением уровня оксигенации, что потребовало продолжительной ИВЛ. На 12-е сут после оперативного вмешательства на фоне дыхательных нарушений развилась острая артериальная гипотензия, фибрилляция желудочков, потребовавшая проведения СЛР, завершившейся восстановлением сердечного ритма и стабилизацией гемодинамики.

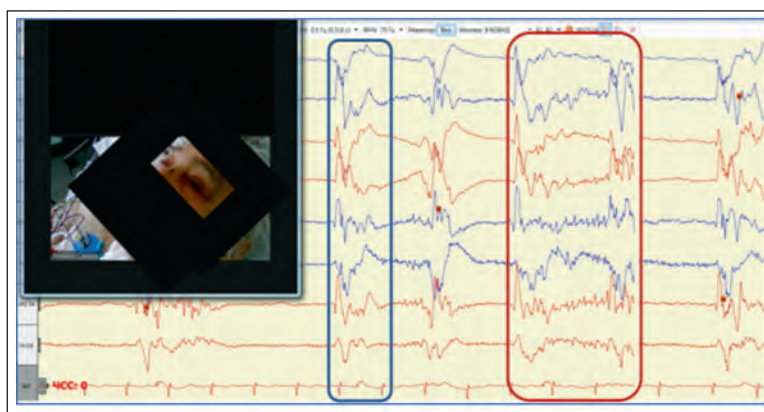
На фоне нарастания угнетения бодрствования до глубокой комы у пациентки возникли миоклонические сокращения мышц верхних, нижних конечностей и туловища, в момент которых на ЭЭГ отмечали генерализованные всплески спайковидной морфологии с последующим полиморфным замедлением, продолжительностью 2,5–3 сек. Состояние пациентки расценили как БСЭС и начали терапию тиопенталом натрия 340 мг/ч. Через 4 ч на фоне инфузии тиопентала отметили появление феномена всплеска-подавления с тоническим открыванием и закрыванием глаз продолжительностью до 3 сек в момент всплеск, при этом эпизоды подавления активности на ЭЭГ длились до 10 сек (рис. 3). Миоклонии прекратились. Феномен ПАТОГ наблюдали непрерывно в течение 4 ч, затем открывание/закрывание век постепенно прекратилось, а морфология всплеск трансформировалась — острые волны сменились медленно-волновой активностью тета-диапазона. Через 24 ч. после СЛР регистрировали последнюю всплеску тета-волн амплитудой до 20 мкВ, и на протяжении последующих 20 ч. БЭА мозга отсутствовала. Асистолия развилась через 44 ч после СЛР.

**Наблюдение №4.** Пациентка М., 89 лет, поступила в НИИ СП им. Склифосовского по поводу инфаркта головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии и в связи с выявленной коронавирусной инфекцией была

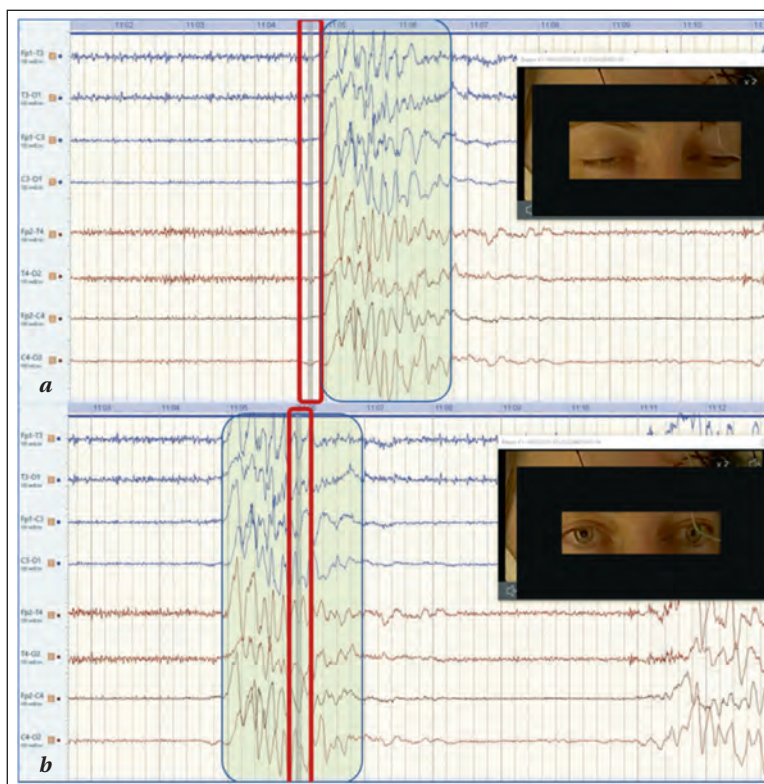
госпитализирована в ОРИТ инфекционного корпуса Института. Проводилась гипотензивная, антибактериальная, инфузионная терапия, профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений. По данным КТ грудной клетки, отмечалось увеличение степени повреждения легких в результате вирусной пневмонии, сопровождавшееся нарастанием дыхательной недостаточности. Была начата ИВЛ и выполнена нижняя трахеостомия. Через 6 сут у пациентки развился пневмо- и гидроторакс справа, потребовавший дренирования правой плевральной полости. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на 20-е сут после госпитализации произошла остановка сердечной деятельности, начата СЛР, которая привела к восстановлению ритма и стабилизации системной гемодинамики. В первые сутки после СЛР клиническая картина была представлена глубокой комой (ШКГ 3 балла, по FOUR 0 баллов), диффузным снижением мышечного тонуса. Спонтанная двигательная активность отсутствовала. Через 20 ч после СЛР возникли периодические спонтанные открывания и закрывания глаз, сопровождавшиеся кратковременным миоклоническим поворотом головы влево. При видео ЭЭГ регистрировали ПВП, в составе которого продолжительность вспышек, обладавших одинаковой морфологией, составляла до 6 сек. Момент медленного поднятия век совпадал с высокоамплитудным началом вспышки, а клонического поворота головы — с ее низкоамплитудным участком, содержащим ритмичные острые волны (рис. 4).

Для исключения икталного генеза движений внутривенно ввели 700 мг вальпроевой кислоты. Поскольку изменений не последовало, состояние расценили как клинико-электрографическое проявление выраженной энцефалопатии. На следующие сутки спонтанные движения глаз и подергивания головой прекратились, а на ЭЭГ регистрировали ПВП с короткими мономорфными вспышками и межвспышечным интервалом до 20 сек. Начиная со следующего дня и далее на ЭЭГ биоэлектрическая активность головного мозга отсутствовала, в неврологическом статусе сохранялась глубокая кома, отсутствие стволовых рефлексов, мышечная атония, прекращение спонтанного дыхания. На 7-е сут после СЛР пациентка скончалась.

**Наблюдение №5.** Пациентка Р, 41 года, с множественным метастатическим поражением головного



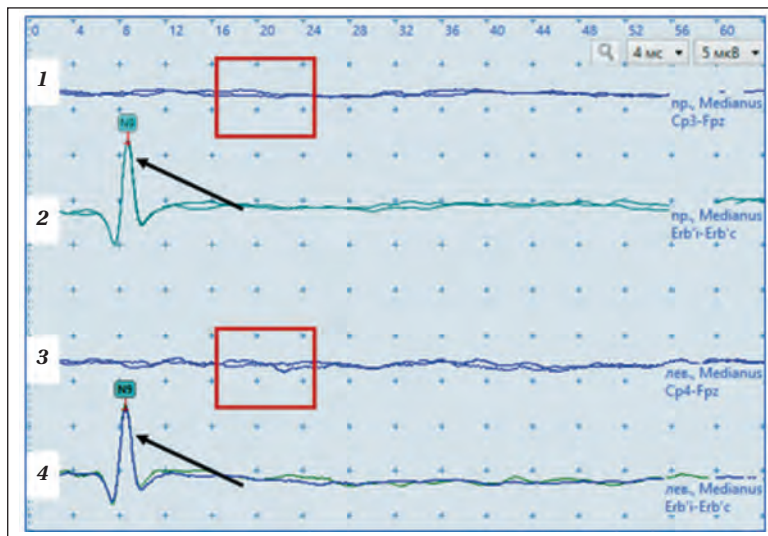
**Рис. 4.** Окно видео ЭЭГ через приложение Zoom, использованное для связи с компьютером для регистрации ЭЭГ в инфекционном корпусе [5]. **Примечание.** Синей рамкой выделен фрагмент начала ПВП, совпадавшего с началом открытия глаз; красной — клонического поворота головы влево.



**Рис. 5.** Видеоэлектроэнцефалограмма пациентки Р. Продольный биполярный монтаж с двойным межэлектродным расстоянием.

**Примечание.** а — маркер синхронной видеозаписи (в красной рамке) установлен на межвспышечный интервал, в этот момент глаза пациента закрыты; б — маркер синхронной видеозаписи установлен в середине вспышки (выделена зеленым полем). На видеозаписи — широкое открытие глаз.

и спинного мозга доставлена бригадой СМП в НИИ СП им. Склифосовского в состоянии клинической смерти после внезапного угнетения бодрствования до комы. Проведенная сердечно-легочная реанимация (СЛР) позволила восстановить сердечный ритм, однако на следующие сутки после поступления состояние больной оставалось крайне тяжелым. В неврологическом статусе отмечалась тотальная ареф-



**Рис. 6. Соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срединных нервов пациентки Р.**

**Примечание.** Трассы 1, 3 отражают церебральные отведения в проекции постцентральных извилин; трассы 2, 4 — от точек Эрба в проекции шейного сплетения. Стрелками указаны сохраненные компоненты периферического ответа №9; красными рамками — предполагаемое место отсутствия компонентов N20–P23, отражающих функциональное состояние первичной сенсорной коры.

лексия, мышечный тонус в конечностях не определялся. Оценка по ШКГ составляла 3 балла, а по FOUR — 1 балл. Приблизительно через 24 ч после СЛР отметили периодические спонтанные открывания и закрывания глаз, расцененные как проявления эпилептического статуса. Фоновая запись была представлена ПВП, с полиморфными высокоамплитудными аритмичными всплесками идентичной морфологии, продолжительностью около 1,5–2,0 сек с межвсплесочным интервалом от 3 до 10 сек, синхронно с которыми возникало тоническое поднятие, а затем и опускание век, не сопровождавшимся другими двигательными проявлениями (рис. 5).

При исследовании соматосенсорных ВП при стимуляции срединных нервов компонента от генератора кортикального ответа вызванного потенциала (комплекс N20–P23) не регистрировали (рис. 6).

Состояние расценили как клинко-электрографическое проявление аноксической энцефалопатии, от применения антиконвульсантов и медикаментозной седации решили воздержаться, монито-

рование ЭЭГ продолжили. Продолжительность наблюдения клинко-электрографического феномена составила около 20 ч, затем биоэлектрическую активность головного мозга не регистрировали. В дальнейшем клиническая картина оставалась стабильной, а летальный исход наступил через 12 сут на фоне развития полиорганной недостаточности.

Таким образом, все представленные наблюдения объединяет необычный клинический симптом — тоническое открывание и закрывание глаз на фоне глубокой ареактивной комы, который появился через несколько часов после острого диффузного аноксического повреждения головного мозга. У всех пациентов феномен ПАТОГ возник через несколько часов после СЛР, но всегда в течение первых суток, а продолжительность наблюдения ПАТОГ с ПВП не превышала 24 ч. В одном случае поднятие век сопровождалось версией глаз вверх, а в двух других — синхронными миоклоническими подергиваниями аксиальной мускулатуры шеи, приводившей к повороту головы.

Особенностью всех пациентов был электроэнцефалографический ПВП, в котором момент начала всплески всегда соответствовал моменту открывания глаз (табл. 1).

## Обсуждение

Поскольку вербальный контакт с находящимся в состоянии комы пациентом невозможен, клиническая оценка основана на анализе его рефлексов и движений, спонтанных или вызванных стимуляцией. Такая моторная активность может быть признаком как эпилептического приступа, делирия, неспецифических изменений поведения, расторможенных спинальных рефлексов при смерти мозга, вклинения ствола, так и указывать на неблагоприятный прогноз течения заболевания [6]. Регистрация ЭЭГ и анализ связанных по времени биоэлектрических и клинических феноменов является

**Таблица 1. Особенности представленных клинических наблюдений.**

| № наблюдения | Возраст, лет | Пол | Особенности                                   | Использование ПЭП        | Продолжительность до летального исхода, суток |
|--------------|--------------|-----|-----------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
| 1            | 57           | м   | ИОГ                                           | ВПК, пропофол, тиопентал | 3                                             |
| 2            | 33           | ж   | ИОГ + версия глаз вверх                       | ВПК, тиопентал           | 43                                            |
| 3            | 52           | ж   | ИОГ + миоклонус конечностей и аксиальных мышц | Тиопентал                | 2                                             |
| 4            | 89           | ж   | ИОГ + аксиальный миоклонус шеи                | Нет                      | 7                                             |
| 5            | 41           | ж   | ИОГ                                           | Нет                      | 6                                             |

**Примечание.** ИОГ — изолированное отрывание глаз; ПЭП — противоэпилептический препарат; ВПК — вальпроевая кислота.

Таблица 2. Публикации, посвященные ПАТОГ с ПВП.

| №  | Авторы статьи                        | Число наблюдений (м/ж) | Возраст, лет | Другие движения кроме ПАТОГ                                            | Особенности ЭЭГ                            | Срок наступления смерти после СЛР           |
|----|--------------------------------------|------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1  | P. Wolf, 1977                        | 1 (0/1)                | 62           | МК, АМ диафрагмы, мимических, жевательных мышц языка                   |                                            | 2 сут.                                      |
| 2  | G. E. McCarty и соавт., 1981         | 4 (1/3)                | 4–68         | ДГ, легкие децеребрационные постуральные движения в руках у 1 пациента |                                            | 12–24 ч.                                    |
| 3  | J. E. Jordan и соавт., 1982          | 1 (1/0)                | 54           | ДГ, МК в ногах вне связи с ПВП                                         | Диффузное замедление после прекращения ПВП | 28 сут.                                     |
| 4  | E. Mori и соавт., 1983               | 1 (0/1)                |              | ГТКС, АМ, ДГ                                                           | Переход ПВП в ГПР при лечении ПЭП          | Акинетический мутизм через 1 мес. после СЛР |
| 5  | A. L. Reeves и соавт., 1997          | 12 (7/5)               | 35–90        | АМ, МК, ДГ, жевание, «протрузии» языка, боббинг                        |                                            | В течение острого периода повреждения мозга |
| 6  | J. L. Fernández-Torre и соавт., 2008 | 1 (0/1)                | 50           | Глотательные движения                                                  |                                            | 5 сут.                                      |
| 7  | J. M. Ferrara и соавт., 2012         | 4 (3/1)                | 34–62        |                                                                        |                                            | До 8 сут.                                   |
| 8  | J. R. Crawford и соавт., 2015        | 1 (1/0)                | 12           |                                                                        |                                            | 48 ч.                                       |
| 9  | N. Dericioglu и соавт., 2015         | 1(0/1)                 | 72           | ДГ                                                                     | Переход ПВП в БиНПР                        | 75 сут.                                     |
| 10 | P. Afra и соавт., 2019               | 1 (0/1)                | 46           |                                                                        | Вспышки до 25 сек, переход ПВП в ГПР       | 3 сут. — отказ от реанимации                |
| 11 | F. Alsallom и соавт., 2021           | 10 (5/5)               | 33–74        | МК у 4                                                                 |                                            | До 7 сут.                                   |

**Примечание.** МК — миоклонии конечностей; АМ — аксиальные миоклонии; ДГ — девиация глаз вверх; ГТКС — генерализованный тонико-клонический эпилептический статус; ПЭП — противоэпилептические препараты; БиНПР — билатерально независимые периодические разряды; ГПР — генерализованные периодические разряды.

одним из основных способов установить причину таких движений [7].

Мы представили хорошо документированную серию наблюдений необычного клинического симптома — периодического тонического спонтанного открывания и закрывания глаз у пациентов в глубокой коме, вызванной острым аноксическим поражением головного мозга, во всех случаях сопровождавшегося паттерном «вспышка-подавление» на ЭЭГ. Чрезвычайная редкость этого явления приводила к затруднениям в выборе тактики интенсивного лечения.

Проведя поиск в базах данных MEDLINE и РИНЦ с использованием запросов «вспышка-подавление», «постаноксический миоклонус», «postanoxic myoclonus», «postanoxic seizures», «postanoxic movements», «postanoxic burst suppression», «postanoxic eye opening» и «periodic eyelid opening» и отобрав работы с описанием клинического признака «открывание глаз» или «тоническое поднятие век» обнаружили лишь 11 публикаций, в которых представлены данные 37 пациентов с похожей клинико-электрографической картиной (табл. 2).

Впервые сочетание ПВП с периодическим открыванием и закрыванием глаз было опи-

сано P. Wolf в 1977 г. в серии из наблюдений 5 пациентов с постаноксической энцефалопатией, у которых разнообразные спонтанные движения, расцененные как миоклонии, возникали синхронно с началом вспышки на подавленной ЭЭГ [8]. У одной из пациенток на 6-е сут после остановки сердца и успешной СЛР было отмечено неритмичное периодическое медленное поднятие и опускание век, длившееся около 1,5 сек. До развития этого симптома у нее были отмечены миоклонии в аксиальных мышцах и сгибателях конечностей. Автор отметил, что не все вспышки в ПВП сопровождалась поднятием век, но когда они возникали, то всегда совпадали со всплеском электрографической активности. Через 2 сут после появления спонтанного открывания глаз у пациентки наступил летальный исход.

Первое подробное описание феномена медленного открывания и закрывания глаз, синхронного с ПВП, опубликовал в 1981 г. G. E. McCarty и соавт. представив 4 пациентов после СЛР с такими изолированными стереотипными движениями. У всех больных эпизод ПВП с открыванием глаз продолжался несколько часов с постепенным затуханием, после чего

аналогично исчезала и биоэлектрическая активность на ЭЭГ, а в течение следующих суток наступал летальный исход. Лишь у одного пациента, кроме поднятия век, наблюдали синхронную девиацию вверх глазных яблок и слабо выраженные децеребрационные движения, возникавшие вне зависимости от активности на ЭЭГ. В публикации не указано, проводили ли пациентам противосудорожную терапию, но авторы сравнили находку с постановочными миоклониями, отметив, что остается неясным, является ли этот проявлением эпилептического статуса или же это феномен растормаживания на фоне прекращения центральных тормозящих влияний из-за повреждения коры головного мозга [9].

В серии из 12 наблюдений A. L. Reeves и соавт. у большинства пациентов (92%) наблюдали более чем один вид движений. Чаще всего это была комбинация ПАТОГ с движениями мышц лица, рта и языка, в момент окончания которых возникал миоклонус, а у двух больных было отмечено более 4 разных видов таких движений. В обсуждении авторы предположили, что ПАТОГ с ПВП является проявлением эпилептического приступа, поскольку вспышки на ЭЭГ отражают активность коры, нейроны которой возбуждают подкорковые образования. При этом, несмотря на проводимое противосудорожное лечение у половины пациентов, представленных в статье, во всей исследованной популяции наступил летальный исход [10].

Среди других публикаций интерес представляет описание различных движений, сопровождающих феномен открывания и закрывания глаз. Так, J. L. Fernández-Torre и соавт. описали больную 50 лет, перенесшую СЛР с восстановлением ритма, у которой кроме ПВП с открыванием глаз наблюдались глотательные движения и генерализованные миоклонии, не всегда совпадавшие с моментом вспышек в ПВП. В морфологии вспышек в структуре ПВП присутствовали ритмичные острые волны, и авторы расценили такую картину как иктальное состояние и проводили седативную терапию пропофолом и введение противосудорожных препаратов. Несмотря на интенсивное лечение, пациентка скончалась на 5-е сут после СЛР [11].

В серии из 4 наблюдений ПВП с открытием глаз, опубликованной J. M. Ferrara и соавт., у двоих пациентов наблюдали небольшую девиацию глаз вверх, синхронную с их открытием. Также авторы отметили, что уже спустя 12 ч после возникновения у всех 4 больных открывание глаз прекратилось, при этом у одного из них на ЭЭГ продолжали регистрировать ПВП, но меньшей амплитудой и частотой вспышек [12].

Симптом открывания глаз при ПВП наблюдали не только у взрослых. Так, J. R. Crawford

и соавт. описал случай регистрации этого феномена у мальчика 12 лет с аноксическим поражением головного мозга вследствие отравления продуктами горения [13].

Самую большую серию наблюдений пациентов с ПАТОГ при ПВП представил F. Alsallom и соавт., проведя анализ записей видео ЭЭГ мониторинга, назначаемого с целью прогнозирования течения комы, развившейся после остановки сердца. В представленной серии трем пациентам была проведена магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга, показавшая относительную сохранность ствола мозга при значительном повреждении его коры. Поскольку авторы предположили, что ПАТОГ является иктальным симптомом, 8 пациентам проводили противосудорожную терапию. Несмотря на такой подход к интенсивному лечению, все пациенты скончались при максимальном сроке наблюдения в 7 сут после начала ПАТОГ [14].

**ПАТОГ с ПВП и незлокачественным течением.** Аналогично представленным нами наблюдениям, все опубликованные ранее случаи ПАТОГ с ПВП заканчивались летальным исходом. Однако в нескольких единичных публикациях были описаны пациенты, у которых течение постановочной энцефалопатии было не столь злокачественным или отличалось иной электрографической картиной.

В ответ на первую публикацию с описанием ПАТОГ [9], E. Jordan и соавт. представили историю болезни мужчины 54 лет, перенесшего СЛР, после которой возникли генерализованные миоклонии, а затем ПВП, сопровождавшийся ПАТОГ. В отличие от других наблюдений, авторы указали, что на следующий день после прекращения ПВП на ЭЭГ сохранялась подавленная активность в виде диффузного замедления, хотя летальный исход все равно наступил на 28-е сут после СЛР [15].

N. Dericioglu и соавт. наблюдали пациентку 72 лет с боковым амиотрофическим склерозом, у которой на следующие сутки после СЛР возник ПАТОГ с ПВП и девиацией глаз вверх. Он был расценен как проявления эпилептического статуса, начата противосудорожная терапия. Спустя 12 ч ПАТОГ прекратилось, а ПВП на ЭЭГ трансформировался в билатеральные независимые периодические разряды, продолжавшиеся с постепенным затуханием более 18 ч. В дальнейшем на ЭЭГ сохранялась подавленная активность, а, МРТ, выполненная спустя 1 неделю после СЛР, показала диффузное повреждение коры и базальных ганглиев. Летальный исход наступил на 75-е сут после реанимационных мероприятий [16].

Аналогичный случай «иктального ПАТОГ» описали P. Afra и соавт. представив пациентку

46 лет, у которой вспышки в составе ПВП сопровождались электрографическими эпилептическими приступами продолжительностью до 25 сек. Начатая седация пропофолом с постепенным нарастанием дозы привела к переходу в ПВП с той же продолжительностью вспышек, однако ПАТОГ прекратилось. Снижение медикаментозной седации при добавлении противосудорожных препаратов привело к появлению на ЭЭГ паттерна генерализованных периодических разрядов с одинаковой морфологией. Выполненная на 3-и сут МРТ показала выраженное диффузное поражение мозга, включая базальные ганглии, и, учитывая неблагоприятный прогноз, лечение было прекращено [17].

Единственный известный случай ПАТОГ с ПВП у пациента с переходом в «акинетический мутизм» опубликован в 1983 г. Е. Могі и соавт. У пациентки с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий после СЛР развился статус генерализованных тонико-клонических судорог, продолжавшийся более 24 ч, после чего на фоне противосудорожной терапии из моторных проявлений сохранялось быстрое поднятие век с девиацией глаз вверх, разгибанием шеи и гиппусом. Движения возникали синхронно со вспышками в ПВП на ЭЭГ. В течение следующих суток движения прекратились, а на ЭЭГ регистрировали генерализованные периодические разряды. На момент написания сообщения пациентка находилась в состоянии «акинетического мутизма» (соответствует современному понятию синдрома ареактивного бодрствования), а на ЭЭГ были эпизоды альфа-ритма [18].

