



[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**

**№ 3**

Москва  
Moscow  
**2023**



**XXV**

Юбилейная  
всероссийская конференция  
с международным участием

# ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

10-11 ноября 2023 | Москва



## ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

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

## ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очно — Конгресс-центр Сеченовского Университета,  
г. Москва, ул. Трубецкая, 8

**CRITICALCONF.RU**

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



Национальный исследовательский институт  
общей реаниматологии  
имени В.А. Неглядова ФНЦИ РР



Ассоциация анестезиологов  
и реаниматологов



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



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



Общество по изучению шока (Россия)



Национальный совет по реанимации



Ассоциация анестезиологов  
и реаниматологов Узбекистана

Фонд  
«Медицина  
критических  
состояний»

**ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ****OBŜAÂ REANIMATOLOGIÂ**

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит с 2005 г.

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

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

**GENERAL REANIMATOLOGY****OBŜHCHAYA REANIMATOLOGIYA**

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

Since 2005

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

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

**Publication Frequency:** 6 numbers per year.

**Founder:**

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

**Издатель:**

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

**Publisher:**

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

**РЕДАКТОРЫ**

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

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

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

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

**Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, 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)**

**EDITORS**

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD**

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

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

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

**Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, 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 Rehabilitation (Moscow, Russia)**

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

**Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)**

**И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ**, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)

**М. Н. ЗАМЯТИН**, д. м. н., профессор, 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 ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

**М. В. ПИСАРЕВ**, к. м. н., доцент, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, переводчик и редактор английских текстов (г. Москва, Россия)

**Н. В. ГОЛУБЕВА**, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, ответственный секретарь (г. Москва, Россия)

**М. Я. ЯДГАРОВ**, к. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР рецензент методов статистической обработки данных (г. Москва, Россия)

**О. Н. СЫТНИК**, к. м. н., библиограф, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

**Оригинал-макет:** Н. В. Голубева

**Верстка:** С. В. Шишков

**Типография:** отпечатано в ООО «Авансед солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. www.aov.ru

**Контакты с редакцией:**

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: [journal\\_or@mail.ru](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:** 21.06.2023

**Igor B. ZABOLOTSKIИ**, 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. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Artwork:** Natalia V. Golubeva

**Page-proof:** Sergey V. Shishkov

**Printing House:**

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

**Contacts:**

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

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

E-mail: [journal\\_or@mail.ru](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:** 21.06.2023

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>CONTENTS</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<p>Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19 <i>Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е.</i></p> <p>Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе <i>Неймарк М. И., Клостер Е. А., Булганин А. А., Иощенко А. В.</i></p> <p>Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ репрофилированных стационаров разного типа <i>Аврамов А. А., Иванов Е. В., Мелехов А. В., Мензулин Р. С., Никифорчин А. И.</i></p>	<p>4 Prognostic Value of Cystatin C as a Predictor of Adverse Outcome in Severe Pneumonia Associated with COVID-19 <i>Daniil I. Korabelnikov, Magomedali O. Magomedaliev, Sergey E. Khoroshilov</i></p> <p>12 Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis <i>Mikhail I. Neimark, Evgenij A. Kloster, Andrej A. Bulganin, Andrej V. Ioshhenko</i></p> <p>20 Risk Factors for COVID-19 Adverse Outcomes in ICU Settings of Various Types Repurposed Hospitals <i>Alexander A. Avramov, Evgeny V. Ivanov, Alexander V. Melekhov, Ruslan S. Menzulin, Andrey I. Nikiforchin</i></p>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	
<p>Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов <i>Яковенко М. П., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Королева Н. И., Дроботова Е. Ф., Недашковский Э. В.</i></p> <p>Эффективность продленной блокады фасциальной плоскости мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер <i>Шарипова В. Х., Фокин И. В.</i></p>	<p>28 Modified Supraclavicular and Pectoral Nerves Blocks for Implantation of Intravenous Port System in Cancer Patients <i>Maxim P. Yakovenko, Eduard E. Antipin, Nadezhda A. Bochkareva, Natalia I. Koroleva, Ekaterina F. Drobotova, Eduard V. Nedashkovsky</i></p> <p>39 The Analgesic Efficacy of Prolonged Erector Spinae Fascial Plane Block in Patients with Multiple Rib Fractures <i>Visolat H. Sharipova, Ivan V. Fokin</i></p>
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<p>Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта <i>Боева Е. А., Силачев Д. Н., Якупова Э. И., Милованова М. А., Варнакова Л. А., Калабушев С. Н., Денисов С. О., Антонова В. В., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Гребенчикова А. А.</i></p>	<p>46 Experimental Study of Neuroprotective Properties of Inhaled Argon-Oxygen Mixture in a Photoinduced Ischemic Stroke Model <i>Ekatherine A. Boeva, Denis N. Silachev, Elmira I. Yakupova, Marina A. Milovanova, Lydia A. Varnakova, Sergey N. Kalabushev, Sergey O. Denisov, Victoria V. Antonova, Ivan A. Ryzhkov, Konstantin N. Lapin, Alexandra A. Grebenchikova</i></p>
<b>ОБЗОРЫ</b>	
<p>Применение метода фотохимического тромбоза для моделирования ишемического инсульта <i>Острова И. В., Бабкина А. С., Любомудров М. А., Гречко А. В., Голубев А. М.</i></p>	<p>54 Photochemically Induced Thrombosis as a Model of Ischemic Stroke <i>Irina V. Ostrova, Anastasia S. Babkina, Maxim A. Lyubomudrov, Andrey V. Grechko, Arkady M. Golubev</i></p>

## Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19

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

<sup>1</sup> Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза, Россия, 123056, г. Москва, 2-я Брестская ул., д. 5

<sup>2</sup> 1586 Военный клинический госпиталь Минобороны России

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

**Для цитирования:** Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-4-11> [На русск. и англ.]

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

### Резюме

**Цель работы.** Изучить прогностическое значение цистатина С (CysC) для оценки вероятности летального исхода у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19.

**Материал и методы.** Провели одноцентровое проспективное исследование, включающее 72 больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, получавших лечение с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии многофункционального медицинского центра. Выделили две группы: 1-я группа — выздоровевшие ( $n=55$ ), 2-я группа — больные с летальным исходом ( $n=17$ ).

**Результаты.** Концентрация CysC в сыворотке крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) пациентов 1-й группы была значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы и составила в среднем 1,31 мг/мл против 1,695 мг/л ( $p=0,013550$ ) и 0,25 мг/л против 0,94 мг/л ( $p=0,026308$ ), соответственно. Выявили значимые межгрупповые различия по возрасту ( $p=0,0094$ ), количеству тромбоцитов ( $p=0,001$ ) и концентрации фибриногена ( $p=0,016$ ) в крови, по количеству баллов шкал CURB,  $p=0,02334$ , CRB-65,  $p=0,032564$  и SOFA,  $p=0,042042$ . Продемонстрировали, что s-CysC и u-CysC являются статистически значимыми предикторами летального исхода при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19: 16,273 (95% ДИ, 2,503–105,814),  $p=0,003$  и 1,281 (95% ДИ, 1,011–1,622),  $p=0,040$ , соответственно. Установили, что u-CysC — высокоинформативный (ROC AUC 0,938 (95% ДИ, 867–1,000);  $p=0,000$ ), чувствительность 90%, специфичность 90%), а s-CysC — информативный (ROC AUC 0,863 (95% ДИ, 738–0,988);  $p=0,000$ ), чувствительность 80% и специфичность 72%) предикторы летального исхода при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

**Заключение.** s-CysC и u-CysC обладают высокой прогностической значимостью и позволяют выявить больных с высоким риском развития неблагоприятного исхода (смерти) при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Увеличение концентрации s-CysC до 1,44 мг/л и выше и u-CysC — до 0,86 мг/л и выше, ассоциировано с высокой вероятностью наступления летального исхода.

**Ключевые слова:** цистатин-С, предиктор; пневмония; коронавирусная инфекция; COVID-19; смерть; летальный исход

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

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

## Prognostic Value of Cystatin C as a Predictor of Adverse Outcome in Severe Pneumonia Associated with COVID-19

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

<sup>1</sup> Haass Moscow Medical and Social Institute, 5 Brestskaya 2<sup>nd</sup> Str., 123056 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Military Clinical Hospital 1586, Ministry of Defense of Russia

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

### Summary

**Objective.** To assess the cystatin C (CysC) prognostic value for probability of death in patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19.

**Material and methods.** A single-center prospective study included 72 patients with severe and extremely severe pneumonia associated with COVID-19 undergoing treatment in the ICU of multifunctional medical

center from September 2020 to October 2021. Recovered survivors ( $N=55$ ) were analyzed as a Group 1, non-survivors ( $N=17$ ) were considered as a Group 2.

**Results.** The serum (s-CysC) and urine (u-CysC) CysC concentrations were significantly lower in Group 1 patients vs Group 2, averaging 1.31 mg/l vs 1.695 mg/l ( $P=0.013550$ ), and 0.25 mg/l vs 0.94 mg/l ( $P=0.026308$ ), respectively. Significant differences were also revealed in the subgroups differed by age ( $P=0.0094$ ), platelet count ( $P=0.001$ ), serum fibrinogen concentration ( $P=0.016$ ), as well as CURB ( $P=0.02334$ ), CRB-65 ( $P=0.032564$ ), and SOFA ( $P=0.042042$ ) scores. Therefore, s-CysC and u-CysC were statistically significant predictors of death in patients with pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19: 16.273 (95% CI: 2.503–105,814),  $P=0.003$  and 1.281 (95% CI: 1.011–1.622),  $P=0.040$ , respectively. Urine and serum CysC were established as predictors of death in pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19, where u-CysC was defined as highly informative (ROC AUC 0.938 (95% CI: 0.867–1.000;  $P=0.000$ ), with 90% sensitivity and specificity), and s-CysC — as informative (ROC AUC 0.863 (95% CI: 0.738–0.988;  $P=0.000$ ) with 80% sensitivity and 72% specificity) predictive markers.

**Conclusion.** Levels of S-CysC and u-CysC are of high prognostic significance and may contribute to identifying patients at a high risk of unfavorable outcome (death) due to pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19. Both S-CysC and u-CysC concentrations increasing up to  $\geq 1.44$  mg/l and  $\geq 0.86$  mg/l, respectively, were associated with high probability of death.

**Keywords:** *cystatin C, predictor; pneumonia; coronavirus infection; COVID-19; death; fatal outcome*

**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

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Первая вспышка COVID-19 произошла в конце 2019 г. с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 3 апреля 2022 г., во всем мире было зарегистрировано более 489 миллионов случаев заболевания и более 6 миллионов случаев смерти от COVID-19 [2]. По данным Роспотребнадзора России на 08 апреля 2022 г. было зарегистрировано 17 955 120 миллионов инфицированных в РФ [3].

Входными воротами вируса SARS-CoV-2 в организм человека являются эпителий верхних отделов дыхательных путей, желудка, кишечника, при этом в большинстве случаев органом-мишенью являются легкие. 81% больных переносят COVID-19 в легкой форме, 14% — в тяжелой, а 5% — в крайне тяжелой [4].

Из-за тяжести состояния около 10,2% [5] инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 нуждаются в лечении в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность при COVID-19 зависит от формы течения болезни, особенностей организма больного, проводимой терапии, и у больных, получающих терапию в условиях в ОРИТ, составляет примерно 49% [6].

Основной причиной поступления в ОРИТ является острая дыхательная недостаточность, развивающаяся у 60–70% от всех госпитализированных в ОРИТ больных. Данные о потребности реанимационных больных в искусственной вентиляции легких отличаются в разных странах и составляют от 29,3% (Китай), 59% (Великобритания), до 89,9% (США) [4].

Существенный вклад в ухудшение состояния больного вносит системная воспалительная

реакция. Потенцированный вирусом SARS-CoV-2 иммунный ответ, очевидно, играет главную роль в патогенезе и в клиническом течении COVID-19. Часто противовирусный иммунный ответ носит гипертрофированный характер, характеризуется массовым выделением про-противовоспалительных цитокинов [7] с последующей лимфоцитопенией и аномалиями гранулоцитов и моноцитов [8]. В итоге, звеньями иммунопатогенеза являются инфицирование, сепсис, септический шок, ведущие к развитию полиорганной недостаточности.

Системная воспалительная реакция — универсальное патофизиологическое звено критических состояний, включающая в себя медиаторный каскад взаимодействий про- и противовоспалительных цитокинов с нарушением их баланса [9]. При прогрессировании заболевания гиперцитокинемия в конечном счете реализуется в полиорганную недостаточность и может приводить к летальному исходу [10].

В настоящее время при оценке тяжести состояния больного и его иммунного статуса, в том числе и для принятия решения по дальнейшему лечению, отечественные и зарубежные протоколы рекомендуют обратиться к традиционным, уже зарекомендовавшим маркерам системной воспалительной реакции, таким как: прокальцитонин, С-реактивный белок, фибриноген, ферритин, количество лейкоцитов, нейтрофилез, появление юных форм лейкоцитов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) и лимфоцитов [11, 12].

Цистатин С — доказанный маркер острого почечного повреждения (ОПП) [13]. В то же время, патофизиологически ОПП при COVID-19 является одним из наиболее ранних проявлений полиорганной недостаточности [4], что и определило наш интерес в оценке цистатина как критерия ПОН. Публикаций по изучению u-CysC

при COVID-19 в доступной литературе мы не нашли.

Известно, что чем интенсивнее иммунная реакция, тем тяжелее протекает COVID-19 [11]. В связи с этим было бы полезно иметь доступный и надежный лабораторный биомаркер, позволяющий объективно и своевременно определить прогноз течения COVID-19 и заблаговременно, еще на субклиническом уровне, до начала органного повреждения, дифференцировать и/или прогнозировать клинические варианты его развития, тем самым давая возможность назначить оптимальные схемы лечения.

Как показывает практика, организации медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 при недостатке медицинского персонала и коечного фонда, в частности, коек ОРИТ, требуются объективные маркеры [1], позволяющие своевременно прогнозировать необходимость размещения больного в ОРИТ для интенсивной терапии и мониторинга витальных функций организма.

Считаем уместным обратить внимание на маркер CysC и изучить его возможности в качестве предиктора тяжести COVID-19 и индикатора выраженности иммунного ответа организма на коронавирусную инфекцию.

Изучение современных литературных данных показывает, что CysC — заслуживающий доверия диагностико-прогностический биомаркер острого почечного повреждения (ОПП), уровень которого прямо коррелирует с тяжестью повреждения почек. Чем более выражено почечное повреждение и хуже функционируют нефроны, тем выше концентрация цистатина С в крови (s-CysC) и в моче (u-CysC) [14]. В настоящее время накоплен значительный опыт, свидетельствующий о повышении концентрации s-CysC при патологии почек, и о том, что s-CysC не только повышается раньше креатинина сыворотки крови (SCr) при ОПП, но и снижается раньше SCr ( $p < 0,001$ ) [15]. Международная экспертная группа (International Survey on the Management of Acute Kidney Injury and Continuous Renal Replacement Therapies) по изучению ОПП в 2018 году сделала вывод, что для верификации ОПП в повседневной клинической практике необходимо использовать новые биомаркеры. Отмечалось, что наиболее распространенным (в 19% случаях) рутинным диагностическим лабораторным маркером ОПП нового поколения является CysC [16].

Полипептид CysC синтезируется с одинаковой скоростью всеми ядродержащими клетками, 99% этого полипептида метаболизируется почками, а оставшееся количество CysC выделяется с мочой в неизменном виде. Обладая малой молекулярной массой, CysC беспрепят-

ственно фильтруется через почечный клубочковый фильтр, с последующей реабсорбцией и катаболизмом в проксимальном извитом канальце нефрона без попадания в системный кровоток. Вышеуказанная кинетика позволяет считать CysC практически идеальным неинвазивным биомаркером, позволяющим оценивать почечную функцию [17].

Хотя точные механизмы еще неизвестны, накапливается значительный объем клинико-экспериментальных результатов, свидетельствующих о непосредственном участии CysC во многих иммунологических процессах, в том числе и при COVID-19. При этом отмечается увеличение сывороточных и мочевых концентраций CysC на фоне полного «благополучия» почек [18,19].

Известно, что синтез CysC, с одной стороны, регулируется различными воспалительными процессами, реагируя на различные эндогенные и экзогенные антигены, и, с другой стороны, CysC влияет на системный воспалительный процесс, индуцируя иммунные ответы [20].

Мы предполагаем, что CysC является не только надежным диагностико-прогностическим биомаркером ОПП, но и может служить маркером выраженности иммунного ответа организма при COVID-19 и прогнозировать развитие его тяжелого течения, что позволит заблаговременно внести коррекцию в терапию, в том числе, на ранних стадиях развития заболевания инициировать биологическую активную терапию и пульс-терапию.

В 1991 г. А. R. Collins и соавт. [21] лабораторно-экспериментальным методом оценивали ингибирующее действие рекомбинантного человеческого CysC на коронавирусы человека OC43 и 229e. Оказалось, что оба вируса ингибировались на 99% при концентрации CysC 0,1 мМ. Позитивные эффекты CysC связывали с его способностью подавлять папаин-подобные протеазы, являющиеся частью полимеразного комплекса коронавируса. Ингибировался коронавирус человека OC43 и 229e также при умеренных концентрациях CysC — 1–2 мкМ (физиологические концентрации CysC в биологических средах организма значительно ниже, например, в спинномозговой жидкости — 0,5 мкМ, в сыворотке крови — 0,1 мкМ).

Схожие результаты продемонстрированы в работе А. R. Collins и соавт. 1998 г., где исследовалось влияние цистатина D (ингибитор цистеиновой протеазы слюны) на репликацию коронавирусов человека OC43 и 229e. После инкубирования коронавирусов человека OC43 и 229e с последующим добавлением рекомбинантного цистатина D отмечалось существенное снижение репликации вируса до IC<sub>50</sub> 0,8 пМ

(физиологическая норма в слюне человека в 0,12–1,9 пМ в слюне) для обеих штаммов вируса. Авторы заключили, что цистатин D — мощный ингибитор репликации коронавируса [22].

Опубликованы результаты исследований, показывающие противовирусное действие CysC и против других вирусов [23], таких как вирус простого герпеса типа 1 [24], вирус иммунодефицита человека [25], ротавирус [26].

CysC изучали также в качестве перспективного антивирусного препарата для ингибирования репликации пикорнавирусов [27].

Таким образом, CysC является доказанным биохимическим маркером острого почечного повреждения, но, учитывая патофизиологические механизмы его повышения, может рассматриваться и как более широкий диагностический и прогностический критерий, особенно при критических состояниях.

Цель работы — изучить прогностическое значение цистатина С для оценки вероятности летального исхода у больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

## Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование включили больных с пневмонией тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, проходивших лечение с сентября 2020 г. по октябрь 2021 г. в ОРИТ многофункционального медицинского центра Федерального государственного казенного учреждения «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- подтвержденный диагноз COVID-19: обнаружение в мазках со слизистой носо- и ротоглотки специфических нуклеиновых кислот методом полимеразной цепной реакции; и/или наличие в крови антител, обнаруженных иммуноферментным анализом; характерная клинико-лабораторная картина, повреждение легких, подтвержденное компьютерной томографией;

- признаки тяжелой пневмонии по наличию хотя бы одного из нижеперечисленных признаков: диспноэ ( $\text{ЧД} > 30/\text{мин}^{-1}$ ),  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ , 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.), олигоанурия, характерная для вирусного повреждения легких картина при компьютерной томографии (КТ 3–4), лактат артериальной крови  $> 2$  ммоль/л, 2 и более баллов по шкале qSOFA, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, требующая

респираторной поддержки, в том числе высокопоточной оксигенотерапии и неинвазивной вентилиации легких, септический шок, полиорганная недостаточность.

Критерии исключения:

- наличие фоновых заболеваний почек и мочевыводящих путей, другие острые заболевания внутренних органов и инфекционные болезни, злокачественные новообразования, в том числе множественная миелома, гипер- или гипотиреоз;

- наличие в анамнезе оперативных вмешательств на сердце, аорте, и магистральных сосудах.

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

По клиническим исходам больных разделили на две группы:

1 группа: выздоровевшие больные — 55 человек;

2 группа: умершие больные — 17 человек.

Клиническую, лабораторную и инструментальную характеристику групп представили в табл. 1.

Исследование проводили с одобрением локального этического комитета при АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Гааза», при соблюдении действующего законодательства РФ и в соответствии с этическими принципами, принятыми Всемирной медицинской ассоциацией (Хельсинкская декларация).

Все инструментальные и лабораторные исследования проводили на базе 1586 ВКГ, согласно существующим стандартам и протоколам, а полученные результаты документировали и оценивали ретроспективно от времени госпитализации пациентов в ОРИТ до перевода в инфекционное отделение. Образцы венозной крови и мочи собирали одновременно в первые сутки поступления в ОРИТ и в течение 10–20 минут доставляли в лабораторию.

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.

При планировании исследования считали оптимальным объем выборки, соответствующий мощности 90%, с ошибкой менее 0,05 [28]. Минимальная мощность выборки при уровне значимости  $< 0,05$  составила 44 человека [29]. Расчет проводили до одной из конечных точек — умер/излечен. Объем выборки составил 72 больных (умерло — 17, излечено — 55), который по результатам статистической обработки в программе XLSTAT характеризовался многофакторной регрессией Кокса мощностью равной 1,0 при допустимой ошибке первого уровня менее 0,05. Величину эффекта рассчитали по формуле Cohen's d:  $d = (X1 - X2) / \sqrt{(SD1^2 - SD2^2) / 2}$  [30] и для s-CysC она составила 0,589 (средний размер эффекта), а для u-CysC — 0,761 (средний размер эффекта).

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 определения взаимосвязи s-CysC, u-CysC и неблагоприятного исхода (смерть) использовали многомерную регрессию Кокса. Оптимальное пороговое значение для прогнозирования смерти, с определением чувствительности и специфичности определяли с помощью ROC кривой. Количественные данные представили в виде медианы (*Me*) и квартилей (25%; 75%). Различия принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Лабораторно методом полимеразной цепной реакции вирус SARS-CoV-2 идентифицировали у 47 больных. Антитела к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови выявили в следующем соотношении: IgM положительные — у 34, отрицательные — у 11; IgG положительные — у 23 и отрицательные — у 19 больных. Время госпи-

тализации от начала заболевания в среднем составило  $7,6 \pm 4,45$  суток, а продолжительность лечения в ОРИТ —  $9,46 \pm 4,2$  суток. Летальность составила 23,6 % ( $n=17$ ), основными причинами смерти были: острая дыхательная недостаточность — 10, полиорганная недостаточность — 3, сердечная недостаточность — 1.

Концентрация CysC в группе излеченных больных и в группе умерших больных статистически значимо различалась. Концентрация s-CysC в 1-й группе составила 1,31 (1,04; 1,61) мг/мл, а во 2-й группе — 1,695 (1,3; 2,02) мг/л ( $p=0,013550$ ). Концентрация u-CysC в 1-й группе составила 0,25 (0,17; 0,46) мг/л, а во 2-й группе — 0,94 (0,35; 7,21) мг/л ( $p=0,026308$ ).

Средний возраст выживших пациентов был меньше, чем умерших ( $p=0,0094$ ). Статистически значимо также различалось количество тромбоцитов ( $p=0,001$ ) и концентрация фибриногена ( $p=0,016$ ) в крови.

Выявили межгрупповые отличия по количеству баллов шкал CURB,  $p=0,02334$ , CRB-65,  $p=0,032564$  и SOFA,  $p=0,042042$ .

Таблица 1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика больных, *Me* (Q1; Q3).

№	Показатели	Значения показателей			<i>U</i> -критерий Манна–Уитни	<i>p</i>
		Всего, $n=72$	1-я группа, $n=55$	2-я группа, $n=17$		
1	Возраст, лет	48 (43; 55)	47,5 (42; 51)	55 (52; 80)	$U=90; Z=-2,59232595$	<b>0,009466</b>
2	Мужчины/ женщины, <i>n</i>	72	46/14	6/6	—	—
3	Сроки поступления в стационар от начала заболевания, сут	7 (5; 10)	7 (5; 11)	7 (5; 8)	$U=130; Z=1,60968$	0,107470
4	Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, сут	10 (7; 12)	9 (7; 11)	10 (8; 12)	$U=192; Z=-0,06242$	0,95022
5	Продолжительность лечения в ОРИТ, сут	6 (4; 10)	6 (4; 10)	8 (6; 13)	$U=159; Z=-0,88422$	0,37658
<b>6–14 Тяжесть состояния по шкалам, баллы</b>						
6	NEWS	7 (7; 8)	7 (7; 8)	7 (7; 8)	$U=165; Z=-0,77392$	0,43898
7	CRB-65	1 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 1)	$U=116; Z=-2,13742$	<b>0,032564</b>
8	CURB	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (1; 2)	$U=110,5; Z=-2,26781$	<b>0,023340</b>
9	SMRT-CO	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)	$U=155; Z=-1,18055$	0,23778
10	SMSRT-COP	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (4; 4)	$U=151; Z=-1,27735$	0,20147
11	PORT (PSI)	15 (0; 30)	15 (0; 30)	0 (0; 40)	$U=89,5; Z=-0,35807$	0,720280
12	SOFA	2 (2; 3)	2 (1,5; 3)	3 (2; 3)	$U=117; Z=-2,03311$	<b>0,042042</b>
13	qSOFA	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1 (1; 1)	$U=171,5; Z=1,20176$	0,22946
14	APACHE II	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (4; 6)	$U=194,5; Z=-0,012567$	0,98997
15	Степень поражения легких по КТ при поступлении в ОРИТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	4 (3; 4)	$U=142,5; Z=0,625257$	0,531803
16	Гемоглобин, г/л	140 (133; 149)	140 (133; 149)	140 (128; 154)	$U=162,5; Z=-0,794389$	0,426969
17	Эритроциты, $10^{12}/л$	4,81 (4,54; 5,05)	4,81 (4,50; 5,05)	4,6 (4,56; 5,05)	$U=184; Z=-0,26050$	0,794473
18	Лейкоциты, $10^9/л$	9,1 (7,4; 13,6)	9,2 (7,8; 13,8)	8 (6; 10,15)	$U=129,5; Z=1,61261$	0,10683
19	Лимфоциты, %	9 (5; 15)	11 (4; 16)	6 (5; 9)	$U=145; Z=1,23033$	0,21857
20	Тромбоциты, $10^9/л$	226 (196; 296)	268 (207,8; 303)	181 (138; 202)	$U=65,5; Z=3,20042$	<b>0,00137</b>
21	Общий белок, г/л	65 (62; 71)	66 (62; 72)	64 (62; 66)	$U=152; Z=1,05607483$	0,29093
22	Мочевина, ммоль/л	6,3 (5; 7,5)	5,8 (4,8; 7,5)	6,7 (6,4; 7,9)	$U=147; Z=-1,17902195$	0,23839
23	Креатинин, мкмоль/л	89 (79; 97)	88 (77; 96)	94 (83; 99)	$U=137,5; Z=-1,414835$	0,157120
24	Цистатин С кровь, мг/л	1,32 (1,08; 1,63)	1,31 (1,04; 1,61)	1,695 (1,3; 2,02)	$U=95; Z=-2,46879$	<b>0,013550</b>
25	Цистатин С моча, мг/л	0,28 (0,17; 0,51)	0,25 (0,17; 0,46)	0,94 (0,35; 7,21)	$U=105; Z=-2,22164$	<b>0,026308</b>
26	СРБ, мг/л	96,9 (30,8; 145,2)	101,6 (41,3; 146,6)	89,4 (13,3; 126,7)	$U=156; Z=-0,95507$	0,339544
27	Фибриноген, г/л	4,3 (3,4; 6,84)	4,76 (3,5; 8)	3,79 (3,3; 4,08)	$U=98,5; Z=2,39513$	<b>0,016615</b>
28	Ферритин, мкг/л	684,5 (529,7; 712,7)	671 (422,5; 720,7)	681,7 (579,5; 689,2)	$U=94; Z=0,387332$	0,698510
29	Прокальцитонин, нг/мл	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	$U=162; Z=0,00$	1,000000
30	D-димер, мг/л	0,46 (0,28; 0,83)	0,46 (0,28; 0,83)	0,43 (0,19; 0,95)	$U=189; Z=0,13664$	0,89130

Примечание. СРБ — С-реактивный белок.

**Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ Кокса предикторов летального исхода\*.**

Отобранные показатели, мг/л	B	SE	p	Exp (B)	ДИ 95,0%	
					Нижняя граница	Верхняя граница
s-CysC	2,789	0,955	0,003	16,273	2,503	105,814
u-CysC	0,247	0,121	0,040	1,281	1,011	1,622

**Примечание.** \* — переменные за первые 24 ч поступления в ОРИТ; B — коэффициент; SE — стандартная ошибка; Exp (B) — экспонента.

**Таблица 3. ROC-анализ значимости предикторов летального исхода\*.**

Отобранные показатели, мг/л	AUC ROC-кривой	p	95% ДИ		Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
			Нижняя граница	Верхняя граница			
s-CysC, мг/л	0,863	0,000	0,738	0,988	1,44	80	72
u-CysC, мг/л	0,938	0,000	0,867	1,000	0,86	90	90

**Примечание.** \* — переменные за первые 24 ч поступления в ОРИТ.

По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса, статистически значимыми предикторами летального исхода оказались s-CysC ( $p=0,003$ ) и u-CysC ( $p=0,040$ ) (табл. 2).