Впервые в отечественной литературе мы описали серию клинических случаев ПАТОГ с ВПВ. Наши наблюдения совпали с опубликованными ранее описаниями. У двух пациентов наблюдали также изолированный окулопальпебральный подтип ПАТОГ. У одной больной поднятие век сопровождалось девиацией глазных яблок вверх, при этом на ЭЭГ регистрировали две следующие друг за другом вспышки, соответствующие этим движениям. Еще в одном случае ПАТОГ сопровождалось

версией головы вправо миоклонического характера, что также соответствует уже опубликованным случаям. Наблюдали ПАТОГ относительно непродолжительный период времени у всех пациентов, вне зависимости от продолжительности жизни после СЛР, движения век неизменно прекращались, и дальнейшее наблюдение ни разу не показало восстановления клинической или биоэлектрической активности головного мозга.

До настоящего времени механизм и функциональная топография феномена ПАТОГ с ПВП остаются неустановленными. Фатальность этого симптома не вызывает сомнений, и представленные случаи подтвердили это. Однако основным предметом дискуссии остается его иктальный характер. Несмотря на малую площадь поверхности, верхнее веко имеет сложный нервно-мышечный аппарат и пути центральной иннервации. Поднятие век осуществляют две поперечно-полосатые мышцы — круговая мышца глаза и мышца, поднимающая веко (МПВ). К передней поверхности МПВ прилежит верхняя тарзальная мышца, состоящая из гладкомышечной ткани и иннервируемая волокнами верхнего шейного симпатического узла. Мотороны МПВ расположены в центральных отделах хвостатого ядра и находятся под контролем премоторных отделов коры головного мозга, а в поддержании тонической активности этой мышцы принимает участие околосредовое серое вещество [19].

В первых публикациях с описанием ПАТОГ было высказано предположение, что этот симптом является особым видом постаноксических миоклоний с расположением генератора патологической активности в стволе мозга. Нейрофизиологические характеристики миоклоний в зависимости от анатомической локализации генератора патологической активности представлены в табл. 3, однако их всех характеризует продолжительность мышечного сокращения менее 300 мс [20].

Наличие эпилептиформных графоэлементов в составе вспышек, большая продолжительность

**Таблица 3. Нейрофизиологические характеристики миоклоний в зависимости от анатомической локализации источника патологической активности.**

| Нейро-физиологические характеристики | Анатомическая локализация                                  |                                                            |                                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                      | Кортикальный                                               | Субкортикальный                                            | Сегментарный и периферический                              |
| ЭЭГ                                  | Эпилептиформная активность — генерализованные спайк-волны  | Нет специфических признаков, может полностью отсутствовать | Нет специфических признаков, может полностью отсутствовать |
| Длительность мышечного сокращения    | 20–70 мс                                                   | 75–300 мс                                                  | >100 мс                                                    |
| Обратное усреднение ЭЭГ по миограмме | Выделение активности за 30–40 мсек до мышечного сокращения | Активность не выделяется                                   | Активность не выделяется                                   |

фазы открывания/закрывания глаз, значительно превышающая длительность миоклонуса, указывает на несостоятельность гипотезы, что ПАТОГ с ПВП является субкортикальными миоклониями.

Электрографический ПВП отражает процессы функционального разобщения головного мозга, которые могут происходить как под воздействием седативных препаратов, так и при его диффузном повреждении [21].

В зависимости от этиологии заболевания предиктивная ценность ПВП может различаться, но при аноксическом поражении он всегда является признаком неблагоприятного прогноза [22, 23]. Устойчивым признаком «злокачественности» ПВП является одинаковая морфология всех вспышек в паттерне. Проведенный J. Hofmeijer и соавт. анализ ЭЭГ у 101 пациента с ПВП позволил установить, что такой особый вид вспышек может наблюдаться исключительно у больных с диффузным поражением коры головного мозга, чаще всего возникающим вследствие острой аноксии [24].

Мы впервые провели программную суперпозицию вспышек в ПВП у пациентов с ПАТОГ (рис. 2), которая показала их полную идентичность, включая морфологию мышечных колебаний, которую регистрировали по миографическому каналу. Эта находка свидетельствует в пользу гипотезы, что ПАТОГ является феноменом периодического растормаживания расположенных в продолговатом мозге ядер вследствие острого обширного повреждения коры и подкорковых образований и схожа по генезу с ПВП с одинаковой морфологией вспышек. В ее пользу также говорит облигатное появление симптома в острейший период после повреждения головного мозга, его быстрая истощаемость без рецидивирования и абсолютная зло-

качественность при любых апробованных подходах к интенсивной терапии. Единственный описанный в литературе «незлокачественный» случай ПАТОГ с ПВП [18], возможно, являлся бессудорожным эпилептическим статусом с минимальными моторными проявлениями на фоне медикаментозной седации.

Гипотеза об иктальном происхождении ПАТОГ основана на оценке «эпилептиформной» морфологии вспышек и их связи с соответствующими моторными проявлениями. У ряда пациентов, представленных выше в литературном обзоре [10, 14], ПВП не просто имел иную морфологию, а еще и сопровождался эпилептиформной активностью, в течение которой глаза оставались открытыми. Вероятно, у представленных пациентов возникло сочетание ПАТОГ с развитием бессудорожного эпилептического статуса, нередко возникающего у пациентов после СЛР [25]. Еще одним подтверждением нашего предположения о неиктальном характере ПАТОГ являются случаи описания аналогичного тонического открывания глаз в ответ на болевую стимуляцию сосков у пациентов с констатированной смертью мозга [26].

## Заключение

Представленные случаи сочетания ПВП с периодическим неритмичным тоническим открыванием глаз и анализ публикаций указывают на абсолютную злокачественность этого симптома. Происхождение ПАТОГ остается предметом дискуссии, однако, на наш взгляд, это проявление феномена растормаживания вследствие прекращения воздействия погибших кортикальных нейронов на ядра подкорковых и стволовых структур, сохранивших частичную биоэлектрическую активность.

## Литература

1. Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б. (ред.). Интенсивная терапия. Национальное руководство: краткое издание. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 928. ISBN 978-5-9704-4832-8. [Gelfand B.R., Zabolotskikh I.B. (ed.). Intensive care. National Guide: Concise Edition. 2<sup>nd</sup> ed., revised and exp. M.: GEOTAR-Media; 2017: 928. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-4832-8].
2. Wijdicks E.F.M., Hijdra A., Young G.B., Bassetti C.L., Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 67 (2): 203–210. DOI: 10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd. PMID: 16864809.
3. Schmitt S.E. Utility of clinical features for the diagnosis of seizures in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2017; 34 (2): 158–161. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000335. PMID: 27571047.
4. Saposnik G., Basile V.S., Young G.B. Movements in brain death: a systematic review. *Can. J. Neurol. Sci.* 2009; 36 (2): 154–160. DOI: 10.1017/s031716710000651x. PMID: 19378707.
5. Синкин М.В., Селиверстова Е.Г., Хамидова Л.Т., Попугаев К.А., Гринь А.А., Петриков С.С. Электроэнцефалография и соматосенсорные вызванные потенциалы у больных коронавирусной инфекцией COVID-19. Опыт регистрации и использования телемедицинских технологий для анализа результатов. *Медицинский алфавит*. 2021; (5): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-7-12. [Sinkin M.V., Seliverstova E.G., Hamidova L.T., Popugaev K.A., Grin A.A., Petrikov S.S. Electroencephalography and somatosensory evoked potentials in COVID-19 patients. Experience in recording and using telemedicine technologies to analyze results. *Medical Alphabet / Meditsinskiy Alfavit*. 2021; (5): 7–12. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-7-12. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429. [Vasilyeva E.B., Talypov A.E., Sinkin M.V., Petrikov S.S. Features of the clinical course and prognosis of severe traumatic brain injury outcomes. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» / Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*. 2019; 8 (4): 423–429. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429].
6. Васильева Е.Б., Тальпов А.Э., Синкин М.В., Петриков С.С. Особенности клинического течения и прогноз исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2019; 8 (4): 423–429. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429. [Vasilyeva E.B., Talypov A.E., Sinkin M.V., Petrikov S.S. Features of the clinical course and prognosis of severe traumatic brain injury outcomes. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» / Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*. 2019; 8 (4): 423–429. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429].
7. Gavvala J., Abend N., LaRoche S., Hahn C., Herman S.T., Claassen J., Macken M., Schuele S., Gerard E. Continuous EEG monitoring: a survey of neurophysiologists and neu-

- rintensivists. *Epilepsia*. 2014; 55 (11): 1864–1871. DOI: 10.1111/epi.12809. PMID: 25266728.
8. Wolf P. Periodic synchronous and stereotyped myoclonus with postanoxic coma. *J Neurol*. 1977; 215 (1): 39–47. DOI: 10.1007/BF00312548. PMID: 67198.
9. McCarty G.E., Marshall D.W. Transient eyelid opening associated with postanoxic EEG suppression-burst pattern. *Arch Neurol*. 1981; 38 (12): 754–756. DOI: 10.1001/archneur.1981.00510120054007. PMID: 7316841.
10. Reeves A.L., Westmoreland B.F., Klass D.W. Clinical accompaniments of the burst-suppression EEG pattern. *J Clin Neurophysiol*. 1997; 14 (2): 150–153. DOI: 10.1097/00004691-199703000-00008. PMID: 9165410.
11. Fernández-Torre J.L., Calleja J., Infante J. Periodic eye opening and swallowing movements associated with postanoxic burst-suppression EEG pattern. *Epileptic Disord*. 2008; 10 (1): 19–21. DOI: 10.1684/EPD.2008.0169. PMID: 18367427.
12. Ferrara J.M., Houghton D.J., Rao S. Periodic eyelid opening associated with burst-suppression electroencephalography due to hypoxic ischemic injury. *Neurocrit Care*. 2012; 17 (3): 408–411. DOI: 10.1007/s12028-011-9665-x. PMID: 22258894.
13. Crawford J.R. Postanoxic burst suppression electroencephalogram in a comatose child associated with spontaneous eyelid opening. *Case Rep Crit Care*. 2012; 2012: 760407. DOI: 10.1155/2012/760407. PMID: 24826341.
14. Alsallom E., Shaker H., Newey C., Hantus S., Punia V. Characterization of postanoxic tonic eyelid opening: a poorly recognized prognostic sign. *Neurol Clin Pract*. 2021; 11 (4): e422–e429. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000990. PMID: 34484940.
15. Jordan J.E., Parrish D.C., Cliett J.B., Isbell S.A. Suppression burst associated with eye opening. *Arch Neurol*. 1982; 39 (9): 602. DOI: 10.1001/archneur.1982.0051012007202. PMID: 7115159.
16. Dericioglu N., Arsava E.M., Topcuoglu M.A. Periodic eye opening and upward eye deviation accompanied by burst-suppression, as an isolated clinical manifestation of acute post-hypoxic myoclonus. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (1): 77–82; quiz 83. DOI: 10.1684/epd.2015.0731. PMID: 25786338.
17. Afra P., Samara V.C., Fagatelo L., Adamolekun B. A case of ictal burst-suppression. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2019; 11: 73–76. DOI: 10.1016/j.EBCR.2018.11.005. PMID: 30766794.
18. Mori E., Yamadori A., Tsuruta H., Ogawa K. Transient eye opening with EEG suppression-burst pattern in postanoxic encephalopathy. *Arch Neurol*. 1983; 40 (3): 189–190. DOI: 10.1001/archneur.1983.04050030083022. PMID: 6830466.
19. Лихачев С.А., Аленикова О.А. Двигательная функция век: анатомо-физиологические основы и клиническое значение. *Неврологический журнал*. 2012; 17 (1): 4–9. eLIBRARY ID: 18052591. EDN: PFBEEF [Likhachev S.A., Alenikova O.A. The motor function of eyelids: the anatomic and physiological foundations and clinical relevance. *Neurological Journal / Nevrologicheskij Zhurnal*. 2012; 17 (1): 4–9. (in Russ.). eLIBRARY ID: 18052591. EDN: PFBEEF].
20. Eberhardt O., Topka H. Myoclonic disorders. *Brain Sci*. 2017; 7 (8): 103. DOI: 10.3390/brainsci7080103. PMID: 28805718.
21. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю., Сумский Л.И., Арзуманов Ю.Л. К вопросу об электроэнцефалографическом феномене «вспышка–подавление»: варианты исходов и возможные нейрофизиологические механизмы. *Медицинский алфавит*. 2021; (5): 42–49. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-42-49. [Mikhajlov A.Ju., Berezina I.Ju., Sumskij L.I., Arzumanov Yu.L. On the issue of the electroencephalographic phenomenon «burst-suppression»: variants of outcomes and possible neurophysiological mechanisms. *Medical Alphabet/Meditsinskiy Alfavit*. 2021; (5): 42–49. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-5-42-49].
22. Войтенков В.Б., Синкин М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Савостьянова В.Н. Паттерн электроэнцефалограммы «вспышка — подавление» у детей — не всегда предиктор неблагоприятного исхода. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; (6): 61–66. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806161. [Voitenkov V.B., Sinkin M.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Savostyanova V.N. «Burst — suppression» EEG pattern is not always a predictor of poor prognosis in children. *Anesthesiol.Reanimatol / Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018; (6): 61–66. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology201806161].
23. Hofmeijer J., van Putten M.J. EEG in postanoxic coma: prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (4): 2047–2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002. PMID: 26971488.
24. Hofmeijer J., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125 (5): 947–954. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.10.017. PMID: 24286857.
25. Neumar R.W., Nolan J.P., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T. Jr., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Polderman M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., Hoek T.V. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008; 118 (23): 2452–2483. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652. PMID: 18948368.
26. Focardi M., Gualco B., Scarpino M., Bonizzoli M., Defraia B., Carrai R., Lanzo G., Raddi S., Bianchi I., Grippo A. Eye-opening in brain death: a case report and review of the literature. *Clin Neurophysiol Pract*. 2022; 7: 139–142. DOI: 10.1016/j.cnp.2022.03.006. PMID: 35676910.

Поступила 11.10.2022

Принята в печать 20.03.2023

## Методика фМРТ анализа двигательной функциональной системы у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы

М. В. Штерн<sup>1,2\*</sup>, Е. В. Шарова<sup>2</sup>, Л. А. Жаворонкова<sup>2</sup>,  
В. Т. Долгих<sup>1</sup>, А. Н. Кузовлев<sup>1</sup>, И. Н. Пронин<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,  
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бутилова, д. 54

<sup>3</sup> Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко Минздрава России,  
Россия, 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

**Для цитирования:** М. В. Штерн, Е. В. Шарова, Л. А. Жаворонкова, В. Т. Долгих, А. Н. Кузовлев, И. Н. Пронин. Методика фМРТ анализа двигательной функциональной системы у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 51–59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2297> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Марина Викторовна Штерн, [mstern@fnkcr.ru](mailto:mstern@fnkcr.ru)

### Резюме

**Цель исследования** — выявить изменения структуры двигательной функциональной системы в норме и у пациентов при разной степени гемипареза после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

**Материал и методы.** В исследование включили 52 человека (29 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, перенесших ЧМТ, и 23 здоровых испытуемых в возрасте от 20 до 32 лет). Проводили комплексное клиническое и нейровизуализационное исследование. Нарушение движений исследовали по пяти-балльной шкале оценки мышечной силы. Данные фМРТ обрабатывали с помощью специализированного пакета программ CONN. Создавали «маску» двигательной функциональной системы по заданным зонам интереса (regions of interest, ROI) в объеме головного мозга. Затем вычисляли групповые показатели коннективности (статистическая значимость связи).

**Результаты.** Установили, что при самостоятельном движении правой (ведущей) рукой у здоровых людей структура связей определяется формированием фокуса корковых и подкорковых зон интереса контралатерального движению полушария. При пассивном движении правой рукой в дополнение к активированным областям функционально активным становится бледный шар. По мере нарастания пареза при активном движении появлялась активность структур стриопаллидарной системы с двух сторон, появлялась связанность дополнительной моторной коры и моторной коры ипсилатерального полушария. При пассивном движении определяли фокус двигательной активности в моторной коре и скорлупе, что позволяет применять пассивную пробу у пациентов с грубыми двигательными нарушениями или без сознания для полноценной оценки всей двигательной функциональной системы головного мозга.

**Заключение.** По мере нарастания гемипареза у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы отметили уменьшение общего количества связей; при этом включались более древние структуры в виде активизации бледного шара с двух сторон, что отражает нейропластические процессы.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; хроническое критическое состояние; патогенез нарушений функциональной двигательной системы; нейропластичность.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской помощи

## Methodical Approach to fMRI Assessment of Motor Connectome in Patients After Severe Traumatic Brain Injury

Marina V. Stern<sup>1,2\*</sup>, Elena V. Sharova<sup>2</sup>, Ludmila A. Zhavoronkova<sup>2</sup>,  
Vladimir T. Dolgikh<sup>1</sup>, Artem N. Kuzovlev<sup>1</sup>, Igor N. Pronin<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS,  
54 Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

<sup>3</sup> N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia  
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

### Summary

**The aim of the study.** To identify alterations of motor connectome in patients with varying degrees of hemiparesis after severe traumatic brain injury (TBI) versus healthy volunteers.

**Material and methods.** The study included 29 patients with TBI aged 18 to 35 years and 23 healthy volunteers aged 20 to 32 years. Participants underwent a comprehensive clinical and neuroimaging study. Motor impairment was evaluated via muscle strength assessment using a five-score scale. The fMRI data were processed using a dedicated CONN software package. Anatomical 3-D connection masks of the whole brain motor functional system in the predetermined regions of interest (ROIs) were used for the assessment. Then the group indicators of functional connectivity (statistical significance of the connection) were computed.

**Results.** It was established that the structure of connections in healthy individuals performing active movement with the right (leading) hand is determined by formation of focus in the cortical and subcortical ROIs in the contralateral hemisphere. With passive movement of the right hand the pale ball becomes functionally active in addition to the activated areas. The striopallidar system structures became active on both sides, and connectivity with the additional motor cortex and the motor cortex of the ipsilateral hemisphere emerged as the paresis increased during active movement. The focus of motor activity during passive movement was determined in the motor cortex and putamen, which makes it possible to use a passive test in patients with gross motor disorders or unconsciousness for a full assessment of the entire structural and functional brain connectome.

**Conclusion.** As hemiparesis increased in patients after severe traumatic brain injury, a decrease in the total number of connection appeared; simultaneous engagement of ancient primordial structures, such as bilateral activation of pale globes, demonstrated neuroplasticity.

**Keywords:** *traumatic brain injury; chronic critical illness; pathogenesis of motor connectome impairment; neuroplasticity*

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Founding.** The study had no sponsorship.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Успехи реаниматологии обуславливают выживание пациентов даже после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [1–4]. Однако ЧМТ вызывает выраженные нарушения движений, познавательных функций и памяти, изменения в иммунной системе, длительные нарушения сознания и функций вегетативной нервной системы [1, 5–7]. Исследование функционирования церебральных систем представляет интерес как для изучения патогенеза двигательных нарушений и процессов компенсации [8, 9], так и для разработки методов нейрореабилитации пациентов после тяжелой ЧМТ [10, 11], в том числе находящихся в хроническом критическом состоянии с длительным угнетением сознания.

Современным методом диагностики нарушений двигательной системы является функциональная магнитно-резонансная томография с оценкой функциональной связности между заданными исследователем областями [12, 13]. К числу преимуществ такого подхода относится стандартизация «зон интереса» и нормированность показателей связности, т. е. изменения их в пределах от -1 до +1 [12]. Это обеспечивает возможность широкого спектра сопоставлений групповых данных вне зависимости от морфологических особенностей головного мозга. Согласно литературным данным, показатели, полученные по данным фМРТ, выступают в качестве маркера нейрональной активности [14, 15]. Следовательно, исследование связности двигательной функциональной системы является перспективным способом оценки сохранности компонентов двигательной системы головного мозга человека после ЧМТ.

Цель исследования — выявить изменения структуры двигательной функциональной системы в норме и у пациентов при разной степени гемипареза после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

## Материал и методы

В исследование включили 52 человека, которые удовлетворяли критериям включения и не имели критериев исключения (рис. 1), сопоставимых по повреждению (табл. 2). Исследование было ретроспективным наблюдательным.

Критерии включения:

- черепно-мозговая травма давностью от 1 до 6 мес;
- наличие правостороннего гемипареза;
- возможность выполнять инструкции;
- праворукость, по данным опросника Аннет [11].

Критерии исключения:

- низкий уровень сознания;

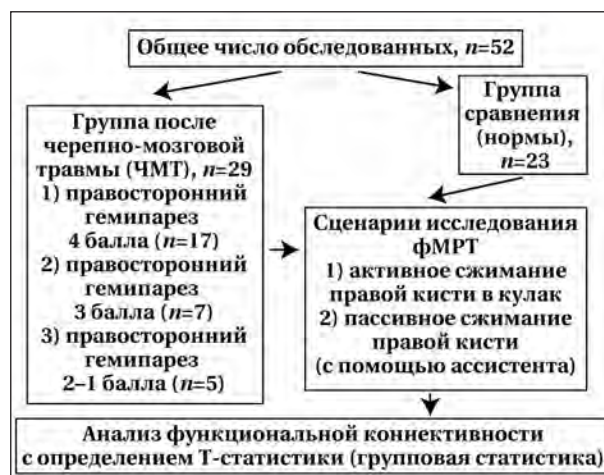


Рис. 1. Блок-схема исследования.

Таблица 1. Характеристика обследованных.

| Параметр                      | Значения в группах            |            |            |            | Сравнения  | p    |
|-------------------------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------|
|                               | ЧМТ, правосторонний гемипарез |            |            |            |            |      |
|                               | Общая когорта пациентов       | 4 балла    | 3 балла    | 2–1 балла  |            |      |
| Число обследованных           | 29                            | 17         | 7          | 5          | 23         |      |
| Возраст, лет                  | 33±5,6                        | 29±5       | 35±7       | 30±3       | 23,5 ±8    | 0,09 |
| Пол                           |                               |            |            |            |            |      |
| Мужчины                       | 19                            | 10         | 5          | 3          | 14         | 0,15 |
| Женщины                       | 10                            | 7          | 2          | 2          | 9          |      |
| Уровень сознания по шкале CRS | Ясное 100%                    | Ясное 100% | Ясное 100% | Ясное 100% | Ясное 100% |      |
| Средние сроки после ЧМТ, дни  | 46±13                         | 35±7       | 52±8       | 32±10      |            | 0,07 |
| Праворукость, %               | 100                           | 100        | 100        | 100        | 100        |      |

— наличие инфекционных осложнений и признаков острого инфекционного процесса;

— наличие любого противопоказания для проведения функциональной МРТ и ЭЭГ;

— наличие металлических элементов в исследуемой области (протезы, клипсы, осколки);

— неадекватное поведение пациента (паническая атака, психомоторное возбуждение);

— невозможность сохранять неподвижность в течение исследования;

— необходимость проведения непрерывных реанимационных мероприятий;

— необходимость постоянного мониторинга ряда показателей (ЭКГ, АД, частота дыхания).

В табл. 1 представили общую характеристику обследованных.

Пациенты находились на лечении в отделении нейротравмы НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. Одновременно с комплексным клиническим исследованием проводили фМРТ-исследование.

Клиническое исследование предусматривало комплексный неврологический осмотр: уровень сознания определяли по шкале комы Глазго [16] с привлечением шкалы, оценивавшей нарушение движений по пятибалльной шкале [17]. Использование правостороннего гемипареза у правшей в качестве модели было выбрано ввиду того, что большинство населения является правшами и работа доминантной и недоминантной руки отличается по характеристикам функциональной МРТ в норме [19]. Внимание концентрировали на работе и механизмах компенсации доминантного полушария.

У каждого участника исследования в Отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ НМИЦН им. Н. Н. Бурденко выполнили структурно-резонансную томографию (МРТ в режиме T1 и T2), а также фМРТ-исследование на магнитно-резонансном 3,0 Тл томографе GE Healthcare (General Electric, США). Для получения структурных данных в объеме всего мозга использовали импульсную последовательность 3D FSPGR (BRAVO). TR = 8,8 мс, TE = 3,5 мс, толщина среза = 1 мм, FOV = 250 мм (матрица изображения 256×256, размер воксела 0,97×0,97×1,0 мм), а для получения функциональных данных — эхопланарную последовательность. Спировое ЭХО (BOLD T2) (TR= 2000 мс, TE= 30 мс, толщина

среза = 3 мм, FOV 250 мм, матрица изображения 128×128, размер воксела 1,95×1,95×3 мм). В каждой временной серии получили по 300 наборов функциональных объемов, каждый из которых содержал 24–40 аксиальных срезов, захватывавших весь головной мозг. Время сканирования одного функционального объема — 2 секунды. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12000. Соотношение сигнал/шум — 1,0.

фМРТ с двигательными пробами выполняли при закрытых глазах испытуемого по блоковой парадигме, состоявшей из чередования периодов покоя и движения, длительностью по 30 с. Усредняли результаты пятикратного выполнения каждой пробы. Коррекцию двигательных артефактов проводили по стандарту generalized linear model (GLM). Данные фМРТ (+BOLD-ответ) обрабатывали по единому протоколу с помощью программы SPM8 в среде Matlab 7.0 и Brainwave.

Рассматривали две экспериментальные ситуации: активная проба — самостоятельное сжатие/разжимание пальцев правой руки в кулак по команде и выполнение этого движения с помощью ассистента. Каждый испытуемый получал инструкцию сохранять спокойное положение. Также в ходе исследования выполняли структурное МРТ для определения сопоставимости групп исследования. Исследование проводили в течение 10 мин 12 сек. Давали команду (пациенту или ассистенту) сжимать руку в кулак в течение 30 сек с тридцатисекундным перерывом, в течение исследования испытуемый выполнял 10 подобных серий.

Статистический анализ и построение коннективностей осуществляли между зонами интереса, заданными исследователем. Все полученные и сохраненные ROI's в формате NIFTI переносили на системный диск MATLAB\toolbox\SPM\toolbox\CONN\rois. Построение функциональных связей осуществляли в программе CONN (Connectivity Toolbox) на базе MATLAB. Данная программа позволяет строить графовые, 3D и 2D модели коннективности головного мозга, а также оценивать силу, полярность и значимость связей. Для определения статистически значимого уровня функционального взаимодействия между каждой парой ROI использовали корреляционный анализ Пирсона с последующим применением двух-

**Таблица 2. Выраженность пареза при травматических повреждениях различных отделов головного мозга (по данным структурной МРТ).**

| Поврежденные структуры            | Частота развития пареза при повреждении структуры, % |               |               | p     |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------|
|                                   | Парез 4 балла                                        | Парез 3 балла | Парез 2 балла |       |
| Ствол                             | 0                                                    | 0             | 62,5          | >0,05 |
| Мост                              | 17                                                   | 0             | 50            | >0,05 |
| Левая ножка мозга                 | 0                                                    | 0             | 25            | >0,05 |
| Правая ножка мозга                | 17                                                   | 20            | 25            | >0,05 |
| Обе ножки                         | 0                                                    | 0             | 25            | >0,05 |
| Мозолистое тело                   | 33                                                   | 20            | 50            | >0,05 |
| Правый таламус                    | 0                                                    | 20            | 12,5          | >0,05 |
| Левый таламус                     | 0                                                    | 0             | 12,5          | >0,05 |
| Подкорковые ядра справа           | 33                                                   | 0             | 37,5          | >0,05 |
| Подкорковые ядра слева            | 33                                                   | 0             | 37,5          | >0,05 |
| Базальные отделы                  | 0                                                    | 20            | 50,0          | >0,05 |
| Лобная доля справа                | 50                                                   | 60            | 87,5          | >0,05 |
| Лобная доля слева                 | 50                                                   | 60            | 87,5          | >0,05 |
| Теменная доля справа              | 33                                                   | 80            | 62,5          | >0,05 |
| Теменная доля слева               | 33                                                   | 40            | 62,5          | >0,05 |
| Височная доля справа              | 50                                                   | 60            | 62,5          | >0,05 |
| Височная доля слева               | 33                                                   | 60            | 87,5          | >0,05 |
| Затылочная доля справа            | 17                                                   | 20            | 37,5          | >0,05 |
| Затылочная доля слева             | 0                                                    | 0             | 50            | >0,05 |
| Диффузное аксональное повреждение | 33                                                   | 20            | 87,5          | >0,05 |

мерного преобразования Фишера. Для межгруппового анализа применяли двухвыборочный критерий Стьюдента. Порогом статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$  с поправкой на множественность сравнений.

«Маску» спроектировали на основании литературных данных о подкорковом и корковом обеспечении произвольного движения [18] с учетом многогранности и мультинаправленности взаимоотношений подкорковых структур, а также плотности расположения этих образований. Она объединяла все интересующие нас структуры: скорлупу, хвостатое ядро, бледный шар, прецентральную извилину, амигдалу, нижнюю лобную извилину, дополнительную моторную кору и мозжечок, таламус, гиппокамп.

Коннективность этой маски оценивали у здоровых испытуемых и пациентов с тяжелой ЧМТ при выполнении активного и пассивного движения правой рукой во время фМРТ-исследования. На рис. 2 представили локализацию «зон интереса», между которыми исследовали функциональные связи.

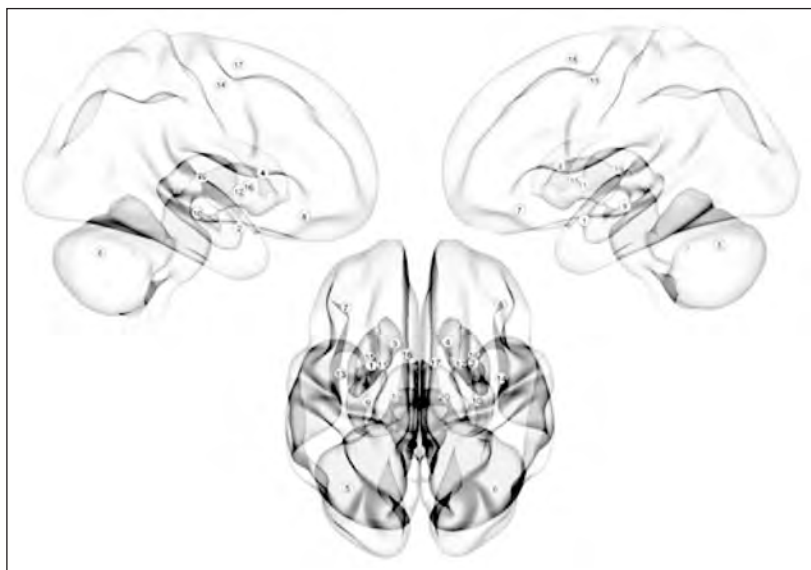
Учитывая многокомпонентность этой маски, все ROI разделили на сети, отражающие их специфический вклад в обеспечение двигательной активности.

Сеть 1 включает хвостатое ядро, скорлупу, бледный шар, гипоталамус. Помимо памяти, она еще осуществляет кодирование и осознание внешнего пространства. Взаимодействие неостриатума (хвостатое ядро и скорлупа) и палеостриатума (бледный шар) позволяет сохранять положение в покое. Таким образом, данная сеть объединяет под-

корковые структуры двигательной функциональной системы (ДФС), функционально связанные с сохранением определенной позы в пространстве.

Сеть 2 включает таламус, гиппокамп, нижнюю лобную извилину — структуры мезолимбической части дофаминергической системы и места проекции ее на кору. В двигательной функциональной системе они занимают афферентный кластер.

Сеть 3 включает прецентральную извилину, хвостатое ядро, скорлупу, амигдалу, бледный шар — структуры, которые являются частью экстрапирамидной системы и системы мотивации. Таким образом, в данной сети содержатся компоненты ДФС, отвечающие за про-



**Рис. 2. Схема «зон интереса» для оценки фМРТ-коннективности в системе подкоркового обеспечения произвольного движения. Авторский рисунок.**

извольное состояние покоя или координированность движения и мотивацию.

Сеть 4 включает прецентральную извилину, дополнительную моторную кору, амигдалу, мозжечок – составляющие ДФС, обеспечивающие непосредственно точный двигательный акт.

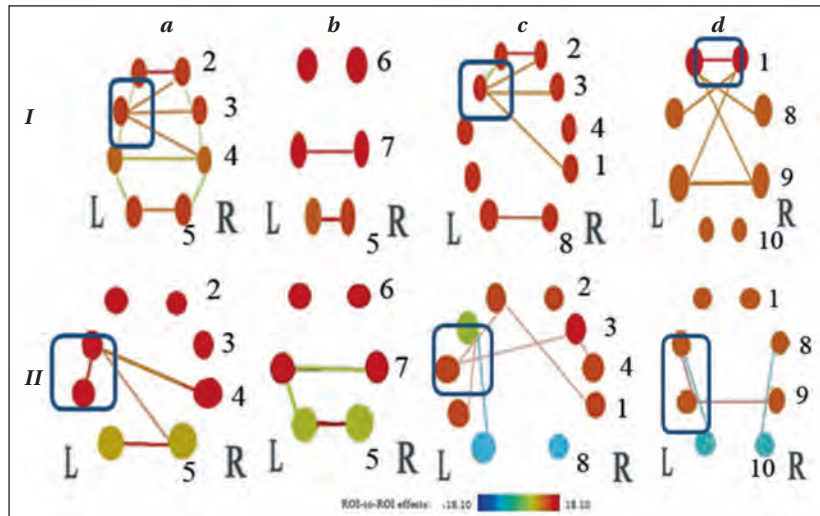
Для анализа функциональной коннективности использовали парную *t*-статистику, основанную на подборе подходящих ковариационных матриц. Для удобного представления направления коннективностей использовали тепловую шкалу. Цветовая шкала соответствовала величине эффекта (*T*-value). То есть цвет обозначал наиболее высокую статистическую значимость, а отклонения к красному или синему — «направленность» активации. Красная — положительную, синяя — отрицательную.

Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации после получения информированного согласия испытуемых и одобрения Этическими комитетами Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, а также Национального Медицинского Исследовательского Центра нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.

## Результаты и обсуждение

В первую очередь анализировали коннективности фМРТ двигательной функциональной системы при выполнении активного и пассивного движения правой рукой у здоровых испытуемых. На рис. 3 их представили в виде схематичных диаграмм, отражающих уровень значимых связей ( $p\text{-FDR}_{\text{corr}} < 0,05$ ) между заданными областями интереса. Видно, что выполнение активного движения (рис. 3, I) сопряжено с образованием «фокуса» функциональной активности, который включает как корковые, так и подкорковые структуры. Отметим коррелированность структур подкоркового (хвостатого ядра, перегородки, бледного шара) и коркового (моторной, дополнительной моторной коры и нижней лобной извилины) звеньев двигательной функциональной системы.

Именно подкорковые ядра (хвостатое ядро, перегородка) образуют преобладающее число как межполушарных, так и внутриполушарных связей. Отсутствие симметричного лобного взаимодействия свидетельствует об автоматизированности данного движения. Вместе с тем, обращало на себя внимание



**Рис. 3. Функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы по данным фМРТ.**

**Примечание.** I — при активном движении правой рукой ( $n=23$ ); II — при пассивном движении правой рукой ( $n=23$ ).

**Здесь и на рис. 4, 5:** а — сеть 1; б — сеть 2; в — сеть 3; д — сеть 4. 1 — миндалевидное тело; 2 — хвостатое ядро; 3 — скорлупа; 4 — бледный шар; 5 — гиппокамп; 6 — нижняя лобная извилина; 7 — таламус; 8 — моторная кора; 9 — дополнительная моторная кора; 10 — мозжечок. Авторский рисунок.

большое число двухсторонних связей миндалины, главной функцией которой является побуждение к действию.

Выполнение пассивного движения в норме (рис. 3, II) характеризуется большим количеством связанных подкорковых структур, чем корковых, в сети 3 (рис. 3, II, в). Данный факт свидетельствует об определяющей роли в регуляции мышечного тонуса подкорковых структур (хвостатого ядра и бледного шара). Активность корковых регионов и активация структур кортикоспинального тракта (моторной коры и дополнительной моторной коры) подтверждает гипотезу о том, что данная проба может быть использована для тестирования функциональной сохранности данного тракта.

В табл. 3 представили идентичные пары подкорковых связей и характеристику их статистической значимости (*T*-value) для обоих исследованных сценариев движения правой рукой, отражающих особенности поведения структур подкоркового звена функциональной двигательной системы. Из 6 пар в трех (с участием хвостатого ядра) отмечали снижение значимости от активной к пассивной пробе. По всей видимости, это обусловлено тем, что пассивная проба требует максимального расслабления, то есть осознанного снижения контроля позы. В то же время 2 связи миндалины имели максимальное значение при активном движении по сравнению с пассивным, отражая значимость мотивации для выполнения активного движения. Наибольшее количество связанно-

**Таблица 3. Показатели  $t$ -статистики совпадающих пар связей в покое, при активном и пассивном движении подкорковых связей у здоровых испытуемых.**

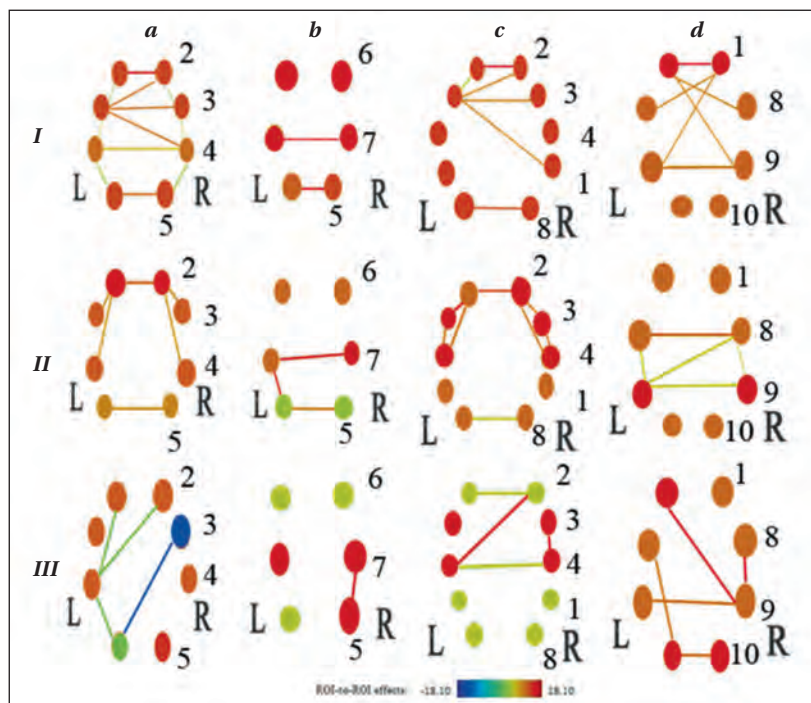
| Зоны анализа                               | Движение правой рукой |          |            |          |
|--------------------------------------------|-----------------------|----------|------------|----------|
|                                            | активное              |          | пассивное  |          |
|                                            | $T$ -value            | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc |
| Хвостатое ядро слева — бледный шар слева   | 5,51                  | 0,0003   | 3,44       | 0,0003   |
| Хвостатое ядро слева — скорлупа слева      | 3,27                  | 0,0085   | 2,56       | 0,0005   |
| Миндалины слева — скорлупа слева           | 9,17                  | 0,0002   | 8,17       | 0,0001   |
| Хвостатое ядро справа — скорлупа справа    | 4,35                  | 0,0007   | 3,16       | 0,0003   |
| Хвостатое ядро справа — бледный шар справа | 2,22                  | 0,0048   | 1,18       | 0,0032   |
| Миндалины справа — скорлупа справа         | 5,59                  | 0,0079   | 4,39       | 0,0029   |

**Примечание.** Здесь и в табл. 4:  $T$ -value — критическая точка распределения Стьюдента, показатель статистической значимости гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

стей регистрировали от области бледного шара слева и моторной коры слева.

У пациентов с последствиями ЧМТ при активном движении правой рукой выявили меньшее количество значимых взаимосвязей компонентов ДФС и изменение структуры коннективности по сравнению с нормой по мере нарастания тяжести гемипареза (рис. 4). Так, у пациентов с легким правосторонним гемипарезом при активном движении паретичной рукой (рис. 4, II) фокусами преобладающей подкорковой активности являлись ядра скорлупы обоих полушарий, причем с большим числом взаимодействий справа (сеть 4, рис. 4, *d*). Последний факт можно рассматривать как включение правосторонних подкорковых ядер в компенсаторный процесс. К этому же можно отнести взаимодействие симметричных областей моторной и дополнительной моторной коры, а также их двухсторонние связи друг с другом, не выраженные в норме.

В группе пациентов с выраженным (3 балла) правосторонним гемипарезом, для которых самостоятельные движения были доступны, в структуре коннективности ДФС (рис. 4, III) отметили редукцию связей скорлупы и хвостатого ядра, а также моторных корковых областей, преимущественно левополушарных (рис. 4, *a*, *c*, *d*). Вместе с тем, выявили нарастание коннективностей, в первую очередь, бледного шара (более древней подкорковой структуры) — как одно-сторонних слева, так и диагональных с подкорковыми ядрами правого полушария. Появилась нехарактерная для других групп наблюдений коннективность левых моторной коры и моз-



**Рис. 4. Значимые функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы при активном движении правой рукой у здоровых людей и пациентов с ЧМТ, по данным фМРТ.**

**Примечание.** I — здоровые испытуемые ( $n=23$ ); II — пациенты с легким правосторонним посттравматическим гемипарезом в 4 балла ( $n=18$ ); III — пациенты с выраженным правосторонним посттравматическим гемипарезом в 3 балла ( $n=7$ ).

жечка (рис. 4, *d*). Указанные качественные перестройки структуры связей ДФС мы также склонны рассматривать в контексте компенсаторных церебральных перестроек [4].

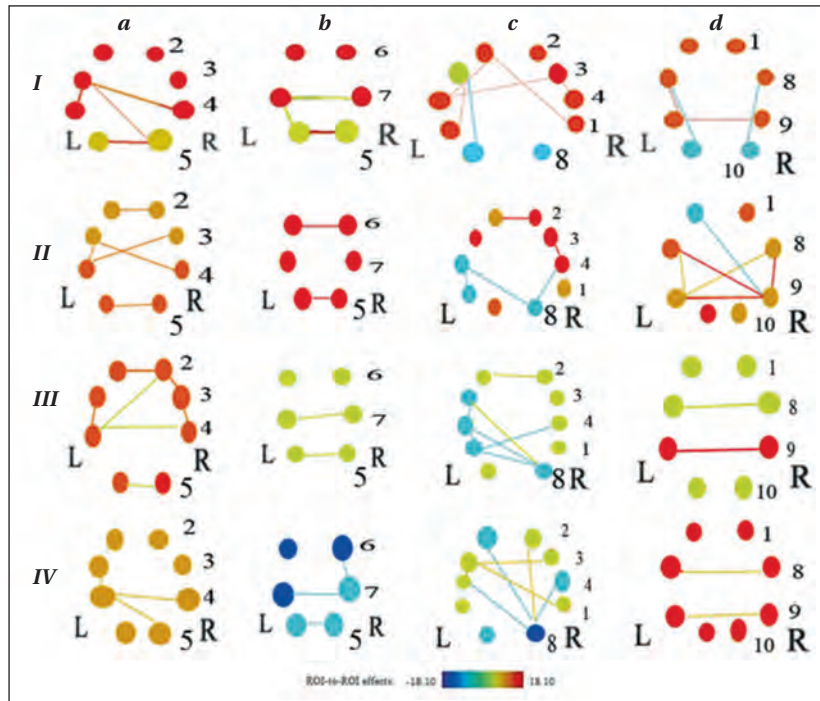
Поскольку ЧМТ зачастую сопровождается глубоким гемипарезом (2-1-0), а также речевыми нарушениями, либо дефицитом сознания [1], применение активной двигательной пробы для исследования функциональной коннективности ДФС не представляется возможным. Однако у всех категорий пациентов возможно провести пассивную двигательную пробу. В этой связи мы провели сравнительный анализ коннективности фМРТ в группах здоровых испытуемых, а также у пациентов с легким, выраженным и грубым

правосторонним посттравматическим гемипарезом по системе, описанной ранее (рис. 5).

Анализ сетей ДФС при пассивном движении (рис. 5) показал, что во всех группах наблюдений коннективность характеризуется несколько меньшим числом значимых связей, особенно кортикальных (рис. 4, *d*), по сравнению с активным движением.

Вместе с тем, характер перестроек имел сходную с активной пробой направленность с концентрацией связей (фокусом активности) в моторной коре и в скорлупе. Выявили также специфические изменения коннективности ДФС, характерные для пассивного движения у пациентов с гемипарезом. Например, во всех группах с ЧМТ была акцентирована роль ипсилатеральной движению правой моторной коры в формировании корково-подкорковых связей (рис. 5, *c*). Кроме того, отметили усиление значимости левого бледного шара (палеостреатум), контралатерального движению, в образовании подкорковых коннективностей с нарастанием гемипареза (рис. 5, *a*). Эти особенности мы склонны оценивать в контексте проявления компенсаторных нейропластических перестроек.

У пациентов с легким гемипарезом отметили наличие внутриполушарных латерализованных взаимодействий, которые по значимости превосходили таковые в норме. При анализе пассивного движения паретичной правой рукой



**Рис. 5. Значимые функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы при пассивном движении правой рукой у здоровых людей и пациентов с ЧМТ, по данным фМРТ.** **Примечание.** I — здоровые испытуемые ( $n=23$ ); II — пациенты с легким правосторонним посттравматическим гемипарезом в 4 балла ( $n=18$ ); III — пациенты с выраженным правосторонним посттравматическим гемипарезом в 3 балла ( $n=7$ ); IV — пациенты с грубым посттравматическим гемипарезом в 1–2 балла ( $n=5$ ).

в той же группе выявили сходную структуру коннективности. Однако связанность между хвостатыми ядрами и симметричными корковыми областями (дополнительной моторной корой, прецентральной извилиной) была значимей, чем при выполнении сжатия руки в кулак самостоятельно (табл. 4). По мере нарастания пареза отмечали прогрессивное уменьшение уровня связанностей при активном движении. При этом сравнение активной и пассивной дви-

**Таблица 4. Показатели  $t$ -статистики совпадающих пар связей в покое, при активном и пассивном движении подкорковых связей у группы пациентов после ЧМТ.**

| Анализируемые структуры                                                  | 4 балла    |          |            |          | 3 балла    |          |            |          | 2–1 балла  |          |            |          |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|----------|
|                                                                          | Активное   |          | Пассивное  |          | Активное   |          | Пассивное  |          | Активное   |          | Пассивное  |          |
|                                                                          | $T$ -value | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc | $T$ -value | $P$ -unc |
| Перегородка слева — таламус слева                                        | 6,44       | 0,0015   | 5,11       | 0,015    | 5,25       | 0,0045   | 12,50      | 0,0063   | 3,73       | 0,016    | 6,87       | 0,005    |
| Перегородка слева — хвостатое ядро слева                                 | 4,20       | 0,0015   | 3,90       | 0,0437   | 6,54       | 0,0028   | 12,59      | 0,0063   | 4,31       | 0,049    | 10,49      | 0,006    |
| Хвостатое ядро слева — хвостатое ядро справа                             | 8,54       | 0,0028   | 6,60       | 0,0066   | 5,19       | 0,052    | 12,15      | 0,006    | 6,51       | 0,005    | 13,87      | 0,033    |
| Перегородка слева — бледный шар слева                                    | 4,64       | 0,0049   | 3,59       | 0,0348   | 4,25       | 0,0025   | 10,70      | 0,0033   | 7,17       | 0,024    | 9,18       | 0,010    |
| Дополнительная моторная кора слева — дополнительная моторная кора справа | 12,83      | 0,004    | 10,15      | 0,006    | 6,74       | 0,002    | 14,5       | 0,006    | 10,3       | 0,004    | 16,22      | 0,024    |
| Бледный шар справа, перегородка справа                                   | 2,90       | 0,0518   | 1,19       | 0,0345   | 3,19       | 0,005    | 11,35      | 0,008    | 9,40       | 0,003    | 12,26      | 0,025    |

**Примечание.** Названия структур обозначили в соответствии с атласом AAL.

гательных проб показало более высокие показатели связанности при пассивном движении, что может отражать функциональные возможности двигательной системы и, соответственно, функциональную сохранность.