Посредством ROC-анализа определили u-CysC как наиболее значимый предиктор летального исхода с 90% чувствительностью и 90% специфичностью ( $p=0,000$ ) (табл. 3, рисунок), что характеризует качество модели как отличное. Для s-CysC чувствительность составила 80%, а специфичность — 72% ( $p=0,000$ ) (табл. 3, рисунок), что характеризует способность модели хорошо прогнозировать неблагоприятные исходы.

### Обсуждение

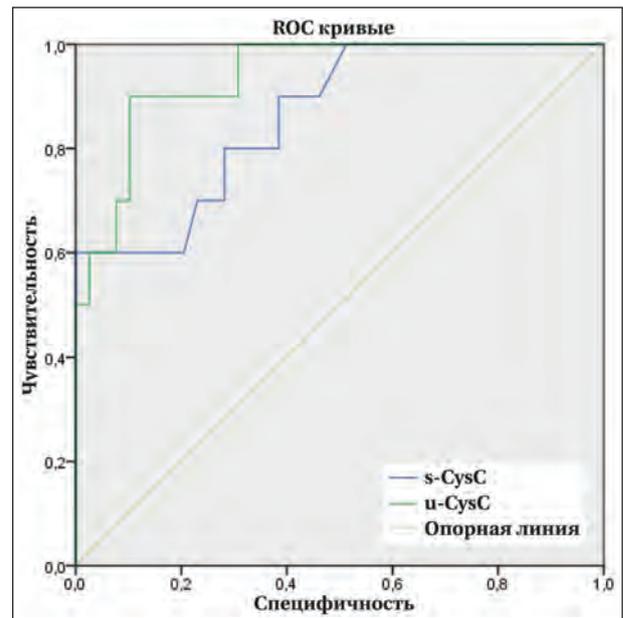
Продолжается поиск перспективных/прогрессивных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценить состояние больного, переносящего COVID-19, прогнозировать возможные неблагоприятные исходы (летальный исход). На наш взгляд, стоит обратить внимание на s-CysC и u-CysC как на индикаторы системного воспаления и тяжести течения COVID-19, не снижая их роли как надежного биомаркера почечного повреждения.

Вероятно, статистически значимое увеличение концентраций s-CysC и u-CysC в группе умерших больных связано с более выраженным системным воспалением и потенцированием их продукции ядросодержащими клетками CysC.

Однако, исключить частичную или, в ряде случаев, полную дисфункцию канальцевой системы, нарушающую канальцевую реабсорбцию CysC в почках, пока не представляется возможным.

Отсутствие межгрупповой разницы концентраций такого распространенного маркера системного воспаления, как С-реактивный белок (СРБ) можно отчасти объяснить биологически и гормональной терапией на до-реанимационном этапе, которую проводили в 57,14% ( $n=28$ ) случаях.

О схожих результатах сообщают авторы из Китая Y. Li и соавт. [31], приводя данные одно-



**Значение AUC ROC s-CysC и u-CysC для прогнозирования неблагоприятного исхода (смерти).**

центрового ретроспективного исследования прогностической ценности s-CysC у больных с тяжелым течением COVID-19. Были обследованы взрослые пациенты без сопутствующей патологии почек ( $n=101$ ), которых разделили на две группы: выписанные ( $n=64$ ) и умершие ( $n=37$ ). Оказалось, что s-CysC является независимым фактором риска смерти тяжелых больных с COVID-19 (отношение шансов = 1,812, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,300–2,527,  $p<0,001$ ). s-CysC имел площадь под кривой AUC — 0,755 для прогнозирования смерти (чувствительность 86,5%, специфичность 56,2%). Авторы пришли к выводу, что больные с s-CysC 0,80 мг/л и выше имеют больший риск смерти.

Это согласуется с данными мета-анализа A. Zinellu и соавт., 13 исследований,  $n=2\ 510$ ), где сравнивали концентрацию s-CysC у больных, переносящих COVID-19. Авторы пришли к вы-

воду, что с повышением s-CysC нарастает тяжесть течения COVID-19 и летальность [32].

В ретроспективном когортном исследовании D. Chen и соавт. [33], охватившем 481 больных, изучали взаимосвязь концентрации s-CysC с течением COVID-19. Оказалось, что наивысшее содержание s-CysC было независимо связано с наиболее тяжелыми проявлениями системного воспаления, полиорганной недостаточностью и неблагоприятными исходами ( $p < 0,05$ ). Аналогично, с увеличением s-CysC повышались и значения по шкалам APACHE II и SOFA ( $p < 0,05$ ). Следует заметить, что высокая концентрация s-CysC статистически значимо коррелировала с повышением концентрации лактата, СРБ, прокальцитонина, высоким соотношением нейтрофилов/лимфоцитов, лейкоцитозом ( $p < 0,05$ ), а также — снижением индекса оксигенации ( $p < 0,05$ ). В заключении исследователи рекомендовали регулярный контроль s-CysC у больных с COVID-19 с целью прогнозирования течения COVID-19.

Результаты исследования S.-M. Ouyang и соавт. [34] подтверждают идею о том, что увеличение s-CysC имеет статистически значимую связь ( $p < 0,05$ ) с риском смерти и прогрессированием течения COVID-19.

Аналогичным образом J. Wang и соавт. [35] показали, что тяжелое течение COVID-19 сочетается с увеличением показателей s-CysC, гемоглобина и снижением насыщения крови кислородом.

О сходных результатах сообщают S. Chen и соавт. [36], показывая, что 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.

## Литература

1. Хаджиева М.Б., Грачева А.С., Еришов А.В., Чурсинова Ю.В., Степанов В.А., Авдейкина Л.С., Гребенчиков О.А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур аэрогемаического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. [Khadzhieva M.B., Gracheva A.S., Ershov A.V., Chursinova Yu.V., Stepanov V.A., Avdeikina L.S., Grebenchikov O.A. et al. Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19. *General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 16–31. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
2. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 [Электронный ресурс/ Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---5-april-2022> (дата обращения: 26.05.2022/ Accessed May 26, 2022).
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей [Электронный ресурс]. URL: [https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news\\_time/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=13566](https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566) (дата обращения: 08.04.2022). [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being/Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey I blagopoluchiya cheloveka Electronic resource] (in Russ.)]. (Accessed April 8, 2022). [https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news\\_time/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=13566](https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566).
4. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2022; 24

Еще одно недавнее исследование Z. Yang и соавт. [37] продемонстрировало, что увеличение s-CysC потенциально связано с нарастанием площади инфильтрации на изображениях мульти-спиральной компьютерной томографии легких в течение  $6 \pm 1$  ч до суток.

Таким образом, в ряде вышеуказанных исследовательских работ получены результаты, свидетельствующие об увеличении s-CysC перед прогрессированием инфильтрационных изменений в легочной ткани и развитием ОПП. Также оказалось, что концентрация s-CysC в группах умерших больных была статистически значимо выше, чем у выживших.

## Заключение

Изучение динамики содержания s-CysC и u-CysC в рамках иммунопатогенеза COVID-19 является перспективным направлением и позволит оптимизировать терапию при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, а высокие концентрации s-CysC (1,44 мг/л и выше) и u-CysC (0,86 мг/л и выше) являются высоко информативными предикторами летального исхода.

Увеличение концентрации s-CysC до 1,44 мг/л и выше и u-CysC — до 0,86 мг/л и выше, ассоциировано с высокой вероятностью наступления летального исхода, поэтому их повышение при пневмонии, ассоциированной с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, должно расцениваться как угрожающее состояние, которое требует раннего применения всего комплекса медикаментозных и немедикаментозных средств интенсивной терапии для сохранения жизни больного.

- (3): 511–520. [Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in severe pneumonia associated with COVID-19. *Bull Russ Mil Med Acad./ Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2022; 24 (3): 511–520. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/brmma109938.
5. Oliveira E., Parikh A., Lopez-Ruiz A., Goldberg J., Cearras M., Fernainy K., Andersen S. 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
6. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533
7. Еришов А.В., Сурова В.Д., Долгих В.Т., Долгих Т.И. Цитокиновый шторм при новой коронавирусной инфекции и способы его коррекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020; 65 (11–12): 27–37. [Ershov A.V., Surova V.D., Dolgikh V.T., Dolgikh T.I. Cytokine storm in the novel coronavirus infection and methods of its correction. *Antibiotics and Chemotherapy/Antibiotiki i Khimioterapiya* 2021; 65 (11–12): 27–37. (in Russ.)]. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-27-37.
8. Rello J., Belliato M., Dimopoulos M.-A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Jaksic V., Martin-Loeches I., Mporas I. et al. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39 (6): 723–730. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.10.008. PMID: 33172592

9. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of chest physicians/ Society of critical care medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622
10. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *Gen Reanimatol./ Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 30. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-30
11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13.1 от 17.11.2021. [Temporary Guidelines «Prevention, diagnosis treatment of new coronavirus Infect (COVID-19)» Version 13.1 (11.17. 2021)/ Vremennyye metodicheskie rekomendatsiyi «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 13.1 (17.11.2021). (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402985106/>. Accessed April 28, 2023.
12. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Паценко М.Б., Кудряшов О.И., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 91-97. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Stets V.V., Patsenko M.B., Kudryashov O.I., Chernetsov V.A., Kriukov E.V. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 91-97. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
13. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14-22. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. The predictive value of cystatin C for AKI in patients with COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 14-22. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-224
14. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 87-104. [Korabelnikov D.I., Magomedaliev M.O. Modern biomarkers of acute kidney injury. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology / FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya* 2023; 16 (1): 87-104. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika. 2023.171.
15. Gharaibeh 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.ekir.2017.10.012. PMID: 29725637
16. Digvijay K., Neri M., Fan W., Ricci Z., Ronco C. International survey on the management of acute kidney injury and continuous renal replacement therapies: year 2018. *Blood Purif*. 2019; 47 (1-3): 113-119. DOI: 10.1159/000493724. PMID: 30269144
17. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 22-39. [Kaiukov 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.
18. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню s-CysC. Российский патент RU 2779581C2 2022 г. по МПК G01N33/68 G01N33/49 G01N33/53. *Бюллетень*. 2022; 25: 3. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. A method for assessing the adverse outcome of severe pneumonia associated with COVID-19 by the level of s-CysC. Russian patent RU 2 779581 C2, IPC G01N 33/68, G01N 33/49, G01N 33/53. *Bulletin*. 2022; 25: 3. (in Russ.)]. <https://patenton.ru/patent/RU2779581C2>
19. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню u-CysC. Российский патент RU 2779579C2 2022 г. по МПК G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. *Бюллетень*. 2022; 25: 3. [Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. A method for assessing the adverse outcome of severe pneumonia associated with COVID-19 by the level of u-CysC. Russian patent RU2779579 C2, IPC G01N 33/68, G01N 33/493, G01N 33/53. *Bulletin*. 2022; 25: 3. (in Russ.)]. <https://patenton.ru/patent/RU2779579C2>
20. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196: 80-90. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.01.006. PMID: 29355583
21. Collins A.R., Grubb A. Inhibitory effects of recombinant human cystatin C on human coronaviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35 (11): 2444-2446. DOI: 10.1128/AAC.35.11.2444. PMID: 1804023
22. Collins A.R., Grubb A. Cystatin D, a natural salivary cysteine protease inhibitor, inhibits coronavirus replication at its physiologic concentration. *Oral Microbiol Immunol*. 1998; 13 (1): 59-61. DOI: 10.1111/j.1399-302X.1998.tb00753.x. PMID: 9573825
23. Clemente V., D'Arcy P., Bazzaro M. Deubiquitinating enzymes in coronaviruses and possible therapeutic opportunities for COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3492. DOI: 10.3390/ijms21103492. PMID: 32429099
24. Björck L., Grubb A., Kjellén L. Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus. *J Virol*. 1990; 64 (2): 941-943. DOI: 10.1128/JVI.64.2.941-943.1990. PMID: 2153254
25. Vernekar V., Velhal S., Bandiudekar A. Evaluation of cystatin C activities against HIV. *Indian J Med Res*. 2015; 141 (4): 423-430. DOI: 10.4103/0971-5916.159282. PMID: 26112843
26. Nakamura S., Hata J., Kawamukai M., Matsuda H., Ogawa M., Nakamura K., Jing H. et al. Enhanced anti-rotavirus action of human cystatin C by site-specific glycosylation in yeast. *Bioconjug Chem*. 2004; 15 (6): 1289-1296. DOI: 10.1021/bc049838s. PMID: 15546195
27. Carrasco L. Picornavirus inhibitors. *Pharmacol. Ther*. 1994; 64 (2): 215-290. DOI: 10.1016/0163-7258(94)90040-X. PMID: 7533301.
28. Murray P.T., Le Gall J.-R., Miranda D.D.R., Pinsky M.R., Tetta C. Physiologic endpoints (efficacy) for acute renal failure studies. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8 (6): 519-525. DOI: 10.1097/00075198-200212000-00007. PMID: 12454536
29. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал*. 2019; 65 (6): 2-19. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Public Health. Electronic Scientific Journal/ Socialniye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya. Electronny Nauchny Zhurnal*. 2019; 65 (6): 2-19. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
30. Larner A.J. Effect size (Cohen's d) of cognitive screening instruments examined in pragmatic diagnostic accuracy studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014; 4 (2): 236-241. DOI: 10.1159/000363735. PMID: 25177332
31. Li Y., Yang S., Peng D., Zhu H.-M., Li B.-Y., Yang X., Sun X.-L. et al. Predictive value of serum cystatin C for risk of mortality in severe and critically ill patients with COVID-19. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (20): 4726-4734. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4726. PMID: 33195640
32. Zinellu A., Mangoni A.A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022; 35 (1): 59-68. DOI: 10.1007/s40620-021-01139-2. PMID: 34390479
33. Chen D., Sun W., Li J., Wei B., Liu W., Wang X., Song F. et al. Serum cystatin C and coronavirus disease 2019: a potential inflammatory biomarker in predicting critical illness and mortality for adult patients. *Mediators Inflamm*. 2020; 3764515. DOI: 10.1155/2020/3764515. PMID: 33061826
34. Ouyang S.-M., Zhu H.-Q., Xie Y.-N., Zou Z.-S., Zuo H.-M., Rao Y.-W., Liu X.-Y. et al. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2020; 20 (1): 952. DOI: 10.1186/s12879-020-05678-0. PMID: 33308159
35. Wang J., Guo S., Zhang Y., Gao K., Zuo J., Tan N., Du K. et al. Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: a retrospective study in China. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0244125. DOI: 10.1371/journal.pone.0244125 PMID: 33332437
36. 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
37. Yang Z., Shi J., He Z., Lü Y., Xu Q., Ye C., Chen S. et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6037-6048. DOI: 10.18632/aging.102999. PMID: 32275643

Поступила 07.07.2022  
Принята в печать 06.05.2023

## Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе

М. И. Неймарк<sup>1,2</sup>, Е. А. Клостер<sup>2\*</sup>, А. А. Булганин<sup>1,2</sup>, А. В. Иощенко<sup>2</sup>, Е. А. Субботин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

<sup>2</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20

**Для цитирования:** Неймарк М. И., Клостер Е. А., Булганин А. А., Иощенко А. В. Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 12–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-12-19> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Евгений Александрович Клостер, e.kloster@mail.ru

### Резюме

Наиболее распространенной средой для инфузионной терапии пациентов с диабетическим кетоацидозом (ДКА) является изотонический раствор натрия хлорида 0,9%. Однако, его применение в требуемых объемах может привести к развитию ятрогенных осложнений — усугублению метаболического гиперхлоремического ацидоза на фоне исходного нарушения кислотно-основного состояния у больных с ДКА. Альтернативой «физиологическому раствору» являются сбалансированные кристаллоидные растворы.

**Цель исследования.** Обосновать целесообразность применения сбалансированного кристаллоидного раствора меглюмина натрия сукцината при ДКА.

**Материал и методы.** Обследовали 2 группы пациентов (по 30 человек в каждой), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации с диабетическим кетоацидозом средней и тяжелой степени. В обеих группах инсулинотерапию и инфузионную терапию проводили согласно существующим клиническим рекомендациям по ведению больных с осложнениями сахарного диабета. В группе сравнения она включала раствор натрия хлорида 0,9%, калия хлорида 4%, декстрозы 5%. В группе исследования часть инфузионной терапии достигалась переливанием меглюмина натрия сукцината в дозе 10 мл/кг/сут. Объем и темп инфузии в обеих группах был сопоставим. Оценивали показатели: скорость и частоту разрешения ДКА за период наблюдения (в течение первых 48 ч терапии), время (в часах) до прекращения инфузии инсулина; время полного восстановления сознания (15 баллов по шкале ком Глазго (ШКГ)); длительность (в часах) нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), динамику электролитов крови; параметры кислотно-основного состояния; показатели гликемии и лактатемии.

**Результаты.** Всех пациентов перевели с улучшением в профильные отделения, летальность составила 0%. Установили, что использование меглюмина натрия сукцината сокращает время разрешения ДКА (30,0 ч [24,0 ч; 36,0 ч] в группе исследования, против 44,5 ч [36,5 ч; 51,5 ч] в группе сравнения ( $p=0,001$ )); частоту разрешения ДКА в первые 2 суток терапии (90,0% (27) в группе исследования, против 66,7% (20) в группе сравнения ( $p=0,060$ )); продолжительность внутривенного введения инсулина (32,0 ч [24,5 ч; 40,0 ч] в группе исследования, против 48,0 ч [40,0 ч; 55,5 ч] в группе сравнения ( $p=0,001$ )); длительность лечения в ОРИТ (41,0 ч [30,0 ч; 48,0 ч] в группе исследования, против 56,0 ч [50,0 ч; 66,3 ч] в группе сравнения ( $p=0,001$ )).

**Заключение.** Применение сбалансированного сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора улучшает результаты лечения пациентов с ДКА в сравнении с инфузией 0,9% натрия хлорида.

**Ключевые слова:** меглюмина натрия сукцинат; диабетический кетоацидоз; сахарный диабет; инфузионная терапия; ацидоз; кристаллоидный раствор; Реамберин

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

## Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis

Mikhail I. Neimark<sup>1,2</sup>, Evgenij A. Kloster<sup>2\*</sup>,  
Andrej A. Bulganin<sup>1,2</sup>, Andrej V. Ioshhenko<sup>2</sup>, Evgenij A. Subbotin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, 40 Lenin Av., 656038 Barnaul, Altai District, Russia

<sup>2</sup> Barnaul Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine» 20 Molodezhnaya Str., 656038 Barnaul, Russia

### Summary

The most common agent used for infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis (DKA) is isotonic 0.9% sodium chloride solution. However, infusion of required volumes can result in development of iatrogenic

complications — i. e., worsening of metabolic hyperchloremic acidosis in DKA patients with already altered acid-base balance. Balanced crystalloid solutions can be used as alternative to saline.

**Objective.** To evaluate the feasibility of using meglumine sodium succinate (MSS) balanced crystalloid solution in DKA.

**Material and methods.** We examined 2 groups of patients, 30 subjects each, with moderate and severe diabetic ketoacidosis admitted to anesthesiology and intensive care unit. Patients from both groups were administered with insulin and an infusion therapy was employed according to current clinical guidelines for the management of patients with complications of diabetes mellitus. In the comparison group, infusion therapy included 0.9% sodium chloride, 4% potassium chloride, and 5% dextrose. In the study group MSS intravenous drip infusions 10 ml/kg/daily were added to the infusion protocol. Volumes and infusion rates were comparable in both groups. The following indicators were evaluated: time to resolution and DKA resolution rates during thorough monitoring (first 48 hours of therapy), the time (in hours) before discontinuation of insulin infusion; the time to complete consciousness recovery (15 items on the Glasgow Coma scale); the duration (in hours) of stay in the intensive care unit (ICU), dynamics of blood electrolytes; parameters of acid-base balance; levels of glycemia and lactatemia.

**Results.** All patients improved and were transferred from ICU, the mortality rate was 0%. Infusion of MSS shortened the time to DKA resolution (30.0 h [24.0 h; 36.0 h] in the study group, vs 44.5 h [36.5 h; 51.5 h] in the comparison group ( $P=0.001$ )); DKA resolution rates during 48 hours from initiation of therapy achieved 90.0% (27) in the study group, vs 66.7% (20) in the comparison group ( $P=0.060$ )); duration of intravenous insulin infusion was 32.0 h [24.5 h; 40.0 h] in the study group vs 48.0 h [40.0 h; 55.5 h] in the comparison group ( $P=0.001$ )); duration of ICU stay was 41.0 h [30.0 h; 48.0 h] in the study group, vs 56.0 h [50.0 h; 66.3 h] in the comparison group ( $P=0.001$ ).

**Conclusion.** Infusion of a balanced succinate-containing crystalloid solution improves the results of DKA treatment, as compared to traditional infusion of 0.9% sodium chloride.

**Keywords:** meglumine sodium succinate; diabetic ketoacidosis; diabetes mellitus; infusion therapy; acidosis; crystalloid solution; Reamberin

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest. LLC «NTFF «POLISAN» was not the initiator of the study and had no influence on study design, analysis of obtained data, interpretation of the results and writing of this paper.

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

## Введение

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является грозным осложнением неконтролируемого течения сахарного диабета (СД), требующим неотложного медицинского вмешательства.

Общая численность больных с сахарным диабетом в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД 1 типа — 5,6% (256,2 тыс.), СД 2 типа — 92,4% (4,24 млн), другие типы СД — 2%. В мире СД болеют 3–4% взрослых людей, причем у 95% из них СД 2 типа. По прогнозам, его распространенность к 2030 г. может достичь 552 млн человек. Распространенность ДКА — 46 случаев в год на 10 000 пациентов, страдающих СД. Преобладающий возраст — до 30 лет [1]. О различиях вероятности ДКА при разных типах СД можно судить по частоте распространенности кетоацидотических ком в РФ: при СД 1 типа — 1,25%, при СД 2 типа — 0,05% [2].

ДКА характеризуется клинико-лабораторной триадой: гипергликемией, кетонемией, метаболическим ацидозом с увеличенным анионным интервалом (Anion Gap) [3]. Кетонные тела образуются из  $\beta$ -гидроксированных жирных кислот в условиях голодания или инсулиновой недостаточности. К ним относятся ацетат, ацетоуксусная кислота и бета-гидроксипропионат, которые действуют как сильные ионы. У пациентов с ДКА ацидоз обусловлен повышением содержания кетонов и лактата

из-за тканевой гипоперфузии. Для них характерно обезвоживание вследствие индуцированного гипергликемией диуреза [4].

В этой связи первоочередным лечебным мероприятием, которое предшествует устранению инсулиновой недостаточности, является инфузионная терапия. Технология ее проведения до настоящего времени является предметом дискуссии. Общеизвестной точкой зрения является использование для лечения ДКА изотонических кристаллоидных растворов. В существующих рекомендациях по проведению инфузионной терапии ДКА фигурирует изотонический 0,9% раствор натрия хлорида с возможным добавлением растворов калия хлорида [1, 5–7].

Однако использование несбалансированного раствора может привести к гиперхлоремии и усугублению уже имеющегося ацидоза, который способствует нарушению коагуляции, сократительной функции миокарда, расстройству иммунной системы и функции почек из-за сужения почечных артериол, провоцирует олигурию и замедление коррекции ацидоза [4, 7–9, 11]. Предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам [12].

Поскольку меглюмин натрия сукцинат (Реамберин) имеет электролитный состав, приближенный к электролитному составу плазмы крови и содержит носитель резервной щелочности сукцинат, предполагается, что включение Реамберина в состав терапии приведет к более

быстрому разрешению ДКА, в том числе за счет коррекции гипоксических нарушений, сопровождающих большинство ургентных состояний [7, 9, 13]. В то же время использование при лечении ДКА сбалансированных кристаллоидов чревато риском развития алкалоза и гиперкалиемии, что требует углубленного изучения данной проблемы.

Цель исследования — обоснование целесообразности применения сбалансированного кристаллоидного раствора меглюмина натрия сукцината при ДКА.

## Материал и методы

Провели неинтервенционное проспективное исследование. Обследовали 60 пациентов (32 мужчины, 28 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет, поступивших в экстренном порядке в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул» с осложнением СД в виде ДКА. У 34 пациентов диагностировали СД 1 типа, у 26 — СД 2 типа. При поступлении у 32 пациентов степень тяжести ДКА оценивали как умеренную, у 28 — как тяжелую по классификации И. И. Дедова и соавт. (2021) [5].

В зависимости от характера инфузионной терапии больных разделили на 2 группы по 30 пациентов в каждой. Рандомизацию провели методом «слепых» конвертов. Распределение больных по подгруппам в зависимости от типа сахарного диабета (первого или второго) считали нецелесообразным ввиду их малочисленности. Пациентам первой группы инфузионную терапию проводили согласно алгоритму, изложенному в клинических рекомендациях [5]. Применяли раствор 0,9% натрия хлорида с добавлением в случае необходимости раствора калия хлорида. Во второй группе часть базисной инфузионной терапии заменили сбалансированным раствором Реамберин в дозе 10 мл/кг в сут до купирования кетоацидоза. По достижению концентрации глюкозы плазмы 14 ммоль/л (как правило, к концу 2-х сут) регидратацию продолжали с помощью приема жидкости внутрь и введения 150–200 мл 5% раствора декстрозы в зависимости от текущей потребности [1, 5, 6].

Время начала инфузионной терапии, темп ее проведения и ежедневный объем в обеих группах были сопоставимы (табл. 1).

Инфузионную терапию начинали сразу же при поступлении больного в реанимационное отделение. Через 2 ч вводили инсулин по следующей методике:

начальная доза инсулина короткого действия 0,1 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно через инфузомат после начальной инфузионной нагрузки. Проводили коррекцию скорости внутривенного введения инсулина в зависимости от темпа снижения гипергликемии — в среднем 3 ммоль/л/ч (не более 4 ммоль/л/ч) [1, 5].

Критериями включения были: возраст пациентов обоего пола от 18 до 75 лет включительно; достоверно выявленный и документально зафиксированный сахарный диабет; наличие диагностических критериев декомпенсации СД в виде кетоацидоза: уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л; гиперкетонемия (>5 ммоль/л); кетонурия (≥ ++); метаболический ацидоз (pH <7,3); наличие клинических, функциональных и лабораторных признаков дегидратации.

Критериями исключения были: гиперчувствительность к компонентам препарата Реамберин; состояния, требующие введения раствора бикарбоната натрия; отсутствие клинико-лабораторных критериев для установления ДКА; наличие ургентной патологии других органов и систем, требующей специфической медикаментозной терапии либо хирургического вмешательства.

Клиническое состояние пациента и потребность в его регидратации определяли волевым статусом по итогам PLR-теста. Увеличение сердечного индекса (СИ) на 15% при поднятии ног больного, зарегистрированное по данным мониторинга гемодинамики, и его возвращение к исходному уровню при опускании ног позволило оценить пациента как респондера (все оказались в их числе) и провести планируемую регидратационную терапию.

Для оценки центральной гемодинамики, в том числе для проведения PLR-теста, методом тетраполярной реовазографии использовали комплекс контроля кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01 ДИАМАНТ. Регистровали:

- Частоту сердечных сокращений (ЧСС).
- Сердечный индекс (СИ).
- Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС).
- Ударный индекс (УИ).
- Объем внеклеточной жидкости (ВнеКЖ).
- Объем внутриклеточной жидкости (ВнутриКЖ).

В качестве группы контроля при оценке показателей центральной гемодинамики обследовали 20 здоровых людей.

**Таблица 1. Качественная и количественная характеристика инфузионной терапии (M±SE).**

Этапы	Суммарный объем (качественный состав) инфузии в группах, мл		p
	Сравнения	Реамберин	
В первые 2 ч	1413,78±179,18 (KCl 4%; NaCl 0,9%)	1500,8±191,4 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%)	0,094
В 1-е сут	4523,7±313,64 (KCl 4%; NaCl 0,9%)	4802,56±321,31 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%)	0,056
Во 2-е сут	2544,48±199,96 (KCl 4%; NaCl 0,9%; Декстроза 5%)	2701,44±213,88 (Реамберин; KCl 4%; NaCl 0,9%; Декстроза 5%)	0,062

В условиях ОРИТ мониторировали неинвазивное артериальное давление (НИАД), электрокардиограмму, SpO<sub>2</sub>, частоту дыхания (ЧД), температуру тела, темп диуреза, контролировали гидробаланс путем подсчета вводимой и выводимой жидкости.

Степень тяжести ДКА, кислотно-основного состояния, концентрацию ионов плазмы, а также лабораторные критерии функций органов и систем определяли с периодичностью:

- экспресс-анализ гликемии — ежедневно до снижения концентрации глюкозы плазмы (ГП) до 13 ммоль/л, затем при условии стабильности 1 раз в 3 ч. Материал — капиллярная кровь, исследуемая на аппарате Biosen C-Line Clinic/GP+.

- анализ мочи или плазмы на кетоновые тела — 2 раза в сут в первые 2 сут, затем 1 раз в сут на аппарате URILIT-150.

- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> плазмы — исходно, затем минимум 2 раза в сут. Венозную кровь исследовали на аппарате EasyLite Calcium Na/K/Ca/pH.

- биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, лактат — исходно, затем 1 раз в сут. Венозную кровь исследовали на аппарате Thermo Scientific Indiko Plus.

- газоанализ и pH (венозной крови) — 1 раз в 6 ч до разрешения ДКА, затем 1–2 раза в сут до нормализации КОС. Смешанную венозную кровь из центрального венозного катетера забирали вблизи правого предсердия и исследовали тест-системой Abbott i-Stat CG4+Cartridge.

Оценивали следующие конечные точки эффективности.

Первичные конечные точки эффективности:

- 1) Частота разрешения ДКА за период наблюдения (в течение первых 48 ч терапии).