Представленные данные подтверждают информативность применения пассивной двигательной пробы у пациентов с грубыми двигательными нарушениями для оценки функциональной сохранности двигательной системы любого уровня [19, 20]. Полученные результаты согласуются с данными М. L. Hallett и соавт. [12], показавших, что по мере усугубления двигательного дефекта у пациентов с нарушением мозгового кровообращения уменьшается число межполушарных функциональных связей и внутриполушарной коннективности, а также возрастает активность билатеральных зон дополнительной моторной коры. Полученные нами данные дополняют литературные, в которых показано, что основной корковый ответ на выполнение активной и пассивной пробы обнаруживается в сенсомоторной области контралатерального по отношению к работающей руке полушария, дополнительной моторной коре, мозжечке [21–23]. Важной особенностью двигательных фМРТ-ответов у пациентов с тяжелой ЧМТ, отмечаемой во многих публика-

циях, является нарастание диффузности гемодинамических изменений с активацией нехарактерных для здорового человека отделов мозга [24–27], а данные коннективности показывают, что это может быть следствием активизации подкорковых структур.

## Заключение

Полученные данные о перестройках коннективности фМРТ двигательной функциональной системы значительно дополняют и расширяют представление о патогенетической значимости нарушения движения при травматической болезни головного мозга. Особенности структуры связей ДФС при движении правой рукой в норме имеют характерные признаки, отражающие форму двигательной активности. По мере нарастания гемипареза у пациентов после ЧМТ отмечается разнонаправленная динамика коннективности ДФС: с одной стороны, уменьшалось общее количество функциональных связей, а с другой, отмечалось включение более древних структур (бледного шара) и одноименных структур противоположного полушария при редукции значимых межполушарных взаимодействий. Выявленные особенности отражают, на наш взгляд, компенсаторные стратегии нейропластичности у пациентов после тяжелой ЧМТ.

## Литература

1. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы Часть I. Дефиниции, классификация, клиническая и количественно-томографическая синдромология. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 2 (5): 25–29. [Lichterman L.B., Krawchuk A.D., Okhlopov V.A. Theory about traumatic brain injury effects. Part I. Definitions, classification, clinical signs and quantitative tomography. *Clinical review for general practice/Klinicheskiiy Razbor v Obschey Meditsine*. 2021; 2 (5): 25–29. (in Russ.)]. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00067.
2. D'Souza M.M., Kumar M., Choudhary A., Kaur P., Kumar P., Rana P., Trivedi R. et al. Alterations of connectivity patterns in functional brain networks in patients with mild traumatic brain injury: a longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*. 2020; 33 (2): 186–197. DOI: 10.1177/1971400920901706. PMID: 31992126.
3. Shi J., Teng J., Du X., Li N. Multi-modal analysis of resting-state fMRI data in mTBI patients and association with neuropsychological outcomes. *Front Neurol*. 2021; 12: 639760. DOI: 10.3389/fneur.2021.639760. PMID: 34079510.
4. Zhang J., Safar K., Emami Z., Ibrahim G.M., Scratch S.E., da Costa L., Dunkley B.T. Local and large-scale beta oscillatory dysfunction in males with mild traumatic brain injury. *J Neurophysiol*. 2020; 124 (6): 1948–1958. DOI: 10.1152/jn.00333.2020. PMID: 33052746.
5. Boone D.R., Weisz H.A., Willey H.E., Torres K.E.O., Falduto M.T., Sinha M., Spratt H. et al. Traumatic brain injury induces long-lasting changes in immune and regenerative signaling. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0214741. DOI: 10.1371/journal.pone.0214741. PMID: 30943276.
6. Caeyenberghs K., Verhelst H., Clemente A., Wilson P.H. Mapping the functional connectome in traumatic brain injury: what can graph metrics tell us? *Neuroimage*. 2017; 160: 113–123. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.003. PMID: 27919750.
7. Chaban V., Clarke G.J.B., Skandsen T., Islam R., Einarsen C.E., Vik A., Damås J.K. et al. Systemic inflammation persists the first year after mild traumatic brain injury: results from the prospective Trondheim mild traumatic brain injury study. *J Neurotrauma*. 2020; 37 (19): 2120–2130. DOI: 10.1089/neu.2019.6963. PMID: 32326805.
8. Кирычков Ю.Ю., Гречко А.В., Колесов Д.Л., Логинов А.А., Петрова М.В., Рубанес М., Пряников И.В. Мониторинг эффективности интенсивной терапии и реабилитации по функциональной активности автономной нервной системы у пациентов с повреждениями головного мозга. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 21–34. [Kiryachkov Yu.Yu., Grechko A.V., Kolesov D.L., Loginov A.A., Petrova M.V., Rubanes M., Pryanikov I.V. Monitoring of the effectiveness of intensive care and rehabilitation by evaluating the functional activity of the autonomic nervous system in patients with brain damage. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (4): 21–34. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-21-34.
9. Кондратьева Е.А., Синкин М.В., Шарова Е.В., Лоуренс С., Кондратьев А.Н. Действие золпидема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 44–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-58. [Kondratieva E.A., Sinkin M.V., Sharova E.V., Lawrence S., Laureys S., Kondratiev A.N. Zolpidem action during prolonged disorders of consciousness (case report). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (5): 44–60. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-58.
10. Екушева Е.В., Комазов А.А. Нарушение тонкой моторики кисти после латерализованного инсульта: процессы нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Клиническая практика*. 2019; 10 (1): 16–22. [Ekusheva E.V., Komazov A.A. Disorders of fine motor skills after a stroke: the processes of neuroplasticity and sensorimotor integration. *Clinical practice/Klinicheskaya Praktika*. 2019; 10 (1): 16–22. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/clin-pract10116-22.

11. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Белопасова А.В., Пряников И.В. Нейропластичность и восстановление нарушенных функций после инсульта. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019; 1 (2): 32–36. [Kadykov A.S., Shakhparonova N.V., Belousova A.V., Pryanikov I.V. A neuroplasticity and functional restoration after stroke. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation/Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*. 2019; 1 (2): 32–36. (in Russ.)]. DOI: 10.36425/2658-6843-19184.
12. Hallett M.L., de Haan W., Deco G., Dengler R., Di Iorio R., Gallea C., Gerloff C. et al. Human brain connectivity: clinical applications for clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2020; 131 (7): 1621–1651. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.031. PMID: 32417703.
13. Штарк М.Б. Коростышевская А.М. Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронаука. *Успехи физиологических наук*. 2012; 43 (1): 3–29. УДК: 612.82; 616-073.8: 611.81. [Shtark M.B., Korostishevskaya A.M., Resakova M.V., Savelov A.A. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. *Successes of Physiological Sciences/Uspekhi Physiologicheskikh Nauk*. 2012; 43 (1): 3–29. (in Russ.)] UDC: 612.82; 616-073.8: 611.81.
14. Rispoli V., Schreglmann S.R., Bhatia K.P. Neuroimaging advances in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31 (4): 415–424. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000584. PMID: 29878908.
15. Sharova E.V., Pogosebikyan E.L., Korobkova E.V., Zaitsev O.S., Zakharova N.E., Chelyapina M.V., Fadeeva L.M. et al. Inter hemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury. *J Neurol Stroke*. 2018; 8 (4): 245–253. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00319.
16. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
17. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1992; 5 (5): 682–686. PMID: 1392142.
18. Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Лысачев Д.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Челяпина-Постникова М.В., Попов В.В. и соавт. ЭЭГ-корреляты пассивного движения руки у пациентов с черепно-мозговой травмой при сохранном двигательном фМРТ-ответе. *Физиология человека*. 2019; 45 (5): 30–40. [Sharova E.V., Boldyreva G.N., Lysachev D.A., Kulikov M.A., Zhavoronkova L.A., Chelyapina-Postnikova M.V., Popov V.V. et al. EEG correlates of passive hand movement in patients after traumatic brain injury with preserved fMRI motor response. *Human physiology / Physiologiya Cheloveka*. 2019; 45 (5): 30–40. (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0131164619050175.
19. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Челяпина М.В., Дубровская Л.П., Симонова О.А., Смирнов А.С. и соавт. ФМРТ и ЭЭГ реакции мозга здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2014; 64 (5): 488–488. [Boldyreva G.N., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Chelyapina M.V., Dubrovskaya L.P., Simonova O.A., Smirnov A.S. et al. fMRI and EEG brain reactions in healthy subjects following active and passive movements of the leading hand. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity/Zh Vyssh Nerv Deiat I P Pavlova*. 2014; 64 (5): 488–488. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S0044467714050049.
20. Шарова Е.В., Котович Ю.В., Деза-араюо Я.И., Смирнов А.С., Гаврон А.А., Фадеева Л.М., Челяпина-Постникова М.В. и соавт. Визуализация сетей покоя (resting state) фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицинская визуализация*. 2020; 24 (1): 68–84. [Sharova E.V., Kotovich Yu.V., Deza-Araujo Ya.I., Smirnov A.S., Gavron A.A., Fadeeva L.M., Chelyapina-Postnikova M.V. et al. fMRI resting state networks visualization in patients with severe traumatic brain injury. *Medical imaging/ Meditsinskaya Vizualizatsiya*. 2020; 24 (1): 68–84. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-1-68-84.
21. Жаворонкова Л.А., Морареску С.И., Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Купцова С.В., Смирнов А.С., Машеров С.Л. и соавт. ФМРТ-реакции мозга при выполнении двигательных нагрузок у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2018; 44 (5): 5–13. [Zhavoronkova L.A., Morarescu S.I., Boldyreva G.N., Sharova E.V., Kuptsova S.V., Smirnov A.S., Masharov S.L. et al. fMRI reactions in motor tasks performed by patients with traumatic brain injury. *Human physiology / Physiologiya Cheloveka*. 2018; 44 (5): 5–13. (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0131164619050175.
22. Lee S. H., Jin S. H., An J. Distinction of directional coupling in sensorimotor networks between active and passive finger movements using fNIRS. *Biomed Opt Express*. 2018; 9 (6): 2859–2870. DOI: 10.1364/BOE.9.002859. PMID: 30258695.
23. Casiraghi L., Alahmadi A.A.S., Monteverdi A., Palesi F., Castellazzi G., Savini G., Friston K., Wheeler-Kingshott C.A.M.G. et al. I see your effort: force-related BOLD effects in an extended action execution-observation network involving the cerebellum. *Cerebr Cortex*. 2019; 29 (3): 1351–1368. DOI: 10.1093/cercor/bhy322. PMID: 30615116.
24. Zhavoronkova L.A., Boldyreva G.N., Sharova E.V., Kuptsova S.V., Smirnov A.S., Pronin I.N. fMRI responses of the brain during active and passive movements in left-handed subjects. *Human Physiology*. 2017; 43 (2): 191–198. DOI: 10.1134/S0362119717010108. <https://link.springer.com/article/10.1134/s0362119717010108>.
25. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10 (1): 57–64. [Damulin I.V., Ekusheva E.V. A clinical value of neuroplasticity in ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology / Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*. 2016; 10 (1): 57–64. (in Russ.)]. DOI: 10.36425/2658-6843-19184.
26. Zhavoronkova L., Morarescu S., Boldyreva G., Sharova E., Kuptsova S., Smirnov A., Masharov E.L. et al. fMRI and EEG reactions to hand motor tasks in patients with mild traumatic brain injury: left-hemispheric sensitivity to trauma. *J Behav Brain Sci*. 2019; 9 (6): 273. DOI: 10.4236/jbbs.2019.96020. <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=93489>.
27. Boldyreva G.N., Yarets M.Y., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Kuptsova S.V., Chelyapina-postnikova M.V., Kulikov M.A. et al. Characteristics of brain fMRI responses to motor loads in patients with mild posttraumatic hemiparesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021; 51 (4): 450–457. DOI 10.1007/s11055-021-01091-5. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11055-021-01091-5>.

Поступила 12.12.2022

Принята в печать 13.03.2023

## Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта (экспериментальное исследование)

А. В. Ершов<sup>1,2\*</sup>, И. А. Крюков<sup>1,3</sup>, В. В. Антонова<sup>1</sup>, А. А. Баева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3.

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1

**Для цитирования:** А. В. Ершов, И. А. Крюков, В. В. Антонова, А. А. Баева. Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 60–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2274> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Антон Валерьевич Ершов, [salavatprof@mail.ru](mailto:salavatprof@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования** — определить влияние различной экспозиции 0,5 МАК ксенона на содержание и фосфорилирование (инактивирование) фермента гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта в эксперименте.

**Материалы и методы.** Ишемию/реперфузию головного мозга моделировали на 39 крысах массой 300–350 г по методу Лонга. В контрольной группе подавали кислородно-воздушную смесь, а в группах исследования — ксенон 0,5 МАК при экспозиции 30, 60 и 120 мин. В группу сравнения включили ложнооперированных животных. Сигнальную киназу определяли в гомогенатах методом вестерн-блоттинга с антителами против тотальной гликоген-синтазы киназы-3β и против фосфо-гликоген-синтазы киназы-3β на блоттинг-панелях с помощью спектрофотометра.

**Результаты.** При ишемическом инсульте у контрольных животных статистически значимо не изменялось содержание гликоген-синтазы киназы-3β, но происходило выраженное снижение содержания ее фосфорилированной формы в перифокальной зоне ишемического инсульта (в 2,7 раза,  $p < 0,001$ ). Ингаляция ксенона 0,5 МАК при экспозиции 30 минут не приводила к увеличению фосфорилирования фермента гликоген-синтазы киназы-3β ( $p = 0,9$ ), однако при экспозиции 60 и 120 мин наблюдали увеличение фосфорилирования в 2,1 ( $p = 0,005$ ) и 2,3 раза ( $p = 0,001$ ) по сравнению с контролем, соответственно.

**Закключение.** Полученные результаты раскрывают возможный молекулярный механизм (за счет инактивации ГСК-3β, реализации нейропротективного и противовоспалительного эффектов ксенона) и показывают перспективы применения 0,5 МАК ксенона в экспозиции 60 и 120 мин при ишемическом повреждении мозга в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других причин.

**Ключевые слова:** гликоген-синтаза; киназа-3β; инсульт; ишемия; ксенон; нейропротекция

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

## The Effect of Xenon on the Activity of Glycogen Synthase Kinase-3β in the Perifocal Zone of Ischemic Cerebral Infarction (Experimental Study)

Anton V. Ershov<sup>1,2</sup>, Ivan A. Krukov<sup>1,3</sup>, Victoria V. Antonova<sup>1</sup>, Anastasia A. Baeva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Rakhmanovsky Lane, GSP-4, 127994 Moscow, Russia

<sup>3</sup> D. Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 1 Samora Mashela Str., GSP-7, 117997 Moscow, Russia

### Summary

**Aim of the study.** To determine the effects of xenon exposure at a dose of 0.5 MAC of different duration on the content and enzyme-inactivating phosphorylation of the glycogen synthase kinase-3β (GSK3β) in the perifocal zone of ischemic cerebral infarction in an experimental setting.

**Materials and methods.** The Long method was used for modelling brain ischemia/reperfusion in 39 rats weighing 300–350 g. Study group animals was exposed to xenon at a dose of 0.5 MAC during 30, 60 and 120 minutes whereas control group animals received an oxygen-air mixture. Sham-operated animals served as a com-

parison group. The levels of GSK3 $\beta$  and phospho-GSK3 $\beta$  in brain homogenates were determined by blotting using specific antibodies.

**Results.** In ischemic stroke model, the content of GSK3 $\beta$  did not significantly change in control animals compared to comparison group. However, control group animals exhibited significant (2.7-fold,  $P < 0.001$ ) decrease in the content of its phospho-GSK3 $\beta$  in the perifocal zone of ischemic cerebral infarction. Inhalation of 0.5 MAC xenon during 30 minutes did not lead to an increase in phosphorylation of the GSK3 $\beta$  enzyme ( $P = 0.9$ ), however, 60 and 120 minutes of 0.5 MAC xenon exposures resulted in the increase in phosphorylated form of the enzyme by a factor of 2.1 ( $P = 0.005$ ) and 2.3 ( $P = 0.001$ ), respectively, compared to the control group.

**Conclusion.** The results reveal a possible molecular mechanism (i. e., execution of neuroprotective and anti-inflammatory effects of xenon due to GSK-3 $\beta$  inactivation) and show the prospects for using 60 and 120 minutes of 0.5 MAC xenon exposures in ischemic brain damage after a stroke, traumatic brain injury and other brain lesions.

**Key words:** *glycogen synthase; GSK3 $\beta$ ; brain ischemia model; ischemic stroke; xenon; neuroprotection*

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

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Частота заболеваний головного мозга, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет одну треть от частоты всех заболеваний в развитых странах, а нарушения мозгового кровообращения занимают второе место среди причин смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Головной мозг является органом, наиболее сильно зависящим от энергетического обмена, обусловленного своевременным поступлением с кровотоком глюкозы и кислорода и идущего по пути, главным образом, аэробного гликолиза. В результате нарушений газообмена или кровоснабжения в головном мозге запускаются нейрометаболические и нейромедиаторные процессы, приводящие к ишемическому повреждению нервной ткани. Сходные патофизиологические реакции могут развиваться в результате черепно-мозговой травмы, сдавления мозга опухолью, а также в результате остановки сердца или оперативного вмешательства [2, 3]. Известно, что ишемическое повреждение мозга является многокомпонентным, одним из ключевых факторов представляется опосредованная NMDA-рецепторами (их гиперактивацией) эксайтотоксичность [4, 5]. Каскад дальнейших запускаемых реакций сложен и не до конца изучен, но, тем не менее, важную роль в нем играет фермент гликоген-синтаза киназа-3 (ГСК-3) [6]. Ее уникальность в регуляции клеточных функций обусловлена влиянием на активность около полусотни белков, а ее активность, в свою очередь, опосредована большим количеством внеклеточных стимулов [7].

Фермент ГСК-3 является серин/треониновой протеазой, обладающей многообразными функциями, включающими участие в делении, пролиферации, дифференциации и адгезии клеток [8]. Нарушения функций ГСК-3 обнаружены при онкологических заболеваниях, сахарном диабете, болезни Альцгеймера и ряде других патологий. Так, например, установлено, что ГСК-3 вместе с фосфодиэстеразой 4 типа

(PDE4) регулирует активность дофаминовых рецепторов 2-го типа, играющих роль в патогенезе шизофрении, кроме того, данная киназа участвует в регуляции настроения и в механизме аффективных расстройств [9]. ГСК-3 у млекопитающих существует в двух изоформах: альфа ( $\alpha$ ) и бета ( $\beta$ ), кодирующихся разными генами. В головном мозге ГСК-3 $\beta$  обнаружена как в нейронах, так и в глиальных клетках практически во всех его областях. В клетке ГСК-3 находится в основном в цитоплазме, преимущественно в активной форме, однако имеется и в ядрах, и в митохондриях, где ее активность выше. Длительная активация киназы приводит к нейродегенерации [7]. Инактивация ГСК-3 происходит путем ее фосфорилирования под воздействием различных стимулов (например, нейромедиаторов, ростовых факторов, цитокинов и др.) [7, 8]. Базальная активность ГСК-3 $\beta$  зависит от фосфорилирования по тирозину 216 [10]. Присоединение фосфата в положении серина 9 инактивирует ГСК-3 $\beta$ , являясь основным механизмом регуляции ее активности [11]. Кроме того, важным путем ингибирования ГСК-3 $\beta$  в головном мозге является фосфорилирование по серину 389 посредством протеинкиназы p38 [12].

Ферменту ГСК-3 $\beta$  принадлежит фундаментальная роль в процессах нейропластичности и нейродегенерации. Установлено, что активная ГСК-3 $\beta$  подавляет аксональный рост. Воздействие ростовых факторов ингибирует данную киназу, что дает возможность синтеза белков цитоскелета и способствует росту и ветвлению аксонов [13]. Активация и блокировка ГСК-3 $\beta$  в глутаматергических синапсах играет важную роль в синаптической пластичности, лежащей в основе сна, процессов обучения и памяти [14]. Также показано, что ингибирование данной киназы стимулирует выработку шаперонов, являющихся нейропротективными факторами, и блокирует каспазу-3, являющуюся проапоптотическим ферментом, что в целом реализуется как нейропротективный эффект [15].

Кроме того, ГСК-3 $\beta$  является ключевым ферментом, регулирующим проницаемость митохондриальной поры, открытие которой при ишемии приводит к поступлению воды и растворенных в ней веществ, способствуя набуханию матрикса и разрыву наружной мембраны митохондрий. При этом из межмембранного пространства высвобождается цитохром С, запуская процесс апоптоза и ферроптоза. Фосфорилирование ГСК-3 $\beta$  снижает ее активность, что препятствует открытию поры и защищает клетку от ишемического повреждения [16, 17].

Помимо нервных клеток, высокий уровень ГСК-3 обнаружен в нейтрофилах, а высокий уровень фосфорилированной ГСК-3 свидетельствует об их активации и участии в воспалительной реакции за счет усиления выработки провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12) и снижения противовоспалительного ИЛ-10 [19–20].

Учитывая огромную роль ГСК-3 $\beta$  в функционировании клеток и тканей, ее можно рассматривать как перспективную биологическую мишень для фармакотерапии [7]. Созданы синтетические ингибиторы ГСК-3 $\beta$ , которые демонстрируют антидепрессивное, нормотимическое и нейропротективное действие в экспериментальных исследованиях [21, 22].

По данным литературы, галогенсодержащие анестетики также инактивируют ГСК-3 путем ее фосфорилирования, следствием чего является снижение системной воспалительной реакции за счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, активности лейкоцитов и инфильтрации ими тканей, сохранения межклеточных эндотелиальных контактов и целостности эндотелиального барьера, а также снижения клеточного повреждения за счет нормализации уровня ферментов антиоксидантной защиты клетки [23].

Перспективным направлением является изучение возможностей применения инертного газа ксенона для защиты головного мозга при его ишемии в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других причин. Результаты недавних исследований показали, что ксенон в 0,5 МАК при экспозиции 30 мин повышает уровень фосфорилированной ГСК-3 $\beta$  и таких ферментов антиоксидантной защиты, как каталаза, супероксиддисмутаза, гемоксигеназа в гомогенатах головного мозга крыс, что предполагает новый молекулярный механизм реализации его нейропротекторных свойств [24]. В работе M. Thoresen и соавт. показано снижение объема повреждения и улучшение неврологического исхода после черепно-мозговой травмы в эксперименте после ингаляции ксенона [25]. R. Campos-Pires и соавт. установлено, что ксенон в концентрации 50% способен снизить выра-

женность вторичного повреждения мозга при ишемии [26]. Кроме того, данная концентрация ксенона обладает выраженным анальгетическим действием и успешно используется в виде ингаляций при болевых синдромах после травм и ожогов [27], а также для коррекции посттравматических стрессовых расстройств [28]. Противовоспалительные свойства ксенона подтверждены исследованием на выделенных нейтрофилах, которые увеличивают свою способность к апоптозу под действием газа [29].

Патологический каскад глутаматной эксцитотоксичности реализуется в первые минуты и часы после ишемического повреждения головного мозга. На протяжении первых трех суток в зоне пенумбры происходит апоптоз нейронов и глии, зачастую приводящий впоследствии к развитию постишемической энцефалопатии [30], в связи с чем изучение молекулярных механизмов нейропротекции в данный период и поиск фармакологических средств коррекции является актуальной задачей для анестезиологии и реаниматологии.

Цель исследования — определить влияние различной экспозиции 0,5 МАК ксенона на содержание и фосфорилирование (инактивирование) фермента гликоген-синтазы киназы-3 $\beta$  в перифокальной зоне ишемического инсульта в эксперименте.

## Материал и методы

Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar массой 300–350 г ( $n=49$ ). Накануне эксперимента животные не получали корм, но имели свободный доступ к воде. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях.

Под внутривентриальной анестезией 12% раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массой животного выполняли моделирование фокальной ишемии по методу Лонга. После срединного разреза в области шеи и выделения с правой стороны общей сонной артерии ее пережимали сосудистой клипсой и накладывали лигатуру из викрила №3 на внутреннюю сонную артерию. Нейлоновую нить, покрытую силиконом, диаметром 0,25 мм, вводили через отрезок внешней сонной артерии во внутреннюю сонную артерию на глубину 19–21 мм до ее перекрытия и фиксировали на внутренней сонной артерии сосудистой клипсой. Кровоток перекрывали на 60 мин, после этого нить извлекали из сосуда, восстанавливая кровоснабжение в бассейне средней мозговой артерии. Сразу после извлечения нити животных случайным образом делили на 4 группы в соответствии с особенностями послеоперационной ингаляционной терапии:

— контрольная группа ( $n=10$ ) с ишемическим инсультом получала кислородно-воздушную смесь,  
— группы исследования — 0,5 МАК ксенона при экспозициях 30 ( $n=10$ ), 60 ( $n=9$ ) и 120 ( $n=10$ ) мин.

Кроме того, группу сравнения составили ложно-оперированные животные ( $n=10$ ), которым проводили анестезию и все этапы операции за исключением перекрытия кровотока и ингаляционной терапии.

На 7-е сут после ишемии проводили эвтаназию (декапитацию под анестезией хлоралгидратом), мозг извлекали и лизировали в горячем буфере (62,5 мМ Tris-HCl, pH 6,8; 2% SDS; 10% глицерина; 50 мМ ДТТ, 0,01% бромфенолового синего) в течение 4 мин при 94°C. Белки разделяли в 12% ПААГ и переносили на PVDF-мембраны (Amersham, США). Далее 5% БСА в буфере ТБСТ (25 мМ Tris pH 7,4, 0,15М NaCl, 0,1% Tween20) блокировали сайты неспецифического связывания. Затем мембраны инкубировали в течение 12 ч при температуре +4°C с антителами в 5% растворе БСА/ТБСТ (антитела против ГСК-3 $\beta$  и фосфо-ГСК-3 $\beta$  (к участку, содержащему серин-9) (Cell Signaling, США). Со вторыми антителами (против мышинных или кроличьих иммуноглобулинов, конъюгированных с пероксидазой хрена и разведенных в 5% растворе БСА/ТБСТ) мембраны инкубировали в течение 1 ч. Визуализацию проводили блоттинг-панелью Super-Signal West Pico (ThermoFisher, США) на спектрофотометре Hitachi-557 (Hitachi Ltd., Япония). Для денситометрического анализа использовали программу ImageJ. Содержание ГСК-3 $\beta$  и фосфорилированной формы ГСК-3 $\beta$  выражали в условных единицах хемилюминесценции (у. е. л.).

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Для определения вида распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Учитывая отличие распределения от нормального, для описательной статистики использовали медиану с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей в независимых группах оценивали при помощи *H*-критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна (для решения проблемы множественной проверки гипотез), для сравнения показателей ГСК-3 $\beta$  и фосфо-ГСК-3 $\beta$  в связанных группах применяли тест Уилкоксона. Различия принимали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу, по данным контролируемых исследований, тромболизис является наиболее эффективным методом лечения, однако с учетом противопоказаний реперфузионная терапия проводится лишь в 10% случаев [31]. В связи с этим, важную роль играет поиск средств нейропротективной терапии, направленной на предотвращение, замедление или прерывание молекулярных и биохимических процессов при

ишемическом повреждении, таких как митохондриальная дисфункция, гипервыработка активных форм кислорода, синтез проапоптотических белков, апоптоз или некроз нейронов [32–36].

Ингаляционные анестетики широко используются в медицинской практике, однако механизмы их анестетического действия, а также эффекты нейропротекции и нейротоксичности при действии на центральную нервную систему остаются не до конца изученными и являются предметом активных исследований [37, 38]. Нейропротективное действие ксенона уже установлено в ряде экспериментальных работ, однако молекулярные механизмы данного феномена находятся на стадии изучения [3]. Показано, что защитные свойства ксенона начинают проявляться при ишемии уже в дозировках прекондиционирования [39, 40], что продемонстрировано в экспериментальной работе на новорожденных крысах, у которых после его ингаляций отмечалось уменьшение зоны ишемического повреждения мозга [41], а также в клинических исследованиях субанестетических доз ксенона в концентрации 50% при перинатальной гипоксии–ишемии [42]. Одним из ключевых ферментов, играющих роль в нейропротекции, может быть ГСК-3 $\beta$  [7, 8]. Оценка критерия Краскела–Уоллиса показала отсутствие статистически значимых различий ГСК-3 $\beta$  между всеми исследуемыми группами животных ( $p=0,765$ ).

Таким образом, установили, что ишемический инсульт статистически значимо не влиял на содержание ГСК-3 $\beta$ : оно увеличилось в перифокальной зоне лишь на 2,3% по сравнению с ложнооперированными животными ( $p=0,765$ ). Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 30 мин после восстановления кровотока в головном мозге также не влияла на содержание ГСК-3 $\beta$ : оно было на 0,7% выше по сравнению с контролем и на 3% — по сравнению с аналогичным показателем у ложнооперированных животных ( $p=0,765$ ).

Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 60 мин после восстановления кровотока в головном мозге не приводила к снижению ГСК-3 $\beta$  по сравнению с экспозицией 30 мин, содержание ГСК-3 $\beta$  оставалось лишь на 0,4% выше по сравнению с контролем и на 1,9% — по сравнению с ложнооперированными животными ( $p=0,765$ ). Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 120 мин не приводила к снижению ГСК-3 $\beta$  по сравнению с экспозицией 60 мин, по сравнению с контролем и по сравнению с ложнооперированными животными ( $p=0,765$ ). Таким образом, статистически значимых отличий между всеми исследованными группами не выявили, что свидетельствует об

# **Результаты денситометрического анализа Вестерн-блотов на содержание фермента ГСК-3 и фосфо-ГСК-3β (у. е. л.) в перифокальной зоне ишемического инсульта под влиянием 0,5 МАК ксенона при раз-ной экспозиции, Me (LQ; HQ).**

| Группа животных (n, время экспозиции) | Содержание, усл. ед.       |                            |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                       | ГСК-3β                     | фосфорилированная ГСК-3β   |
| Ложнооперированные животные (n=10)    | 2058917 (1887323; 2587112) | 1458767 (1287333; 1785132) |
| Контрольные (n=10)                    | 2105765 (1907123; 2754439) | 540277* (487 337; 685111)  |
| Леченые (n=10, 30 мин)                | 2121112 (1888543; 2659531) | 752112 (598 344; 878444)   |
| Леченые (n=9, 60 мин)                 | 2098155 (1785548; 2444768) | 1109375* (998376; 1289335) |
| Леченые (n=10, 120 мин)               | 2020334 (1831546; 2567731) | 1239325* (989444; 1315128) |
| H-критерий Краскела–Уоллиса           | #p=0,765                   | *p<0,001                   |

**Примечание.** p — при сравнении ГСК-3β и фосфорилированной ГСК-3β внутри групп.

отсутствии влияния 0,5 МАК ксенона на содержание ГСК-3β.

Известно, что фосфорилирование ГСК-3β путем каскада сложных реакций ограничивает воспаление и уменьшает апоптоз нейронов в зоне ишемии [19, 20].

Выявили статистически значимые различия содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в исследуемых группах животных ( $p<0,001$ , оценка критерия Краскела–Уоллиса).

У ложнооперированных животных содержание фосфорилированной формы ГСК-3β было на 29,1% ниже по сравнению с ее активной формой (тест Уилкоксона:  $p=0,005$ ). Ишемический инсульт у контрольных животных приводил к выраженному снижению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в перифокальной зоне по сравнению с ложнооперированными животными (в 2,7 раза, тест Данна,  $p<0,001$ ), при этом содержание фосфорилированной ГСК-3β было на 74,3% ниже по сравнению с ГСК-3β (тест Уилкоксона:  $p=0,005$ ), все это свидетельствовало об активации фермента в зоне пенумбры.

Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 30 минут после восстановления кровотока в головном мозге не приводила к увеличению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в зоне пенумбры в сравнении с контролем (тест Данна:  $p=0,9$ ), однако оно оставалось на 48,4% ниже, чем у ложнооперированных животных (тест Данна:  $p<0,001$ ). Содержание фосфорилированной ГСК-3β было на 64,5% ниже по сравнению с ее активной формой (тест Уилкоксона:  $p=0,003$ ). Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 60 минут после восстановления кровотока в головном мозге приводила к увеличению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в зоне пенумбры в 2,1 раза, в сравнении с контролем (тест Данна:  $p=0,005$ ), однако оно не отличалось от данного показателя после экспозиции 30 мин 0,5 МАК ксенона (тест Данна:  $p=0,177$ ), и по сравнению с ложнооперированными животными (тест Данна:  $p=0,461$ ). Содержание фосфорилированной формы ГСК-3β было на 47,1% ниже активной (тест Уилкоксона:  $p=0,008$ ).

Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 120 мин приводила к увеличению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта в 2,3 раза по сравнению с контролем (тест Данна:  $p=0,001$ ), однако не приводила к увеличению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β по сравнению с экспозицией 60 мин (тест Данна:  $p=0,9$ ) и по сравнению с ложнооперированными животными (тест Данна:  $p=0,9$ ). Содержание фосфорилированной ГСК-3β в данной группе было на 38,7% ниже, чем ее активной формы (тест Уилкоксона:  $p=0,005$ ).

Полученные результаты показали, что ишемический инсульт у контрольных животных приводил к выраженному (в 2,7 раза, тест Данна:  $p<0,001$ ) снижению содержания фосфорилированной формы ГСК-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта, что свидетельствовало о активации фермента в зоне пенумбры и активации нейронального апоптоза. Содержание фосфорилированной ГСК-3β возрастало при удлинении экспозиции, при этом содержание основной формы ГСК-3 статистически значимо не изменялось. Ингаляция 0,5 МАК ксенона при экспозиции 30 мин не влияла на фосфорилирование (инактивацию) фермента ГСК-3β, в то время как ингаляция ксенона в течении 60 и 120 мин приводила к увеличению фосфорилирования фермента ГСК-3β, снижению отношения фосфорилированной и активной форм и, вероятно, торможению апоптоза нейронов в перифокальной зоне ишемического инсульта.

Известно, что в инициации апоптоза могут участвовать цитокины, дериваты NO, гормоны, продукты окисления нуклеиновых кислот и белков [34, 43]. Ключевую роль в первичной нейропротекции в остром периоде инсульта играет устранение эксайтотоксичности [44]. Вторичная нейропротекция включает в себя снижение отсроченной гибели нейронов и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии: инактивацию NO-синтазы блокаду оксидантного стресса, торможение выработки провоспалительных цитокинов, защиту митохондрий, нормализацию синтеза белков и прерывание цепи реакций нейроапоптоза [45]. В це-

лом, нейропротективная терапия должна быть направлена на сохранение и восстановление как пострадавших нейронов, так и других клеточных популяций, которые могли пострадать при ишемии: макро- и микроглии, эндотелиоцитов и нейтрофилов [44, 46].

По данным W. S. Smith, терапевтическое воздействие ксеноном снижает выраженность периваскулярного воспаления и уменьшает объем инфаркта, что приводит к улучшению неврологического исхода [43]. Отмечено, что ингаляции ксенона разрушают патологические функциональные связи между нейронами и изменяют их метаболизм за счет улучшения микроциркуляции и доставки кислорода [48, 49].

Выявленное увеличение содержания фосфорилированной формы ГСК-3 $\beta$  подтверждает возможность ее инактивации под действием ксенона. В исследовании А. Н. Кузовлева с соавторами установлено, что ингаляция ксенона в концентрации 50 об.% в течение 30 мин не влияет на содержание фермента ГСК-3 $\beta$ , но вызывает почти двукратное увеличение его фосфорилированной формы [24]. В работе В. В. Лихванцева и соавт. показано, что увеличение фос-

форирированной ГСК-3 $\beta$  наблюдается под влиянием севофлурана и десфлурана после моделирования ишемии/реперфузии в эксперименте [23, 37]. В исследовании О. А. Гребенчикова и соавт. показано, что фосфорилирование ГСК-3 $\beta$  в нейтрофилах приводит к уменьшению экспрессии на их поверхности маркеров дегрануляции CD66b и CD11b [29, 50, 51].

## Заключение

Полученные результаты раскрывают возможный молекулярный механизм реализации нейропротективного и противовоспалительного эффекта ксенона в период ишемии/реперфузии головного мозга за счет инактивации ГСК-3 $\beta$ , что приводит к торможению нейроапоптоза в перифокальной зоне ишемического инсульта путем снижения соотношения фосфорилированной и активной формы фермента. Результаты исследования показывают перспективы клинического применения ксенона в 0,5 МАК при экспозиции 60 и 120 мин при ишемическом и реперфузионном повреждении мозга в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других причин.

## Литература

- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H. et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52 (7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375. PMID: 34024117.
- Бабаева С.М., Полухова Ш.М., Казимова А.У., Алиев С.Г., Таиров И.А. Нейропротекция и лимфоваскулярный компонент при нарушениях мозгового кровообращения. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022; 1 (115) 2: 71–74. [Babayeva S.M., Polukhova Sh.M., Kazimova A.U., Aliyev S.H., Tahirov I.A. Neuroprotection and lymphovascular component in cerebral circulatory disorders. *International Research Journal/ Mezh-dunarodniy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2022; 1 (115) 2: 71–74. (in Russ.)]. DOI: 10.23670/IRJ.2022.115.1.054.
- Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Петриков С.С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (1): 85–95. [Grebentchikov O.A., Molchanov I.V., Shpichko A.I., Yevseyev A.K., Shabanov A.K., Khusainov S.Z., Petrikov S.S. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*. 2020; 9 (1): 85–95. (in Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
- Yang Q., Huang Q., Hu Z., Tang X. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress and inflammation. *Front Neurosci*. 2019; 13: 1036. DOI: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768.
- Ladak A.A., Enam S.A., Ibrahim M.T. A Review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurg*. 2019; 131: 126–132. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.039. PMID: 31301445.
- Kim U.J., Lee B.H., Lee K.H. Neuroprotective effects of a protein tyrosine phosphatase inhibitor against hippocampal excitotoxic injury. *Brain Res*. 2019; 1719: 133–139. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.027. PMID: 31128098.
- Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (6): 93–100. [Ivanova S.A., Losenkov I.S., Bokhan N.A. Role of glycogen synthase kinase-3 in the pathogenesis of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114 (6): 93–100. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova/2014/6/031997-72982014617>.
- Григорьян Г.А. Роль гликоген синтазы киназы-3 в механизмах обучения и памяти. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2013; 63 (5): 507–519. [Grigoryan G.A. Role of glycogen synthase kinase-3 in mechanisms of learning and memory. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity / Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/s0044467713050043. PMID: 25438579.
- Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 16. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00016. PMID: 21886606.
- Li X., Jope R.S. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (11): 2143–2154. DOI: 10.1038/npp.2010.105. PMID: 20668436.
- Beaulieu J.M., Del'guidice T., Sotnikova T.D., Lemasson M., Gainetdinov R.R. Beyond cAMP: the regulation of Akt and GSK3 by dopamine receptors. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 38. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00038. PMID: 22065948.
- Thornton T.M., Pedraza-Alva G., Deng B., Wood C.D., Aronshatam A., Clements J.L., Sabio G., Davis R.J. et al. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3 $\beta$  inactivation. *Science*. 2008; 320 (5876): 667–670. DOI: 10.1126/science.1156037. PMID: 18451303.
- Kim T.Y., Hur E.-M., Snider W.D., Zhou F.-Q. Role of GSK3 signaling in neuronal morphogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4: 48. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00048. PMID: 22131966.
- Brabley C.A., Peineau S., Taghibiglou C., Nicolas C.S., Whitcomb D.J., Bortolotto Z.A., Kaang B.K., Cho K. et al. A pivotal

- role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2012; 5: 13. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00013. PMID: 22363262.
15. Li X., Bijur N.G., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord*. 2002; 4 (2): 137–144. DOI: 10.1034/j.1399-5618.2002.40201.x. PMID: 12071511.
  16. Juhaszova M., Wang S., Zorov D.B., Nuss H.B., Gleichmann M., Mattson M.P., Sollott S.J. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore where the known meets the unknown. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1123: 197–212. DOI: 10.1196/annals.1420.023. PMID: 18375592.
  17. Zorov D.B., Juhaszova M., Yaniv Y., Nuss H.B., Wang S., Sollott S.J. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovascular Research*. 2009; 83 (2): 213–225. DOI: 10.1093/cvr/cvp151. PMID: 19447775.
  18. Borgquist J.D., Quinn M.T., Swain S.D. Adhesion to extracellular matrix proteins modulates bovine neutrophil responses to inflammatory mediators. *J Leukoc Biol*. 2002; 71 (5): 764–774. PMID: 11994500.
  19. Wang H., Kumar A., Lamont R.J., Scott D.A. GSK3 $\beta$  and the control of infectious bacterial diseases. *Trends Microbiol*. 2014; 22 (4): 208–217. DOI: 10.1016/j.tim.2014.01.009. PMID: 24618402.
  20. Ko R., Lee S.Y. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in Toll-like receptor signaling. *BMB Rep*. 2016; 49 (6): 305–310. DOI: 10.5483/BMBRep.2016.49.6.059. PMID: 26996345.
  21. Enman N.M., Unterwald E.M. Inhibition of GSK3 attenuates amphetamine-induced hyperactivity and sensitization in the mouse. *Behav Brain Res*. 2012; 231 (1): 217–225. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.03.027. PMID: 22649795.
  22. Gould T.D., Einat H., Bhat R., Manji H.K. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7 (4): 387–390. DOI: 10.1017/S1461145704004535. PMID: 15315719.
  23. Pizarro J.G., Yeste-Velasco M., Rimbau V., Casadesus G., Smith M.A., Pallàs M., Folch J. et al. Neuroprotective effects of SB-415286 on hydrogen peroxide-induced cell death in B65 rat neuroblastoma cells and neurons. *Int J Dev Neurosci*. 2008; 26 (3): 269–276. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2008.02.002. PMID: 18342477.
  24. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Влияние прекоondиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы-киназы 3 $\beta$  в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 8–15. [Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Skripkin Y.V., Borisov K.Yu. Effect of preconditioning with desflurane on phosphorylated glycogen synthase kinase 3 $\beta$  contents in an experiment. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (6): 8–15. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-8-15.
  25. Кузовлев А.Н., Шпичко А.И., Рыжков И.А., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Цоколаева З.И., Лобанов А.В. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтетазы-3 $\beta$  и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (4): 564–572. [Kuzovlev A.N., Shpichko A.I., Ryzhkov I.A., Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Khusainov S.Z., Tsokolaeva Z.I. et al. Effect of xenon on the phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  and antioxidant enzymes in rat brain. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch. 2020; 9 (4): 564–572. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572.
  26. Thoresen M., Hobbs C.E., Wood T., Chakkarapani E., Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29 (4): 707–714. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.163. PMID: 19142190.
  27. Campos-Pires R., Armstrong S.P., Sebastiani A., Luh C., Gruss M., Radyushkin K., Hirnet T. et al. Xenon improves neurological outcome and reduces secondary injury following trauma in an *in vivo* model of traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2015; 43 (1): 149–158. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000624. PMID: 25188549.
  28. Генев П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х. Ксенон для послеоперационного обезболивания. А почему бы и нет? *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 3: 74–77. [Genov P.G., Smirnova O.V., Timerbaev V.H. Xenon for post-operative analgesia. Why not? *Anesthesiol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011; 3: 74–77. (in Russ.). eLIBRARY ID: 16501272.
  29. Герасимова Ю.Ю., Ермаков М.А. Нейропротективные эффекты субнаркозных и наркотических концентраций медицинского ксенона. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017; 3 (3): 21–24. [Gerasimova Y.Y., Ermakov M.A. Neuroprotective effects of sub-narcotic and narcotic concentrations of medical xenon. *Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk region/ Vestnik Soveta Molodykh Uchenykh i Spetsialistov Chelyabinskoy Oblasti*. 2017; 3 (3): 21–24. (in Russ.). eLIBRARY ID: 30672509. UDC: 616.89-008.441.33-085.21. EDN: ZVFJIV.
  30. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Братищев И.В., Марченко Л.Ю. Хусаинов Ш.Ж. с соавт. Влияние ксенона на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов человека в условиях *ex vivo*. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021; 10 (3): 511–520. [Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Nikolaev L.L., Shpichko A.I., Bratishchev I.V., Marchenko L.Yu. Khusainov Sh.Zh. et al. Effect of xenon on proinflammatory activation and apoptosis of human neutrophils under *ex vivo* conditions. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» / Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (3): 511–520. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520.
  31. Laitio R., Maze M. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *Management & Practice*. 2018; 18 (3): 192–195. <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/xenon-limits-brain-damage-following-cardiac-arrest>.
  32. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ*. 2013; 30: 1540. [Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Sergeev D.V., Piradov M.A. Citicoline in the treatment of ischemic cerebral circulatory disorders. *Russian Medical Journal / Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013; 30: 1540. (in Russ.). eLIBRARY ID: 21092041. EDN: RTOMLL.
  33. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007. PMID: 18308347.
  34. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А., Павлов С.В., Черный Т.В., Горчакова Н.А., Бухтиярова Н.В. с соавт. Нейропротекция и нейропластичность. Киев: Полиграф Плюс; 2014: 512. [Belenichev I.F., Cherniy V.I., Nagornaya E.A., Pavlov S.V., Cherniy T.V., Gorchakova N.A., Bukhtiyarova N.V. et al. Neuroprotection and neuroplasticity. Kiev: Polygraph Plus; 2014: 512. (in Russ.). ISBN 978-966-171-899-8.
  35. Chen S.-D., Yang D.-I., Lin T.-K., Shaw F.-Z., Liou C.-W., Chuang Y.-C. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 $\alpha$  and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia. *Int J Mol Sci*. 2011; 12 (10): 7199–7215. DOI: 10.3390/ijms12107199. PMID: 22072942.
  36. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–389. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007. PMID: 18308347.
  37. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity — a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci*. 2007; 257 (1–2): 38–43. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.041. PMID: 17331543.
  38. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Изучение клинической значимости анестетического пре-

- кондиционирования (открытая база данных). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 82–85. [Likhvantsev V.V., Skripkin Yu.V., Grebenshchikov O.A. Investigation of the clinical value of anesthetic preconditioning (an openaccess database). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2014; 10 (4): 82–85. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-82-85.
39. Сабинина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (5): 390–395. [Sabinina T.S., Bagaev V.G., Alekseev I.F. Prospects for applying xenon curative properties in pediatrics. *Pediatric pharmacology/Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2018; 15 (5): 390–395. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1961.
  40. Esencan E., Yuksel S., Tosun Y.B., Robinot A., Solaroglu I., Zhang J.H. Xenon in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia. *Med Gas Res*. 2013; 3 (1): 4. DOI: 10.1186/2045-9912-3-4. PMID: 23369273.
  41. Rizvi M., Jawad N., Li Y., Vizaychipi M.P., Maze M., Ma D. Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235 (7): 886–891. DOI: 10.1258/ebm.2010.009366. PMID: 20472713.
  42. Dingley J., Tooley J., Porter H., Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2006; 37 (2): 501–506. DOI: 10.1161/01.STR.0000198867.31134.ac. PMID: 16373643.
  43. Dworschak M. Pharmacologic neuroprotection — is xenon the light at the end of the tunnel? *Crit Care Med*. 2008; 36 (8): 2477–2479. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818113d2. PMID: 18664813.
  44. Smith W.S. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15 (1 Pt 2): S3–12. DOI: 10.1097/01.rvi.0000108687.75691.0c. PMID: 15101511.
  45. Belov Kirdajova D., Kriska J., Tureckova J., Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci*. 2020; 14: 51. DOI: 10.3389/fncel.2020.00051. PMID: 32265656.
  46. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019; 316 (2): C135–153. DOI: 10.1152/ajpcell.00136.2018. PMID: 30379577.
  47. Буров Н.Е., Потанов В.Н. Ксенон в медицине: очерки по истории и применению медицинского ксенона. М.: Пульс. 2012: 406. [Burov N.E., Potapov V.N. Xenon in medicine: essays on the history and application of medical xenon. M.: Pulse. 2012: 406. (in Russ.)]. ISBN: 978-5-93486-066-1.
  48. Старостин Д.О., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Долгих В.Т. Влияние севофлурана на активацию нейтрофилов человека в моделях *ex vivo*. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (1): 32–39. [Starostin D.O., Kuzovlev A.N., Grebenshchikov O.A., Dolgikh V.T. Effect of sevoflurane on activation of human neutrophils in *ex vivo* models. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2022; 19 (1): 32–39. (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-32-39.
  49. Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Мешков М.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д., Шпичко Н.П., Ершов А.В. Влияние хлорида лития на эндотелиоциты при синдроме системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 115–121. [Kuzovlev A.N., Grebenshchikov O.A., Meshkov M.A., Dolgikh V.T., Prokofiev M.D., Shpichko N.P., Ershov A.V. Influence of lithium chloride on the apoptosis of endotheliocytes in systemic inflammatory response syndrome in patients with severe multiple injury. A retrospective study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; 3: 115–121. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-115-121.
  50. Гребенчиков О.А., Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Игнатенко О.В., Антонова В.В., Черпаков Р.А., Редкин И.В. с соавт. Перспективы применения ингаляционной седации в интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (3): 84–94. [Grebenshchikov O.A., Kulabukhov V.V., Shabanov A.K., Ignatenko O.V., Antonova V.V., Cherpakov R.A., Redkin I.V. et al. Prospects of inhalation sedation in intensive care. *Anesthesiol.Reanimatol/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (3): 84–94. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202203184.