- 2) Время (в часах) от начала терапии до момента разрешения ДКА. Критерии разрешения ДКА: глюкоза плазмы <11,1 ммоль/л и два из следующих критериев: бикарбонат плазмы ≥18 ммоль/л, pH венозной крови >7,3 или разница сильных анионов ≤12 ммоль/л.

- 3) Время (в часах) до прекращения инфузии инсулина.

- 4) Время полного восстановления сознания (15 баллов по ШКТ).

- 5) Длительность (в часах) нахождения в ОРИТ.

- 6) Летальность в ОРИТ.

Вторичные конечные точки эффективности:

- 1) Динамика электролитов крови.

- 2) Динамика параметров кислотно-основного состояния.

- 3) Динамика гликемии и лактатамии.

Использовали различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной цели исследования [14, 15].

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели асимметрии и эксцесса, характеризующие форму кривой распределения. Нормально распределенные непрерывные величины представляли в виде  $M \pm SE$ , где  $M$  — выборочное

среднее и  $SE$  — стандартная ошибка среднего. Для величин с распределением, отличным от нормального, указали медианы, первый и третий квартили. Значения качественных признаков представляли в виде наблюдаемых частот и процентов.

В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали  $T$ -критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по  $F$ -критерию Фишера. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна–Уитни.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. При наличии малых частот (от 5 до 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера для четырехпольных таблиц сопряженности.

Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , где  $p$  — вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft) и Microsoft Office Excel 2017.

## Результаты и обсуждение

Показатели исходного статуса пациентов сравниваемых групп представили в табл. 2.

Исходный статус пациентов двух групп оказался несопоставим по ряду критериев (возраст, индекс массы тела (ИМТ)), содержание исходного гликированного гемоглобина, глюкозы и мочевины), что было связано с разнообразием клинического течения СД и сравнительно небольшой выборкой больных. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что в группе с применением Реамберина содержание в крови глюкозы, гликированного гемоглобина и мочевины оказалось выше, чем в группе сравнения.

Показатели центральной гемодинамики и водных секторов у обследованных больных и здоровых оказались идентичными. Показатели ОЦК и доли внеклеточной жидкости при поступлении пациентов были значимо ниже аналогичных параметров группы контроля (здоровые) на 18,9% ( $p=0,001$ ). Доля внутриклеточной жидкости также была ниже на 1,9% ( $p=0,001$ ), а УИ — на 40,5% ( $p=0,001$ ). СИ в выборках больных и здоровых не различался (табл. 3), а его поддержание в нормальных пределах на фоне сниженного ударного объема достигалось за счет значительной тахикардии.

Вышеприведенные результаты (табл. 4) свидетельствуют об обратном развитии гемодинамических нарушений под влиянием проводимой инфузионной терапии.

**Таблица 2. Показатели исходного статуса пациентов ( $M \pm SE$ ,  $Me$  [Q1; Q3], % (абс.)).**

Показатели	Значения показателей в группах		$P_{1-2}$
	Сравнения, $n=30$	Реамберин, $n=30$	
Возраст, лет	36,67±3,29	49,37±3,09	<b>0,007</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,27±0,90	28,30±1,25	<b>0,011</b>
СД (доля 1 типа)	70,0% (21)	43,3% (13)	0,068
HbA1c, %	9,70 [8,27; 10,70]	11,18 [10,16; 12,24]	<b>0,025</b>
Причина ДКА: манифестация СД	6,7% (2)	10,0% (3)	0,999
Причина ДКА: заболевание, операция, травма	43,3% (13)	46,7% (14)	0,795
Причина ДКА: нарушение режима	50,0% (15)	43,3% (13)	0,605
<b>Оценка тяжести ДКА</b>			
Глюкоза, ммоль/л	21,74 [19,11; 26,90]	28,82 [21,36; 32,69]	<b>0,028</b>
pH	7,21±0,02	7,22±0,02	0,755
Бикарбонат, ммоль/л	11,99±1,37	12,88±1,19	0,623
Анионная разница, мэкв/л	21,70±1,41	21,84±1,33	0,945
Шкала Глазго, баллы	15,00 [15,00; 15,00]	15,00 [13,25; 15,00]	0,844
Тяжелый ДКА (доля тяжелого ДКА)	53,3% (16)	40,0% (12)	0,301
<b>Другие показатели до начала лечения</b>			
Na, ммоль/л	132,61±0,95	132,56±1,36	0,976
Cl, ммоль/л	98,96±0,92	97,83±0,98	0,406
K, ммоль/л	4,17±0,17	3,98±0,22	0,489
Лактат, ммоль/л	2,86 [2,00; 3,94]	3,01 [2,06; 4,56]	0,291
Мочевина, ммоль/л	9,93±0,89	13,95±1,47	<b>0,024</b>
Креатинин, мкмоль/л	112,5 [95,4; 128,5]	116,7 [86,4; 138,3]	0,247

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–8: выделены значения  $p$  — значимые различия.

**Таблица 3. Исходные показатели гемодинамики у обследованных пациентов и здоровых,  $M \pm SE$ .**

Показатели	Значения показателей в выборках		$P_{1-2}$
	Пациенты, $n=60$	Здоровые, $n=20$	
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	113,9±1,9	67±4,1	<b>0,001</b>
УИ, мл/м <sup>2</sup>	22,5±1,5	37,8±3,3	<b>0,001</b>
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,6±0,2	2,5±0,3	<b>0,07</b>
УПСС, дин×сек×см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	2332,6±196,8	3000,2±403,4	<b>0,001</b>
Темп диуреза, мл/кг/ч	0,32±0,09	1,04±0,13	<b>0,04</b>
Внеклеточная жидкость, %	81,1±2,6	100,2±0,6	<b>0,001</b>
Внутриклеточная жидкость, %	98,1±1,0	100±0,1	<b>0,001</b>
Объем циркулирующей крови (ОЦК), %	81,1±2,6	100,2±0,6	<b>0,001</b>

**Таблица 4. Изменения показателей центральной гемодинамики в общей выборке пациентов в процессе лечения ( $n=60$ ,  $M \pm SE$ ).**

Показатели	Значения показателей на этапах инфузионной терапии		$P_{1-2}$
	Перед началом	Через 2 часа после начала	
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	113,9±1,9	91,4±8,3	<b>0,001</b>
УИ, мл/м <sup>2</sup>	22,5±1,5	31,7±3,6	<b>0,001</b>
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,6±0,2	2,8±0,3	0,22
УПСС, дин×сек×см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	2332,6±196,8	2539,6±473,1	0,491
Темп диуреза, мл/кг/ч	0,32±0,09	0,71±0,18	<b>0,05</b>

**Таблица 5. Результаты лечения по группам исследования ( $Me$  [Q1; Q3], % (абс.)).**

Показатели	Значения показателей в выборках		$P_{1-2}$
	Сравнения <sup>1</sup> , $n=30$	Реамберин <sup>2</sup> , $n=30$	
Длительность ДКА, ч	44,5 [36,5; 51,5]	30,0 [24,0; 36,0]	<b>0,001</b>
Разрешение ДКА до 48 ч, доля	66,7% (20)	90,0% (27)	0,060
Длительность инфузии инсулина, ч	48,0 [40,0; 55,5]	32,0 [24,5; 40,0]	<b>0,001</b>
Время до полного восстановления сознания, ч	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 4,0]	0,627
Длительность лечения в ОРИТ, ч	56,0 [50,0; 66,3]	41,0 [30,0; 48,0]	<b>0,001</b>
Летальность в ОРИТ, %	0	0	—

Результаты эффективности лечения больных привели в табл. 5. Полученные данные показывают, что длительность ДКА, инфузии инсулина и лечения в ОРИТ в группе «Реамберин» была значимо меньше, чем в группе сравнения ( $p=0,001$ ).

Динамику показателей кислотно-основного состояния крови в сравниваемых группах больных представили в табл. 6.

Добавление в схему инфузионной терапии Реамберина обеспечивало коррекцию нарушений основных параметров кислотно-основного состояния, свойственных кетоацидозу.

Динамику показателей электролитного состава плазмы у больных двух групп представили в табл. 7.

Содержание мочевины в группе больных, получавших Реамберин, в 1-е и 2-е сут оставалось

Таблица 6. Динамика показателей кислотно-основного состояния в группах исследования ( $M \pm SE$ ,  $Me [Q1; Q3]$ ).

Показатели, этапы терапии	Значения показателей в группах				$P_{1-2}$
	$n$	Сравнения	$n$	Реамберин	
<b>pH венозной крови</b>					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	7,21±0,02	30	7,22±0,02	0,703
7–12 ч	29	7,27±0,02	30	7,30±0,02	0,187
13–18 ч	25	7,30±0,01	30	7,34±0,01	<b>0,037</b>
19–24 ч	27	7,33±0,01	30	7,38±0,01	<b>0,003</b>
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	7,32±0,01	18	7,38±0,01	<b>0,003</b>
31–36 ч	25	7,36±0,01	14	7,40±0,01	<b>0,029</b>
37–42 ч	11	7,35±0,01	6	7,42±0,01	<b>0,010</b>
43–48 ч	20	7,38±0,01	7	7,43±0,01	<b>0,010</b>
<b>Бикарбонат, ммоль/л</b>					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	11,99±1,37	30	12,88±1,19	0,623
7–12 ч	29	14,05±1,12	30	16,88±0,90	0,053
13–18 ч	25	16,83±1,23	30	19,81±0,75	<b>0,045</b>
19–24 ч	27	17,79±0,99	30	22,38±0,62	<b>&lt;0,001</b>
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	17,60±1,34	18	23,04±0,84	<b>0,001</b>
31–36 ч	25	20,42±0,80	14	24,05±0,71	<b>0,004</b>
37–42 ч	11	19,39±1,07	6	24,60±0,81	<b>0,005</b>
43–48 ч	20	22,65±0,55	7	24,61±0,91	0,078
<b>Анионная разница, мэкв/л</b>					
В первые 24 ч					
1–6 ч	30	21,60±1,40	30	21,67±1,36	0,970
7–12 ч	29	21,06±1,18	30	17,91±1,09	0,054
13–18 ч	25	18,04±1,27	30	15,37±0,94	0,092
19–24 ч	27	16,40 [13,00; 18,95]	30	12,24 [10,43; 15,44]	<b>0,038</b>
Через 25–48 ч					
25–30 ч	15	17,36±1,74	18	13,24±0,94	<b>0,049</b>
31–36 ч	25	14,20 [9,90; 17,79]	14	10,30 [9,53; 11,54]	0,107
37–42 ч	11	15,32±1,26	6	11,92±1,11	0,093
43–48 ч	20	11,86±1,01	7	9,65±1,26	0,250

Примечание. Здесь и в табл. 7:  $n$  — количество исследований.

выше, чем в группе сравнения. Существенного различия в динамике параметров электролитного состава плазмы в сравниваемых группах не обнаружили.

### Обсуждение

Согласно современным руководствам по интенсивной терапии при диабетическом ацидозе, первостепенной задачей является коррекция водно-электролитных нарушений. Купирование дегидратации производится путем увеличения объема внеклеточной жидкости за счет внутривенной инфузии кристаллоидных растворов. Восполнение ОЦК способствует стабилизации состояния сердечно-сосудистой системы, повышает чувствительность тканей к инсулину за счет снижения осмоляльности плазмы, улучшения перфузии тканей, а также уменьшения выработки контринсулярных гормонов [6, 16], чем и объясняется целесообразность введения, в первую очередь, кристаллоидных растворов, а затем инсулина. Это сопровождается более управляемым снижением гликемии в ответ на введение инсулина, чем при его использовании в условиях выраженной дегидратации пациента.

Восполнение ОЦК проводится у пациентов респондеров к инфузионной терапии, выявленных путем проведения PLR-теста. Ответ в виде увеличения сердечного индекса на 15% после поднятия ног и возвращения СИ к исходному уровню после их опускания свидетельствует о том, что имеет место дегидратация, и реакция на инфузионную терапию будет положительной.

Дефицит жидкости у пациентов с диабетическим кетоацидозом составляет 50–100 мл/кг реальной массы тела и зависит от тяжести течения ДКА. При этом за 24–48 ч необходимо заместить большой объем жидкости. Рекомендуемым раствором для инфузионной терапии является изотонический раствор натрия хлорида 0,9%, либо 0,45% — при показателях гипернатриемии более 145 ммоль/л [5, 17].

В настоящее время все больше клиницистов склонны к рестриктивной тактике проведения инфузионной терапии с контролем показателей гемодинамики, водных секторов организма. Рестриктивная инфузионная терапия в выполненном исследовании предполагала восполнение ОЦК при реально существующей гиповолемии, а также ее продолжение в объе-

Таблица 7. Динамика электролитов и биохимических показателей крови в группах исследования ( $M \pm SE$ ,  $Me [Q1; Q3]$ ).

Показатели, ммоль/л	Значения показателей в группах				$P_{1-2}$
	<i>n</i>	Сравнения	<i>n</i>	Реамберин	
<b>Na<sup>+</sup></b>					
12 ч	30	134,73±0,97	30	135,16±1,15	0,777
24 ч	30	135,60 [133,20; 138,13]	30	136,00 [133,63; 138,65]	0,761
36 ч	27	136,63±0,70	20	137,83±1,04	0,324
48 ч	25	137,43±0,69	14	137,69±1,03	0,829
<b>Cl<sup>-</sup></b>					
12 ч	30	99,73±0,85	30	100,17±0,76	0,705
24 ч	30	102,17±0,79	30	100,63±0,69	0,147
36 ч	27	102,11±0,79	20	102,15±0,71	0,972
48 ч	25	103,00 [102,00; 105,00]	15	102,00 [99,00; 105,00]	0,275
<b>K<sup>+</sup></b>					
12 ч	30	3,92±0,12	30	3,87±0,12	0,764
24 ч	30	3,91±0,10	30	4,01±0,08	0,402
36 ч	27	3,90±0,11	20	3,94±0,10	0,818
48 ч	25	3,87±0,11	15	3,82±0,09	0,785
<b>Лактат</b>					
24 ч	29	1,93 [1,21; 2,31]	30	1,29 [0,86; 2,01]	0,576
48 ч	24	1,28±0,12	14	1,31±0,19	0,914
<b>Мочевина</b>					
24 ч	30	6,86±0,52	30	9,82±1,00	<b>0,012</b>
48 ч	25	6,03±0,54	14	9,56±1,35	<b>0,026</b>
<b>Креатинин</b>					
24 ч	30	86,57 [76,75; 95,79]	30	86,87 [72,83; 105,26]	0,186
48 ч	25	79,33±3,38	14	91,42±10,37	0,284

мах, не предполагавших опасной избыточной инфузии.

Темп восполнения гиповолемии в первые 2 ч составлял около 10 мл/кг/ч и не зависел от качественного состава инфузионных сред. Для определения скорости дальнейшей регидратации учитывали показатели центральной гемодинамики, темп диуреза. Она составила в среднем 2–3 мл/кг/ч в течение первых суток. При положительной клинической динамике, улучшении показателей КОС, стабилизации сахарной кривой, инфузионную терапию ограничивали скоростью 1–3 мл/кг/ч в течение вторых суток. Этот подход позволил избежать таких ятрогенных осложнений, как отек головного мозга и отек легких.

Несмотря на первостепенную значимость изотонического раствора натрия хлорида при ДКА, согласно последним клиническим рекомендациям [1, 5], его применение, ввиду высокого содержания хлоридов (154 ммоль/л) несет риск развития гиперхлоремического метаболического ацидоза. Увеличение в плазме концентрации хлоридов уменьшает содержание бикарбоната, а разбавление крови большим объемом жидкости, не содержащей буфер, ведет к формированию дилуционного ацидоза. Следовательно, использование изотонического раствора натрия хлорида при ДКА может даже ухудшить его течение [18].

## Литература

1. *Заболотских И.Б., Протченко Д.Н.* Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. 2. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 1056. [Zabolotskikh I. B., Protsenko D. N. In-

Это, а также антиоксидантные, антигипоксантные и энергопротективные свойства меглюмина натрия сукцинат [19–21], позволяет полагать, что его применение улучшит результаты интенсивной терапии пациентов с диабетическим кетоацидозом.

В выполненном исследовании включение Реамберина в состав инфузионных сред обеспечило более быстрое устранение кетоацидоза, чем применение только «физиологического раствора». Увеличение емкости бикарбонатного буфера за счет метаболизма сукцината приводило к более ранней нормализации рН. Анионная разница в группе Реамберина в динамике снижалась в отличие от группы сравнения. Это объясняет более быстрое разрешение ДКА, что позволило перевести пациентов на подкожное введение инсулина.

## Заключение

Добавление сбалансированного сукцинат-содержащего кристаллоидного раствора Реамберин (меглюмина натрия сукцинат) в состав инфузионной терапии при ДКА ускоряло купирование кетоацидоза, прекращение внутривенного введения инсулина, перевод из отделения реанимации интенсивной терапии. Указанные эффекты достигаются за счет увеличения буферной емкости крови и более ранней нормализации рН крови.

tensive care: national guidelines. Vol. 2. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and exp. M.: GEOTAR-Media; 2022: 1056. (in Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5018-5. ISBN 978-5-9704-6259-1.

2. *Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И.* Эпидемиология сахарного диабета в Российской

- Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91 (10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Ter. Arkh/Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Jahangir A., Jahangir A., Siddiqui F.S., Niazi M.R.K., Yousaf F., Muhammad M., Sahra S. et al. Normal saline versus low chloride solutions in treatment of diabetic ketoacidosis: a systematic review of clinical trials. *Cureus* 14 (1): e21324. DOI: 10.7759/cureus.21324. PMID: 35186583
  4. Roizen M. F., Fleisher L. A. Периперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями. В кн.: «Анестезия» Рональда Миллера (ред.) в 4 т. СПб.: Человек; 2015 (2): 1139–1234. [Roizen M. F., Fleisher L. A. Perioperative management of patients with concomitant diseases. In the book: «Anesthesia» by Ronald Miller (ed.) in 4 vols. St. Petersburg: Man/Chelovek; 2015 (2): 1139–1234. (in Russ.)]
  5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й выпуск (дополненный). М.; 2021. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10<sup>th</sup> ed. (revised). M.; 2021. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12802
  6. Коваленко А.Л., Ризаханов Д.М., Яковлев А.Ю., Симутис И.С., Парфенов С.А., Бобовник С.В., Сорокин С.В. Предварительные результаты включения меглюмина натрия сукцината в лечение пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (1): 46–56. [Kovalenko A.L., Rizakhanov D.M., Yakovlev A.Yu., Simutis I.S., Parfenov S.A., Bobovnik S.V., Sorokin S.V. et al. Preliminary results of adding meglumine sodium succinate to the treatment of patients with moderate and severe acute pancreatitis. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (1): 46–56. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-1-0-1
  7. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений лёгочного газообмена. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102 (3): 362–372. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. A new look at the correction of COVID-19-mediated pulmonary gas exchange disorders. *Kazan Medical Journal/Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2021; 102 (3): 362–372. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2021-362.
  8. Handy J.M., Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008; 101 (2): 141–150. DOI: 10.1093/bja/aen148. PMID: 18534973
  9. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., Петровский Д.С., Коваленко А.Л., Сапожников К.В. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 50–64. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuryev M.Yu., Petrovsky D.S., Kovalenko A.L., Sapozhnikov K.V. Meglumine sodium succinate to correct COVID-19-associated coagulopathy: the feasibility study. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 50–64. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-50-64.
  10. Федерякин Д.В., Парфенов С.А., Веселов С.В., Колгина Н.Ю., Майоров М.О., Сабитов Т.Ф., Гончарук А.В. и соавт. Гемодилюция меглюмина натрия сукцинатом при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020; 13 (2): 114–119. [Fedyakin D.V., Parfenov S.A., Veselov S.V., Kolgina N.Yu., Mayorov M.O., Sabitov T.F., Goncharuk A.V. et al. Hemodilution with meglumine sodium succinate during heart surgery in on-pump cardiac surgery. *Cardiology and cardiovascular surgery/ Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020; 13 (2): 114–119. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kardio202013021114
  11. Carrillo A.R., Elwood K., Werth C., Mitchell J., Sarangarm P. Balanced crystalloid versus normal saline as resuscitative fluid in diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother*. 2022; 56 (9): 998–1006. DOI: 10.1177/10600280211063651. PMID: 34986659
  12. Self W.H., Evans C.S., Jenkins C.A., Brown R.M., Casey J.D., Collins S.P., Coston T.D. et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (11): e2024596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596. PMID: 33196806
  13. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л., Ризаханова О.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (10): 27–32. [Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L., Rizakhanova O.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (10): 27–32. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012010127
  14. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998: 459. [Glantz S.A. Medico-biological statistics. Translated from English M.: Praktika; 1998: 459]
  15. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов. СПб.: Питер; 2001: 656. [Borovikov V.P. STATISTICA: the art of data analysis on a computer for professionals. St. Petersburg: Peter; 2001: 656. (in Russ.)]
  16. Eledrisi M.S., Elzouki A.-N. Management of diabetic ketoacidosis in adults: a narrative review. *Saudi J Med Med Sci*. 2020; 8 (3): 165–173. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms\_478\_19. PMID: 32952507
  17. Besen B.A.M.P., Boer W., Honore P.M. Fluid management in diabetic ketoacidosis: new tricks for old dogs? *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1312–1314. DOI: 10.1007/s00134-021-06527-7. PMID: 34608527
  18. Марино П.Л. Под ред. Ярошецкого А.И. Интенсивная терапия. Второе издание. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 1152. ISBN 978-5-9704-7041-1. [Marino P.L. Ed. Yaroshevsky A.I. Intensive therapy. Second edition. Translated from English. M.: GEOTAR-Media; 2022: 1152. ISBN 978-5-9704-7041-1]
  19. Спичак И.И., Копытова Е.В. Применение полиионного раствора реамберина в медицине и опыт его использования в детской онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018; 7 (5): 47–55. [Spichak I.I., Kopytova E.V. Application of polyionic reamberin solution in medicine and experience with its use in pediatric oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology/ Oncologiya. Zhurnal im. P.A. Herzena*. 2018; 7 (5): 47–55. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/onkol2018705147
  20. Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 121–127. [Tikhonova E.O., Lyapina E.P., Shuldyakov A.A., Satarova S.A. Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases. *Ter. Arkh/Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016; 88 (11): 121–127. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168811121-127
  21. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Кырнышев А.Г., Смирнов Д.Б., Кравченко-Бережная Н.Р. Метаболические эффекты субстратного антигипоксанта на основе янтарной кислоты. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (1): 33–42. [Shah B.N., Lapshin V.N., Kyrnyshv A.G., Smirnov D.B., Kravchenko-Berezhnaya N.R. Metabolic effects of a succinic acid. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2014; 10 (1): 33–42. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-1-33-42

Поступила 16.01.2023  
Принята в печать 28.04.2023

## Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа

А. А. Аврамов<sup>1,2,3\*</sup>, Е. В. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Мелехов<sup>2</sup>, Р. С. Мензулин<sup>4</sup>, А. И. Никифорчин<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

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

<sup>3</sup> Клиника МедСвисс,  
Россия, 119019, г. Москва, Лебяжий пер., д. 8/4, стр. 2

<sup>4</sup> Клиническая больница № 1 МЕДСИ,  
Россия, 143442, Московская обл., гор. округ Красногорск, Отрадное, влд, 2, стр. 1

<sup>5</sup> Медицинский центр Милосердия,  
Сент-Пол Пл., 345, Балтимор, MD 21202, США

**Для цитирования:** Аврамов А. А., Иванов Е. В., Мелехов А. В., Мензулин Р. С., Никифорчин А. И. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 20–27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-20-27> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Александр Александрович Аврамов, [shurikfta@yandex.ru](mailto:shurikfta@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в перепрофилированных стационарах разного типа.

**Материал и методы.** Провели ретроспективное исследование в ОРИТ трех перепрофилированных стационаров: городской больницы, федерального центра и частной клиники. Отобрали данные 369 пациентов за период с апреля по декабрь 2020 года. В качестве факторов риска исследовали пол, возраст, ИМТ, оценку по шкале NEWS, выраженность повреждения легких по результатам КТ, газовый состав крови и рН, количество назначенных за время лечения антибиотиков (различных антибактериальных средств, вне зависимости от последовательности назначения пациенту) частоту применения основных препаратов (глюкокортикостероидов, лопинавира/ритонавира, тоцилизумаба/солилумаба, гидроксихлорохина). Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывали методом логистической регрессии.

**Результаты.** Пациенты разных перепрофилированных стационаров отличались по распределению пола, тяжести повреждения легких по КТ, назначенной терапии, результатам анализа газов крови, количеству назначенных антибиотиков. Летальность составила 21,8% в федеральном центре, 41,4% в частной клинике, 77,2% в городской больнице. Наиболее значимыми факторами риска являлись: в федеральном центре — тяжесть повреждения легких по результатам КТ (ОШ=3,694, 95% ДИ 1,014–13,455,  $p=0,048$ ), в городской больнице — возраст (ОШ=1,385, 95% ДИ 1,034–1,854,  $p=0,029$ ) и напряжение кислорода в артериальной крови (ОШ=0,806, 95% ДИ 0,652–0,996), в частной клинике — возраст (ОШ=2,158, 95% ДИ 1,616–2,880,  $p<0,0001$ ), количество антибиотиков (ОШ=1,79, 95% ДИ 1,332–2,406,  $p=0,0001$ ) и рН (ОШ=0,381, 95% ДИ 0,261–0,555,  $p<0,0001$ ).

**Заключение.** В первой волне пандемии COVID-19 городские, федеральные, частные клиники имели разный состав пациентов, переведенных в ОРИТ. Наиболее значимыми были отличия по половому составу, тяжести пациентов. Результаты лечения также отличались, с наименьшей летальностью в федеральном центре и наибольшей — в городской больнице. Значимыми факторами летального исхода оказались рО<sub>2</sub>, рН, количество примененных в процессе лечения антибактериальных препаратов (в некоторых стационарах).

**Ключевые слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; ОРИТ; факторы риска; логистическая регрессия; конверсия стационаров

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Risk Factors for COVID-19 Adverse Outcomes in ICU Settings of Various Types Repurposed Hospitals

Alexander A. Avramov<sup>1,2,3\*</sup>, Evgeny V. Ivanov<sup>1</sup>, Alexander V. Melekhov<sup>2</sup>,  
Ruslan S. Menzulin<sup>4</sup>, Andrey I. Nikiforchin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskiye gory Str., 119991 Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia,

<sup>3</sup> Ivankovskoe shosse, 125367 Moscow, Russia

<sup>4</sup> Clinic MedSwiss,  
8/4 Lebyazhy lane, bldg. 2, 119019 Moscow, Russia

<sup>4</sup> Medsi Clinical Hospital №1,  
2 Otradnoe, bldg.1, Krasnogorsk city district, 143442 Moscow area, Russia  
<sup>5</sup> Mercy medical center,  
345 St Paul Pl, Baltimore, MD 21202, USA

## Summary

**Objective:** to study the risk factors for COVID-19 adverse outcomes in repurposed hospitals of various types.

**Material and methods.** A retrospective study was conducted in the ICUs of three repurposed hospitals: a municipal hospital, a federal center and a private clinic. Data of 369 patients were analyzed for the period from April to December 2020. Gender, age, BMI, NEWS score, severity of lung damage based on CT quantification, blood gases and pH, patterns of antibiotic administration during hospital stay (all classes and number of antimicrobials, regardless the sequence of administration), patterns of main drugs administration (glucocorticosteroids, lopinavir/ritonavir, tocilizumab/ solilumab, hydroxychloroquine) were evaluated as risk factors. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated by logistic regression.

**Results.** Patients from repurposed hospitals of various types were distinguishable in terms of distribution by sex, severity of lung damage, administered therapy, blood gases, and the number of antimicrobials used. Mortality rates were 21.8% in the federal center, 41.4% in the private clinic, and 77.2% in the municipal hospital. The most significant risk factors were: the severity of lung damage based on CT quantification (OR=3.694, 95% CI: 1.014–13.455,  $P=0.048$ ) — in the federal center, patient's age (OR=1.385, 95% CI: 1.034–1.854,  $P=0.029$ ) and arterial oxygen tension (OR=0.806, 95% CI: 0.652–0.996) — in the municipal hospital, and patients' age (OR=2.158, 95% CI: 1.616–2.880,  $P<0.0001$ ), number of antibiotics (OR=1.79, 95% CI: 1.332–2.406,  $P=0.0001$ ), and blood pH (OR=0.381, 95% CI: 0.261–0.555,  $P<0.0001$ ) — in the private clinic.

**Conclusion.** Patient's profiles in municipal, federal, and private ICU settings varied significantly in the first wave of the COVID-19 pandemic. Gender distribution and severity of the diseases were found as the most significant differences among them. Clinical outcomes were also different, with the lowest mortality rate in the federal center and the highest in the municipal hospital. Arterial pO<sub>2</sub>, blood pH, and the number of antimicrobials used in the course of treatment were the significant risk factors of fatal outcome (in some hospitals).