Поступила 17.10.2022

Принята в печать 02.03.2023

## Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор)

В. А. Ковзель<sup>1</sup>, Л. А. Давыдова<sup>1</sup>, А. В. Карзин<sup>2</sup>,  
С. В. Царенко<sup>1</sup>, В. Ю. Батунова<sup>3</sup>, А. А. Полупан<sup>1</sup>, А. И. Гутников<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова,  
Россия, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова,  
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 8

**Для цитирования:** В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, А. В. Карзин, С. В. Царенко, В. Ю. Батунова, А. А. Полупан, А. И. Гутников. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 68–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2282> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Алексей Иванович Гутников, agutnik@mail.ru

### Резюме

Сепсис и септический шок остаются важной проблемой в медицине критических состояний, поскольку являются одной из наиболее частых причин смерти в отделении интенсивной терапии. В настоящее время такие методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ), как гемодиализация, высокообъемная гемофильтрация, гемофильтрация через high cut-off мембрану занимают особое место в ряду опций по лечению тяжелых системных заболеваний и патологических процессов, в частности, сепсиса.

**Цель обзора** — показать возможности и перспективы применения различных методов экстракорпоральной гемокоррекции, как используемых в настоящее время, так и находящихся в стадии разработки с учетом патофизиологических особенностей сепсиса.

Отбор 82 источников проводили по принципу сочетания клинических и экспериментальных данных из литературы последних пяти лет и более ранних, сохранивших актуальность для медицинской практики.

В обзоре представили современные методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ) у пациентов с сепсисом. Описали клиническую патофизиологию сепсиса в аспекте рассматриваемых методов лечения: эндотоксинемию, фазу «цитокинового шторма». Рассмотрели как используемые в настоящее время методы ЭКГ: гемодиализацию, высокообъемную гемофильтрацию, гемофильтрацию через high cut-off мембрану и другие, так и перспективные технологии: мембрану oXiris, а также устройство поддержки почки, экстракорпоральную систему поддержки иммунитета, модуль ингибирования лейкоцитов, искусственную селезенку, которые все еще находятся в стадии разработки.

**Заключение.** В настоящее время методы ЭКГ все чаще используются не только для поддержки почечных функций, но и в качестве патогенетической терапии для полиорганной поддержки и иммуномодуляции посредством снижения уровня циркулирующих медиаторов воспаления. Изучение новых вариантов ЭКГ в качестве метода патогенетического лечения у пациентов с сепсисом представляется интересным и перспективным.

**Ключевые слова:** сепсис; экстракорпоральная гемокоррекция; эндотоксин

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

## Methods of Extracorporeal Hemocorrection in Sepsis (Review)

Victor A. Kovzel<sup>1</sup>, Lyubov A. Davydova<sup>1</sup>, Alexey V. Karzin<sup>2</sup>, Sergey V. Tsarenko<sup>1</sup>,  
Vera Yu. Baturova<sup>3</sup>, Alexander A. Polupan<sup>1</sup>, Alexey I. Gutnikov<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskiye gory Str., 119234 Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center, Center for Treatment and Rehabilitation  
3 Ivankovskoe highway, 125367 Moscow, Russia

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

### Summary

Sepsis and septic shock remain a major problem in critical care medicine being the most common causes of death in the intensive care unit. Currently, such methods of extracorporeal blood purification as hemodiafiltration, high-volume hemofiltration, high cut-off (HCO) membrane hemofiltration are among preferable options for treatment of severe systemic disorders and pathological conditions including sepsis.

**The purpose of the review** is to show the potentialities and prospects of the use of various extracorporeal hemocorrection methods, including those that are commonly employed in medical practice, and novel ones,

either recently developed, or still under the development in experimental settings according to sepsis pathophysiology. The selected 82 papers represent comprehensible clinical and experimental data from the literature of the last five years and several earlier publications remained of current interest in a medical practice.

The review presents current methods of extracorporeal hemocorrection (EHC) in patients with sepsis. The clinical pathophysiology of sepsis is described in relation to treatment options that target endotoxemia and «cytokine storm». We consider commonly used EHC methods (hemodiafiltration, high-volume hemofiltration, high cut-off membrane hemofiltration and others) and novel promising technologies that include extracorporeal kidney support device, immune support system, leukocyte inhibition module, and artificial spleen, which have been recently developed and are still under investigation in the intensive care.

**Conclusion.** Currently, EHC methods are increasingly used not only to support renal function, but also as pathogenetic therapy option for multiple organ support and immunomodulation by reducing the level of circulating inflammatory mediators. Exploration of novel extracorporeal blood purification techniques for the pathogenetic treatment of patients with sepsis seems encouraging and promising.

**Keywords:** *sepsis; extracorporeal hemocorrection; endotoxin*

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

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

В настоящее время методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) занимают особое место при сепсисе. Под ЭГК понимают направленное количественное и качественное изменение клеточного, белкового, водно-электролитного, ферментного, газового состава крови путем обработки крови за пределами сосудистого русла организма [1].

В основе современных методов экстракорпоральной гемокоррекции лежат восемь технологий: центрифужная, преципитационная, мембранная, сорбционная, электрохимическая, фотохимическая, электромагнитная, иммуномагнитная. Наиболее активно при сепсисе используются методы ЭГК на основе центрифужной, мембранной и сорбционной технологии [1]. Необходимо отметить, что центрифужная технология наряду с аферезной являются сепарационными технологиями, чей принцип основывается на фракционировании крови и удалении того или иного компонента, т. е. аферезе.

В центрифужной технологии используется принцип фракционирования элементов цельной крови по массе. Данный принцип реализуется следующим образом: под воздействием центробежной силы, создаваемой центрифугой, клетки крови разделяются в соответствии со своей массой, образуя фракции. Эта технология позволяет выделить из крови плазму и основные клеточные компоненты, что лежит в основе плазмафереза и различных видов цитафереза.

Мембранные технологии, в которых ведущую роль играют процессы диффузии, ультрафильтрации (фильтрации), конвекции и осмоса, позволяющие за счет вида мембраны, размера и количества пор, площади поверхности осуществлять процессы переноса белков, электролитов и газов, в своей основе используют явление трансмембранного массопереноса. Полупроницаемая мембрана — это селективно проницаемый барьер между двумя фазами. Массоперенос через мембрану также называют

проницаемостью, поскольку он возникает только тогда, когда существует движущая сила или градиент потенциала какого-либо воздействия на систему по обе стороны мембраны [2].

Сорбционная технология базируется на процессе поглощения веществ из биологических жидкостей путем образования связей с активными центрами на поверхности сорбента. В основе ее лежат специфические и неспецифические механизмы (адсорбция, абсорбция, хемосорбция, ионообмен и комплексообразование). Технология реализуется целым рядом операций обработки как цельной крови, так и ее компонентов, при этом в качестве сорбентов используются активированные угли, ионообменные смолы, а также селективные (иммунные, аффинные и рецепторные) сорбенты [2–4].

Наименее селективными являются обменное переливание крови, гемосорбция, плазмаферез, неселективная плазмасорбция. Наиболее специфичными в удалении строго определенных субстанций служат методы иммуносорбции, аффинной сорбции и биоспецифической сорбции крови и ее компонентов [2]. В эфферентной терапии сепсиса наряду со всеми вышеперечисленными технологиями используются мембранные и сорбционные методы. Дальнейшее обсуждение будет посвящено данным методам ЭГК.

По данным международного многоцентрового исследования Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) (результаты 198 европейских медицинских центров), средняя внутрибольничная летальность от внутрибольничного сепсиса составила 24,1% (от 14% в Швейцарии до 41% в Португалии) [5]. Результаты другого многоцентрового исследования, Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS), показали, что внутрибольничная летальность достигает 49,6% [6]. Прогноз при сепсисе зачастую непредсказуем; так, летальность в ведущих клиниках развитых стран достигает 40%, а при СШ — 80–90% [7]. В связи с изложенным выше сепсис и септический шок

остаются важной проблемой клинической медицины, поскольку являются одной из ведущих причин смерти в отделении интенсивной терапии. Сепсис и возникающая в результате воспалительная реакция могут привести к синдрому полиорганной дисфункции [8].

Сепсис — жизнеугрожающая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию. В сущности, это состояние нарушенного воспалительного гомеостаза, инициированное инфекцией с многофакторной прогрессией. Гиперреактивность про- и противовоспалительных процессов может мешать друг другу, создавая состояние деструктивного иммунологического диссонанса, что повышает риск летального исхода. Воспалительные сигналы подавляют гомеостатические сигналы, являясь более приоритетными для выживания организма, при сепсисе про- и противовоспалительные цитокины действуют одновременно. Такой избыточный и в то же время разнонаправленный одновременный сигналинг, оказывающий поливалентное действие на эффекторные ткани, в конечном итоге приводит к разбалансировке иммунитета.

После инфицирования патоген сталкивается с врожденной иммунной системой организма — лейкоцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Клетки врожденного иммунитета «распознают» патогены через ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР, pathogen-associating molecular patterns), например, липополисахарид (ЛПС), который активирует внутриклеточные каскады синтеза воспалительных субстанций. Провоспалительные цитокины, участвующие в патогенезе сепсиса, включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-12 и ИЛ-18 [9]. Блокирование или элиминация этих цитокинов обеспечивают защиту в моделях острой фульминантной инфекции у животных [10]. Важно, что противовоспалительный ответ также может привести к критической полиорганной недостаточности через состояние иммунной приостановки, также называемое «иммунным параличом». Таким образом, другой стороной дисбаланса иммунного ответа при сепсисе является иммунная супрессия, которая затрагивает как врожденную, так и адаптивную иммунную систему. Понимание того, что ЛПС и другие РАМР способны запустить выработку цитокинов, а цитокины, в свою очередь, будучи выброшенными в системный кровоток, — оказывать свое повреждающее действие на эффекторные клетки и ткани (прежде всего, на эндотелий органных капилляров и других участников иммунной защиты, в дальнейшем обусловив состояние сеп-

тической полиорганной недостаточности и иммунологической анергии, соответственно), составляет теоретическое обоснование для рутинного применения различных методов ЭГК при сепсисе. Целью настоящей статьи является знакомство широкого круга читателей с возможностями современной экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе.

**Экстракорпоральная гемокоррекция при сепсисе.** При экстракорпоральной гемокоррекции используются четыре основных технологии: сепарационная, диффузионная, конвекционная и адсорбционная, с возможностью использования любой их комбинации в зависимости от клинического контекста и конкретных потребностей пациента. В табл. 1 отразили основные современные методы ЭГК, используемые при сепсисе, а также кратко изложили принципы их работы.

В недавнем прошлом методы ЭГК использовались у пациентов с сепсисом в основном для замещения клиренсной функции почек и уменьшения уремических осложнений. В последние годы произошел сдвиг парадигмы от одного лишь протезирования функции почки в сторону более комплексной полиорганной поддерживающей терапии (multiple organ support therapy — MOST). Методы экстракорпоральной гемокоррекции теоретически хорошо приспособлены для обеспечения концепции MOST. Для методов ЭГК доступен лишь внутрисосудистый компартмент, поэтому данные методы через воздействие на данный компартмент могут частично влиять на его состав, удаляя из крови нежелательные компоненты, такие как медиаторы воспаления и ЛПС, или добавляя необходимые компоненты, такие как бикарбонат, восполняя буферную емкость крови [11].

Поддержка при сердечно-сосудистой недостаточности может быть достигнута за счет контроля баланса жидкости с последующей оптимизацией преднагрузки и постнагрузки (путем трансмембранного переноса жидкости по гидростатическому градиенту). Также возможно удаление внесосудистой жидкости легких [12, 13]. Удаление уремических токсинов и коррекция кислотно-основного состояния (КОС) могут потенциально облегчить септическую энцефалопатию (проблемы нарушения КОС и водно-электролитных нарушений эффективно решают диализные технологии); кроме того, непрерывная заместительная почечная терапия (ЗПТ) дает дополнительное преимущество, сводя к минимуму как осмотические сдвиги, так и гемодинамические нарушения, которые могут нарушить церебральную перфузию [14]. При печеночной недостаточности система альбуминового диализа с регенерацией

Таблица 1. Методы ЭГК, используемые при сепсисе.

| Метод ЭГК                                                      | Цель                                                                                                          | Принцип работы                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сепарационные методы ЭГК<br>— плазмаферез<br>— плазмообмен     | Разделение плазмы и форменных элементов крови, коррекция гемостаза (при замещении СЗП)                        | Центрифужное разделение компонентов крови, основанное на различиях в удельной плотности компонентов                                              |
| Гемодиафильтрация (CVVHDF)                                     | Комплексная полиорганная поддерживающая терапия (MOST) + Неселективное удаление медиаторов воспаления         | Комбинация диффузионного и конвективного массопереноса                                                                                           |
| Высокообъемная гемофильтрация (HVHF)                           | Неселективное удаление медиаторов воспаления                                                                  | Конвективная элиминация токсинов                                                                                                                 |
| Гемофильтрация через high cut-off мембрану (HCOM)              | Неселективное удаление медиаторов воспаления                                                                  | Конвективная элиминация токсинов                                                                                                                 |
| Плазмасорбция сочетанная с гемофильтрацией (CPFA)              | Неселективное удаление медиаторов воспаления                                                                  | Адсорбция токсинов из плазмы                                                                                                                     |
| Альбуминовый диализ с регенерацией альбумина (MARS)            | Удаление воды, низко-, среднемолекулярных субстанций, гидрофобных альбумин-связанных компонентов плазмы крови | Сочетание гемодиализа (low flux) и полуселективной адсорбции с регенерацией альбумина                                                            |
| Гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией (FPSA) | Удаление воды, низко-, среднемолекулярных субстанций, гидрофобных альбумин-связанных компонентов плазмы крови | Сочетание гемодиализа (high flux) и селективной плазмофильтрации                                                                                 |
| Сорбция эндотоксина                                            | Селективное удаление ЭТ                                                                                       | Адсорбция ЭТ                                                                                                                                     |
| Сорбция цитокинов                                              | Селективное удаление медиаторов воспаления                                                                    | Адсорбция медиаторов воспаления                                                                                                                  |
| Мембрана oXiris                                                | Неселективная сорбция ЭТ и воспалительных медиаторов                                                          | За счет модификации положительно заряженным полииминэтиленовым слоем, мембрана AN69 адсорбирует отрицательно заряженные молекулы ЭТ и цитокинов. |

альбумина способствует элиминации связанных с альбумином токсинов, таких как билирубин, для обеспечения частичной поддержки печени [15]. Экстракорпоральный контур за счет изменения длины линии, т. е. площади теплообмена, и температуры диализирующего и/или замещающего раствора может быть модулятором температуры тела, что используется при гипертермии или выраженной гипотермии. Таким образом, с помощью технологий ЭГК возможно позитивно воздействовать на ряд органов-мишеней при сепсисе.

Считается, что снижение содержания цитокинов в крови может привести к снижению смертности при сепсисе [16]. За прошедшие годы было разработано несколько экстракорпоральных методов с целью воздействия на циркулирующие в крови субстанции: ЛПС, медиаторы воспаления, а также факторы системы свертывания крови. Кроме того, появились новые экспериментальные системы, использующие фагоцитирующие клетки, иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции и магнитные наночастицы, покрытые искусственным человеческим опсонином. Далее будет предоставлен краткий обзор основных методов, используемых в настоящее время в клинической практике с целью экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе.

**Гемодиафильтрация (ГДФ, CVVHDF) и высокообъемная гемофильтрация (HVHF) при сепсисе.** ГДФ представляет собой комбинацию

диффузионного и конвективного массопереноса и позволяет эффективно удалять как мелкие, так и средние молекулы. При использовании данного метода происходит перенос токсинов, растворенных в фильтрующейся по градиенту гидростатического давления жидкости через полупроницаемую мембрану. В ОРИТ предпочтение отдается продолжительной методике ГДФ (CVVHDF — Continuous Venovenous Hemodiafiltration, продолжительная вено-венозная ГДФ) [17, 18]. Замещение удаленной жидкости происходит в режиме пре- или постдилюции, т.е. перед фильтром, или после, соответственно.

Существует ряд обстоятельств, влияющих на выбор метода ГДФ и дилюции [19]:

- Клиренс низкомолекулярных субстанций при гемодиафильтрации такой же, как при гемодиализе.
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации значительно выше, чем при гемодиализе.
- Клиренс среднемолекулярных субстанций при гемодиафильтрации повышается при повышении скорости ультрафильтрации.
- Преддилюция предпочтительна для введения среднемолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по мочевины и креатинину.
- Постдилюция обеспечивает полноценное (по сравнению с гемодиализом) выведение низкомолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по среднемолекулярным субстанциям по сравнению с преддилюцией.

Длительное время считалось, что снижение уровня цитокинов в крови при ЭГК может привести к снижению смертности у пациентов с сепсисом. Были предложены три теории для объяснения потенциальной пользы высокообъемной гемофильтрации (HVHF) при сепсисе.

С. Ronco и соавт. предложили «гипотезу пиковой концентрации», предполагая, что снижение как про-, так и противовоспалительных медиаторов («срезание» пиков концентраций) может ограничить связанное с этим повреждение органов-мишеней. Тем не менее, некоторые исследования продемонстрировали клиническое улучшение и улучшение выживаемости у септических пациентов с применением HVHF без какого-либо значительного снижения концентрации медиаторов в крови [16].

Р. М. Nonogre и соавт. предложили более динамичную точку зрения для потенциального объяснения этих результатов, назвав ее «гипотезой пороговой иммуномодуляции». Предполагается, что после удаления медиаторов воспаления из кровяного русла при HVHF эти медиаторы впоследствии удаляются и на тканевом уровне. Удаление медиаторов воспаления на тканевом уровне приводит к клиническому эффекту даже без существенного изменения их концентрации в крови [20, 21].

J. V. Di Carlo и S. R. Alexander с «гипотезой медиаторной доставки» [22] предположили, что HVHF не только удаляет растворенные вещества, но также увеличивает лимфатический транспорт между интерстициальным и внутрисосудистым компартментами. Это увеличение лимфатического транспорта было продемонстрировано в нескольких исследованиях, показывающих 20–40-кратное увеличение лимфатического потока при HVHF [23, 24]. По мнению авторов, этот лимфатический механизм усиливает эндогенный клиренс медиаторов воспаления, особенно на тканевом уровне.

Также в исследовании R. Ratanarat и соавт. было показано, что использование HVHF снижает концентрацию анафалитоксина и медиаторов апоптоза [25]. Что касается восстановления работы почек, то в исследовании N. Boussekey и соавт. наблюдалось существенное увеличение диуреза при HVHF [26]. Кроме того, снижение потребности в вазопрессорах при применении HVHF было показано в других исследованиях при сепсисе и септическом шоке [27–29].

Потенциальные побочные эффекты HVHF включают потерю витаминов, микроэлементов и некоторых лекарств. Важной проблемой при HVHF является правильное дозирование антибиотиков. Имеются рекомендации по дозированию противомикробных препаратов у пациентов

в критическом состоянии, получающих заместительную почечную терапию. Таким образом, мониторинг концентрации антибиотиков и соответствующая коррекция дозы имеют решающее значение для предотвращения недостаточного дозирования [30]. Ввиду высокого клиренса малых молекул при HVHF также необходим строгий мониторинг электролитов во избежание гипокалиемии и гипофосфатемии, наблюдаемых в некоторых исследованиях [31, 32].

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании IVOIRE [33], при сравнении «стандартной дозы» гемофильтрации (35 мл/кг в час) с HVHF (70 мл/кг в час), авторы не отметили снижения 28-дневной летальности, улучшения показателей гемодинамики, функции органов у пациентов с сепсисом.

**Гемофильтрация через high cut-off мембрану.** Большинство коммерчески доступных гемофильтров не обеспечивают эффективного клиренса цитокинов и эндотоксина из-за относительно низкого порога отсечки мембран. Мембраны с высокой точкой отсечки (high cut-off membranes — HCOM) характеризуются увеличенным диаметром пор. Данная техническая особенность позволяет повысить проницаемость до точки отсечки в 100 кДа [34]. HCOM, используемые при ЗПТ, продемонстрировали более высокие показатели клиренса некоторых медиаторов воспаления по сравнению со стандартной мембраной [35]. В пилотном РКИ 30 пациентов были отнесены к группе HCOM-CVVHF или стандартной продолжительной вено-венозной гемофильтрации CVVHF со средней дозой продолжительной ЗПТ 31 мл/мин. По сравнению со стандартной CVVHF, HCOM-CVVHF снижала потребность в инфузии норадреналина и продемонстрировала лучший клиренс ИЛ-6 и ИЛ-1 [36]. HCOM улучшает пролиферацию моноцитов периферической крови, способствует нормализации фагоцитоза полиморфноядерных клеток и снижению активности пролиферации лимфоцитов, но, как и при HVHF, ассоциирована с потерей витаминов, микроэлементов и антибиотиков, что затрудняет точное дозирование последних. Потери белка и альбумина оказались выше при конвекции (по сравнению с диффузионным режимом) и при более высоких скоростях потока [37].

**Комбинированные методы ЭГК.** Для нивелирования недостатков и потенцирования достоинств мембранных и сорбционных экстракорпоральных методов созданы комбинированные методы ЭГК. Примером являются системы CPFA, MARS, FPSA. Однако данные методы не приобрели широкого распространения в практике лечения при сепсисе, немногочисленные же исследования данных методов при-

менительно к мультиорганной поддержке при септическом шоке говорят скорее о пользе отказа от данных методов. В частности, второе клиническое испытание (COMPACT 2), по изучению влияния эффекта высоких доз CPFA, было прекращено раньше срока из-за установленной в ходе промежуточного анализа более высокой смертности в группе CPFA по сравнению с контрольной группой, особенно в первые дни лечения. Упомянулось также, что метод CPFA больше не показан для лечения при септическом шоке [38].

**ЛПС-сорбция.** Эндотоксин входит в состав внешней мембраны грамотрицательных бактерий, считается одним из основных биологических веществ, вызывающих сепсис. Липополисахарид (ЛПС, LPS) — циркулирующий эндотоксин (ЭТ) активирует множество биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы) — а также эндотелиоциты с иницированием освобождения множества медиаторов, что клинически проявляется тяжелой системной воспалительной реакцией с дальнейшим формированием полиорганной недостаточности [39, 40].

При удалении ЭТ из крови больных при сепсисе и СШ можно уменьшить выраженность полиорганной недостаточности и ассоциированную с этим летальность. Для реализации этой идеи были разработаны специальные методы сорбции ЭТ.

В настоящее время в клинической практике применяются следующие сорбенты:

- картридж с иммобилизированным полимиксином В (PMX-B) («Toraymixin-20R», Япония);
- LPS Adsorber («Alteco Medical AB», Швеция);
- MATISSE-Fresenius system («Fresenius SE» Германия);
- Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия);
- Эфферон-ЛПС (ЗАО «Эфферон», Россия).

Наиболее изученным и широко используемым у больных при сепсисе и СШ является картридж с иммобилизированным PMX-B. PMX-B представляет собой катионный полипептидный антибиотик с высокой активностью по отношению к грамотрицательным бактериям и аффинной способностью к ЭТ. Внутривенное применение PMX-B ограничено из-за его высокой нефро- и нейротоксичности. Возможность фиксации PMX-B на полистиреновом волокне картриджа позволяет удалять ЭТ без риска развития побочных эффектов. Картридж с PMX-B (Toraymixin-20R) был разработан и разрешен к клиническому применению в Японии в 1993 г. Результаты одного из крупнейших открытых контролируемых исследований, проведенных в Японии, были опубликованы в 2003 г. Под на-

блюдением находились 314 пациентов с сепсисом, 206 из которых (основная группа) проводилась терапия с использованием Toraymixin-20R. Итогом исследования явилось снижение уровня 28-дневной летальности в основной группе до 32% [41]. Необходимо упомянуть о том, что на сегодняшний день Toraymixin-20R является самым исследованным из всех картриджей для сорбции ЭТ [42–44].

LPS Adsorber состоит из серии пористых полиэтиленовых пластин, покрытых пептидом, специфичным к ЭТ. Этот адсорбент предназначен для сорбции ЭТ из крови. В настоящее время в мировой литературе встречается мало публикаций, посвященных применению LPS Adsorber у пациентов с сепсисом. В отечественной литературе представлены результаты использования LPS Adsorber при лечении пациентов с сепсисом и СШ [45]. Авторы указывают, что включение адсорбента в комплексную терапию приводит к снижению концентрации ЭТ, медиаторов воспаления и клиническому улучшению течения заболевания, которое проявляется восстановлением респираторных и гемодинамических показателей. Сравнительный анализ эффективности Toraymixin 20R и LPS Adsorber у пациентов с грамотрицательным сепсисом не выявил существенных различий в исходе заболевания [46, 47].

MATISSE-Fresenius system — система для сорбции ЭТ, основанная на способности альбумина сыворотки крови ковалентно связываться с макропористыми шариками акрилового полимера. Результаты рандомизированного исследования не обнаружили какого-либо значимого эффекта в сравнении со стандартной терапией у пациентов с сепсисом [48].

Сорбционная колонка Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия) предназначена для селективной сорбции ЭТ. Она состоит из сорбента, синтезированного на основе полисахаридной гранулированной матрицы, и химического лиганда, специфичного к грамотрицательным бактериям. Клинический опыт применения этого сорбента ограничен. В сообщениях Соколова А. А. и Генделя Л. Л. отмечаются улучшение клинико-лабораторных показателей и снижение органной дисфункции у пациентов с сепсисом и СШ на фоне применения колонки Токсипак [49, 50].

Сорбционная колонка Эфферон-ЛПС (ЗАО «Эфферон», Россия), содержащая мультимодальный гемосорбент на основе сверхсшитого стирол-дивинил-бензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом, также предназначена для сорбции эндотоксинов и в настоящий момент является одной из наиболее изученных колонок, применяемых с целью

липополисахаридной сорбции. В экспериментальном исследовании в испытаниях *in vitro* и *ex vivo* были получены данные, демонстрирующие эффективность и безопасность данного устройства для ЛПС-сорбции [51]. В клиническом исследовании пациентам ( $n=9$ ) с подтвержденной грам-негативной бактериальной инфекцией и септическим шоком (СЕПСИС-3, 2016) проводили ЛПС-селективную гемоперфузию. Было установлено, что ЛПС-сорбция с использованием колонки «Эфферон-ЛПС» приводила к быстрому снижению активности эндотоксина (ЕАА тест), более чем двукратному уменьшению содержания интерлейкина-1 (имуноферментный тест) в плазме крови, а также к значимому клиническому улучшению у семи из девяти пациентов с септическим шоком, что говорит о необходимости проведения дальнейших расширенных клинических исследований с целью оценки эффективности данного сорбента и его вклада в снижение летальности пациентов с септическим шоком [52].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о неэффективности стандартных режимов использования картриджей для ЛПС-сорбции с РМХ-В. Так, в проспективном рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании у 243 пациентов с СШ определили недостоверное увеличение летальности в группе лечения [53]. Кроме того, использование РМХ-В не влияло на выраженность СПОН. Неэффективность РМХ-В может быть объяснена возможной сорбцией антибиотиков во время процедуры ЭГК, поэтому исследования с коррекцией дозы антибиотика в зависимости от его концентрации во время гемоперфузии могут повлиять на окончательные выводы [54].

**Сорбция цитокинов.** Другим вариантом не-селективной адсорбции является использование колонок (картриджей), адсорбирующих цитокины, таких как CytoSorb, PMMA, CYT-860-DHP, Lixelle, CTR-001, HA330 и MPCF-X [55]. Связывание с различными цитокинами и медиаторами является результатом специфических гидрофобных взаимодействий, электростатического притяжения, образования водородных связей и сил ван-дер-ваальсовых взаимодействий. В данной связи структуры этих колонок значительно различаются.

Для предметного рассмотрения данного метода ЭГК были выбраны один из наиболее распространенных и исследованных картриджей для цитокиновой сорбции Cytosorb и относительно новая хорошо изученная мембрана из полиметилметакрилата PMMA.

Модели животных с сепсисом продемонстрировали способность CytoSorb очищать кровь от про- и противовоспалительных цитокинов, дру-

гих медиаторов воспаления, продуктов метаболизма и повышать выживаемость при сепсисе [56, 57]. Однако только одно многоцентровое РКИ оценило его эффективность при сепсисе у человека [58]. В этом исследовании 97 пациентов с септическим шоком и острым повреждением легких или острым респираторным дистресс-синдромом были рандомизированы в группы стандартной терапии или гемосорбции с применением CytoSorb по 6 ч в день в течение максимум 7 последовательных дней. Авторы не обнаружили различий между двумя группами в уровне IL-6 (первичная конечная точка) или по концентрации других ключевых цитокинов в плазме. В группе CytoSorb не было признаков улучшения показателей полиорганной дисфункции.

Помимо небольшого размера выборки, это исследование имеет ряд ограничений. Так, по дизайну исследования терапия проводилась в виде коротких (6 ч) ежедневных сеансов. Эта стратегия может быть неадекватной, так как считается, что для полного насыщения сорбента требуется 24 ч рабочего времени, а интервалы без терапии могут привести к восстановлению уровня цитокинов [56]. Кроме того, исходные средние концентрации ИЛ-6 составляли 552 (от 162 до 874) пг/мл (в группе CytoSorb) и 590 (от 125 до 2147) пг/мл (в контрольной группе), — значения, которые считаются низкими при сепсисе. Поскольку удаление цитокинов с помощью CytoSorb зависит от концентрации медиаторов воспаления, возможно, что сочетание короткого времени терапии и низких уровней ИЛ-6 могло препятствовать выявлению потенциального эффекта сорбции с применением CytoSorb. Все остальные исследования являются наблюдательными. Самая большая когорта основана на данных международного регистра, включающего 198 пациентов (68% из которых — с сепсисом) [59]. У этих пациентов применение CytoSorb ассоциировалось со снижением уровня ИЛ-6 и более низкой, чем предполагалось, госпитальной летальностью. В двух сериях случаев сообщалось о снижении потребности в норадреналине и снижении уровня лактата соответственно у 20 и 26 пациентов с сепсисом, получавших эфферентную терапию с применением CytoSorb в сочетании с продолжительной ЗПТ [60–62]. Достоверность этих наблюдательных исследований в значительной степени ограничена ввиду отсутствия контрольной группы.

Таким образом, экспериментальные модели и наблюдательные исследования показали значимое клиническое улучшение, в то время как РКИ пока не продемонстрировали каких-либо клинических преимуществ. Однако их ограниченное количество и размер, а также относительно низкая тяжесть включенных па-

циентов не позволяют сделать какой-либо окончательный вывод. Следовательно, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на популяциях с высоким уровнем цитокинов в крови, в том числе с анализом до цитокиновой сорбции. Адекватное определение целевой популяции имеет важное значение для будущей оценки картриджей и устройств (не только Cytosorb), чтобы предотвратить как злоупотребление данной технологией, так и необоснованный отказ от нее.

Мембрана из полиметилметакрилата (PMMA) представляет собой синтетическую полимерную мембрану с симметричной микропористой структурой. Данная мембрана, как и CytoSorb, способна адсорбировать молекулы с малой и средней молекулярной массой, такие как цитокины, бета-2-микроглобулин и легкие цепи иммуноглобулинов [63]. В связи с крайне высокими адсорбционными свойствами мембрана из PMMA была предложена для ЭГК сепсиса. Сообщалось, что непрерывная вено-венозная ГДФ с гемофильтром из PMMA улучшает 28-дневную выживаемость у пациентов с септическим шоком [64]. Однако мембрана из PMMA характеризуется высокой степенью засорения из-за неселективной адсорбции макромолекулярных субстанций, прежде всего, белка на порах мембраны, о чем свидетельствует увеличение со временем трансмембранного давления в фильтре [65]. Высокая тромбогенность также объясняется структурными изменениями адсорбированных белков, что вызывает активацию и адгезию тромбоцитов на поверхности мембраны. Для решения этих проблем была разработана новая мембрана на основе PMMA, ограничивающая структурные изменения адсорбированных белков, позволяющая улучшить проницаемость и сохранить адсорбционные свойства [66].

**Мембрана oXiris.** Мембрана oXiris на основе AN69 модифицирована положительно заряженным полииминэтиленовым слоем, способным адсорбировать отрицательно заряженные молекулы эндотоксина. В дополнение к своей адсорбционной способности фильтр oXiris представляет собой обычный диализный фильтр, способный обеспечить полную диализную очистку. В отличие от вышеописанных 4 новейших разработок в области экстракорпоральной гемокоррекции, мембрана oXiris исследована в РКИ [67].

Цель исследования — оценить способность мембраны диализного фильтра oXiris снижать уровни эндотоксинов и цитокинов в течение 24-часового периода лечения у пациентов с септическим шоком и сравнить результаты с результатами, полученными при использовании

стандартного фильтра. Уровни эндотоксина значительно снизились при использовании фильтра oXiris по сравнению со стандартным фильтром. В исследованиях *in vitro* фильтр oXiris был единственным протестированным устройством для гемоперфузии, которое показало удаление как эндотоксинов, так и цитокинов [68].

Важно отметить, что неразборчивое удаление всех цитокинов может нарушить иммунную регуляцию; однако, когда один или несколько цитокинов присутствуют в избытке, как при сепсисе, доля последних, удаляемая путем адсорбции, будет больше, чем доля цитокинов, присутствующих в более низких концентрациях, таким образом, теоретически помогая восстановить баланс цитокинов [69]. Циркулирующие уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН $\gamma$  были значительно снижены при использовании обоих фильтров, но в большей степени при использовании oXiris, чем при использовании стандартного фильтра. Остальные проанализированные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и GM-CSF) присутствовали в очень низких концентрациях и не сравнивались между группами [67]. Концентрация лактата в крови значительно снизилась в группе oXiris в течение первых 24 ч лечения, а дозы норэпинефрина также были снижены всего через 4 ч в группе oXiris. Эти наблюдения позволили предположить, что способность фильтра oXiris удалять эндотоксины и цитокины может способствовать улучшению гемодинамического статуса. Основным ограничением данного исследования являлся небольшой размер когорты, состоящей всего из 16 пациентов [67].

В свежем исследовании 2022 г. было достоверно показано на выборке из 30 пациентов с септическим шоком, что применение oXiris-CVVH было связано с более низкой летальностью, меньшей дозой норадреналина, снижением лактата, прокальцитонина и количества лейкоцитов по сравнению с AN69-CVVH [70]. В пилотном РКИ показано, что использование фильтра oXiris может улучшить гемодинамический статус во время начальной ПЗПТ при тяжелом хирургическом септическом шоке с ОПП [71]. Необходимы дальнейшие крупные многоцентровые РКИ, чтобы определить влияние фильтра oXiris на результаты лечения пациентов.

**Перспективные методы экстракорпоральной гемокоррекции.** Новые методы ЭГК, основанные на клеточных технологиях, обладают способностью к прямой модуляции иммунной системы и могут стать ценными инструментами в арсенале против сепсиса в будущем (табл. 2).

**Почечное вспомогательное устройство.** Почечное вспомогательное устройство (Renal Assist Device — RAD) представляет собой экс-

Таблица 2. Новейшие методы ЭГК.

| Метод ЭГК                                                                                     | Цель                                                                                                 | Принцип работы                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Почечное вспомогательное устройство (Renal assist device — RAD)                               | Замещение фильтрационной, транспортной, метаболической, эндокринной и иммунологической функции почек | Клеточные технологии: гемофильтрация через мембрану, покрытую нефроцитами                                                              |
| Экстракорпоральная система поддержки иммунитета (Extracorporeal immune support system — EISS) | Прямая иммуномодуляция и фагоцитоз                                                                   | Клеточные технологии: перфузия плазмы через камеру с фагоцитирующими моноклеларами                                                     |
| Модуль ингибирования лейкоцитов (Leukocyte inhibition module — LIM)                           | Прямая иммуномодуляция и апоптоз лейкоцитов                                                          | Экстракорпоральная иммунная терапия: перфузия крови через полиуретановую матрицу с ковалентно связанными Fas-стимулирующими антителами |
| Искусственная селезенка (Magnetic opsonin and biospleen device — MOBD)                        | Удаление микроорганизмов, клеточного детрита из крови                                                | Магниты удаляют связанные с опсоином токсины из крови                                                                                  |
| Модифицированные гранулы восстановленного оксида графена                                      | Селективное удаление ЭТ                                                                              | PMX-B, нанесенный на гранулы восстановленного оксида графена, связывает и удаляет ЭТ.                                                  |

тракорпоральное устройство, в котором используется стандартный картридж для гемофильтрации, содержащий примерно  $10^9$  клеток проксимальных канальцев почек, выращенных в виде сливающихся монослоев вдоль внутренней поверхности волокон. Клетки, используемые в этом устройстве, выделены из донорских почек для трупных трансплантаций, признанных непригодными для трансплантации. Небиоразлагаемость и размер пор полых волокон позволяют мембране действовать в качестве каркаса для клеток и иммунозащитного барьера. RAD может быть включен последовательно с гемофильтром в экстракорпоральный контур. При такой схеме RAD включается последовательно к контуру продолжительной вено-венозной гемофильтрации (CVVH). Кровь после фильтра CVVH перекачивается в картридж RAD, и далее обработанная кровь доставляется обратно пациенту. Ультрафильтрат (UF) из CVVH проходит и реабсорбируется через покрытые клетками полые волокна RAD, а обработанный UF, выходящий из просветного пространства RAD, удаляется из крови. Указанная схема позволяет одновременно замещать фильтрационную, транспортную, метаболическую и эндокринную функции почки [72].

**Экстракорпоральная система поддержки иммунитета.** Нейтрофилы и макрофаги, происходящие из моноцитов, играют жизненно важную роль в фагоцитозе и бактериальной защите. Иммунный фагоцитоз приводит к эффективному удалению живых и мертвых патогенов, таких как бактерии, клеточный детрит, эндотоксины и экзотоксины. Когда эта специфическая функция нейтрофилов отсутствует, может возникнуть иммунопаралич. Система экстракорпоральной иммунной поддержки (Extracorporeal Immune Support System — EISS) является многообещающей экспериментальной иммуномодулирующей терапией при сепсисе.

Данный метод основан на гипотезе о том, что временное замещение функций фагоцитирующих моноклеларов с помощью экстракорпорального клеточного реактора может помочь больному преодолеть критическую фазу иммунодепрессии при сепсисе. Вначале кровь проходит через гемофильтр. Далее сепарированная плазма пациента перфузируется через клеточное отделение экстракорпорально расположенного био-реактора, внутри которого фагоциты удаляют из крови пациента антигенный и апоптотический материал, не очищенный собственными нейтрофилами и макрофагами пациента. После этого, контур обеспечивает прохождение очищенной плазмы через клеточный фильтр и возврат ее пациенту [73]. Используя модель грамположительного сепсиса на свиньях, M. Sauer и соавт. отметили более низкие концентрации лактата и более высокое напряжение кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) в группе животных, у которых была проведена EISS-процедура, что свидетельствует о значительно лучшем снабжении кислородом у этих животных. Побочных эффектов со стороны легких и других органов не наблюдалось [74]. Первое исследование на людях было проведено на 10 пациентах с септическим шоком [75]. Все пациенты удовлетворительно перенесли данные процедуры. Отмечено значительное уменьшение концентрации бактериального эндотоксина, С-реактивного белка и прокальцитонина. Кроме того, удалось добиться снижения доз вазопрессоров. Таким образом, первые исследования системы EISS продемонстрировали безопасность процедуры и дали интересные многообещающие результаты.

**Модуль ингибирования лейкоцитов.** Модуль ингибирования лейкоцитов (LIM) представляет собой экспериментальную экстракорпоральную терапию, направленную на снижение активности лейкоцитов [76]. При сепсисе воз-

никает нежелательная избыточная активация лейкоцитов. Во избежание или для прерывания воспалительного каскада активированные лейкоциты, в частности нейтрофилы, следует немедленно инактивировать и/или удалить из кровотока. Известно, что адекватное перекрестное связывание соответствующих лигандов с Fas-рецепторами на поверхностной мембране нейтрофилов стимулирует проапоптотические сигнальные пути [77]. Системное введение иммуномодулирующих антител может снижать гиперактивность нейтрофилов; однако эта процедура дорогостоящая и может быть связана с серьезными побочными эффектами. LIM представляет собой биофункциональное медицинское устройство, используемое в экстракорпоральном кровообращении, которое содержит полиуретановую матрицу с ковалентно связанными Fas-стимулирующими антителами. При контакте нейтрофилов в циркулирующей крови с иммобилизованными Fas-антителами они быстро становятся неактивными и начинают подвергаться апоптозу [76]. Затем инактивированные нейтрофилы могут быть удалены из крови путем фагоцитоза или секвестрации в селезенке. При этом антитела к Fas остаются в картридже и элиминируются из крови.

В исследовании на животных ИЛ-8-опосредованная активность хемотаксической миграции лейкоцитов полностью прекращалась у животных, получавших LIM, и увеличивалась у тех животных, которым не проводилось лечение с использованием данной технологии. Кроме того, сывороточные уровни ФНО- $\alpha$  оставались стабильными в группе LIM, но повышались в других группах. Что касается исследований на людях, в одноцентровом РКИ Leukocyte Inhibition Module Frankfurt (LIMFRA) авторы пришли к выводу, что LIM является безопасным и эффективным средством для ограничения периперационного воспаления, опосредованного нейтрофилами [76]. Эти первоначальные результаты с устройством LIM показывают потенциал для иммуномодуляции преимущественно в условиях искусственного кровообращения. Его еще не изучали в конкретных условиях сепсиса ни у животных, ни у людей. LIM-технология применялась на очень ранней стадии воспалительного каскада. В кардиохирургической практике LIM-картридж интегрировался в контур искусственного кровообращения; то есть LIM применяли одновременно с событием, которое ожидаемо вызывает активацию нейтрофилов. Дальнейшие перспективы этой технологии неясны и требуют дальнейшего изучения.

**Искусственная селезенка.** В 2014 г. в журнале Nature Medicine была опубликована техническая заметка J. N. Kang и соавт., посвя-

щенная возможностям нового устройства по экстракорпоральной очистке крови [78]. Авторы назвали это устройство «Magnetic opsonin and biospleen device» — MOBD. Кровь, протекающая через контур MOBD, смешивается с магнитными наночастицами, покрытыми сконструированным человеческим опсономин — маннан-связывающим лектином (MBL), который захватывает широкий спектр патогенов и токсинов без активации факторов комплемента и коагуляции. Магниты удаляют связанные с опсономин токсины из крови; очищенную кровь затем возвращают обратно. MOBD эффективно удаляет множество грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов и эндотоксинов из цельной крови человека, протекающей через одну единицу MOBD при скорости до 1,25 л/ч *in vitro* [78].

Чтобы разработать опсонин широкого спектра действия, который можно без осложнений использовать для очистки цельной крови, протекающей по экстракорпоральному контуру, был сконструирован большой (650 кДа) нативный белок маннан-связывающего лектина (MBL), который затем подвергся удалению коллагеновой спирали. Оставшийся домен распознавания углеводородов MBL (MBL-CRD) был слит с Fc-фрагментом IgG человека, что обеспечило высокую экспрессию и секрецию, а также эффективную, быструю и недорогую очистку меньшего (90 кДа, по сравнению с исходным 650 кДа) рекомбинантного белка. Затем полученный FcMBL связали с наночастицами.

MOBD также позволяет исследователям и клиницистам преодолеть две важных, как считают авторы статьи [78], проблемы. Во-первых, использование опсонина FcMBL широкого спектра действия позволяет быстро лечить пациентов с системными инфекциями крови и предотвращать прогрессирование сепсиса без предварительной идентификации возбудителя. Во-вторых, можно быстро обработать весь объем крови пациента и провести несколько циклов очистки крови без заметного свертывания крови или значительного изменения состава крови.

Поскольку FcMBL связывается с несколькими клиническими изолятами устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, MOBD также может предложить эффективную терапевтическую стратегию для пациентов, которым не помогают существующие медикаментозные методы лечения. Данная диализ-подобная система очистки крови позволяет многократно обрабатывать весь объем крови через устройство во время одной процедуры. Следовательно, даже если за один проход удаляется только часть патогенов, количество патогенов в кровотоке может быть значительно снижено за

счет многократной циркуляции крови в течение 24 ч. Хотя данная процедура не удаляет патогены, присутствующие в органах или абсцессах, результаты представленного исследования показывают, что она способна значительно уменьшить распространение инфекционных агентов в отдаленные участки и снизить уровни циркулирующего эндотоксина и воспалительных цитокинов, и следовательно, пролонгировать время для воздействия других методов лечения, в том числе антибактериальной терапии. Фактически, терапия антибиотиками широкого спектра действия или таргетная терапия могут применяться совместно с процедурой, поскольку магнитные опсоины FcMBL связываются как с мертвыми, так и с живыми патогенами. Способность MOBD эффективно улавливать патогены также обеспечивает потенциальный способ быстрого сбора большого количества живых инфекционных агентов; следовательно, это устройство может значительно ускорить идентификацию патогенов и определение чувствительности к антибиотикам. Наконец, это устройство для очистки крови является универсальной технологией, поскольку его можно использовать для удаления белков (таких как цитокины или аутоантитела), а также других типов клеток (таких как циркулирующие раковые клетки, стволовые клетки, фетальные клетки из кровотока матери) из цельного объема крови пациентов, покрывая магнитные шарики соответствующими лигандами, специфичными для тех или иных клеток или белков [78].

**Модифицированные гранулы восстановленного оксида графена.** Восстановленный оксид графена (rGO) является перспективным сорбентом эндотоксинов для гемоперфузии благодаря своей превосходной адсорбционной способности, но имеет побочный эффект неспецифической адсорбции и низкой совместимости с кровью. Полимиксин В (PMX-B) действует как органический аффинный лиганд, который может специфически связывать эндотоксины. В качестве антикоагулянта гепарин (Нер) может снизить риск коагуляции и улучшить совместимость материалов с кровью. В исследовании Z. Li и соавт. примененный адсорбент был изготовлен из восстановленного оксида графена (rGO), на гранулы которого были нанесены PMX-B и Нер, при этом полидофамин (pDA) в качестве активного покрытия был использован для иммобилизации PMX-B и дальнейшего связывания с Нер. Физико-химические характеристики свидетельствовали об успешной иммобилизации PMX-B и Нер на гранулах rGO. PMX-B наделил гранулы rGO более высокой адсорбционной способностью ( $143,84 \pm 3,28$  EU/mg) и хорошей селективностью к эндотоксину. Нер значительно улучшил со-

вместимость гранул rGO с кровью. Эти модифицированные гранулы rGO также достигли хорошей адсорбционной способности и селективности адсорбции эндотоксинов в плазме, сыворотке и крови. Таким образом, гранулы rGO/pDA/PMB/Нер представляются перспективными адсорбентами для удаления эндотоксинов при ЭГК [79].

**Тенденции в использовании экстракорпоральной гемокоррекции.** За последние десятилетия произошел сдвиг парадигмы в использовании экстракорпоральной гемокоррекции. До недавнего прошлого ЭГК использовалась исключительно в качестве заместительной почечной терапии для коррекции осложнений, связанных с острой почечной недостаточностью. В настоящее время данные методы все чаще используются не только для поддержки почечных функций, но и в качестве патогенетической терапии для полиорганной поддержки и иммуномодуляции посредством снижения уровня циркулирующих медиаторов воспаления [80–82].

Частным направлением исследований является клиренс конкретных веществ — антибиотиков и других лекарственных препаратов, компонентов смесей для парентерального питания, микроэлементов и альбумина — через новые картриджи. Сведения по данному вопросу ограничены, а сводных руководств по дозированию антибиотиков при использовании конкретных устройств пока не составлено. Данные проблемы нашли свое отражение в международном руководстве Surviving Sepsis Campaign [83].