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; ICU; risk factors; logistic regression; hospital repurposing

**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

COVID-19 остается существенной угрозой для здоровья людей и системы здравоохранения, несмотря на значительное снижение заболеваемости и смертности. Для пациентов, попадающих в отделения интенсивной терапии, сохраняются высокие риски развития тяжелых осложнений и смерти. Пандемия COVID-19 в 2020–2021 гг. предоставила большой объем информации, анализ которой позволит сделать важные выводы о факторах риска при лечении коронавирусной инфекции. В литературе описано большое количество факторов риска, они существенно различаются в разных странах и стационарах. Согласно мета-анализу 40 исследований, проведенному Y. Li и соавт., наиболее значимыми факторами риска летального исхода при COVID-19 являются мужской пол (ОШ=1,32, 95% ДИ=1,18–1,48, 20 исследований), возраст (ОШ=1,05 на каждый дополнительный год, 95% ДИ=1,04–1,07, 10 исследований), ожирение (ОШ=1,59, 95% ДИ=1,02–2,48, 4 исследования), сахарный диабет (ОШ=1,25, 95% ДИ=1,11–1,40, 11 исследований), хроническая болезнь почек (ОШ=1,57, 95% ДИ=1,27–1,93, 6 исследований) [1].

По данным многих исследований, возраст является фактором риска независимо от состава пациентов по тяжести, типу стационара и отделения [2, 3]. В большинстве опубликованных исследований пол оказался значимым фактором

риска, в то время как данные по курению и коморбидным состояниям менее гомогенны [3–5]. Среди сопутствующих состояний чаще всего в качестве факторов риска указывают сахарный диабет, ожирение и заболевания сердечно-сосудистой системы [6, 7].

Более точный прогноз исхода можно получить по результатам лабораторных анализов. С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С3, увеличение количества CD14+CD16+ моноцитов и Th17 клеток изучены как предикторы исхода болезни [8–10]. Не все исследуемые маркеры доступны для рутинного измерения. Поиск оптимального набора предикторов на основе клинико-анамнестических данных и обычных лабораторных анализов является актуальной задачей.

Во время пандемии 2020–2021 гг. лечение коронавирусной пневмонии проводили в стационарах различного профиля. Кроме городских больниц, к этому были привлечены перепрофилированные государственные и частные стационары. Поскольку по многим параметрам состав пациентов и эффективность лечения в них различались, целесообразно рассматривать пациентов разных типов стационаров как отдельные популяции, если не доказано обратное.

Цель исследования — изучить факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в перепрофилированных стационарах разного типа.

## Материал и методы

Провели ретроспективное исследование результатов лечения коронавирусной пневмонии в ОРИТ трех стационаров, задействованных в оказании медицинской помощи в 2020 г. в г. Москве. В тексте работы названия стационаров зашифровали аббревиатурами: городская клиническая больница (ГКБ), перепрофилированный федеральный центр (ПФЦ) и перепрофилированная частная клиника (ПЧК). Получили результаты лечения за апрель–июнь 2020 г. из ПФЦ и ГКБ, май–декабрь 2020 г. из ПЧК. Критерии включения: лечение в ОРИТ одного из стационаров, причина перевода в ОРИТ — COVID-19, отсутствие тяжелых онкологических заболеваний и неврологических нарушений, не связанных с инфекцией.

Выбрали пациентов с минимальной необходимой информацией. Для ПФЦ собирали данные о поле, возрасте, длительности ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ, ИМТ, оценке по шкале NEWS, оценке тяжести по результатам КТ легких (при поступлении, переводе на ИВЛ, последний результат за время госпитализации и «максимальный» результат за время госпитализации), рН, концентрации лактата и глюкозы, напряжении  $CO_2$  и  $O_2$  в артериальной крови перед интубацией трахеи, количестве назначенных за время лечения антибактериальных препаратов (различных антибактериальных лекарственных средств вне зависимости от последовательности назначения пациенту), частоте назначения основных препаратов (глюкокортикостероидов, лопинавира/ритонавира, тоцилизумаба/солилизумаба, гидроксихлорохина).

Для ГКБ собирали данные о поле, возрасте, оценке по шкале NEWS, напряжении  $CO_2$  и  $O_2$  в артериальной крови перед интубацией трахеи, количестве назначенных за время лечения антибактериальных препаратов.

Для ПЧК собрали данные о поле, возрасте, длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ, рН и концентрации лактата, напряжении  $CO_2$  и  $O_2$  в артериальной крови перед интубацией трахеи, количестве назначенных за время лечения антибактериальных препаратов, назначении препаратов (ГКС, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб/сарилумаб, гидроксихлорохин), выполнении трахеотомии.

Статистическую оценку результатов исследования и построение графиков провели с помощью общедоступных статистических библиотек sklearn, statsmodels и scipy языка программирования Python 3.

Для оценки различий клинических и лабораторных признаков между базами использовали критерий  $\chi^2$  для категориальных параметров, ANOVA с апостериорным сравнением критерием Тьюки для количественных параметров (Tukey's HSD test, библиотека statsmodels). Нормальность распределения подтверждали с помощью критерия Шапиро–Уилка (библиотека scipy). Данные описали как средние и стандартные отклонения ( $SD$ ), если не указано другое.

Для оценки исследуемых параметров в качестве факторов риска использовали модель логистической регрессии с регуляризацией  $l_1$  (функция максимального правдоподобия — maximum likelihood estimator библиотеки statsmodels,  $l_1$  alpha = 1). В соответствии с рекомендациями по анализу эпидемиологических данных, пропущенные значения заполнили методом итеративной импутации (функция IterativeImputer методом ридж-регрессии в библиотеке sklearn). Для оценки точности импутации сравнили средние значения и стандартные отклонения в выборке до и после импутации. Ковариаты, значения которых могли превышать 10, масштабировали до разброса значений в пределах 1–10, что учли при интерпретации коэффициентов регрессии. В качестве критерия адекватности модели оценили значения псевдо- $R^2$ , логарифма максимального правдоподобия (Log-Likelihood) и значения  $p$  логарифма отношения максимального правдоподобия (Log-Likelihood Ratio  $p$ -value). Модель логистической регрессии рассчитывали для всех доступных ковариат по данным отдельных стационаров. Значимыми предикторами летального исхода отобрали ковариаты с рассчитанным значением  $p < 0,05$ , для каждого фактора привели отношения шансов ( $OШ = \exp(B)$ ), 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

## Результаты и обсуждение

**Отбор пациентов.** На основании соответствия критериям включения/невключения среди 4450 пациентов ОРИТ в трех клинических центрах отобрали 540, из которых необходимые минимальные сведения (пол, возраст, исход заболевания, длительность пребывания в ОРИТ и интубации) имели о 369 пациентах, данные которых использовали для исследования (рис. 1).

**Сравнение клинических центров разного формата.** Состав пациентов и распределение их характеристик между базами различного формата различались практически по всем параметрам. Наиболее важным для дальнейшего анализа явилось то, что между тремя базами различались доли неблагоприятных исходов. Для ПФЦ она составила 21,8%, для ГКБ 77,2%, для ПЧК 41,4% (различия по  $\chi^2 < 0,001$  для сравнений ПФЦ/ГКБ и ГКБ/ПЧК,  $p = 0,006$  для ПФЦ/ПЧК, что ниже заданного порога, в том числе при применении поправок множественных сравнений).

Соотношение полов пациентов значительно различалось в некоторых типах клинических баз (в ПФЦ, ГКБ и ПЧК, соответственно, 67,2, 43,6, 62,3% мужчин,  $p = 0,003$  при общем сравнении критерием  $\chi^2$ ). При попарном сравнении критерием  $\chi^2$  для ПФЦ и ГКБ  $p = 0,005$ , для ПФЦ/ПЧК  $p = 0,49$ , для ГКБ/ПЧК  $p = 0,003$ . Таким образом, по половому составу не отличались между собой пациенты ОРИТ перепрофилированной федеральной и частной клиник, но значительно меньше мужчин соответствовали критериям включения в исследование в выборке ГКБ.



Рис. 1. Диаграмма порядка включения пациентов в исследование.

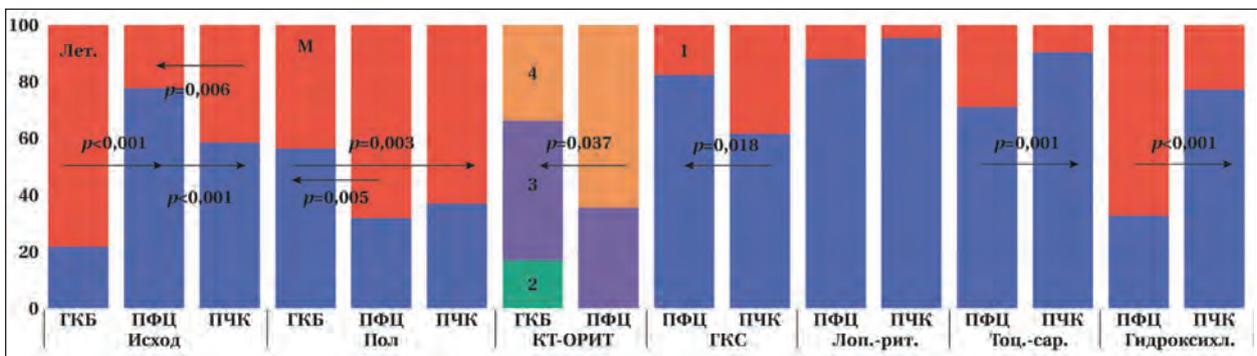


Рис. 2. Сравнение различных клинических баз по частоте встречаемости классов категориальных признаков (%).

**Примечание.** КТ-ОРИТ — тяжесть пневмонии по КТ перед интубацией трахеи, от 0 до 4 баллов; Лоп.-рит. — назначение лопинавира/ритонавира; Тоц.-сар. — назначение тоцилизумаба/сарилумаба; Гидроксикл. — назначение гидроксихлорохина; Лет. — летальные исходы; М — мужской пол. Для назначения препаратов 1 — препарат назначен.

При сравнении стадии пневмонии по результатам КТ перед интубацией трахеи ПФЦ и ГКБ значимо различались ( $p=0,037$ , больше тяжелых стадий в ПФЦ), в то время как стадия пневмонии по КТ при госпитализации значимо не отличалась ( $p=0,10$ ). В ПЧК при сравнении с ПФЦ значимо реже назначали гидроксихлорохин (22,3 против 66,7%,  $p<0,001$ ), тоцилизумаб/сарилумаб (10 против 39,4%,  $p=0,001$ ), значимо чаще назначали ГКС (37,8 против 17%,  $p=0,018$ ). Значимо не различалась частота назначения лопинавира/ритонавира (4,1 против 11,4%,  $p=0,11$ ).

Средний возраст пациентов трех стационаров значимо не различался (ANOVA  $p>0,1$ ). Средняя оценка по шкале NEWS была значимо выше в ГКБ по сравнению с ПФЦ ( $6,4\pm 3,1$  против  $4,3\pm 3$ ,  $p=0,001$ ). В ПЧК по сравнению с ПФЦ среднее значение pH перед интубацией трахеи было значимо ниже ( $7,36\pm 0,11$  против  $7,47\pm 0,06$ ,  $p=0,001$ ), концентрация лактата — значимо выше ( $2,09\pm 1,22$  ммоль/л против  $1,18\pm 1,19$  ммоль/л,  $p=0,001$ ). Между пациентами трех баз обнаружили значимые отличия напряжения  $O_2$  и  $CO_2$

перед интубацией трахеи ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , соответственно), количества назначенных антибиотиков ( $p<0,001$ ).  $pO_2$  в ПЧК было значимо выше в сравнении с ПФЦ ( $93,7\pm 31,9$  мм рт. ст. против  $48,7\pm 11,7$  мм рт. ст.,  $p=0,001$ ) и ГКБ ( $93,7\pm 31,9$  мм рт. ст. против  $56\pm 18,3$  мм рт. ст.,  $p=0,01$ ), между ПФЦ и ГКБ не различались ( $p=0,18$ ). Среднее  $pCO_2$  в ПФЦ было значимо ниже по сравнению с ГКБ ( $32,9\pm 11,7$  мм рт. ст. против  $56\pm 18,3$  мм рт. ст.,  $p=0,001$ ) и с ПЧК ( $32,9\pm 11,7$  мм рт. ст. против  $42,6\pm 14,1$  мм рт. ст.,  $p=0,001$ ). Между ГКБ и ПЧК значимых различий не было ( $p=0,85$ ). Количество назначенных антибиотиков значимо различалось между ПФЦ и ПЧК ( $2,1\pm 1,4$  против  $2,9\pm 1,7$ ,  $p<0,001$ ). Различия между ПФЦ и ГКБ ( $p=0,38$ ) и ПЧК и ГКБ ( $p=0,09$ ) не были статистически значимы.

Таким образом, можно отметить, что пациенты ОРИТ в исследованных репрофилированных стационарах разного типа существенно отличались по своим клиническим характеристикам. С одной стороны, более высокий балл по шкале NEWS в ГКБ по сравнению с

ПФЦ указывает на большую тяжесть состояния пациентов. С другой стороны, в ПФЦ пациенты перед интубацией трахеи имели большую тяжесть по КТ, также среди них максимальной была доля мужчин. Смещение рН в сторону ацидоза у пациентов ПЧК по сравнению с пациентами ПФЦ также могло быть признаком большей тяжести состояния пациентов.

Причины расхождения характеристик выборок могут быть различными, поскольку лечение происходило в 2020 г., до полной стандартизации процедур оказания помощи больным COVID-19. Важно, что результаты исследования факторов риска нужно интерпретировать с оглядкой на специфику стационара. Результаты отдельных эпидемиологических исследований

могут оказаться неприменимы из-за таких отличий, поэтому лучше руководствоваться выводами мета-анализов.

### Анализ значимых факторов летального исхода

**Заполнение пропущенных значений.** Методом логистической регрессии нельзя обрабатывать данные с пропущенными значениями, в связи с чем для целей поиска факторов летального исхода пропущенные значения по каждому использованному в модели признаку подставили алгоритмически методом итеративной импутации (таблица). Соответствие формы новой выборки исходным данным проверили по средним значениям и стандартным от-

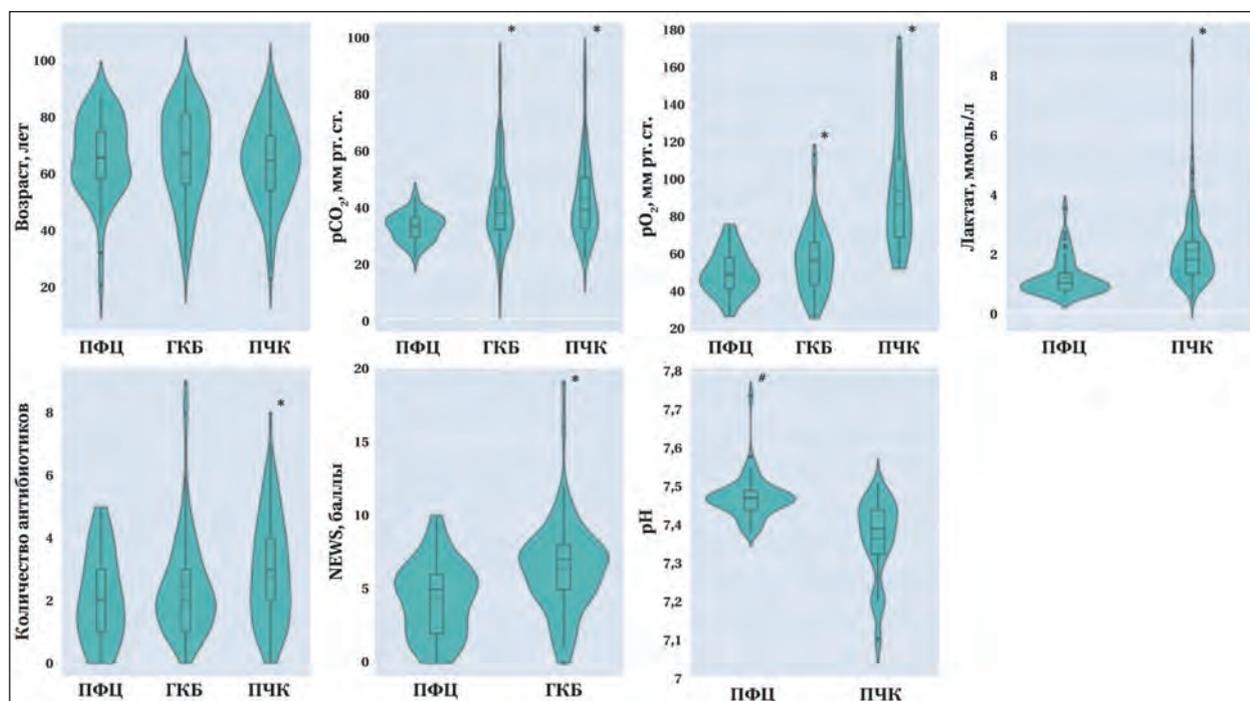


Рис. 3. Сравнение различных клинических баз по средним значениям количественных признаков (скрипичные диаграммы).

**Примечание.** \* — среднее значение значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе ПФЦ; # — среднее значение значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе ПЧК.

#### Пропущенные значения и качество их импутации.

Признак	Клиническая база	Количество пропущенных значений	Среднее до импутации	Среднее после импутации	SD до импутации	SD после импутации	SD импутации средних значений
pCO <sub>2</sub>	ПФЦ	1	32,88	32,94	4,82	4,79	4,78
pO <sub>2</sub>	ПФЦ	1	48,7	48,7	11,73	11,62	11,62
Тяжесть по последней КТ	ПФЦ	3	2,73	2,75	1,03	1,05	1,00
Лактат	ПФЦ	6	1,19	1,14	0,63	0,65	0,59
Количество антибиотиков	ПФЦ	10	2,1	1,93	1,42	1,42	1,28
КТ тяжесть при поступлении	ГКБ	76	3,17	3,15	0,71	0,96	0,3
pH	ПЧК	5	7,36	7,36	0,11	0,11	0,10
pCO <sub>2</sub>	ПЧК	120	42,6	43,2	14,1	15,0	9,5
pO <sub>2</sub>	ПЧК	120	93,7	94,7	31,9	32,5	21,5
Лактат	ПЧК	5	2,1	2,1	1,22	1,22	1,2
Количество антибиотиков	ПЧК	88	2,94	2,66	1,7	1,9	1,3

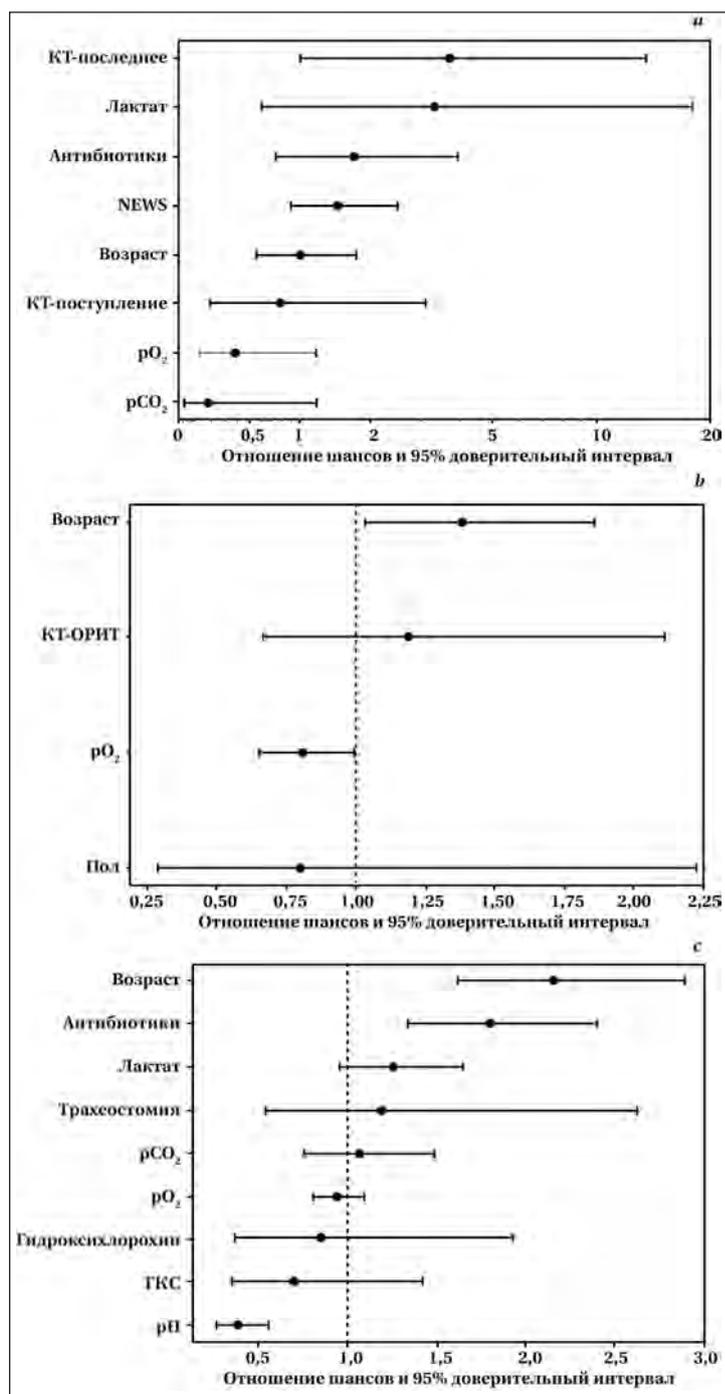


Рис. 4. Диаграмма отношений шансов факторов риска летального исхода в ОРИТ ПФЦ (а), ГKB (b) ПЧК (с).

клонениям (*SD*). Привели стандартные отклонения одного из базовых методов заполнения пропущенных значений — с помощью среднего по параметру (таблица). Средние значения по параметрам отличались незначительно, стандартные отклонения отличались от исходных существенно меньше, чем при импутации средних значений. Существенное улучшение получили при заполнении параметров с большим количеством пропущенных значений.

**Факторы риска в ПФЦ.** Поскольку в ПФЦ отобрали немного пациентов, ряд параметров не вошел в модель логистической регрессии по причине неравномерности распределения классов. В модель включили следующие признаки: возраст, оценку по шкале NEWS,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , оценку тяжести по КТ легких при поступлении, последнюю доступную оценку тяжести по результатам КТ, концентрацию лактата, количество примененных антибактериальных препаратов. Для модели значение псевдо- $R^2=0,73$ ,  $LL=-7,88$ ,  $LLR$  значение  $p<0,001$ . Значимым фактором риска ( $p=0,048$ ) оказалась тяжесть по данным последнего КТ. При оценке от 1 до 4 баллов, каждый последующий балл увеличивал шанс летального исхода в 3,694 раза ( $ОШ = 3,694$ , 95% ДИ 1,014–13,455). Большинство других параметров, вошедших в модель, не имели статистической значимости из-за широких границ доверительных интервалов. В связи с близостью к значимым различиям, необходимо учесть возможное значение параметров  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , NEWS, концентрации лактата при проведении дальнейших исследований (рис. 4, а).

**Факторы риска в ГKB.** В модель прогнозирования шансов летального исхода по данным ГKB включили параметры пола, возраста, тяжести по КТ легких при переводе в ОРИТ и  $pO_2$ . Адекватность модели можно оценить по величине псевдо- $R^2=0,11$ ,  $LL=-44,27$ ,  $LLR$  значению  $p=0,010$ . Для возраста  $ОШ$  составило 1,385, т. е. каждый год в модели увеличивал шанс летального исхода в 1,385 раз (95% ДИ 1,034–1,854,  $p=0,029$ ,  $66,7 \pm 15,7$  лет). Другим значимым предиктором оказалось  $pO_2$   $56 \pm 32$  мм рт. ст.,  $ОШ=0,806$  (95% ДИ 0,652–0,996) обозначало, что каждые дополнительные 10 мм рт. ст.  $pO_2$  в крови снижали шанс летального исхода в 1,24 раза (рис. 4, b).

**Факторы риска в ПЧК.** Из данных пациентов ПЧК в модель логистической регрессии включили параметры возраста, pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , приема ГКС, гидроксихлорохина, концентрации лактата, проведения трахеостомии, количества использованных антибактериальных препаратов. Для модели значение псевдо- $R^2=0,24$ ,  $LL=-113,95$ ,  $LLR$  значение  $p<0,001$ . Значимыми оказались три фактора риска: pH, возраст и количество назначенных антибиотиков. Для

возраста (63,9±14,4 лет) ОШ 2,158 (95% ДИ 1,616–2,880,  $p < 0,0001$ ), т. е. каждый год увеличивал шанс летального исхода в 2,158 раза. Для рН (7,36±0,11) — ОШ=0,381 (95% ДИ 0,261–0,555,  $p < 0,0001$ ), т. е. снижение рН на единицу увеличивало шанс летального исхода в 2,62 раза. Для количества антибиотиков (2,9±1,7 препаратов) — ОШ=1,79 (95% ДИ 1,332–2,406,  $p = 0,0001$ ), т. е. назначение каждого дополнительного антибактериального препарата соответствовало увеличению шанса летального исхода в 1,79 раз (рис. 4, с).

Анализ КОС и газов крови является важным способом оценки состояния пациента в ОРИТ. В нескольких исследованиях подтверждено, что  $pO_2$  и  $pCO_2$  в артериальной крови могут быть предикторами летального исхода в той или иной степени [11]. Вместе с тем они, как и значения рН, не вошли в мета-анализы значимых предикторов исхода COVID-19 [12, 13]. Значительный разброс в измерениях газов крови в разных клинических центрах можно объяснить недостаточной строгостью соблюдения правил забора крови. В связи с этим использование таких параметров в качестве предикторов требует строгой унификации методик.

В литературе не встречается информация о связи между количеством примененных антибактериальных препаратов и риском летального исхода в ОРИТ. В ряде работ показано, что назначение антибактериальных препаратов само по себе может являться независимым фактором риска неблагоприятного исхода [14]. Для находящихся в ОРИТ пациентов большое количество антибактериальных препаратов отражает развитие септических осложнений. Интересно, что большее количество антибиотиков назначали в частной клинике, что также было значимым фактором риска летального исхода.

Использованные в 2020 г. для лечения коронавирусной пневмонии лекарственные препараты не оказали значимого влияния на шансы летального исхода вне зависимости от типа стационара. В настоящее время неэффективность большинства видов этиотропной терапии доказана во множестве клинических исследований. С. В. Моисеев и соавт. показали отсутствие эффектов от использования тоцилизумаба [15]. В мета-анализе В. Амані и соавт. не обнаружили эффектов от использования лопинавира/ри-

тонавира [16]. Позднее С. Axfors и соавт. в мета-анализе показали неэффективность гидроксихлорохина [17]. Полученные результаты использования перечисленных препаратов соответствует литературным данным. Вместе с тем не обнаружили эффективности глюкокортикостероидов, которая показана у тяжелых больных во множестве исследований [18, 19]. Можно отметить, что относительно небольшому количеству пациентов вводили ГКС (лечение проводили до обновления клинических рекомендаций), что может обуславливать отсутствие значимых различий.

Л. В. Ермохина и соавт. проанализировали факторы риска в ОРИТ ГКБ №68 г. Москвы в первой волне пандемии. При средней летальности 44,9% значимыми факторами риска были возраст и длительность пребывания в ОРИТ. Летальность не отличалась у мужчин и женщин и не зависела от ИМТ. Ни один из этиотропных препаратов не влиял на летальность. Представленные авторами результаты сходны с результатами, полученными нами по данным ГКБ и ПЧК [20].

Нужно принимать во внимание, что результаты данной работы получены в 2020 г., в первой волне пандемии ковида. Во второй волне и в последующем изменились штаммы коронавируса и подходы к организации лечения. Так, в исследовании М. В. Бычкинина и соавт. летальность в ОРИТ во «второй волне» выросла по сравнению с первой с 50,5 до 62,7%, несколько изменилась структура коморбидности [21].

## Заключение

В первой волне COVID-19 в отделения реанимации и интенсивной терапии перепрофилированных стационаров разного типа (городской, федеральный, частный) попадали пациенты, существенно отличавшиеся по клиническим характеристикам. Результаты лечения также существенно различались.

Напряжение кислорода в артериальной крови и рН перед интубацией трахеи являлись значимыми предикторами летального исхода у пациентов с коронавирусной пневмонией в ОРИТ.

Количество назначенных антибиотиков может являться значимым предиктором летального исхода не во всех стационарах.