## Заключение

В обзоре кратко рассмотрели некоторые из экстракорпоральных методов лечения, включая гемодиализацию и высокообъемную гемофильтрацию, гемофильтрацию через high cut-off мембрану, плазмасорбцию, сочетанную с гемофильтрацией, альбуминовый диализ с регенерацией альбумина, гемодиализ с селективной плазмофильтрацией и адсорбцией, различные методики сорбции эндотоксина и цитокинов. Также осветили новые экспериментальные системы, в которых наряду с привычными мембранами и сорбентами используются человеческие фагоциты и иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции, а также магнитные наночастицы.

Важно отметить, что из всех перечисленных методов ЭГК лишь для нескольких имеются данные рандомизированных клинических исследований по использованию в конкретных условиях. Изучение новых вариантов ЭГК в качестве метода патогенетического лечения у пациентов с сепсисом представляется интересным и перспективным.

## Литература

1. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. «Национальное общество специалистов в области гематифереза и экстракорпоральной гемокоррекции». М., СПб.; 2015, 2019. *Терминология (hemapheres.ru)* [Extracorporeal hemocorrection: terminology, language correspondences. «National Society of Specialists in the field of Hemafereis and Extracorporeal Hemocorrection», M., St. Petersburg, 2016, 2019. (in Russ.). *Terminology (hemapheres.ru)*].
2. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif.* 2019; 47 Suppl 3: 1–14. DOI: 10.1159/000499520. PMID: 30974444.
3. Anthis A.H.C., Matter M.T., Keevend K., Gerken L.R.H., Scheibler S., Doswald S., Gogos A. et al. Tailoring the colloidal stability, magnetic separability, and cytocompatibility of high-capacity magnetic anion exchangers. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11 (51): 48341–48351. DOI: 10.1021/acsami.9b16619. PMID: 31747521.
4. Economidou C.J.P., Ordoñez J., Wallis S.C., Richards B., McWhinney B., Lipman J., Roberts J.A. Ticarcillin and piperacillin adsorption on to polyethersulfone haemodiafilter membranes in an ex-vivo circuit. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (3): 106058. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106058. PMID: 32590056.
5. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34 (2): 344–353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713.
6. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M., Dobb G., Levy M., Martin G., Martin C. et al., PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection.* 2009; 37 (3): 222–232. DOI: 10.1007/s15010-008-8203-z. PMID: 19404580.
7. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus et al., Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289. PMID: 26903336.
8. Neviere R., Parsons P.E. (Section Editor), Finlay G. (Deputy Editor). Sepsis syndromes in adults: epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. In: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>. (Accessed on July 04, 2022).
9. Hellman T., Uusalo P., Järvisalo M.J. Renal replacement techniques in septic shock. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (19): 10238. DOI: 10.3390/ijms221910238. PMID: 34638575.
10. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 36–44. DOI: 10.4161/viru.25436. PMID: 23774844.
11. Moriyama K., Nishida O. Targeting cytokines, pathogen-associated molecular patterns, and damage-associated molecular patterns in sepsis via blood purification. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 8882. DOI: 10.3390/ijms22168882. PMID: 34445610.
12. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T., Jessup M.L., Bart B.A., Teerlink J.R., Jaski B.E. et al., UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (6): 675–683. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.073. PMID: 17291932.
13. Ramirez-Sandoval J.C., Gaytan-Arocha J.E., Xolalpa-Chávez P., Mejia-Vilet J.M., Arvizu-Hernandez M., Rivero-Sigarroa E., Torruco-Sotelo C. et al. Prolonged intermittent renal replacement therapy for acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Blood Purif.* 2021; 50 (3): 355–363. DOI: 10.1159/000510996. PMID: 33105136.
14. McKinley T.O., Lei Z., Kalbas Y., White E.A., Shi Z., Wu F., Xu Z.C. et al. Blood purification by nonselective hemoadsorption prevents death after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 85 (6): 1063–1071. DOI: 10.1097/TA.0000000000002069. PMID: 30211852.
15. Tandon R., Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36 (5): 1164–1179. DOI: 10.1111/jgh.15255. PMID: 32918840.
16. Ronco C., Tetta G., Mariano F., Wratten M.L., Bonello M., Bordoni V., Cardona X. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003; 27 (9): 792–801. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2003.07289.x. PMID: 12940901.
17. Wang C.-T., Ren H.-S., Jiang J.-J., Zhang J.-C., Meng M., Yu J.-B., Chu Y.-F. et al. Study the effects of high-volume hemofiltration and fluid resuscitation on removing blood lactic acid and pro-inflammatory cytokines in patients with refractory septic shock. (in Chinese). *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009; 21 (7): 421–424. PMID: 19615135.
18. Xu C., Fan K., Xie L., Chen W., Wang L. Evaluation of optimized continuous venovenous hemodiafiltration therapy efficiency in severe burn patients with sepsis. *Burns Trauma.* 2014; 2 (3): 125–129. DOI: 10.4103/2321-3868.137604. PMID: 27602373.
19. Leygoldt J.K. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 1: 3–9. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027961. PMID: 10737159.
20. Honore P.M., Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs.* 2004; 27 (12): 1077–1082. DOI: 10.1177/039139880402701211. PMID: 15645619.
21. Honore P.M., Matson J.R. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32 (3): 896–897. DOI: 10.1097/01.ccm.0000115262.31804.46. PMID: 15090989.
22. Di Carlo J.V., Alexander S.R. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005; 28 (8): 777–786. DOI: 10.1177/039139880502800803. PMID: 16211527.
23. Olszewski W.L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. *Lymphat Res Biol.* 2003; 1 (1): 11–21; discussion 21–14. DOI: 10.1089/15396850360495655. PMID: 15624317.
24. Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L. The Lymphatic vasculature in the 21st century: novel functional roles in homeostasis and disease. *Cell.* 2020; 182 (2): 270–296. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.039. PMID: 32707093.
25. Ratanarat R., Brendolan A., Ricci Z., Salvatori G., Nalesso E., de Cal M., Cazzavillan S., Petras D., Bonello M., Bordoni V., Cruz D., Techawathanawanna N., Ronco C. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: a new approach for patients with septic shock. *Semin Dial.* 2006; 19 (1): 69–74. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00121. PMID: 16423184.
26. Boussekey N., Chiche A., Faure K., Devos P., Guery B., d'Escurian T., Georges H., Leroy O. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (9): 1646–1653. DOI: 10.1007/s00134-008-1127-3. PMID: 18542921.
27. Junhai Z., Beibei C., Jing Y., Li L. Effect of high-volume hemofiltration in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 3964–3975. DOI: 10.12659/MSM.916767. PMID: 31134957.
28. Pizzarelli E., Cantaluppi V., Panichi V., Toccafondi A., Ferro G., Furruggio S., Grossini E. et al. Hephaestus study group. Citrate high volume on-line hemodiafiltration modulates serum Interleukin-6 and Klotho levels: the multicenter randomized controlled study «Hephaestus». *J Nephrol.* 2021; 34 (5): 1701–1710. DOI: 10.1007/s40620-020-00943-6. PMID: 33559851.

29. Chu L., Li G., Yu Y., Bao X., Wei H., Hu M. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19058. DOI: 10.1097/MD.00000000000019058. PMID: 32118713.
30. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F., Regolisti G., Cantarelli C., Fiaccadori E. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (8): e00583–19. DOI: 10.1128/AAC.00583-19. PMID: 31109983.
31. Jager N.G.L., Zandvliet A.S., Touw D.J., Penne E.L. Optimization of anti-infective dosing regimens during online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2017; 10 (2): 282–290. DOI: 10.1093/ckj/sfx009. PMID: 28396747.
32. Schiff H. Intensity of renal replacement therapy and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury: critical appraisal of the dosing recommendations. *Ther Apher Dial*. 2020; 24 (6): 620–627. DOI: 10.1111/1744-9987.13471. PMID: 31904909.
33. Joannes-Boyau O., Honoré P.M., Perez P., Bagshaw S.M., Grand H., Canivet J.-L., Dewitte A. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1535–1546. DOI: 10.1007/s00134-013-2967-z. PMID: 23740278.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs*. 2017; 40 (12): 657–664. DOI: 10.5301/ijao.5000662. PMID: 29178124.
35. Atan R., Peck L., Visvanathan K., Skinner N., Eastwood G., Bellomo R., Storr M. et al. High cut-off hemofiltration versus standard hemofiltration: effect on plasma cytokines. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (9): 479–486. DOI: 10.5301/ijao.5000527. PMID: 27834446.
36. Morgera S., Haase M., Kuss T., Vargas-Hein O., Zuckermann-Becker H., Melzer C., Krieg H., Wegner B. et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006; 34 (8): 2099–2104. DOI: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9. PMID: 16763508.
37. Weidhase L., Haussig E., Haussig S., Kaiser T., de Fallois J., Petros S. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215823. DOI: 10.1371/journal.pone.0215823. PMID: 31026303.
38. Garbero E., Livigni S., Ferrari F., Finazzi S., Langer M., Malacarne P., Meca M.C.C. et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1303–1311. PMID: 34601619.
39. Simpson B.W., Trent M.S. Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17 (7): 403–416. DOI: 10.1038/s41579-019-0201-x. PMID: 31142822.
40. Jackie J., Lau W.K., Feng H.-T., Li S.F.Y. Detection of endotoxins: from inferring the responses of biological hosts to the direct chemical analysis of lipopolysaccharides. *Crit Rev Anal Chem*. 2019; 49 (2): 126–137. DOI: 10.1080/10408347.2018.1479958. PMID: 30821472.
41. Mitaka C., Kusaoi M., Kawagoe I., Satoh D. Up-to-date information on polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion for septic shock. *Acute Crit Care*. 2021; 36 (2): 85–91. DOI: 10.4266/acc.2021.00150. PMID: 33813808.
42. Shoji H., Opal S.M. Therapeutic rationale for endotoxin removal with polymyxin B immobilized fiber column (PMX) for septic shock. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 2228. DOI: 10.3390/ijms22042228. PMID: 33672437.
43. Ronco C., Klein D.J. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014; 18 (3): 309. DOI: 10.1186/cc13912. PMID: 25043934.
44. Chang T., Tu Y.-K., Lee C.-T., Chao A., Huang C.-H., Wang M.-J., Yeh Y.-C. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017; 45 (8): e858–64. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002362. PMID: 28445237.
45. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83. [Khoroshilov S.E., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 83–87. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83].
46. Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Крстич М. Сорбция эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки и функция трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 33–39. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-33-39. [Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Krstich M. Endotoxin adsorption in sepsis in patients after renal transplantation and graft function. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs/Vestnik Trnsplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2012; 14 (4): 33–39. (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-33-39].
47. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плющ М.Г. Селективная гемоперфузия при граммотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 5: 60–65. УДК 615.246.2.03: 616.94-02: 616.12-089.166. Elibrary ID: 15250841. EDN: MVTCEB. [Yarustovsky M.B., Abramyan M.V., Popok Z.V., Nazarova E.I., Stupchenko O.S., Popov D.A., Plusch M.G. Selective hemoperfusion in gram-negative severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010; 5: 60–65. (in Russ.). UDC 615.246.2.03: 616.94-02: 616.12-089.166. Elibrary ID: 15250841. EDN: MVTCEB].
48. Reinhardt K., Meier-Hellmann A., Beale R., Forst H., Boehm D., Willatts S., Rothe K.F. et al.; EASY-Study Group. Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32 (8): 1662–1668. DOI: 10.1097/01.ccm.0000132902.54925.b5. PMID: 15286541.
49. Соколов А.А., Гендель Л.Л., Попов А.В., Губанова С.Н., Жаровских О.С., Адамова И.Ю., Левашов П.А. ЛПС-адсорбция с использованием отечественных колонок «Токсипак» при лечении тяжелого сепсиса. Сборник материалов X Юбилейной Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М. 2016. [Sokolov A.A., Gendel L.L., Popov A.V., Gubanov S.N., Zharovskikh O.S., Adamova I.Yu., Levashov P.A. LPS-adsorption using domestic columns «Toxipak» in the treatment of severe sepsis. Collection of materials of the X Jubilee International Conference «Topical aspects of extracorporeal blood purification in intensive care». M. 2016].
50. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «ТОКСИПАК» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (5): 42–50. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50. [Gendel L.L., Sokolov A.A., Gubanov S.N., Adamova I.Yu., Levashov P.A. The first clinical experience of using columns for LPS adsorption of «TOXIPAK» in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2017; 14 (5): 42–50. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50].
51. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бессонов И.В., Морозов А.С., Ярема И.В. Эффективность и безопасность нового изделия для ЛПС-селективной гемосорбции (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*.

- 2018; 14 (6): 51–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Bessonov I.V., Morozov A.S., Yarema I.V. Efficacy and safety of a novel adsorber for LPS-selective hemosorption (experimental study). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 51–60. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-51-60].
52. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралан 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. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53. [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yaralan 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.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53].
  53. Payen D.M., Guilhot J., Launey Y., Lukaszewicz A.C., Kaaki M., Veber B., Pottecher J. et al.; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intens Care Med*. 2015; 41 (6): 975–984. DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z. PMID: 25862039.
  54. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Вершинина М.Г. Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2019; 8 (4): 22–28. DOI: 10.17116/labs2019804122. [Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Vershinina M.G. Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review). *Laboratory service/Laboratornaya Sluzhba*. 2019; 8 (4): 22–28. (in Russ.). DOI: 10.17116/labs2019804122].
  55. Houshyar K.S., Pyles M.N., Rein S., Nietzschmann I., Duschner D., Maan Z.N., Weissenberg K. et al. Continuous hemo-adsorption with a cytokine adsorber during sepsis — a review of the literature. *Int J Artif Organs*. 2017; 40 (5): 205–211. DOI: 10.5301/ijao.5000591. PMID: 28525674.
  56. Akil A., Ziegeler S., Reichelt J., Rehers S., Abdalla O., Semik M., Fischer S. Combined use of cytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 69 (3): 246–251. DOI: 10.1055/s-0040-1708479. PMID: 32252114.
  57. Poli E.C., Alberio L., Bauer-Doerries A., Marcucci C., Roumy A., Kirsch M., De Stefano E. et al. Cytokine clearance with CytoSorb during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 108. DOI: 10.1186/s13054-019-2399-4. PMID: 30944029.
  58. Schädler D., Pausch C., Heise D., Meier-Hellmann A., Brederlau J., Weiler N., Marx G., Putensen C., Spies C., Jörres A., Quintel M., Engel C., Kellum J.A., Kuhlmann M.K. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemo-adsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0187015. DOI: 10.1371/journal.pone.0187015. PMID: 29084247.
  59. Friessecke S., Träger K., Schitteck G.A., Molnar Z., Bach F., Kogelmann K., Bogdanski R. et al. International registry on the use of the CytoSorb adsorber in ICU patients: study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019; 114 (8): 699–707. DOI: 10.1007/s00063-017-0342-5. PMID: 28871441.
  60. Friessecke S., Stecher S.-S., Gross S., Felix S.B., Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017; 20 (3): 252–259. DOI: 10.1007/s10047-017-0967-4. PMID: 28589286.
  61. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M., Drüner M. Hemo-adsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448.
  62. Poli E.C., Rimmelé T., Schneider A.G. Hemo-adsorption with CytoSorb. *Intensive Care Med*. 2019; 45 (2): 236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6. PMID: 30446798.
  63. Stasi A., Franzin R., Divella C., Sallustio E., Curci C., Picerno A., Pontrelli P. et al. PMMA-based continuous hemofiltration modulated complement activation and renal dysfunction in LPS-induced acute kidney injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 605212. DOI: 10.3389/fimmu.2021.605212. PMID: 33868226.
  64. Nakada T.A., Oda S., Matsuda K.-I., Sadahiro T., Nakamura M., Abe R., Hirasawa H. Continuous hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med*. 2008; 14 (5-6): 257–263. DOI: 10.2119/2007-00108.Nakada. PMID: 18327291.
  65. Yumoto M., Nishida O., Moriyama K., Shimomura Y., Nakamura T., Kuriyama N., Hara Y. et al. In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Ther Apher Dial*. 2011; 15 (4): 385–393. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00971.x. PMID: 21884474.
  66. Oshihara W., Fujieda H., Ueno Y. A new poly (methyl methacrylate) membrane dialyzer, NF, with adsorptive and antithrombotic properties. *Contrib Nephrol*. 2017; 189: 230–236. DOI: 10.1159/000450806. PMID: 27951573.
  67. Broman M.E., Hansson E., Vincent J.-L., Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220444. DOI: 10.1371/journal.pone.0220444. PMID: 31369593.
  68. Malard B., Lambert C., Kellum J.A. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018; 6 (1): 12. DOI: 10.1186/s40635-018-0177-2. PMID: 29728790.
  69. Honore P.M., Hoste E., Molnar Z., Jacobs R., Joannes-Boyau O., Malbrain M.L.N.G., Forni L.G. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s13613-019-0530-y. PMID: 31089920.
  70. Xie J., Xiao W., Lin J. Effect of oXiris-CVWH on the clinical outcomes of patients with septic shock: an inverse probability of treatment-weighted analysis. *Blood Purif*. 2022; Jun 1: 1–18. DOI: 10.1159/000524088. PMID: 35649340.
  71. Feng J., Zhang S., Ai T., Wang L., Gao Y., Li W., Zhu M. Effect of CRRT with oXiris filter on hemodynamic instability in surgical septic shock with AKI: a pilot randomized controlled trial. *Int J Artif Organs*. 2022; 45 (10): 801–808. DOI: 10.1177/03913988221107947. PMID: 35864718.
  72. Fissell W.H., Lou L., Abrishami S., Buffington D.A., Humes H.D. Bioartificial kidney ameliorates gram-negative bacteria-induced septic shock in uremic animals. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (2): 454–461. DOI: 10.1097/01.asn.0000045046.94575.96. PMID: 12538747.
  73. Mitzner S.R., Freytag J., Sauer M., Kleinfeldt T., Altrichter J., Klöhr S., Koball S. et al. Use of human preconditioned phagocytes for extracorporeal immune support: introduction of a concept. *Ther Apher*. 2001; 5 (5): 423–432. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2001.00378.x. PMID: 11778929.
  74. Sauer M., Altrichter J., Kreutzer H.J., Lögters T., Scholz M., Nöldge-Schomburg G., Schmidt R. et al. Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37 (2): 606–613. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318194aa77. PMID: 19114920.
  75. Altrichter J., Sauer M., Kaftan K., Birken T., Gloger D., Gloger M., Henschel J. et al. Extracorporeal cell therapy of septic shock patients with donor granulocytes: a pilot study. *Crit Care*. 2011; 15 (2): R82. DOI: 10.1186/cc10076. PMID: 21371308.
  76. Logters T.T., Altrichter J., Paunel-Gorgulu A., Sager M., Witte I., Ott A., Sadek S. et al. Extracorporeal immune therapy with immobilized agonistic anti-Fas antibodies leads to transient reduction of circulating neutrophil numbers and limits tissue damage after hemorrhagic shock/resuscitation in a porcine model. *J Inflamm (Lond)*. 2010; 7: 18. DOI: 10.1186/1476-9255-7-18. PMID: 20406470.
  77. Moreno J.B., Margraf S., Schuller A.M., Simon A., Moritz A., Scholz M. Inhibition of neutrophil activity in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a novel strategy with the

- leukocyte inhibition module. *Perfusion*. 2004; 19 (1): 11–16. DOI: 10.1191/0267659104pf7090a. PMID: 15072250.
78. Kang J.H., Super M., Yung C.W., Cooper R.M., Domansky K., Graveline A.R., Mammoto T. et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat Med*. 2014; 20 (10): 1211–1216. DOI: 10.1038/nm.3640. PMID: 25216635.
  79. Li Z., Yan X., Wu K., Jiao Y., Zhou C., Yang J. Surface modification of reduced graphene oxide beads: integrating efficient endotoxin adsorption and improved blood compatibility. *ACS Appl Bio Mater*. 2021; 4 (6): 4896–4906. DOI: 10.1021/ac-sabm.0c01666. PMID: 35007038.
  80. Pickkers P, Vassiliou T, Liguts V, Prato F, Tissieres P, Kloesel S., Turani F et al. Sepsis management with a blood purification membrane: European experience. *Blood Purif*. 2019; 47 Suppl 3: 1–9. DOI: 10.1159/000499355. PMID: 30982031.
  81. Girardot T, Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin Nephrol*. 2019; 39 (5): 505–514. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.010. PMID: 31514914.
  82. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singer M., Arulkumaran N. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Blood Purif*. 2021; 50 (4–5): 462–472. DOI: 10.1159/000510982. PMID: 33113533.
  83. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado ER. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.

Поступила 21.09.2022

Принята в печать 03.03.2023

## Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

### Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

При подготовке описания клинического наблюдения — **«The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development»**, <https://www.care-statement.org/checklist/>. А также Научное описание клинического наблюдения с учетом рекомендаций SWIHM, 2019 (форма на русском языке — на [www.reanimatology.com](http://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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ограничения</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Первичная подача статьи                                                                      | 1 файл в формате Word<br>на русском языке — для русскоязычных авторов<br>на английском языке — для нерусскоязычных авторов, включающий:<br>— название статьи<br>— ФИО всех авторов<br>— аффилиации всех авторов<br>— идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID)<br>— текст всех разделов статьи<br>— таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием<br>— библиографию<br>— информацию о конфликте интересов<br>— информацию о финансировании исследования<br>— благодарности (по желанию авторов)<br>— вклад авторов (желательно) |
| Объем статьи                                                                                 | Оригинальная статья:<br>— около 40 000 знаков с пробелами<br>Краткое сообщение:<br>— не более 2500 слов<br>Обзор, мета-анализ:<br>— 25000–40000 знаков с пробелами                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Информация на титульной странице</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Структура текста статьи и библиография</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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<br>Благодарность (по желанию авторов), вклад авторов (желательно) — в конце статьи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Иллюстрации, включая таблицы                                                                 | Оригинальная статья — до 8<br>Краткое сообщение — не более 2<br>Обзор — до 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ссылки                                                                                       | Новизна:<br>70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет<br>Количество:<br>оригинальная статья — 25–40<br>краткое сообщение — 10–25<br>обзор — 80–120<br>Стиль: см. раздел «Оформление библиографии»                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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



XIII Международная  
конференция  
6-7 октября  
2023 года

**“АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ  
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ”**



## **Глубокоуважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе XIII Международной конференции  
**«Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови  
в интенсивной терапии»**

**Конференция состоится в гибридном формате, 6-7 октября 2023 года**

Место проведения Конференции: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ  
Москва, Рублевское шоссе, 135

**Участие в конференции бесплатное**

### **НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ**

1. *Заместительная почечная терапия. Что нового?*
2. *Экстракорпоральная терапия при острой печеночной недостаточности. Возможности сегодняшнего дня – что мы можем реально применить?*
3. *Экстракорпоральная поддержка для профилактики развития СПОН (механическая поддержка кровообращения, включая ЭКМО при ОН; применение ECCO2 R; высокообъемный плазмообмен и др.)*
4. *Патофизиологические обоснования применения сорбционных экстракорпоральных методик в комплексной ИТ сепсиса и СШ.*
5. *Комбинированные/гибридные методы экстракорпоральной терапии*
6. *Экстракорпоральная поддержка при инфекционной полиорганной дисфункции (ковид, грипп .....)*
7. *Коррекция инотропной, вазопрессорной, антибактериальной терапии и нутритивной поддержки у больных, находящихся на экстракорпоральных методиках лечения.*
8. *Экстракорпоральные методы в комплексной ИТ новорожденных и детей раннего возраста. Чем мы располагаем сегодня?*
9. *Терапевтический аферез в современной медицине*
10. *Экстракорпоральные методы в интенсивной терапии при сочетанной травме*
11. *Секция «Молодой ученый»*

В программе конференции предполагаются онлайн лекции ведущих специалистов из Европы, Северной Америки и Китая: **Alex Zarbock** (Германия) **Faouzi Saliba** (Франция), **John Kellum** (США), **Sean Bagshaw** (Канада), **Zhiyong Peng** (Китай) и другие.

**Тезисы принимаются через сайт [www.bakulev.ru](http://www.bakulev.ru) до 15 июня 2023 г.**

121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, 135  
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ  
E-mail: [org\\_ncssh@bakulev.ru](mailto:org_ncssh@bakulev.ru)  
Телефон: (495) 414-77-34