## Литература

- Li Y., Ashcroft T., Chung A., Dighero I., Dozier M., Horne M., McSwiggan E. et al. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021; 11: 10001. DOI: 10.7189/jogh.11.10001. PMID: 33767855
- Telle K.E., Grønsland M., Helgeland J., Håberg S.E. Factors associated with hospitalization, invasive mechanical ventilation treatment and death among all confirmed COVID-19 cases in Norway: prospective cohort study. *Scand J Public Health*. 2021; 49 (1): 41–47. DOI: 10.1177/1403494820985172. PMID: 33461404
- Macedo M.C.F., Pinheiro I.M., Carvalho C.J.L., Fraga H.C.J.R., Araujo I.P.C., Montes S.S., Araujo O.A.C. et al. Correlation between hospitalized patients' demographics, symptoms, comorbidities, and COVID-19 pandemic in Bahia, Brazil. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243966. DOI: 10.1371/journal.pone.0243966. PMID: 33318711
- Allameh S.F., Nemati S., Ghalehtaki R., Mohammadnejad E., Aghili S.M., Khajavirad N., Beigmohammadi M.T. et al. Clinical characteristics and outcomes of 905 COVID-19 patients admitted to Imam Khomeini hospital complex in the capital city of Tehran, Iran. *Arch Iran Med*. 2020; 23 (11): 766–775. DOI: 10.34172/AIM.2020.102. PMID: 33220695

5. Jiménez E., Fontán-Vela M., Valencia J., Fernandez-Jimenez I., Álvaro-Alonso E.A., Izquierdo-García E., Cebas A.L. et al. Characteristics, complications and outcomes among 1549 patients hospitalised with COVID-19 in a secondary hospital in Madrid, Spain: a retrospective case series study. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e042398. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042398. PMID: 33172949
6. Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Домбровская А.А., Пушкарев В.А., Ширяев А.П. Предикторы гибели пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких. *Медицинский Вестник Башкортостана*. 2020; 15 (6): 86–92 [Mironov P.I., Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.Yu., Dombrovskaya A.A., Pushkarev V.A., Shiryayev A.P. Predictors of death in patients with COVID-19 on artificial lung ventilation. *Bashkortostan Medical Journal/ Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2020; 15 (6): 86–92 (In Russ.).]
7. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и соавт. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2020; 29: 21–29. [Glybochko P., Fomin V., Avdeev S., Moiseev S., Yavorovskiy A., Brovko M. et al. Clinical Characteristics of 1007 Intensive Care Unit Patients with Sars-Cov-2 Pneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapy/ Clinical Pharmacology and Therapy/Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2020; 29: 21–29 (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
8. Клыта Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А., Троицкий А.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. *Клиническая Практика*. 2020; 11 (2): 6–20. [Клыта Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А., Троицкий А.В. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Clinical practice/Klinicheskaya Praktika*. 2020; 11 (2): 6–20. (In Russ.).] DOI: 10.17816/clinpract34182
9. Elatari S., Motaib I., Zbiri S., Elaidouei K., Chadli A., Elkettani C. Characteristics and outcomes of diabetic patients infected by the SARS-CoV-2. *Pan Afr Med J*. 2020; 37: 32. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.32.25192. PMID: 33209159
10. Payán-Pernía S., Pérez L.G., Remacha Sevilla Á.F., Gil J.S., Canales S.N. Absolute lymphocytes, ferritin, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase predict early invasive ventilation in patients with COVID-19. *Lab Med*. 2021; 52 (2): 141–145. DOI: 10.1093/labmed/lmaa105. PMID: 33336243
11. Gupta B., Jain G., Chandrakar S., Gupta N., Agarwal A. Arterial blood gas as a predictor of mortality in COVID pneumonia patients initiated on noninvasive mechanical ventilation: a retrospective analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25 (8): 866–871. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23917. PMID: 34733025
12. Tian W., Jiang W., Yao J., Nicholson C.J., Li R.H., Sigurslid H.H., Wooster L. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92 (10): 1875–1883. DOI: 10.1002/jmv.26050. PMID: 32441789
13. Shi C., Wang L., Ye J., Gu Z., Wang S., Xia J., Xia Y., Li Q. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 663. DOI: 10.1186/s12879-021-06369-0. PMID: 34238232
14. Bendala Estrada A.D., Parra J.C., Carracedo E.F., Míguez A.M., Martínez A.R., Rubio E.M., Rubio-Rivas M. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 1144. DOI: 10.1186/s12879-021-06821-1. PMID: 34749645
15. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2020; 29 (4): 17–25. [Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu., Yavorovskiy A.G., Umbetova K.T. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Pharmacology and Therapy/ Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2020; 29 (4): 17–25. 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25. (In Russ.).] DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25
16. Amani B., Khanijahani A., Amani B., Hashemi P. Lopinavir/ritonavir for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pharm Sci*. 2021; 24: 246–257. DOI: 10.18433/jpps31668. PMID: 34048671
17. Axfors C., Schmitt A.M., Janiaud P., van't Hooft J., Abd-Elsalam S., Abdo E.F., Abella B.S. et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 2349. DOI: 10.1038/s41467-021-22446-z. PMID: 33859192
18. Yu G.Q., Jiang Z.-H., Yang Z.-B., Jiang S.-Q., Quan X.-Q. The effect of glucocorticoids on mortality in severe COVID-19 patients: evidence from 13 studies involving 6612 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (40): e27373. DOI: 10.1097/MD.00000000000027373. PMID: 34622840
19. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J. V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., Annane D. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324 (13): 1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694
20. Ермохина Л.В., Мутяшов А.С., Переходов С.И., Чаус Н.И., Карпун Н.А., Баева А.А., Ядгаров М.А. с соавт. Эффективность некоторых методов лечения COVID-19 в ОРИТ: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. *Вестник Интенсивной Терапии Имени А.И. Салтанова*. 2021; (3): 69–79. [Ermokhina L.V., Mityashov A.S., Perekhodov S.N., Chaus N.I., Karpun N.A., Baeva A.A., Yadgarov M.Ya. et al. What treatment really make sense for critically ill patients with COVID-19: single-center retrospective cohort study. *Ann Crit Care/ Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2021; (3): 69–79. (In Russ.).] DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-69-79
21. Бычинин М.В., Клыта Т.В., Мандель И.А., Коршунов Д.И., Кольшикина Н.А., Джелиев Р.А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19. *Анестезиология и Реаниматология (Медиа Сфера)*. 2022; (4): 57–65. [Bychinin M.V., Klyta T.V., Mandel I.A., Korshunov D.I., Kolyshkina N.A., Dzheliev R.A. Clinical and laboratory characteristics of intensive care patients of the first and second waves of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anestziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (4): 57–65. (In Russ.).] DOI: 10.17116/anaesthesiology202204157

Поступила 22.11.2022  
 Принята в печать 20.03.2023

## Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов

М. П. Яковенко<sup>1\*</sup>, Э. Э. Антипин<sup>2</sup>, Н. А. Бочкарева<sup>1</sup>,  
Н. И. Королева<sup>1</sup>, Е. Ф. Дроботова<sup>1</sup>, Э. В. Недашковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет Минздрава России,  
Россия, 163069, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51

<sup>2</sup> Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека  
в Арктике Кольского научного центра РАН  
Россия, 184209, Мурманская обл., г. Апатиты, мкр. Академгородок, д. 41а

**Для цитирования:** Яковенко М. П., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Королева Н. И., Дроботова Е. Ф., Недашковский Э. В. Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 28–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-28-38> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Максим Петрович Яковенко, alter83@mail.ru

### Резюме

Методы регионарной анестезии под контролем ультразвука могут быть эффективным средством анальгезии при имплантации постоянных внутривенных порт-систем.

**Цель исследования.** Улучшение качества периоперационной анальгезии при установке постоянных внутривенных порт-систем.

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включили 93 пациентов со злокачественными новообразованиями, рандомизированных на 3 группы по 31 человеку в каждой, которым в 2019–2022 гг. имплантировали постоянную внутривенную порт-систему. Пациентам 1-й группы имплантацию выполняли под местной инфильтрационной анестезией (МИА). Пациентам 2-й группы проводили блокаду грудных нервов (БГН)+МИА под контролем ультразвука, дополненную МИА. У пациентов 3-й группы использовали селективную блокаду надключичного нерва (СБНН) под контролем ультразвука, дополненную МИА. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении, используя 100 мм линейку, через 8, 16, 32 и 72 ч от имплантации. Воспалительный послеоперационный стресс-ответ оценивали по динамике С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 1-β (IL 1-β), интерлейкина-6 (IL-6). Учитывая связь изменений IL-6 и IL-1β с выраженностью воспалительной и нейропатической боли, провели анализ корреляции содержания провоспалительных цитокинов с показателями боли по ВАШ на этапах исследования.

**Результаты.** В группах 2 (БГН) и 3 (СБНН) выраженность боли по ВАШ в покое и при движении была значительно меньше, чем в группе 1 (МИА). Концентрация СРБ у пациентов 2-й и 3-й групп, в сравнении с таковой у пациентов 1-й группы, была также существенно ниже. Отметили, что концентрация IL-6 и IL-1β после имплантации порт-системы была наиболее низкой через сутки в 3-й группе, причем отличия по IL-6 в той же группе сохранялись и на 3-и сут. Выявили корреляционную зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов и выраженностью боли.

**Заключение.** Имплантация внутривенной порт-системы, выполненная под местной инфильтрационной анестезией, вызывает значимый воспалительный ответ у онкологических пациентов, который может быть нивелирован использованием регионарных методов. Селективная блокада надключичного нерва в сочетании с местной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем обладает наибольшим анальгетическим потенциалом и требует значительно меньшего количества местного анестетика, в сравнении с блокадой грудных нервов в сочетании с местными анестезиями, а также — только местной инфильтрационной анестезией.

**Ключевые слова:** внутривенная порт-система; онкология; боль; имплантация; анальгезия; PECSI; модифицированная блокада; надключичный нерв; грудные нервы; ультразвуковой контроль; регионарная анестезия

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Modified Supraclavicular and Pectoral Nerves Blocks for Implantation of Intravenous Port System in Cancer Patients

Maxim P. Yakovenko<sup>1\*</sup>, Eduard E. Antipin<sup>2</sup>, Nadezhda A. Bochkareva<sup>1</sup>,  
Natalia I. Koroleva<sup>1</sup>, Ekaterina F. Drobotova<sup>1</sup>, Eduard V. Nedashkovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
51 Troitsky prospect, 163069 Arkhangelsk, Russia

## Summary

Ultrasound-guided regional anesthesia can be an effective way to achieve analgesia during implantation of permanent intravenous port systems.

**The aim of the study** was to improve the quality of perioperative analgesia during placement of permanent intravenous port systems.

**Material and methods.** The prospective randomized study included 93 patients with malignant neoplasms. Patients were randomized into 3 groups, 31 people each, who were implanted with a permanent intravenous port system in 2019–2022. Group 1 patients were implanted under local infiltration anesthesia (LIA). Ultrasound-guided pectoral nerves block (PECS1) in group 2 was supplemented by LIA. In group 3 ultrasound-guided selective supraclavicular (SC) nerve block was supplemented with LIA. Pain intensity was assessed on a 100 mm visual analog scale (VAS) at rest and while moving at 8, 16, 32 and 72 hours after implantation. The inflammatory postoperative stress response was assessed by the dynamics of C-reactive protein (CRP), interleukin 1- $\beta$  (IL 1- $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6). We also analyzed the correlation of proinflammatory cytokines levels with VAS-measured pain intensity at the stages of the study taking into account a potential relationship between IL-6 and IL-1 $\beta$  fluctuations and the severity of inflammatory and neuropathic pain.

**Results.** In groups 2 (PECS1) and 3 (SC nerve block), pain intensity measured by VAS at rest and while conducting daily activities was significantly lower than in group 1 (LIA). CRP levels were also significantly lower in group 2 and 3 patients as compared to group 1. The lowest IL-6 and IL-1 $\beta$  concentrations after port implantation were revealed in a group 3 in 24 hours after the procedure, persisting through day 3. There was a correlation between proinflammatory cytokines levels and pain intensity.

**Conclusion.** Implantation of an intravenous port system under local infiltration anesthesia causes a significant inflammatory response in cancer patients, which can be balanced by regional techniques. Selective supraclavicular nerve block in combination with a local anesthesia for intravenous port implantation demonstrated the greatest analgesic potential and requires significantly reduced amounts of local anesthetic compared to pectoral nerves block in combination with LIA, or only local infiltration anesthesia.

**Keywords:** *intravenous port system; oncology; pain; implantation; analgesia; PECS1; modified blockage; supraclavicular nerve; pectoralis nerves; ultrasound-guided; regional anesthesia*

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

## Введение

Недавнее крупнейшее описательное исследование процедурной боли у взрослых онкологических больных показало, что более 50% этих пациентов испытывали умеренную или сильную боль во время процедур [1]. Имплантация внутривенной порт-системы является стандартной операцией в повседневной практике, которая в Российской Федерации, как правило, выполняется анестезиологом. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день литературные фактические данные не позволяют рекомендовать периоперационную стратегию обезболивания для пациентов, нуждающихся в данной операции [2]. Местная инфильтрационная анестезия (МИА) является широко распространенным методом при операциях установки дренажей, кардиостимуляторов, внутривенных порт-систем [3, 4]. У онкологических пациентов, как правило, уже есть большой опыт инвазивных манипуляций, их часто беспокоит хронический болевой синдром, ассоциированный непосредственно с опухолью и/или как следствие проводимого ранее лечения. В результате чего, большинство из них испытывают тревогу и страх до начала процедуры [5].

Боль, возникающая во время процедур у онкологических пациентов, может быть мучительной как для пациента, так и для его семьи, а также лиц, осуществляющих уход. Кроме того, болезненные процедуры могут быть причиной развития или учащения приступов прорывной боли у пациентов, получающих анальгетическую терапию [6].

Ноцицептивная стимуляция, связанная с любыми видами инвазивных вмешательств у пациентов онкологического профиля, не может быть полностью заблокирована при использовании только местной анестезии [7]. По мнению М. Renzini и соавт. и Р. Sansone и соавт. [8–10], метод МИА недостаточен при формировании подкожного «кармана». К. Тахбро и соавт. [11] считают, что во время имплантации внутривенной порт-системы с использованием только местной анестезии четверть пациентов испытывает сильную боль и дискомфорт. D. Chang и соавт. отмечает, что комбинация МА с седацией также может оказаться недостаточной для пациентов с высоким уровнем тревоги и напряжения, а уровень напряженности часто недооценивается оператором [12].

М. Е. Инсе и соавт. [13] сообщают, что пациенты предъявляют жалобы на боль после им-

плантации порт-системы в течение последующих нескольких дней и большинству пациентов требуется назначение дополнительных анальгетиков [13]. Однако, по мнению М. Е. Ince и соавт. [13], значению послеоперационной анальгезии после имплантации порт-систем уделяется недостаточно внимания. N. Buayer и соавт. [14] отмечают, что инфильтрация местным анестетиком операционной раны не обеспечивает анальгезию в раннем послеоперационном периоде.

Указанные факты требуют дальнейших исследований возможностей улучшения контроля боли, связанной с инвазивной процедурой, у онкологических больных.

В настоящее время существуют различные техники регионарной анестезии, обеспечивающие более эффективную, по сравнению с МИА, периоперационную анальгезию [15–18]. Одним из недостатков МИА является необходимость применения относительно больших объемов местных анестетиков (до 30–40 мл [8]), что увеличивает риски системной токсичности.

В 2011 г. R. Blanco представил новый вид плоскостного блока — нейрофасциальную блокаду грудных нервов (БГН) — PECS (pectoralis nerve) [19]. При этом происходит блокада медиальных и латеральных грудных нервов, которые, хотя и считаются двигательными, имеют в своем составе как ноцицептивные, так и проприоцептивные волокна [20, 21]. Кроме того, по мнению F. Munshey и соавт. и P. Sansone и соавт., при данном виде обезболивания также блокируются межреберные нервы на уровне сегментов Th3–Th6 [9, 10]. Стоит упомянуть, что все двигательные нервы грудной клетки имеют в своем составе постганглионарные волокна от шейных и грудных ганглиев, которые могут быть дополнительными проводниками болевых импульсов, и участвовать в развитии послеоперационной нейропатической боли [22]. Применение БГН позволило, при относительно простой и безопасной технике исполнения, добиться качественного послеоперационного обезболивания при операциях на молочной железе. Другим методом регионарной анестезии, который возможно использовать при имплантации порт-систем, является селективная блокада надключичного нерва (СБНН) (supraclavicular nerve (SCN)). Впервые данная методика блокады под ультразвуковой навигацией была описана в 2011 г. J. Maubin и соавт. [23]. Цель данного метода — избежать дополнительной блокады диафрагмального нерва, что особенно актуально у пациентов с сопутствующей соматической патологией, а также в амбулаторной практике. Традиционно надключичный нерв блокировали за счет проксимального распространения раствора во время блокады плечевого сплетения

межлестничным доступом, при операциях на плече и ключице [24, 25], однако метод проксимальной компрессии не позволял надежно избежать сопутствующего блока диафрагмального нерва [26]. Известно, что селективная блокада надключичного нерва и верхнего ствола плечевого сплетения (SCUT-block) позволяет проводить операции на ключице без дополнительного обезболивания [27].

Научные исследования, сравнивающие инфильтрацию раны хирургом с какой-либо селективной блокадой кожного нерва, отсутствуют. Существует множество исследований, сравнивающих стандартную блокаду смешанных нервов с инфильтрацией раны и обнаруживающих превосходящую анальгезию блокады нервов [28–31].

Учитывая область сенсорной анестезии при селективной блокаде надключичного нерва, ее можно эффективно использовать как средство контроля боли в периоперационном периоде при имплантации внутривенных порт-систем (рис. 1).



Рис. 1. Область сенсорной анестезии при блокаде надключичного нерва.

Реакция на вредный стимул, такой как хирургическая операция, включает изменения продукции острофазовых белков печенью, таких как С-реактивный белок (СРБ) и различные цитокины, которые инициируют и/или поддерживают воспалительный процесс. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов (преимущественно IL-6) и отсутствие компенсаторной экспрессии противовоспалительных цитокинов могут вызывать синдром системного воспалительного ответа у онкологических пациентов [32, 33].

Интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин-6 — провоспалительные цитокины, которые принимают участие в аутоиммунных реакциях, процессах воспаления и боли, а также играют важную роль в оценке острой фазы послеоперационного стресс-ответа [34–38]. По мнению K. Ren, а также R. Torges и Y. Q. Zhou и соавт., интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин-6 имеют критически важное значение в данных процессах [34, 35]. Данные цитокины также существенно влияют на индукцию и поддержание боли при развитии хронического болевого синдрома. Блокада синтеза этих интерлейкинов может оказывать анальгетический эффект [34–37]. Послеоперационная боль связана с воспалительной реакцией, снижение воспалительного ответа является важным фактором, определяющим как тяжесть острой боли, так и сохранение боли после операции [39].

Воспалительная боль — это комплексный клеточный ответ с развитием болезненного состояния гипералгезии в ответ на повреждение тканей и воспаление (например, послеоперационная боль, травма, ишемия, метаболическая дисфункция или инфекция) [40].

Трудность в выборе метода регионарной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы заключается в том, что каждая из применяемых в настоящее время блокад, включая местную инфильтрационную анестезию, «закрывает» только одну часть операционного поля, оставляя другую вне области своего воздействия. J. Janc и соавт. в своем исследовании использовали модифицированную блокаду, комбинируя блокаду грудных нервов с местной анестезией, и показали преимущественный эффект такой комбинации [41].

Мы также использовали модифицированные варианты блокад, сочетая местную анестезию с регионарной. Обоснованием исследования явилось предположение, что регионарные методы анестезии обеспечивают меньшую реакцию на операционный стресс вследствие более выраженного анальгетического потенциала и снижают потребность в послеоперационной анальгезии.

Цель исследования — улучшение качества периоперационной анальгезии при установке постоянных внутривенных порт-систем.

### Материал и методы

В проспективное рандомизированное одностороннее слепое исследование включили 93 пациентов в возрасте от 31 до 73 лет (средний возраст — 59,5 лет), с оценкой по ASA III–IV [42]. Пациентам имплантировали внутривенную порт-систему Power Port™ isp M.R.I.™ Implantable Port, для УЗИ-навигации использовали аппарат Mindray DC-N6 с линейным датчиком L12-4 (3–13 Мгц).

Исследование было одобрено этическим комитетом СГМУ г. Архангельск №04/10-19 от 30.10.2019 г.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие показаний к установке порт-системы.
2. Отсутствие болевого синдрома.
3. Отсутствие психических нарушений.
4. Возраст старше 18 лет.
5. Отсутствие коагулопатии или системной антикоагулянтной терапии.

6. Отсутствие изменений тканей в месте имплантации порт-системы (осложнения после проведения лучевой терапии (лучевой дерматит, очаги инфекции, анатомическая деформации и т. д.)).

7. Отсутствие аллергии на местные анестетики.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Возникновение боли, связанной с основным заболеванием или лечением, непосредственно перед имплантацией порт-системы и в процессе исследования.
3. Сопутствующее иммунологическое заболевание, требующее приема системных иммуномодулирующих препаратов.
4. Ежедневное употребление НПВП.
5. Несоответствие критериям включения.

В зависимости от вида регионарной анестезии сформировали три группы по 31 пациенту каждая. 1-я группа — установку порт-системы производили под местной инфильтрационной анестезией (МИА) методом «ползучего инфильтрата» раствором ропивакаина 0,5% — 35 $\pm$ 5 мл. Во 2-й группе использовали местную анестезию в сочетании с нейрофасциальной блокадой грудных нервов (БГН) под ультразвуковым контролем. Правильное межфасциальное распространение местного анестетика подтверждали визуализацией гидродиссекции фасциальных листов между грудными мышцами [19] (рис. 3). Использовали 0,5% раствор ропивакаина объемом 0,2 мл/кг + местную анестезию 0,5% раствором ропивакаина (20 $\pm$ 5 мл). В 3-й группе использовали селективную блокаду надключичного нерва (СБНН) под контролем ультразвука, (0,5% раствор ропивакаина, 2 мл), с дополнительной местной инфильтрационной анестезией по дерматомам вентральных ветвей Th1–3 0,5% раствором ропивакаина (10 $\pm$ 5 мл). [23], (рис. 4).

Послеоперационную анальгезию во всех группах проводили ибупрофеном 400 мг трижды в сутки.

Порт-систему устанавливали под кожу в подключичной области на уровне 2–3 ребра. Для успешной имплантации венозной порт-системы применяли чрезкожную катетеризацию верхней полой вены, для катетеризации использовали подключичную вену, катетеризацию осуществляли под контролем ультразвука. После установки катетера создавали подкожный «карман», катетер соединяли с портом. Далее порт устанавливали в «карман» с фиксацией отдельными швами, ушивали кожный разрез.

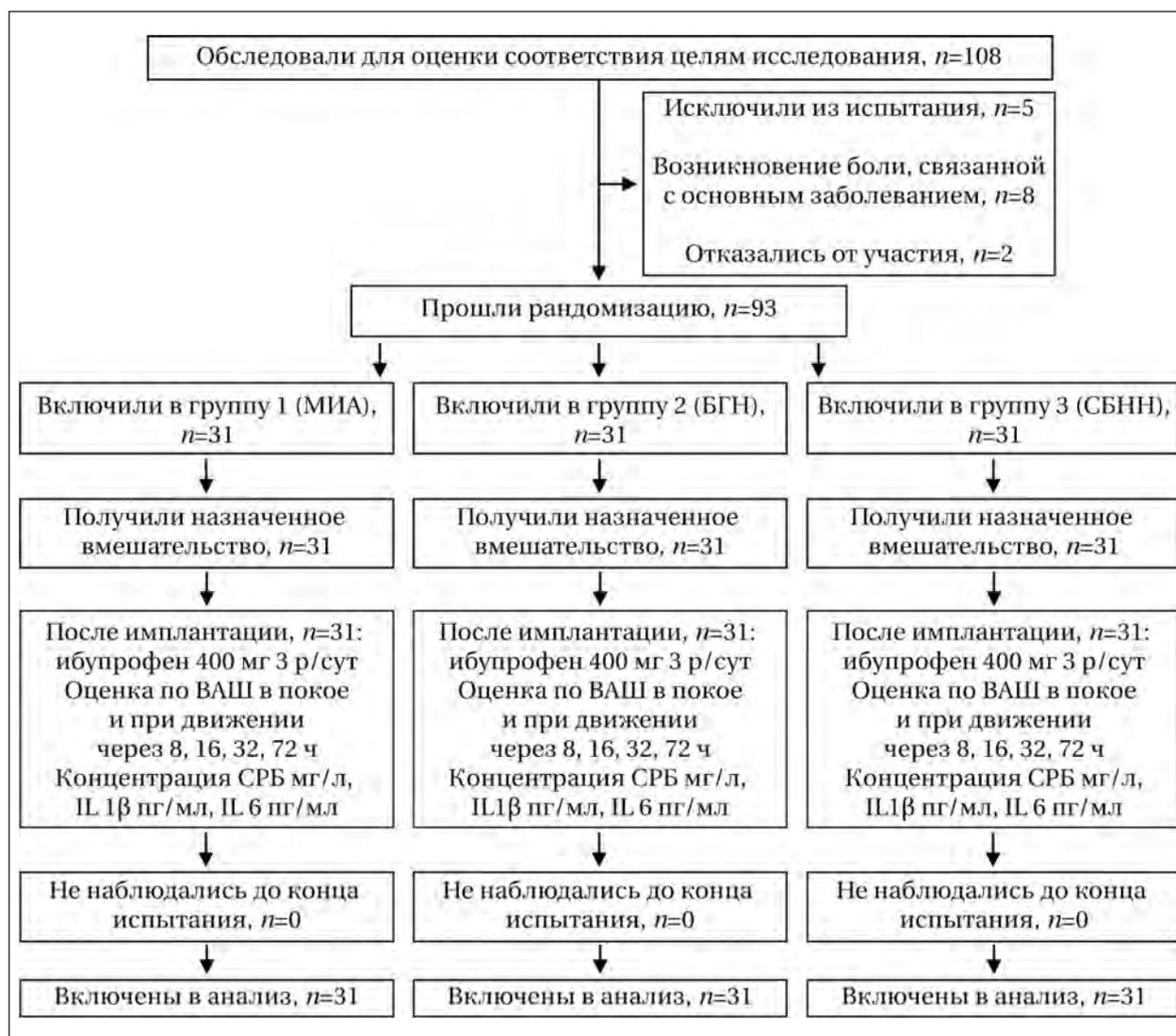


Рис. 2. Схема исследования.

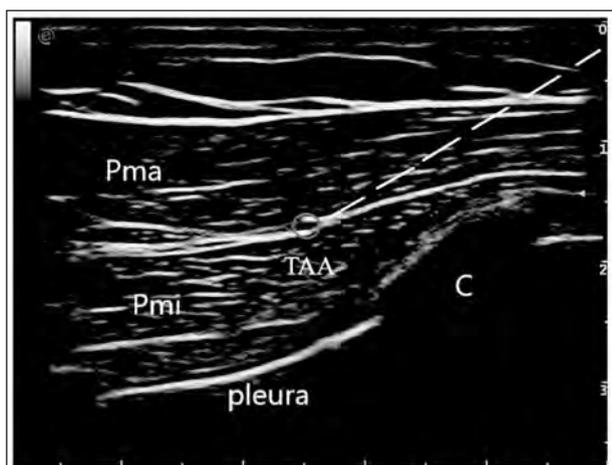


Рис. 3. Блокада грудных нервов.

**Примечание.** Pma (pectoralis major) — большая грудная мышца; TAA (thoracoacromial artery) — торакоакромиальная артерия; Pmi (pectoralis minor) — малая грудная мышца; IC (pleura) — плевро; C (costa) — ребро; пунктирная линия — направление движения иглы.

Внутривенную порт-систему имплантировали пациенту обоего пола, средний возраст — 59,3 года, по ASA — III/IV, с различной локализацией опухолевого процесса (табл. 1, 2). Основным показанием к имплантации было проведение химиотерапии.

В послеоперационном периоде болевой синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении через 8, 16, 32 и 72 ч после установки порт-системы. Для оценки воспалительного ответа определяли динамику СРБ, интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) до процедуры, через 24 и 72 ч после операции. Использовали полуавтоматический анализатор — ИФА Ридере «Anthos 2020» производства Швеции и наборы реактивов производства фирмы Вектор-Бест.

Мощность исследования анализировали с использованием программы G\*Power 3.1.9.7. с учетом числа пациентов ( $n=93$ ), включенных в исследование для проведения сравнения трех групп. Размер эффекта (effect size, ES) составил 0,4, что соответствовало большому влиянию на основании критериев Cohen'a,

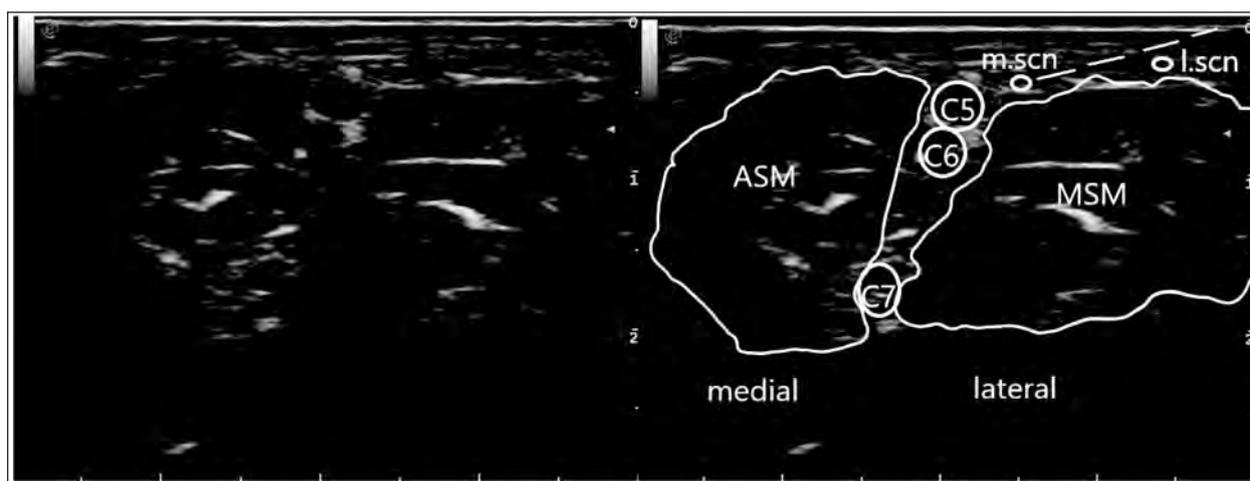


Рис. 4. Селективная блокада надключичного нерва.

**Примечание.** ASM (anterior scalenus muscle) — передняя лестничная мышца; MSM (middle scalenus muscle) — средняя лестничная мышца; m.scn (medial supraclavicular nerve) — медиальная ветвь надключичного нерва; l.scn (lateral supraclavicular nerve) — латеральная ветвь надключичного нерва; C5–C7 (cervical nerve roots) — шейные нервные корешки.

Таблица 1. Характеристика пациентов, \*Me, (Percentile 25; 75).

Показатели	Значения показателей в группах			p
	1 (МИА), n=31	2 (БГН), n=31	3 (СБНН), n=31	
Возраст, лет*	60 (53; 64)	63 (57; 68)	63 (54; 69)	0,267
ASA, баллы*	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	0,216
Пол, абс./%				
мужчины	18/58	16/51,6	16/51,6	
женщины	13/42	15/48,4	15/48,4	

Таблица 2. Локализация опухолевого процесса.

Локализация опухолевого процесса	Абс/%
ЖКТ	40/43
Молочная железа	16/17,2
Матка	12/12,9
Легкие	11/11,8
ЛОП-органы	4/4,3
Лимфоузлы	3/3,2
Кожа	3/3,2
Предстательная железа	2/2,2
Почки	1/1,1
Печень	1/1,1

с  $\alpha=0,05$  и размером выборки по 31 пациенту в каждой группе. Апостериорный анализ мощности (1- $\beta$ ) составил 0,93.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных осуществляли с помощью медианы (Me) и квартилей. При нормальном распределении данных для сравнения групп использовали метод ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ) с поправкой Бонферони. При распределении отличным от нормального использовали непараметрический аналог — критерий Краскела–Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения использовали метод Манна–Уитни. Сравнили показатели в группах 1 (МИА), 2 (БГН) и 3 (СБНН), при получении статистической значимости проводили попарное сравне-

ние показателей в группах 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно. Связь между явлениями оценивали количественно с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Расход местного анестетика (0,5% раствор ропивакаина гидрохлорида) в группе 1 (МИА) составил 150 мг, дополнительно МИА Me (pro 25; 75) 25 (18,7; 31,2) мг, в группе 2 (БГН) — 75 мг, дополнительно МИА 95 (90,5; 105,5) мг, в группе 3 (СБНН) — 10 мг, дополнительно МИА 20 (15; 39,8) мг.

В группе 1 (МИА) показатель послеоперационной боли по ВАШ в покое и при движении значительно превышал тот же показатель в группах 2 (БГН) и 3 (СБНН) на всех этапах исследования, т. е. через 8, 16, 36 и 72 ч после имплантации порт-системы ( $p<0,001$ ). Значимых различий интенсивности боли в покое и при движении между группами 2 (БГН) и 3 (СБНН) в те же сроки не отметили (рис. 5).

Согласно схеме исследования, после имплантации порт-системы всем пациентам назначали ибупрофен в дозе 1200 мг/сут, далее проводили учет в потребности назначенного препарата во всех группах. Потребность в ибупрофене составила в группе МИА Me (pro 25;

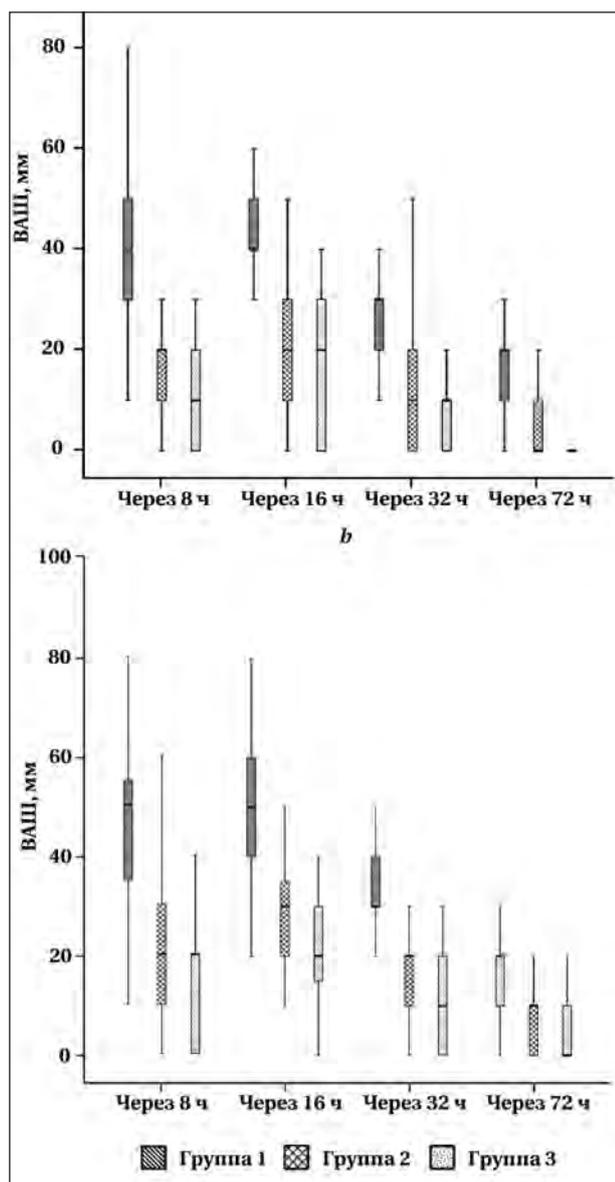


Рис. 5. Диаграмма boxplot («ящик с усами») интенсивности боли по ВАШ в покое (а) и при движении (b).  
Примечание. Применяли критерий Манна–Уитни.

75) — 1200 мг (1200; 1200) в течение 3-х сут, в группе БГН — 800 мг (400; 800) и в группе СБНН — 400 мг (0; 400) в течение одних суток. Большая потребность в ибупрофене в группе МИА ( $p=0,001$ ) была связана с сохранявшейся интенсивностью боли, выше 30 мм по ВАШ через 48 ч после имплантации порт-системы.

Исходно концентрация СРБ в группах не различалась.

В группе МИА рост СРБ через сутки после установки порт-системы был значительно выше, чем в группах БГН и СБНН ( $p<0,001$ ) (рис. 6, а). На 3-и сут статистически значимые различия концентрации СРБ между указанными группами сохранялись ( $p=0,004$ ). Обращает внимание, что концентрация СРБ в группе МИА значимо превышала референсные значения ( $8,05\pm 2,97$  мг/л)

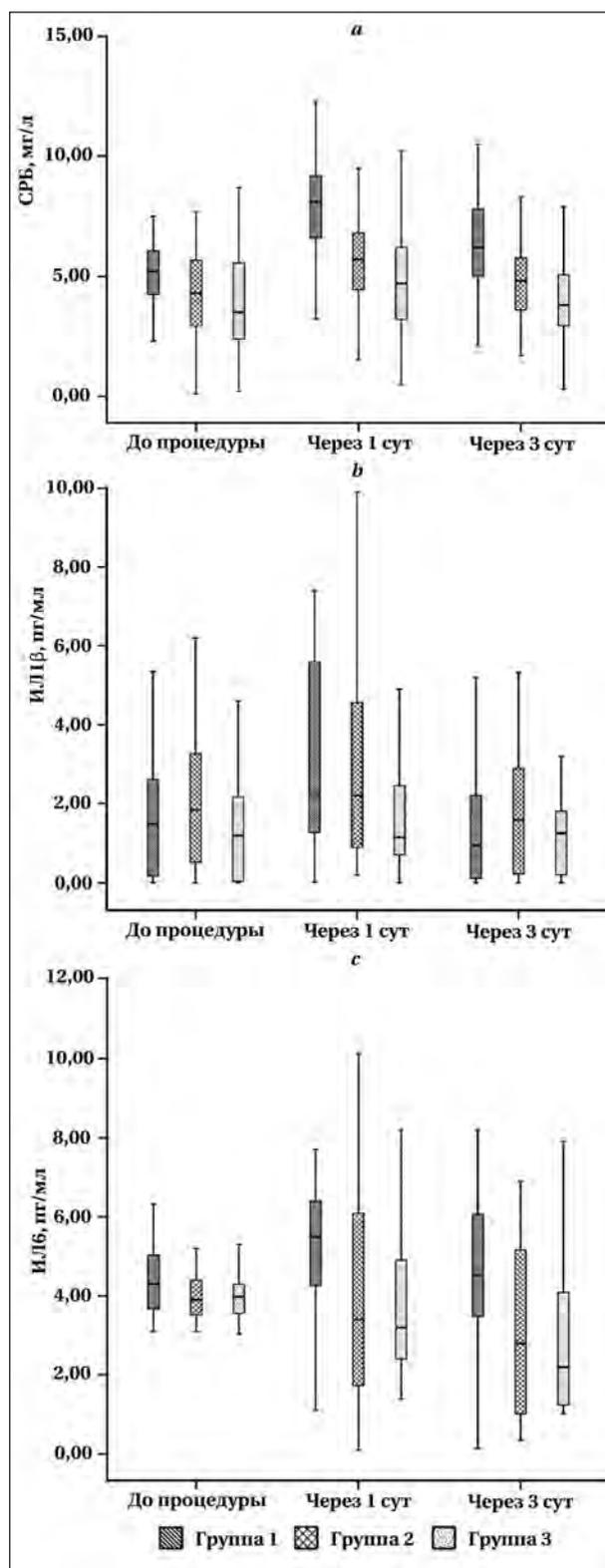


Рис. 6. Межгрупповое сравнение концентраций СРБ (а) и интерлейкинов (b, c) на этапах исследования.  
Примечание. а — применяли тест ANOVA, с поправкой Бонферони; b, c — применяли критерий Краскела–Уоллиса.

в первые сутки после операции, в отличие от групп БГН и СБНН ( $5,45\pm 2,16$  и  $4,97\pm 2,59$  соответственно). В группах БГН и СБНН повышение

Табл. 3. Результаты попарного сравнения концентрации СРБ (мг/л).

Период	Группа/группа сравнения, РС/СО			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	1 (МИА)/2 (БГН)	1 (МИА)/3 (СБНН)	2 (БГН)/3 (СБНН)			
	СРБ					
До процедуры	0,77/0,47	1,02/0,47	0,25/0,47	0,329	0,103	1,00
Через 1 сут	2,6/0,66	3,08/0,66	0,48/0,66	0,0001	0,001	1,00
Через 3-е сут	1,16/0,59	2,03/0,59	0,87/0,59	0,152	0,003	0,43

**Примечание.** Использовали апостериорные сравнения с поправкой Бонферони ( $p < 0,05$ ). РС — разница средних; СО — стандартная ошибка.

Табл. 4. Динамика концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, Me (Percentile 25; 75).

Период	Концентрация интерлейкинов (пг/мл) в группах			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	1 (МИА), $n=31$	2 (БГН), $n=31$	3 (СБНН), $n=31$			
	ИЛ-1 $\beta$					
До процедуры	1,3 (0,15; 2,62)	1,6 (0,36; 3,09)	1,15 (0,04; 2,32)	0,367	0,397	0,076
Через 1 сут	2,1 (1,04; 5,8)	1,9 (0,9; 4,02)	1,14 (0,51; 2,64)	0,573	0,011	0,03
Через 3-е сут	0,93 (0,09; 2,33)	1,57 (0,18; 2,5)	1,23 (0,12; 1,88)	0,345	0,866	0,172
	ИЛ-6					
До процедуры	4,3 (3,65; 5,1)	3,9 (3,5; 4,45)	3,98 (3,5; 4,3)	0,054	0,106	0,805
Через 1 сут	5,5 (4,25; 6,5)	3,4 (1,5; 6,25)	3,2 (2,32; 5,3)	0,019	0,002	0,751
Через 3-е сут	4,54 (3,44; 6,1)	2,8 (1,0; 5,21)	2,2 (1,24; 4,1)	0,05	0,015	0,899

**Примечание.** Применяли критерий Манна-Уитни.

СРБ через сутки после операции не было статистически значимым. У 8 пациентов в группе МИА концентрация СРБ превышала 10 мг/л, что свидетельствовало о клинически значимом воспалении [43].

Статистически значимых различий концентраций СРБ в группах БГН и СБНН не выявили ( $p \geq 0,05$ ), что свидетельствовало о сходном влиянии данных регионарных методов на воспалительный стресс-ответ (табл. 3).

При исходной оценке концентрации интерлейкина-1 $\beta$  в группах статистически значимых отличий не выявили.

Через сутки после операции концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в группах 1 (МИА) и 2 (БГН) была ниже, чем в группе 3 (СБНН) — 2,1 (1,04; 5,8) и 1,9 (0,9; 4,02) в сравнении с 1,14 (0,51; 2,64) ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 4). Различия этого показателя между группами на 3-и сут отсутствовали (рис. 6, *b*).

Значимость различий ИЛ-1 $\beta$  между группами 1 (МИА) и 2 (БГН) в каждом контрольном периоде не обнаружили ( $p > 0,05$ ).

Исходно концентрация ИЛ-6 в группах исследования не различалась и превышала референсные значения, что было обусловлено наличием у пациентов тяжелой онкологической патологии. Выявили существенные различия концентрации ИЛ-6 в группах 1 (МИА) и 2 (БГН) через сутки после операции — 5,5 (4,25; 6,5) и 3,2 (2,32; 5,3) пг/мл, соответственно, а также на 3-и сут — 4,54 (3,44; 6,1) и 2,2 (1,24; 4,1) пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 6, *c*). Наиболее статистически значимые различия концентраций интерлейкина-6 через сутки и через трое суток после операции регистрировали между группами МИА и СБНН — 5,5 (4,25; 6,5) и 4,54 (3,44; 6,1) против 3,2 (2,32; 5,3) и 2,2 (1,24; 4,1), соответственно (табл. 4).

Статистически значимых различий этого показателя между группами БГН и СБНН не выявили. Представляет интерес тот факт, что в группе, где использовали регионарную блокаду надключичного нерва концентрация ИЛ-6 снизилась в 2 раза на 3-и сут после имплантации порт-системы, по сравнению с исходными значениями (табл. 4).

Обнаружили статистически значимую корреляцию между выраженностью боли по ВАШ и концентрацией провоспалительных цитокинов на всех этапах исследования. Между разницей концентраций ИЛ-6 в 1-е сут после операции и до операции, а также ИЛ-6 в первые сутки после операции, и выраженностью боли по ВАШ отметили наиболее заметную положительную корреляцию через 72 ч:  $\rho = 0,511$  ( $p < 0,001$ ) и  $\rho = 0,542$  ( $p < 0,001$ ), соответственно (рис. 7).

## Обсуждение

Выбирая метод регионарной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы, следует учитывать особенности иннервации передней поверхности грудной стенки до 3-го ребра как наиболее распространенного места имплантации. Данная область чаще всего используется для формирования «кармана» и непосредственного погружения приемной камеры порта [44].

Роль блокады кожных нервов при регионарной анестезии часто недооценивается. Такие блокады реже выполняются или добавляются к обычным блокадам нервов. Кожные нервы участвуют в формировании острой послеоперационной боли, но они также являются наиболее частой причиной послеоперационной хронической нейропатической боли [45].

С учетом полученных данных оценки боли по ВАШ в группах исследования, наибольшей

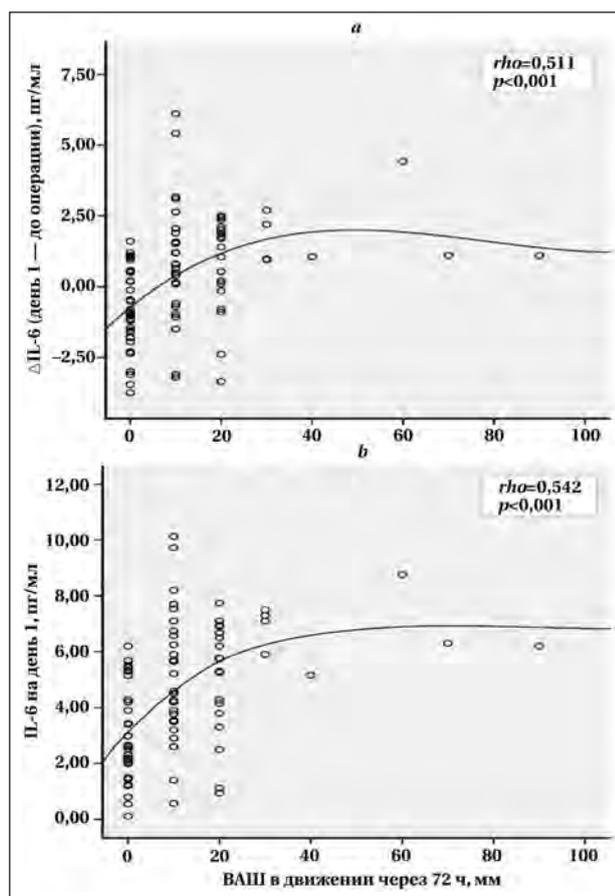


Рис. 7. Корреляция выраженности боли по ВАШ в движении через 72 ч с концентрацией ИЛ-6.

**Примечание.** Корреляция: *a* — с разницей концентрации ИЛ-6 в 1-е сут после операции (день 1) и до операции с.; *b* — с концентрацией ИЛ-6 в 1-е сут после операции.

анальгетической эффективностью при имплантации внутривенных порт-систем обладает СБНН, по сравнению с МИА и БГН. Преимущества блокады грудных нервов над местной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем показаны в нескольких исследованиях [13, 41]. В приведенном исследовании блокада грудных нервов (БГН) также обладала достаточно выраженным анальгетическим потенциалом, сравнимым с таковым при селективной блокаде надключичного нерва (СБНН). Тем не менее, именно СБНН позволила значительно снизить используемую дозу местного анестетика и максимально уменьшить послеоперационный стресс-ответ.

По мнению T. D. Nielsen из больницы Орхусского университета (Дания), «Вопрос о том, должна ли блокада кожных нервов иметь значение для регионарного анестезиолога в отношении острой послеоперационной боли, зависит от цели лечения этой боли. Если будущими приоритетами являются усовершенствования безопиоидных, безболезненных, быстрых процедур, то знания о блокаде кожных нервов являются неизбежной частью этого

уравнения» [45]. Выполненное исследование подтверждает данный тезис и показывает также, что использование регионарных методов анестезии снижает потребность в послеоперационном обезболивании. Это согласуется с данными других авторов [41].

Известно, что применение регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, индуцированный при операциях у онкологических пациентов [46, 47]. При использовании местной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы получили значимый послеоперационный стресс-ответ в первые сутки после имплантации. Концентрации СРБ и интерлейкина-6 значительно выходили за пределы референсных значений и не снижались до предоперационных значений даже на третьи сутки после операции только в группе местной анестезии. Полученные данные согласуются с утверждением, что СРБ представляет собой белок-реагент острой фазы, который в первую очередь индуцируется действием ИЛ-6 на ген, ответственный за транскрипцию СРБ в острой фазе воспалительного/инфекционного процесса [43].

Как сообщается, СРБ и ИЛ-6 имеют самую сильную корреляцию с выраженностью хирургической травмы, хотя СРБ, возможно, является наиболее клинически полезным из них [48]. Можно сделать вывод, что даже малоинвазивные вмешательства у онкологических пациентов могут быть причиной значительного воспалительного ответа, когда используется только местная анестезия.

Через сутки после операции под местной анестезией отметили рост концентрации интерлейкина-1 $\beta$ , в сравнении с группой, где использовали селективную блокаду надключичного нервов в сочетании с местной анестезией. Интерлейкин-1 $\beta$ , полипептид с массой 17,5 кДа, как полагают, играет важную роль в модуляции возбудимости нейронов в периферической и центральной нервной системы. Помимо иммунорегуляторного эффекта, ИЛ-1 $\beta$  представляет особый интерес в плане связи с развитием стойкой боли, в том числе при травме периферических тканей (воспалительная боль) и нервов (нейропатическая боль) [49].

При остром иммунном ответе, в первую очередь, секретируются цитокин фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ . Они вызывают вторичный иммунный ответ, при котором высвобождается ИЛ-6 [50]. Учитывая связь ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 с воспалительной и нейропатической болью, полученные данные отражают как превосходящий анальгетический эффект блокады кожных нервов, так и наибольшую ноцицептивную стимуляцию при использовании только местной анестезии.

Выявили корреляционную зависимость между интенсивностью боли и экспрессией провоспалительных цитокинов и СРБ. В исследовании К. Атапо и соавт. также сообщается о прямой взаимосвязи СРБ с показателями боли по цифровой рейтинговой шкале. Кроме того, сывороточные концентрации СРБ были идентифицированы как «суррогат» системного воспаления, связанный с выживаемостью, повседневной деятельностью, физическими и психологическими симптомами [51].

Установили, что использование регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, в группе блокады кожного нерва концентрация IL-6 снизилась в 2 раза на 3-и сут, по сравнению с исходной. О. Pérez-González и соавт. сообщают, что регионарная анестезия в хирургии рака молочной железы связана с более низким уровнем воспаления и лучшим иммунным ответом по сравнению с общей анестезией и анальгезией на основе опиоидов [52].

В недавнем обзоре, посвященном периоперационной анестезиологической тактике в онкологии, авторы делают вывод, что регионарную анестезию можно рассматривать как метод потенциального снижения реакции на хирургический стресс, улучшения контроля боли и уменьшения числа послеоперационных осложнений, что является значительным преимуществом у онкологических пациентов [53].

В настоящее время растет интерес к тому, как периоперационные стратегии могут изменить онкологический исход. Литературные данные последних лет свидетельствуют, что регионарная анестезия может увеличивать безрецидивную выживаемость у онкологических паци-

ентов, что явилось причиной рождения новой специальности — онкоанестезиология [54]. Профессор анестезиологии М. Thomas из Регионального онкологического центра Индии утверждает, что «анестезиологическая стратегия может иметь значительные онкологические последствия и является квантовым скачком вперед» [54]. Выполненное исследование также подчеркивает важность данного утверждения.

## Заключение

Имплантация внутривенной порт-системы под местной анестезией вызывает значимый воспалительный стресс-ответ на операционную травму (через сутки СРБ=8,05 мг/л, IL-6=5,5 пг/мл, IL-1 $\beta$ =2,1 пг/мл), при этом использование местной анестезии не обеспечивает достаточный анальгетический эффект после имплантации у онкологических пациентов.

Использование методов регионарной анестезии под контролем ультразвука позволяет добиться значимого уменьшения послеоперационной боли, потребности в дополнительной послеоперационной анальгезии, а также нивелировать воспалительный стресс-ответ после имплантации внутривенной порт-системы.

Селективная блокада надключичного нерва при имплантации внутривенной порт-системы обладает наибольшим анальгетическим потенциалом и требует значительно меньшего количества местного анестетика (10 мг дополнительно МИА 20 (15; 39,8) мг) в сравнении с местной инфльтрационной анестезией (150 мг, дополнительно МИА 25 (18,7; 31,2) мг) и блокадой грудных нервов (75 мг, дополнительно МИА 95 (90,5; 105,5) мг).

## Литература

1. Portnow J., Lim C., Grossman S.A. Assessment of pain caused by invasive procedures in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003; 1 (3): 435-439. DOI: 10.6004/jnccn.2003.0037. PMID: 19761075
2. Seifert S., Taxbro K., Hammarskjöld F. Patient-controlled sedation in port implantation (PACSPI 1) — a feasibility trial. *Elsevier*. 2022; 3: 100026. DOI: 10.1016/j.bjao.2022.100026
3. Byager N., Hansen M.S., Mathiesen O., Dahl J.B. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58 (4): 402-410. DOI: 10.1111/aas.12287. PMID: 24617619
4. Kaya E., Südkamp H., Lortz J., Rassaf T., Jánosi R.A. Feasibility and safety of using local anaesthesia with conscious sedation during complex cardiac implantable electronic device procedures. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 7103. DOI: 10.1038/s41598-018-25457-x. PMID: 29740019
5. Akelma H. Salyk F., Býcak M., Erbatır M.E. Local anesthesia for port catheter placement in oncology patients: an alternative to landmark technique using ultrasound-guided superficial cervical plexus block — a prospective randomized study. *J Oncol*. 2019; 2585748. DOI: 10.1155/2019/2585748. PMID: 31467534
6. Vellucci R., Mediatı R.D., Gasperoni S., Mammucari M., Marinangeli F., Romualdi P. Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice. *J Pain Res*. 2017; 10: 2147-2155. DOI: 10.2147/JPR.S135807. PMID: 29066928
7. Bozyel S., Yalnýz A., Aksu T., Güler T.E., Genez S. Ultrasound-guided combined pectoral nerve block and axillary venipuncture for implantation of cardiac implantable electronic devices. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42 (7): 1026-1031. DOI: 10.1111/pace.13725. PMID: 31106438
8. Renzini M., Ripani U., Golia L., Nisi F., Gori F. Pectoralis (PecS) block 1 for port-a-cath removal and central venous catheter (CVC) replacement. *Med Glas (Zenica)*. 2020; 17 (2): 352-355. DOI: 10.17392/1158-20. PMID: 32253905
9. Munshey F., Ramamurthi R.J., Tsui B. Early experience with PECS 1 block for Port-a-Cath insertion or removal in children at a single institution. *J Clin Anesth*. 2018; 49: 63-64. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.010. PMID: 29894919
10. Sansone P., Pace M.C., Passavanti M.B., Pota V., Colella U., Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic post-surgical pain. *Ann Ital Chir*. 2015; 86 (4): 285-292. PMID: 26343897
11. Taxbro K., Hammarskjöld F., Thelin B., Lewin F., Hagman H., Hanberger H. et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. *Br J Anaesth*. 2019; 122 (6): 734-741. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.038. PMID: 31005243
12. Chang D.-H., Hiss S., Herich L., Becker I., Mammadov K., Franke M., Mpsaris A. et al. Implantation of venous access devices under local anesthesia: patients' satisfaction with oral lorazepam. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 943-949. DOI: 10.2147/PPA.S80330. PMID: 26185424
13. Ince M.E., Sir E., Eksert S., Ors N., Ozkan G. Analgesic effectiveness of ultrasound-guided Pecs II block in central venous port catheter implantation. *J Pain Res*. 2020; 13: 1185-1191. DOI: 10.2147/JPR.S258692. PMID: 32547181
14. Byager N., Hansen M.S., Mathiesen O., Dahl J.B. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58 (4): 402-410. DOI: 10.1111/aas.12287. PMID: 24617619
15. Cassi L.C., Biffoli F., Francesconi D., Petrella G., Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21 (6): 1341-1345. PMID: 28387892
16. Woodworth G.E., Ivie R.M.J., Nelson S.M., Walker C.M., Maniker R.B. Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy

- and regional techniques. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (5): 609–631. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000641. PMID: 28820803
17. Oksuz G., Bilgen F., Arslan M., Duman Y., Urfalyoglu A., Bilal B. Ultrasound-guided bilateral erector spinae block versus tumescent anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing reduction mammoplasty: a randomized controlled study. *Aesthetic Plast Surg.* 2019; 43 (2): 291–296. DOI: 10.1007/s00266-018-1286-8. PMID: 30535555
  18. Sato M., Shirakami G., Fukuda K. Comparison of general anesthesia and monitored anesthesia care in patients undergoing breast cancer surgery using a combination of ultrasound-guided thoracic paravertebral block and local infiltration anesthesia: a retrospective study. *J Anesth.* 2016; 30 (2): 244–251. DOI: 10.1007/s00540-015-2111-z. PMID: 26661141
  19. Blanco R. The 'pecs block': A novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia.* 2011; 66 (9): 847–8. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06838.x. PMID: 21831090
  20. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain.* 1993; 54 (3): 241–289. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90027-M. PMID: 8233542
  21. Porzionato A., Macchi V., Stecco C., Loukas M., Tubbs R.S., De Caro R. Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature. *Clin Anat.* 2012; 25 (5) 559–575. DOI: 10.1002/ca.21301. PMID: 22125052
  22. Wallace A.M., Wallace M.S. Postmastectomy and postthoracotomy pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 1997; 15: 353–370. DOI: 10.106/S0889-8537 (05)70338-2
  23. Maybin J., Townsley P., Bedforth N., Allan A. Ultrasound guided supraclavicular nerve blockade: first technical description and the relevance for shoulder surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia.* 2011; 66 (11): 1053–1055. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06907.x. PMID: 22004208
  24. Russon K., Pickworth T., Harrop-Griffiths W. Upper limb blocks. *Anaesthesia.* 2010; 65 Suppl. 1: 48–56. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06277.x. PMID: 20377546
  25. Vester-Andersen T., Christiansen C., Hansen A., Sorensen M., Meisler C. Interscalene brachial plexus block: area of analgesia, complications and blood concentrations of local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981; 25 (2): 81–84. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1981.tb01612.x. PMID: 7324828
  26. Urmei W.F., Grossi P., Sharrock N.E., Stanton J., Gloegleer P.J. Digital pressure during interscalene block is clinically ineffective in preventing anesthetic spread to the cervical plexus. *Anesth Analg.* 1996; 83 (2): 366–370. DOI: 10.1097/0000539-199608000-00028. PMID: 8694320
  27. Sivashanmugam T., Areti A., Selvam E., Diwan S., Pandian A. Selective blockade of supraclavicular nerves and upper trunk of brachial plexus «The SCUT block» towards a site-specific regional anaesthesia strategy for clavicle surgeries — a descriptive study. *Indian J Anaesth.* 2021; 65 (9): 656–661. DOI: 10.4103/ija.ija\_255\_21. PMID: 34764500
  28. Wang Q., Zhang G., Wei S., He Z., Sun L., Zheng H. Comparison of the effects of ultrasound-guided erector spinae plane block and wound infiltration on perioperative opioid consumption and postoperative pain in thoracotomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019; 29 (12): 1138–1143. DOI: 10.29271/jcsp.2019.12.1138. PMID: 31839083
  29. Jeske H.C., Kralinger F., Wambacher M., Perwanger F., Schoepf R., Oberladstaetter J., Krappinger D. et al. A randomized study of the effectiveness of supracapular nerve block in patient satisfaction and outcome after arthroscopic subacromial decompression. *Arthroscopy.* 2011; 27 (10): 1323–1328. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.05.016. PMID: 21868190
  30. Hadzic A., Williams B.A., Karaca P.E., Hobeika P., Unis G., Dermksian G., Yufa M. et al. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery over general anesthesia. *Anesthesiology.* 2005; 102 (5): 1001–1007. DOI: 10.1097/0000542-200505000-00020. PMID: 15851888
  31. Terkawi A.S., Mauridis D., Sessler D.I., Nunemaker M.S., Doais K.S., Terkawi R.S., Terkawi Y.S. et al. Pain management modalities after total knee arthroplasty: a network meta-analysis of 170 randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 923–937. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001607. PMID: 28288050
  32. Novitsky Y.W., Litwin D.E., Callery M.P. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2004; 18 (10): 1411–1419. DOI: 10.1007/s00464-003-8275-x
  33. Smajic J., Tupkovic L.R., Husic S., Avdagic S.S., Hodzic S., Imamovic S. Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients. *Med Arch.* 2018; 72 (2): 116–119. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.116-119. PMID: 29736100
  34. Ren K., Torres R. Role of interleukin-1 $\beta$  during pain and inflammation. *Brain Res Rev.* 2009; 60 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020. PMID: 19166877
  35. Zhou Y.Q., Liu Z., Liu Z.-H., Chen S.-P., Li M., Shahveranov A., Ye D.-W. et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation.* 2016; 13 (1): 141. DOI: 10.1186/s12974-016-0607-6. PMID: 27267059
  36. Dos Santos G.G., Delay L., Yaksh T. L., Corr M. Neuraxial cytokines in pain states. *Front Immunol.* 2020; 10: 3061. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03061. PMID: 32047493
  37. Zhang J.-M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007; 45 (2): 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506
  38. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-Henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2017; 64: 208–219. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.011. PMID: 28089638
  39. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A.L., Cappelleri G., Saccani Jotti G.M., Meschi T., Fanelli G. et al. Effect of preoperative inflammatory status and comorbidities on pain resolution and persistent postsurgical pain after inguinal hernia repair. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5830347. DOI: 10.1155/2016/5830347. PMID: 27051077
  40. Guan Z., Hellman J., Schumacher M. Contemporary views on inflammatory pain mechanisms: TRPping over innate and microglial pathways. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-2425. DOI: 10.12688/f1000research.8710.1. PMID: 27781082
  41. Janc J., Szamborski M., Milnerowicz A., Eysenko L., Leśnik P. Evaluation of the effectiveness of modified pectoral nerve blocks type II (PECS II) for vascular access port implantation using cephalic vein venesection. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5759. DOI: 10.3390/jcm10245759. PMID: 34945054
  42. ASA physical status classification system. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
  43. Nehring S.M., Goyal A., Patel B.C. C reactive protein. [updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
  44. Zerati A.E., Wolosker N., de Luccia N., Puech-Leão P. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações [Portuguese]. *J Vasc Bras.* 2017; 16 (2): 128–139. DOI: 10.1590/1677-5449.008216. PMID: 29930637
  45. Nielsen T.D. Relevance of cutaneous nerve blocks. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2022; 47: A15-A16. [https://rapm.bmj.com/content/rapm/47/Suppl\\_1/A15.full.pdf](https://rapm.bmj.com/content/rapm/47/Suppl_1/A15.full.pdf)
  46. Deegan C.A., Murray D., Doran P., Moriarty D.C., Sessler D.I., Mascha E., Kavanagh B.P. et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35 (6): 490–495. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181ef4d05. PMID: 20975461
  47. Zhao J., Mo H. The impact of different anesthesia methods on stress reaction and immune function of the patients with gastric cancer during peri-operative period. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (6): 568–573. PMID: 26219161
  48. Watt D.G., Horgan P.G., McMillan D.C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015; 157 (2): 362–380. DOI: 10.1016/j.surg.2014.09.009. PMID: 25616950
  49. Prossin A.R., Zalcman S.S., Heitzeg M.M., Koch A.E., Campbell O.L., Phan K.L., Stohler C.S. et al. Dynamic interactions between plasma IL-1 family cytokines and central endogenous opioid neurotransmitter function in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40 (3): 554–565. DOI: 10.1038/npp.2014.202. PMID: 25139063
  50. Guisasaola M.C., Alonso B., Bravo B., Vaquero J., Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. *Cell Stress Chaperones.* 2018; 23 (4): 483–489. DOI: 10.1007/s12192-017-0859-9. PMID: 29101529
  51. Amano K., Ishiki H., Miura T., Maeda I., Hatano Y., Oyamada S., Yokomichi N. et al. C-reactive protein and its relationship with pain in patients with advanced cancer cachexia: secondary cross-sectional analysis of a multicenter prospective cohort study. *Palliat Med Rep.* 2021; 2 (1): 122–131. DOI: 10.1089/pmr.2021.0004. PMID: 34223511
  52. Pérez-González O., Cuéllar-Guzmán L.F., Soliz J., Cata J.P. Impact of regional anesthesia on recurrence, metastasis, and immune response in breast cancer surgery: a systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (6): 751–756. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000662. PMID: 28953508
  53. Ballestin S.S., Bardaji A.L., Continente C.M., Bartolomé M.J.L. Antitumor anesthetic strategy in the perioperative period of the oncological patient: a review. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 799355. DOI: 10.3389/fmed.2022.799355. PMID: 35252243
  54. Thomas M. Advances in oncoanaesthesia and cancer pain. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 29: 100491. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100491. PMID: 34837798

Поступила 03.11.2022  
Принята в печать 30.05.2023

## Эффективность продленной блокады фасциальной плоскости мышц, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер

В. Х. Шарипова, И. В. Фокин\*

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,  
Республика Узбекистан, 100115 г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Фархад, д. 2

**Для цитирования:** Шарипова В. Х., Фокин И. В. Эффективность продленной блокады фасциальной плоскости мышц, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 39–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-39-45> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Иван Викторович Фокин, vafanya3@yandex.ru

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность продленной блокады фасциальной плоскости мышц, выпрямляющей спину, у пациентов с множественными переломами ребер.

**Материал и методы.** В исследование включили 40 больных с множественными переломами ребер. В зависимости от способа обезболивания переломам ребер больных разделили на 2 группы, где в контрольной группе ( $n=20$ ) обезболивание проводили системными анальгетиками, а в основной группе ( $n=20$ ), помимо системных анальгетиков, обезболивание дополняли продленной блокадой мышц, выпрямляющей спину, в фасциальной плоскости. Измеряли выраженность боли по цифровой рейтинговой шкале боли (ЦРШ) в покое и при кашле, форсированную жизненную емкость легких, потребность в инъекционных наркотических анальгетиках.

**Результаты.** Показатель ЦРШ в покое в основной группе был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой: на II этапе — 1,5 балла (IQR: 1,0–3,0) против 3,0 баллов (IQR: 3,0–4,0); на III этапе — 2,0 балла (IQR: 1,0–2,0) против 4,0 баллов (IQR: 3,0–5,0); на IV этапе — 1,5 балла (IQR: 0,8–2,2) против 4,5 баллов (IQR: 4,0–5,0); на V этапе — 1 балл (IQR: 0–2,0) против 3,0 баллов (IQR: 2,8–4,0), соответственно ( $p<0,001$ ). Показатель ФЖЕЛ в контрольной группе в процентном соотношении, в зависимости от должной по полу, возрасту, росту и весу пациента, составил на II этапе —  $38\pm 8\%$  (95%CI: 34–41); III этапе —  $44\pm 8\%$  (95%CI: 40–47); IV этапе —  $41\pm 10\%$  (95%CI: 36–45) и V этапе —  $49\pm 10\%$  (95%CI: 45–53). В основной группе ФЖЕЛ составил на II этапе —  $49\pm 15\%$  (95%CI: 42–56), III этапе —  $50\pm 13\%$  (95%CI: 44–57), IV этапе  $53\pm 13\%$  (95%CI: 47–59) и V этапе  $57\pm 11\%$  (95%CI: 52–63), что, соответственно, было на 22%, 14%, 24% и 15% статистически значимо меньше, чем в основной группе ( $p<0,05$ ). Потребление наркотических анальгетиков в 1-е и 2-е сутки после начала исследования в основной группе составило 5,0 мг (IQR: 5–10) и 5,0 мг (IQR: 0–5,0) против 10,0 мг (IQR: 5,0–15,0) и 7,5 мг (IQR: 5,0–10,0) в контрольной группе, соответственно ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Продленная блокада фасциальной плоскости мышц, выпрямляющей спину, улучшает качество обезболивания и увеличивает показатели ФЖЕЛ у больных с множественными переломами ребер.

**Ключевые слова:** продленная блокада; мышцы, выпрямляющая спину; фасциальная плоскость; обезболивание; множественные переломы; ребра

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

## The Analgesic Efficacy of Prolonged Erector Spinae Fascial Plane Block in Patients with Multiple Rib Fractures

Visolat H. Sharipova, Ivan V. Fokin\*

Republican Research Centre of Emergency Medicine,  
2 Farhad Str., Chilanazar district, 100115 Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Summary

**Objective.** To evaluate the analgesic efficacy of prolonged erector spinae fascial plane (ESFP) block in patients with multiple rib fractures.

**Material and methods.** The study included 40 patients with multiple rib fractures. Based on anesthesia methods, patients were divided into 2 groups, where systemic analgesics were used for pain management in the control group ( $N=20$ ), and additional supplementation with prolonged erector spinae fascial plane (ESFP) block in the main group ( $N=20$ ). The study monitored the severity of pain measured by the numeric rating scale (NRS) at rest and during coughing, forced vital capacity (FVC), and the need for injectable narcotic analgesics.

**Results.** The NRS measures at rest in the main group were statistically significantly superior to the control group results: at stage II — 1.5 points (IQR: 1.0–3.0) vs 3.0 points (IQR: 3.0–4.0); at stage III — 2.0 points (IQR: 1.0–2.0) vs 4.0 points (IQR: 3.0–5.0); at stage IV — 1.5 points (IQR: 0.8–2.2) vs. 4.5 points (IQR: 4.0–5.0); at stage V — 1 point (IQR: 0–2,0) vs. 3.0 points (IQR: 2.8–4.0), respectively ( $P<0.001$ ). Percentages of predicted

FVC depending on patient's gender, age, height and weight in the control group were as follows: at stage II —  $38 \pm 8\%$  (95%CI: 34–41); stage III —  $44 \pm 8\%$  (95%CI: 40–47); stage IV —  $41 \pm 10\%$  (95%CI: 36–45) and stage V —  $49 \pm 10\%$  (95%CI: 45–53). In the main group, the following FVC values were obtained:  $49 \pm 15\%$  at stage II (95%CI: 42–56),  $50 \pm 13\%$  at stage III (95%CI: 44–57),  $53 \pm 13\%$  at stage IV (95%CI: 47–59), and  $57 \pm 11\%$  at stage V (95%CI: 52–63). Therefore, statistically significant FVC reduction in the control group vs the main group came up to 22%, 14%, 24% and 15% at stages II-V, respectively ( $P < 0.05$ ). The amounts of injected narcotic analgesics on day 1 and day 2 after initiation of the study were 5.0 mg (IQR: 5–10) and 5.0 mg (IQR: 0–5.0) in the main group vs 10.0 mg (IQR: 5.0–15.0) and 7.5 mg (IQR: 5.0–10.0) in the control group, respectively ( $P < 0.05$ ).

Conclusion. The prolonged erector spinae fascial plane block improves the quality of analgesia and FVC values in patients with multiple rib fractures.

**Key words:** long-term continuous block; erector spinae muscle; fascial plane; anesthesia; multiple fractures; ribs

**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

Переломы ребер составляют 10–12% от всех случаев травм и, как правило, являются маркером тяжелого повреждения [1]. Переломы трех и более ребер определяются как множественные, что составляет до 68% из всего количества переломов ребер [2]. Несмотря на оказание своевременной и современной медицинской помощи, в 33% данная патология сопровождается различными тяжелыми плевро-легочными осложнениями, которые включают: ателектазы легких, пневмонию, ОРДС, гидро-пневмоторакс, эмпиему плевры, что в значительной мере продлевает сроки госпитализации больных [3]. Боль при множественных переломах ребер имеет высокую интенсивность и такие простые физиологические действия, необходимые для процессов саногенеза, как глубокий вдох, продуктивный кашель, изменение положение тела, приводят к увеличению интенсивности боли. В результате увеличивается ригидность грудной клетки, и появляются условия для возникновения ателектазов и пневмонии [4]. Соответственно, выбор и применение оптимального метода обезболивания больных с множественными переломами ребер в системе экстренной медицинской помощи является важнейшим компонентом в комплексном лечении этих больных [5]. На наш взгляд, таким оптимальным методом является мультимодальная анальгезия системными анальгетиками с совместным применением регионарных методов обезболивания, а именно блокада фасциальной плоскости мышцы, выпрямляющей спину (БФПМВС).

Блокада мышцы, выпрямляющей спину в фасциальной плоскости или «Erector Spine Plane block» впервые описана М. Forero и соавт. в 2016 г., как новый метод локо-регионарной блокады нервов грудной клетки с целью купирования невропатической боли [6]. Целью блокады при введении местного анестетика (МА) является «фасциальная плоскость», которая располагается вдоль позвоночного столба, между передней поверхностью мышцы, выпрямляющей спину, и задней частью поперечных отростков позвонков, тем самым МА при распространении вдоль фасции воздействует на задние ветви спинно-мозговых нервов и при распространении кпереди в паравертебральное пространство действует и на передние ветви спинно-мозговых нервов, при этом обезболивая заднюю, боковую и переднюю стенки грудной клетки [6–9]. В имеющихся публикациях приводятся широкие показания для применения БМВСФП, одним из которых является обезбоживание при множественных переломах ребер [10–14].

БФПМВС у больного с множественными переломами ребер впервые описали Гамильтон и соавт., которые уже через несколько минут отметили уменьшение показателей интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале, несмотря на проводимую ранее мультимодальную анальгезию, с шести из 10 баллов в покое и 10 из 10 при кашле, до 0 из 10 в покое и 1 из 10 при кашле [15].

В других статьях, уже с описанием серии клинических наблюдений, также приводились хорошие результаты обезболивания больных с множественными переломами ребер после выполнения БФПМВС [16, 17]. В ретроспективном когортном исследовании без выделения группы сравнения у 79 пациентов с множественными переломами ребер была показана эффективность обезболивания после выполнения БФПМВС на основании уменьшения интенсивности боли, увеличения объема вдоха при побудительной спирометрии, уменьшения потребления наркотических анальгетиков [18]. Сохраняющаяся проблема недостаточного обезболивания больных при множественных переломах ребер, поиск оптимального метода обезболивания, минимизация недостатков в виде малого числа больных или отсутствие группы сравнения в вышеописанных исследованиях стали основой для проведения собственного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность продленной блокады мышцы, выпрямляющей спину, в фасциальной плоскости у пациентов с множественными переломами ребер.

## Материал и методы

Проспективное исследование провели в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в 2019 г. у 40 больных, поступивших по экстренным показаниям с множественными переломами ребер в составе сочетанной или изолированной травмы грудной клетки.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет, наличие более двух переломов ребер, проведение консервативной терапии.

Критерии исключения: нарушения сознания (оценка по шкале ком Глазго ниже 14 баллов), показатели Injury Severity Score более 25 баллов, потребность в ИВЛ или проведении оперативного вмешательства под общей анестезией. Всех пациентов разделили на 2 группы в зависимости от способа обезболивания. В контрольной группе ( $n=20$ ) больные получали обезболивание системными анальгетиками с назначением диклофенака 75 мг в/м 2 раза в сут или кетопрофена 100 мг в/м или в/в 3 раза в сут, ацетаминофена по 1 г в/в 4 раза в сут, в зону повреждения ребер устанавливали кетопрофеновый пластырь, сменяемый раз в сутки, при болях сильной интенсивности назначали наркотический анальгетик промедол 20 мг, или морфин 10 мг, или омнопон 20 мг в/м или в/в. В основной группе ( $n=20$ ) больным назначали такую же схему обезболивания системными анальгетиками, как и в контрольной группе, которую дополняли продленной БФПМВС в 1-е сут после поступления.

Различий по возрасту, полу, частоте встречаемости причин травмы, тяжести травмы по шкале Injury Severity Score (ISS), характеристикам травмы между группами не выявили (табл. 1,  $p>0,05$ ).

Перед выполнением блокады больных информировали о предстоящей манипуля-

ции, после получения согласия больного выполняли продленную БФПМВС с соблюдением условий асептики и антисептики.

Стандартный мониторинг (АД, пульс, ЭКГ, SpO<sub>2</sub>) осуществляли в течение первых суток после поступления больного в стационар. Положение больного во время выполнения блокады выбирали в зависимости от его активности: лежа на боку, противоположном выполнению блокады, или сидя. Уровень блокады определяли по поперечному отростку позвонка, соответствующего нижележащим поврежденным ребрам (рис.).

Ультразвуковое ассистирование выполняли линейным датчиком 7–12 МГц на портативном аппарате УЗИ (Samsung Medison R3, Южная Корея). Визуализацию соответствующего поперечного отростка проводили на 2,5–3 см латеральнее остистых отростков в продольном положении датчика. После определения соответствующего поперечного отростка и марки-

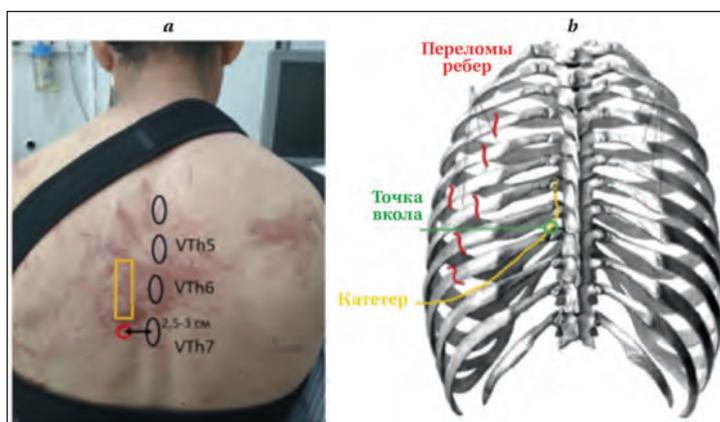


Схема выбора точки вкола при постановке катетера в соответствии с повреждением ребер.

**Примечания.** *a* — клинический пример. Красной окружностью показана точка вкола иглы; желтым прямоугольником показано расположение основания линейного датчика. *b* — авторская схема взаиморасположения кончика катетера и костных структур грудной клетки (каркас костных структур: [http://instruktor-fiz.org/wp-content/uploads/image/theory/clip\\_image023.jpg](http://instruktor-fiz.org/wp-content/uploads/image/theory/clip_image023.jpg), доступ 03.05.2023).

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие группы.

Показатель	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Контрольная, <i>n=20</i>	Основная, <i>n=20</i>	
Возраст, лет ( <i>M±SD</i> ; 95%CI)	47,3±14,9; 40,3–54,3	48,8±15,6; 41,4–56,1	0,766
Пол, <i>n</i> (%)			
Жен.	5 (25,0)	5 (25,0)	1,000
Муж.	15 (75,0)	15 (75,0)	
Количество поврежденных ребер, шт. ( <i>Me</i> ; IQR)	4,0; 4,0–6,0	4,5; 4,0–6,0	0,707
Характеристика травмы, <i>n</i> (%)			
Изолированная	10 (50,0)	9 (45,0)	1,000
Сочетанная	10 (50,0)	11 (55,0)	
Шкала тяжести травмы (ISS), баллов ( <i>Me</i> ; IQR)	14,0; 11,0–14,8	14,0; 11,0–17,0	0,423
Причина травмы, <i>n</i> (%)			
ДТП	12 (60,0)	10 (50,0)	0,346
Высотная травма	3 (15,0)	4 (20,0)	
Производственная травма	1 (5,0)	0 (0,0)	
Бытовая травма	2 (10,0)	5 (25,0)	
Побои	0 (0,0)	1 (5,0)	
Другие причины	2 (10,0)	0 (0,0)	

ровки точки введения иглы выполняли асептическую обработку манипуляционного поля и местную инфльтрационную анестезию точки введения иглы раствором 1% лидокаина в объеме 4–5 мл. Введение иглы Tuохи 18 G проводили в краниальном направлении с ультразвуковой визуализацией в плоскости датчика до контакта с дистальной частью поперечного отростка. Правильное положение кончика иглы в фасциальной плоскости определяли путем введения физиологического раствора в объеме до 5 мл, с визуализацией линейного распространения раствора глубже мышцы, выпрямляющий спину, и отделением ее от поверхности поперечного отростка. Далее через иглу Tuохи вводили катетер 20 G из набора для эпидуральной анестезии в краниальном направлении на 4–5 см, который фиксировали к коже пластырем. Через катетер вводили болос 1% раствора лидокаина с добавлением 4 мг дексаметазона в объеме 20 мл. Для продленной анальгезии сразу после введения болоса к катетеру подключали эластомерную помпу, через которую в режиме постоянной инфузии вводили 1% раствор лидокаина в объеме 250 мл со скоростью 5 мл/ч. Продленную анальгезию выполняли от 3-х до 7-ми сут в зависимости от состояния больного.

Интенсивность боли оценивали по цифровой рейтинговой шкале боли (ЦРШ) в покое и при кашле, показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) измеряли портативным спирометром в процентном соотношении в зависимости от должному по полу, возрасту, росту и весу пациента. Указанные показатели в обеих группах регистрировали на нескольких этапах исследования: I этап — до начала исследования (в обеих группах проводили первичную обезболивающую терапию НПВС и наркотическими анальгетиками), II этап — через 1 ч (в контрольной группе после назначения мультимодальной обезболивающей терапии, в основной группе после назначения мультимодальной обезболивающей терапии и проведения блокады), III этап — через 6 ч, IV этап — через 24 ч, V этап — через 48 ч после начала исследования. Сравнивали также потребность в инъекционных наркотических анальгетиках в группах, выраженную как общая доза наркотических анальгетиков в эквиваленте на парентеральный морфин в период 0–24 ч, 24–48 ч от начала исследования. Расчет эквивалентности наркотических анальгетиков производили из соотношения 10 мг морфина = 20 мг омнопона = 40 мг промедола.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2020. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.4 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей использовали критерий Ша-

пиро–Уилка. В случае нормального распределения полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95%CI). При отсутствии нормального распределения совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (IQR). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с поправкой Холма–Бонферрони. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали  $t$ -критерий Стьюдента. Парный  $t$ -критерий Стьюдента использовали при сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок.

## Результаты

Интенсивность боли в покое, оцененная по показателям ЦРШ, на I этапе исследования в группах не различалась (табл. 2,  $p=0,128$ ), но на всех последующих этапах выявили статистически значимые различия. Показатель ЦРШ на II этапе составил 1,5 балла (IQR: 1,0–3,0) в основной группе против 3,0 баллов (IQR: 3,0–4,0) в контрольной, на III этапе — 2,0 балла (IQR: 1,0–2,0) против 4,0 баллов (IQR: 3,0–5,0), на IV этапе — 1,5 балла (IQR: 0,8–2,2) против 4,5 баллов (IQR: 4,0–5,0), на V этапе — 1 балл (IQR: 0–2,0) против 3,0 баллов (IQR: 2,8–4,0), соответственно ( $p<0,001$ ). В контрольной группе отметили статистически значимое уменьшение показателя ЦРШ только на II и IV этапах исследования ( $p<0,001$ ). В основной группе он статистически значимо уменьшался на II этапе исследования более чем на 50% и оставался значимо ниже вплоть до V этапа исследования включительно, когда достигал своего минимума в 1,0 балл (IQR: 0–2,0), ( $p<0,001$ ).

Показатели ЦРШ при кашле на II, III, IV и V этапах исследования в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной, более чем на 40% (табл. 2,  $p<0,001$ ). Статистически значимо показатель ЦРШ при кашле в контрольной группе снижался только с III этапа исследования и доходил до минимума на IV этапе исследования ( $p<0,001$ ). В основной группе динамика уменьшения этого показателя была более выраженной, уже со II этапа исследования он снижался на 40% и оставался значимо ниже вплоть до конца исследования ( $p<0,001$ ).

Таблица 2. Динамика основных показателей.

Группы	Изменения показателей на этапах наблюдения					p
	I	II	III	IV	V	
<b>ЦРШ боли в покое, балл (Me; IQR)</b>						
Контрольная	4,0; 3,0–5,0	3,0; 3,0–4,0	4,0; 3,0–5,0	4,5; 4,0–5,0	3,0; 2,8–4,0	<0,001 <sup>2*</sup>
Основная	5,0; 4,0–6,2	1,5; 1,0–3,0	2,0; 1,0–2,0	1,5; 0,8–2,2	1; 0–2,0	<0,001 <sup>2*</sup> <0,001 <sup>3*</sup> <0,001 <sup>4*</sup> <0,001 <sup>5*</sup>
p	0,128	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	—
<b>ЦРШ боли при кашле, балл (Me; IQR)</b>						
Контрольная	9,0; 9,0–10,0	9,0; 8,0–10,0	8,0; 8,0–9,0	7,0; 6,0–8,0	8,0; 8,0–8,2	<0,001 <sup>3*</sup> <0,008 <sup>4*</sup> 0,001 <sup>5*</sup>
Основная	10,0; 9,0–10,0	6,0; 5,0–7,0	5,0; 5,0–6,2	5,0; 4,0–6,0	5,5; 4,8–6,0	<0,001 <sup>2*</sup> 0,001 <sup>3*</sup> <0,001 <sup>4*</sup> <0,001 <sup>5*</sup>
p	0,390	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	—
<b>ФЖЕЛ, % (M±SD; 95%CI)</b>						
Контрольная	38,1±8,3; 34,3–42,0	37,6±8,1; 33,8–41,5	43,5±7,7; 39,9–47,2	40,6±9,9; 36,0–45,2	49,0±9,5; 44,6–53,5	0,001 <sup>5*</sup>
Основная	41,9±11,5; 36,5–47,3	48,5±14,9; 41,6–55,5	50,5±13,1; 44,4–56,6	53,1±13,4; 46,9–59,4	57,4±11,3; 52,1–62,7	<0,001 <sup>2*</sup> <0,001 <sup>3*</sup> <0,001 <sup>4*</sup> <0,001 <sup>5*</sup>
p	0,244	0,007*	0,048*	0,002*	0,016*	—

**Примечание.** Различия показателей статистически значимы,  $p < 0,05$ : \* — между группами; <sup>2\*</sup> — между I и II этапами; <sup>3\*</sup> — между I и III этапами; <sup>4\*</sup> — между I и IV этапами; <sup>5\*</sup> — между I и V этапами.

Начиная со II этапа исследования ФЖЕЛ была статистически значимо ниже в контрольной группе по сравнению с основной группой (табл. 2). Так, если данный показатель в основной группе составил на II этапе  $49 \pm 15\%$  (95%CI: 42–56), III этапе —  $50 \pm 13\%$  (95%CI: 44–57), IV этапе —  $53 \pm 13\%$  (95%CI: 47–59) и V этапе —  $57 \pm 11\%$  (95%CI: 52–63), то в контрольной группе ФЖЕЛ составляла на II этапе  $38 \pm 8\%$  (95%CI: 34–41), III этапе —  $44 \pm 8\%$  (95%CI: 40–47), IV этапе —  $41 \pm 10\%$  (95%CI: 36–45) и V этапе —  $49 \pm 10\%$  (95%CI: 45–53), что, соответственно, было на 22, 14, 24 и 15% статистически значимо меньше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах отметили увеличение показателя ФЖЕЛ от I к V этапу исследования ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе этот показатель увеличился на 22%, в основной группе — на 27%.

Динамику потребления наркотических анальгетиков в морфинном эквиваленте представили на рис. 2. В 1-е сут после начала исследования в основной группе этот показатель составил 5,0 мг (IQR: 5–10) против 10,0 мг (IQR: 5,0–15,0) в контрольной группе, что было статистически значимо меньше на 50% ( $p < 0,05$ ). На 2-е сут он составил 5,0 мг (IQR: 0–5,0), что также было статистически значимо меньше на 33%, чем в контрольной группе,

где данный показатель составил 7,5 мг (IQR: 5,0–10,0) ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение результатов

Отсутствие различий показателей ЦРШ в покое и при кашле между группами на первом этапе исследования характеризует их сопоставимость. На последующих этапах исследования в условиях продленной БФПМВС достигли более эффективного обезболивания за счет сочетания используемой блокады и мультимодальной терапии системными анальгетиками. Подобная

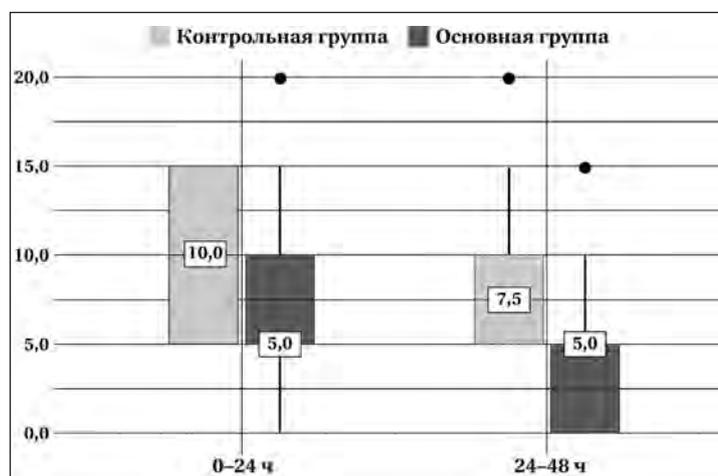


Рис. 2. Потребление наркотических анальгетиков в морфинном эквиваленте на 1-е и 2-е сутки после начала исследования.

динамика показателей боли и внешнего дыхания до и после выполнения БФПМВС описана в исследовании Adhikary и соавт., где показатели ЦРШ снижались в первые 3 ч на 39%, а объем вдоха при побудительной спирометрии увеличивался в среднем на 545 мл (ДИ 95%; 319–770 мл) в первые 24 ч после выполнения блокады [18]. В другом исследовании с меньшим количеством больных ( $n=10$ ) показатель ЦРШ в покое и при движении также уменьшался течение 96 ч, но на 70 и 67%, соответственно [17].

Некоторые авторы утверждают, что при переломах менее трех ребер и болевом синдроме средней интенсивности нет необходимости в регионарных методах обезболивания, а достаточно обезболивания лишь системными анальгетиками, обосновывая это тем, что выполнение регионарной анальгезии увеличивает риск всевозможных осложнений [19].

Не вызывает сомнения, что при выборе из многообразных методов регионарной анальгезии предпочтение для конкретного больного определяется его эффективностью, безопасностью и простотой технического исполнения. Риск развития осложнений применения таких эффективных методов, как эпидуральная анальгезия и паравертебральная блокада, выше в сравнении с фасциальными блокадами. Неста-

бильная гемодинамика, предшествующий прием антикоагулянтов ограничивают их использование, альтернативой может быть не менее эффективная продленная БФПМВС [20–22]. Осложнений применения продленной БФПМВС в настоящем исследовании не отмечали.

Применяли метод дозированного продленного введения МА через катетер, подключенный к микроинфузионной помпе, обращение с которой требует квалификации персонала, ввиду наличия литературных данных о его преимуществе в сравнении с дробным или однократным методом введения [23–25], и использовали 1% р-р лидокаина, так как у этого препарата большее терапевтическое окно, чем у применяемых для дробной или однократной блокады бупивакаина или ропивакаина, соответственно ниже риск системной и кардиотоксичности.

Ограничением данного исследования является отсутствие планирования объема выборки.

## Заключение

Снижение показателей восприятия боли, уменьшение потребления наркотических анальгетиков и увеличение ФЖЕЛ при продленной БФПМВС свидетельствует о ее эффективности у больных с множественными переломами ребер.

## Литература

1. *May L., Hillermann C., Patil S.* Rib fracture management. *BJA Education*. 2016; 16: 26–32. DOI: 1093/bjaeaeasp/mkv011
2. *Хаджибаев А.Н., Рахманов Р.О., Султанов П.К., Шарипова В.Х.* Диагностика и хирургическая тактика при неотложных состояниях, обусловленных травмой и заболеваниями органов грудной полости. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 57–67. [*Khadjibaev A.N., Rakhmanov R.O., Sultanov P.K., Sharipova V.K.* Diagnosis and treatment of chest injury and emergency diseases of chest organs. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (4): 57–67. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-57-67
3. *Chapman B.C., Herbert B., Rodil M., Salotto J., Stovall R.T., Biffi W., Johnson J. et al.* RibScore: a novel radiographic score based on fracture pattern that predicts pneumonia, respiratory failure, and tracheostomy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 80 (1): 95–101. DOI: 10.1097/TA.0000000000000867. PMID: 26683395
4. *Witt C.E., Bulger E.M.* Comprehensive approach to the management of the patient with multiple rib fractures: a review and introduction of a bundled rib fracture management protocol. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2017; 2 (1): e000064. DOI: 10.1136/tsaco-2016-000064. PMID: 29766081
5. *Galvagno Jr. S.M., Smith C.E., Varon A.J., Hasenboehler E.A., Sultan S., Shaefer G., To K.B. et al.* Pain management for blunt thoracic trauma: a joint practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and Trauma Anesthesiology Society. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81 (5): 936–951. DOI: 10.1097/TA.0000000000001209. PMID: 27533913
6. *Forero M., Adhikary S.D., Lopez H., Tsui C., Chin K.J.* The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41 (5): 621–627. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000451. PMID: 27501016
7. *Шарипова В.Х., Фокин И.В., Саттарова Ф.К., Парпибаев Ф.О.* Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 22–29. [*Sharipova V.Kh., Fokin I.V., Sattarova F.K., Parpibayev F.O.* Erector spinae plane fascial block in multiple rib fractures (case report). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (5): 22–29. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-22-29
8. *Schwartzmann A., Peng P., Maciel M.A., Forero M.* Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Can J Anaesth*. 2018; 65 (10): 1165–1166. DOI: 10.1007/s12630-018-1187-y. PMID: 30076575
9. *Cho T.-H., Kim S.H., O.J., Kwon H.-J., Kim K.W., Yang H.-M.* Anatomy of the thoracic paravertebral space: 3D micro-CT findings and their clinical implications for nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med*. 2021; 46 (8): 699–703. DOI: 10.1136/rapm-2021-102588. PMID: 33990438
10. *Lopez M.B., Cadorniga A.G., Gonzales J.M.L., Suarez E.D., Carballo C.L., Sobrino F.P.* Erector spinae block. A narrative review. *Central Eur J Clin Res*. 2018; 1 (1): 28–39. DOI: 10.2478/cejcr-2018-0005
11. *Tulgar S., Selvi O., Ozer Z.* Clinical experience of ultrasound guided single and bi-level erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy. *J Clin Anesth*. 2018; 50: 22–23. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.034. PMID: 29940470
12. *Chin K.J., Adhikary S., Sarwani N., Forero M.* The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia* 2017; 72 (4): 452–460. DOI: 10.1111/anae.13814. PMID: 28188621
13. *Chung K., Kim E.D.* Continuous erector spinae plane block at the lower lumbar level in a lower extremity complex regional pain syndrome patient. *J Clin Anesth*. 2018; 48: 30–31. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.04.012. PMID: 29727760
14. *Thiruwankatarajan V., Hillen C.E., Adhikary S.D.* An update on regional analgesia for rib fractures. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31 (5): 601–607. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000637. PMID: 30020155
15. *Hamilton D.L., Manickam B.* Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *Br J Anaesth*. 2017; 118 (3): 474–475. DOI: 10.1093/bja/aex013. PMID: 28203765
16. *Luftig J., Mantuani D., Herring A.A., Dixon B., Clattenburg E., Nagdev A.* Successful emergency pain control for posterior rib fractures with ultrasound-guided erector spinae plane block. *Am J Emerg Med*. 2018; 36 (8): 1391–1396. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.060. PMID: 29301653
17. *Syal R., Mohammed S., Kumar R., Jain N., Bhatia P.* Continuous erector spinae plane block for analgesia and better pulmonary functions in patients with multiple rib fractures: a prospective descriptive study. *Braz J Anesthesiol*. 2021; S0104-0014 (21)00361-4. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.09.010. PMID: 34624374
18. *Adhikary S.D., Liu W.M., Fuller E., Cruz-Eng H., Chin K.J.* The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgesic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study. *Anaesthesiology* 2019; 74 (5): 585–93. DOI: 10.1111/anae.14579. PMID: 30740657

19. Ho A.M.-H., Karmakar M.K., Critchley L.A.H. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs: a focus on regional techniques. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17 (4): 323–327. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348bf6f. PMID: 21716105
20. Forero M., Rajarathinam M., Adhikary S., Chin K.J. Continuous erector spinae plane block for rescue analgesia in thoracotomy after epidural failure: a case report. *A A Case Rep*. 2017; 8 (10): 254–256. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000478. PMID: 28252539
21. Adhikary S.D., Prasad A., Soleimani B., Chin K.J. Continuous erector spinae plane block as an effective analgesic option in anticoagulated patients after left ventricular assist device implantation: a case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 33 (4): 1063–1067. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.026. PMID: 29753668
22. Elawamy A., Morsy M.R., Ahmed M.A.Y. Comparison of thoracic erector spinae plane block with thoracic paravertebral block for pain management in patients with unilateral multiple fractured ribs. *Pain Physician*. 2022; 25 (6): 483–490. PMID: 36122257
23. Richman J.M., Liu S.S., Courpas G., Wong R., Rowlingson A.J., McGready J., Cohen S.R. et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2006; 102 (1): 248–257. DOI: 10.1213/01.ANE.0000181289.09675.7D. PMID: 16368838
24. De La Cuadra-Fontaine J.C., Altermatt F.R. Continuous erector spinae plane (ESP) block: optimizing the analgesia technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (5): e2–3. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.03.034. PMID: 29706569
25. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., Bickler S., Brennan T., Carter T. et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016; 17 (2): 131–157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008. PMID: 26827847

**Поступила 17.12.2022**  
**Принята в печать 04.04.2023**

## Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта

Е. А. Боева<sup>1\*</sup>, Д. Н. Силачев<sup>2</sup>, Э. И. Якупова<sup>2</sup>, М. А. Милованова<sup>1</sup>,  
Л. А. Варнакова<sup>1</sup>, С. Н. Калабушев<sup>1</sup>, С. О. Денисов<sup>1</sup>, В. В. Антонова<sup>1</sup>,  
И. А. Рыжков<sup>1</sup>, К. Н. Лапин<sup>1</sup>, А. А. Гребенчикова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> НИИ Физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского,  
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Россия, 119992, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1 стр. 40

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России,  
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

**Для цитирования:** Боева Е. А., Силачев Д. Н., Якупова Э. И., Милованова М. А., Варнакова Л. А., Калабушев С. Н., Денисов С. О., Антонова В. В., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Гребенчикова А. А. Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 46–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-46-53> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Екатерина Александровна Боева, [eboeva@fnkcr.ru](mailto:eboeva@fnkcr.ru)

### Резюме

Острый ишемический инсульт является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Поиск оптимального нейропротектора — важная задача. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что аргон обладает нейропротективными свойствами при ишемическом повреждении головного мозга. Однако, данные таких исследований противоречивы.

**Цель исследования.** Оценить влияние 24-часовой ингаляции аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O<sub>2</sub> 30%) после фотоиндуцированного ишемического инсульта на выраженность неврологического дефицита и степень повреждения головного мозга у крыс.

**Материал и методы.** Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar весом 430–530 г ( $n=26$ ). Фокальный ишемический инсульт моделировали в сенсомоторной коре головного мозга крыс с помощью фотохимически индуцированного сосудистого тромбоза. Животных случайным образом разделили на 3 группы: ложно-оперированные животные + ингаляция N<sub>2</sub> 70%/O<sub>2</sub> 30% (ЛО,  $n=6$ ); Инсульт + ингаляция N<sub>2</sub> 70%/O<sub>2</sub> 30% (Инсульт,  $n=10$ ); Инсульт + ингаляция Ar 70%/O<sub>2</sub> 30% (Инсульт+iAr,  $n=10$ ). Неврологический статус оценивали в течение 14 дней в тесте «Постановка конечности на опору (ПКО)». Также через 14 сут после инсульта выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с морфометрической оценкой размера очага повреждения. При оценке на 3-и, 7-е и 14-е сут сумма баллов теста ПКО в группах Инсульт и Инсульт+iAr была меньше, чем в группе ЛО.

**Результаты.** Получили статистически значимые по результатам ПКО теста различия между группами ЛО, Инсульт и Инсульт + iAr на 3-е сут (14 (13; 14), 6,5 (4; 8), 5 (3; 8),  $p=0,027$ ). Однако относительно друг друга группы Инсульт и Инсульт + iAr не отличались.

**Заключение.** 24-часовая ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O<sub>2</sub> 30%) после инсульта не уменьшает объем повреждения головного мозга и не снижает выраженность неврологического дефицита.

**Ключевые слова:** аргон; нейропротекция; фотоиндуцированный ишемический инсульт; органопротекция

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

## Experimental Study of Neuroprotective Properties of Inhaled Argon-Oxygen Mixture in a Photoinduced Ischemic Stroke Model

Ekatherine A. Boeva<sup>1\*</sup>, Denis N. Silachev<sup>2</sup>, Elmira I. Yakupova<sup>2</sup>, Marina A. Milovanova<sup>1</sup>,  
Lydia A. Varnakova<sup>1</sup>, Sergey N. Kalabushev<sup>1</sup>, Sergey O. Denisov<sup>1</sup>, Victoria V. Antonova<sup>1</sup>,  
Ivan A. Ryzhkov<sup>1</sup>, Konstantin N. Lapin<sup>1</sup>, Alexandra A. Grebenchikova<sup>3</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> A.N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskie gory, Bldg 40, 119992 Moscow, Russia

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

## Summary

Acute ischemic stroke is a serious problem for healthcare systems worldwide. Searching for the optimal neuroprotector is a contemporary challenge. Various studies have demonstrated neuroprotective properties of argon in ischemic brain damage models. However, the published data are inconsistent.

**The aim of the study** was to evaluate the effect of 24-hour argon-oxygen mixture (Ar 70%/O<sub>2</sub> 30%) inhalation on the severity of neurological deficit and the extent of brain damage in rats after a photoinduced ischemic stroke.

**Material and methods.** The experiments were carried out on male Wistar rats weighing 430–530 g ( $N=26$ ). Focal ischemic stroke was modeled in the sensorimotor cortex of the rat brain using photochemically induced vascular thrombosis. The animals were randomly divided into 3 groups: sham procedure + N<sub>2</sub> 70%/O<sub>2</sub> 30% inhalation (SP,  $N=6$ ); stroke + N<sub>2</sub> 70%/O<sub>2</sub> 30% inhalation (Stroke,  $N=10$ ); Stroke + Ar 70%/O<sub>2</sub> 30% inhalation (Stroke+iAr,  $N=10$ ). The limb placement test (LPT) was used for neurological assessment during 14 days. Additionally, on day 14 after the stroke, brain MRI with lesion size morphometry was performed. Summarized for days 3, 7 and 14 LPT scores were lower in the Stroke and Stroke + iAr groups as compared to the SP group.

**Results.** Statistically significant differences in LPT scores between SP, Stroke, and Stroke+iAr groups were revealed on day 3 post-stroke: (scores: 14 (13; 14), 6.5 (4; 8), and 5 (3; 8), respectively,  $P=0.027$ ). However, there was no statistical difference between the Stroke and Stroke+iAr groups.

**Conclusion.** 24-hour inhalation of argon-oxygen mixture (Ar 70%/O<sub>2</sub> 30%) after stroke does not reduce the extent of brain damage or the severity of neurological deficit.

**Keywords:** argon; neuroprotection; photochemically induced ischemic stroke; organoprotection

**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

Инсульт является второй по частоте причиной смертности и инвалидизации во всем мире. При этом отмечается рост частоты встречаемости инсульта в связи с распространением сахарного диабета и ожирения [1, 2]. Патология ишемического повреждения головного мозга включает в себя активацию различных сигнальных каскадов. Недостаток кислорода приводит к прекращению работы энергозависимых ионных насосов и каналов, что приводит к высвобождению нейротрансмиттеров и последующей гибели нейронов. Имеются данные о том, что постишемическое воспаление является главной причиной вторичного повреждения головного мозга, от которого зависит тяжесть исхода инсульта [3]. Поэтому поиск клинически эффективных нейропротективных средств является актуальной задачей. Большое количество терапевтических агентов в настоящее время оцениваются в доклинических исследованиях на модели ишемического повреждения [3, 4].

Достаточно перспективным направлением в поиске нейропротекторов является проведение исследования с применением инертных (благородных) газов. Ксенон уже одобрен для клинического применения в качестве общего анестетика и подтвердил свои нейропротекторные свойства в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [5–13]. Другим перспективным нейропротектором может быть аргон. За несколько десятилетий были получены данные о кардио-, нейро-, нефропротективных свойствах аргона при различных патологических состояниях в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* [14–20].

При анализе литературных источников были выявлены противоречивые данные о нейропротективных свойствах аргона на различных моделях [21–35].

В ходе исследования L. Grüßer (2017) на модели черепно-мозговой травмы получил цитопротективный эффект после ингаляции аргона в течение 2 ч [36]. В 2021 г. было опубликовано 2 работы по оценке нейропротективных свойств аргона на модели закрытой черепно-мозговой травмы. Ингаляция аргона в данном исследовании осуществлялась в течение 24 ч [8, 37]. При этом в одном исследовании [8] были выявлены статистически значимые положительные результаты оценки неврологического статуса, а в исследовании J. Creed (2021), напротив, не были получены положительные эффекты [37]. Несмотря на нейропротективное действие при преимущественно ишемическом повреждении, аргон не обеспечивал защиты после черепно-мозговой травмы, что подчеркивает важность выбора модели исследования и времени экспозиции ингаляции аргона. В исследованиях на моделях ишемического повреждения вследствие кислородно-глюкозной депривации были получены положительные результаты после ингаляции аргона с разным временем экспозиции. По данным гистологического исследования отмечалось восстановление неврологического статуса, а также уменьшение объема повреждения головного мозга по данным гистологического исследования [17–25, 27–49]. При этом большинство исследований было проведено *in vitro*. S. Ma и соавт. (2019) впервые провели исследование *in vivo* на модели ишемического повреждения вследствие окклюзии средней мозговой артерии с реперфузией и без таковой [47]. В ходе исследования были подтверждены нейропротективные свойства аргона, однако, выявлено несоответствие между улучшенным неврологическим исходом и общим размером поражения [47]. Учитывая неоднозначные результаты

исследований на различных моделях ишемического повреждения, фотохимически индуцированный тромбоз представляется одной из наиболее перспективных экспериментальных моделей инсульта. В отличие от других методов индукции тромбоза, фотохимически индуцированный тромбоз может быть использован у мелких животных, так как данная модель характеризуется стойким сенсомоторным дефицитом и низкой летальностью животных в послеоперационном периоде [41].

Таким образом, учитывая литературные данные, аргон является перспективным средством защиты мозга от ишемии. Однако, отсутствие систематического результата указывает на необходимость всестороннего исследования данного газа в качестве нейропротектора.

Цель исследования — оценить влияние 24-часовой ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта на выраженность неврологического дефицита и степень повреждения головного мозга у крыс.

## Материал и методы

**Экспериментальные животные.** Эксперименты провели на крысах-самцах линии Wistar массой 430–530 г ( $n=26$ ). За 8 ч до эксперимента животные не получали корм, но имели свободный доступ к воде. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/22/3 от 14 декабря 2022 г. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях.

Животных случайным образом разделили на 3 группы в зависимости от объема проводимых вмешательств:

- ложно-оперированные животные, которым проводили анестезию, подготовительные мероприятия без инсульта + ингаляция  $N_2$  70%/O<sub>2</sub> 30% (группа ЛО),  $n=6$ ;

- контрольная группа с инсультом + ингаляция  $N_2$  70%/O<sub>2</sub> 30% или (группа Инсульт),  $n=10$ ;

- опытная группа с инсультом + ингаляция Ar 70%/O<sub>2</sub> 30% (группа Инсульт + iAr),  $n=10$ .

**Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта.** В условиях общей анестезии севофлураном 7,0–8,0 мл (2–4 об%) с помощью системы для низкпоточной анестезии мелких лабораторных животных SomnoSuite (Kent Scientific Corporation, USA) с потоком кислорода 1 л/мин с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов коры головного мозга моделировали ишемический инсульт в соответствии с методикой [45]. Светочувствительный краситель rose Bengal (3%, 40 мг/кг внутривенно; Sigma-Aldrich, St. Луис, Миссури, США) вводили в яремную вену. После этого голову крысы

фиксируют в стереотаксической рамке (стереотаксические координаты Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально), и обнажали череп через разрез по средней линии, очищенный от надкостницы. Далее, полушарие мозга в области сенсомоторной коры облучали зеленым светом при  $\lambda=550$  нм в течение 15 минут. После наложения на кожу швов крыс помещали в клетку под инфракрасную нагревательную лампу до их выхода из наркоза. Температуру тела во время всего эксперимента поддерживали на уровне  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ . Термометрию выполняли путем установки ректального датчика температуры тела, а терморегуляцию — в автоматическом режиме за счет соединения модуля обогрева с термореле и установкой пограничных значений. Ложнооперированным животным выполняли оперативное вмешательство в объеме паратрахеального разреза с выделением внутренней яремной вены и обнажения черепа через разрез по средней линии [44].

**Воздействие аргоном.** Через 15 мин после моделирования инсульта животное помещали в прозрачную пластиковую камеру объемом 15 л, в которую постоянно подавали свежую газовую смесь ( $N_2$  70%/O<sub>2</sub> 30% — группы ЛО и Инсульт; Ar 70%/O<sub>2</sub> 30% — группа Инсульт + iAr) с потоком 0,5 л/мин на одно животное. Одновременно в камере находились не более 5 животных одной группы, что позволяло избежать гипоксии и гиперкапнии.

Время экспозиции в камере составило 24 ч. Во время всего эксперимента осуществляли непрерывный контроль содержания O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> в камере с животными с использованием блока контроля атмосферы закрытых помещений (ЗАО «ИНСОВТ» СПб, Россия). После окончания периода экспозиции проводили оценку общего состояния животного (уровень бодрствования, подвижность) и обезболивание (парацетамол 50 мг/кг п/к). Затем животное перемещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище.

**Оценка неврологического статуса.** Оценка неврологического статуса животных проводили за сутки до эксперимента (Д0), на 3-й день (Д3), 7-й день (Д7), 14-й день (Д14) после инсульта.

Использовали протокол, основанный на методике, описанной Де Риком и соавт. (1989) [43] и модифицированный Ю. Ёлжконеном и соавт. (2000) [43]. Крыс приучали к рукам в течение недели до тестирования. Тест состоял из семи испытаний, оценивающих сенсомоторную интеграцию передних и задних конечностей в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию. Каждый тест оценивали следующим образом: крыса выполняла испытание нормально — 2 балла; крыса выполняла испытание с промедлением ( $>2$  с) и/или не полностью — 1 балл; крыса не выполнила испытание — 0 баллов. Баллы суммировали, результаты представили в виде суммы баллов за тест.

На 14-е сут после инсульта проводили МРТ-исследование животных на томографе с индукцией

магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезию осуществляли изофлураном (1,5–2%), после чего крысу помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции как описано ранее [44].

Использовали стандартный протокол исследования мозга крысы, который включает в себя получение T2-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного (РЧ) сигнала использовали линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции РЧ-сигнала — поверхностную приемную катушку для мозга крысы. Использовали следующие импульсные последовательности (ИП): RARE — ИП на основе спинного эха с параметрами: TR=6000 мс, TE=63,9 мс, толщина среза 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы 256×384, разрешение 0,164×0,164 мм/пиксел. Общее время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга. Для этого на серии МРТ-изображений выделяли слайд с наибольшей площадью поражения головного мозга. С помощью программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США) рассчитывали площадь повреждения в мм<sup>2</sup>. Далее аналогичным образом рассчитывали площадь повреждения головного мозга еще на четырех слайдах (два — краниальнее и два — каудальнее). Объем повреждения головного мозга рассчитывали по формуле:

$$V = \sum S_n \times d,$$

где **d** — толщина одного среза (0,8 мм),  $\sum S_n$  — сумма площадей повреждения на пяти слайдах (мм<sup>2</sup>) [44]. Летальность в группах животных оценивали через 24 ч, на 7-е и 14-е сут после инсульта.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и GraphPad Prism. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Все данные представили как медиану (интерквартильный интервал). Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием *U*-теста Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления трех и более групп, а также критерий Краскела–Уоллиса или *U*-теста Манна–Уитни для анализа не более 2-х групп. Критерием статистической значимости был уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты

На протяжении 14 дней из эксперимента животных не выводили, не было достижения гуманной конечной точки. Летальных исходов не было.

**Неврологическая оценка.** Тест постановки конечностей на опору (ПКО). В каждой из вре-

менных точек (Д3, Д7 и Д14) сумма баллов за ПКО у животных обеих экспериментальных групп была меньше, чем в группе ЛО. Получили статистически значимые различия между группой ЛО и группами Инсульт и Инсульт + iAg на 3-е сут (14 (13; 14), 6,5 (4; 8), 5 (3; 8),  $p=0,027$ ). При этом друг от друга группы Инсульт и Инсульт + iAg не отличались (3-и сут —  $p=0,57$ , 7-е сут —  $p=0,70$ , 14-е сут —  $p=0,71$ ) (рис. 1).

В динамике в группе ЛО животных значения данного показателя не менялось с Д3 по

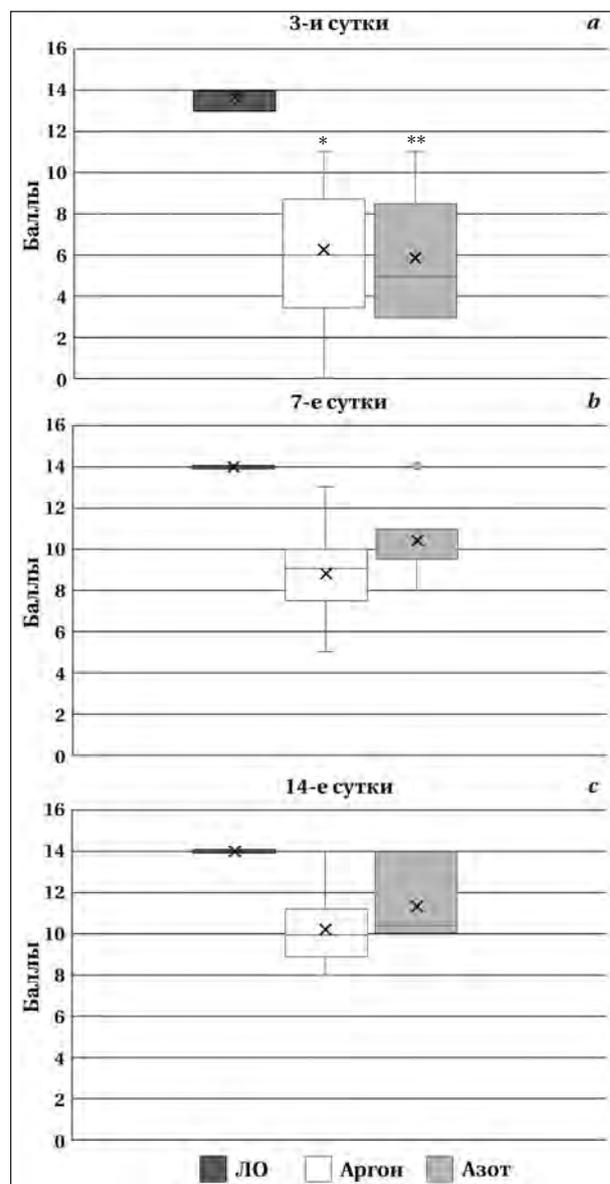


Рис. 1. Тест ПКО.

**Примечание.** *a* — результаты на 3-и сут после моделирования инсульта;  $p=0,027$  между группами ЛО и Инсульт\*, ЛО и Инсульт + iAg\*\*. *b* — результаты через 7 дней после моделирования инсульта. *c* — результаты через 14 дней после моделирования инсульта. Данные представили в виде медиан и квартилей [25%; 75%]. Применяли *U*-тест Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони, критерий Краскела–Уоллиса для сопоставления трех и более групп.

Д14 (рис. 2, а). Динамика баллов ПКО в группах Инсульт и Инсульт + iAr была практически одинаковой: наименьшие значения были в точке Д1 (Инсульт — 5,9 (3; 8) и Инсульт + iAr — 6,3 (7; 9,5),  $p=0,73$ ). Затем в точке Д7 отмечали увеличение этого показателя в обеих группах (Инсульт — 10,4 (10; 10,8) и Инсульт + iAr — 8,8 (8; 10),  $p=0,59$ ). В точке Д14 суммарный балл ПКО в группах Инсульт (11,4 (10; 14)) (рис. 2, b) и Инсульт + iAr (10,3 (9; 11)) (рис. 2, c) был выше не только в сравнении с Д1 (Инсульт  $p=0,56$ , Инсульт + iAr  $p=0,63$ ), но и в сравнении с Д7 (Инсульт

$p=0,68$ , Инсульт + iAr  $p=0,61$ ). Однако, различия статистически не значимы.

**МРТ исследование головного мозга.** Средний объем повреждения в группе инсульт + iAr и группе инсульт составил 9,68 (7,42; 12,2) мм<sup>3</sup> и 9,34 (8,74; 12,90) мм<sup>3</sup>, соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявили ( $p=0,500$ ) (рис. 3, 4).

## Обсуждение

Данное исследование разработали для оценки нейропротективного действия аргона на значимые параметры исхода после ишемического инсульта. Согласно литературным данным, наиболее выраженный нейропротективный эффект этого газа выявлялся на моделях ишемического повреждения нейронов *in vitro*. Так, на модели черепно-мозговой травмы *in vitro* [49] было показано, что применение аргона 50% по сравнению с десфлураном 6% демонстрировало выраженный нейропротективный профиль. В то же время, небольшое количество доклинических исследований протективного действия аргона *in vivo* показало противоречивые результаты.

Выполненное исследование нейропротективного эффекта 24-часовой ингаляции аргона с первых часов фотоиндуцированного ишемического инсульта у крыс не показало ее значимого влияния на уровень неврологического дефицита в течение 2-х недель постинсультного периода, а также объем повреждения по данным МРТ на 14-е сут.

Отрицательный результат исследования может быть обусловлен несколькими факторами.

Во-первых, аргон в отличие от ксенона действительно может не обладать клинически значимыми нейропротективными эффектами при ишемическом инсульте, что подтверждают отрицательные результаты, полученные в ис-

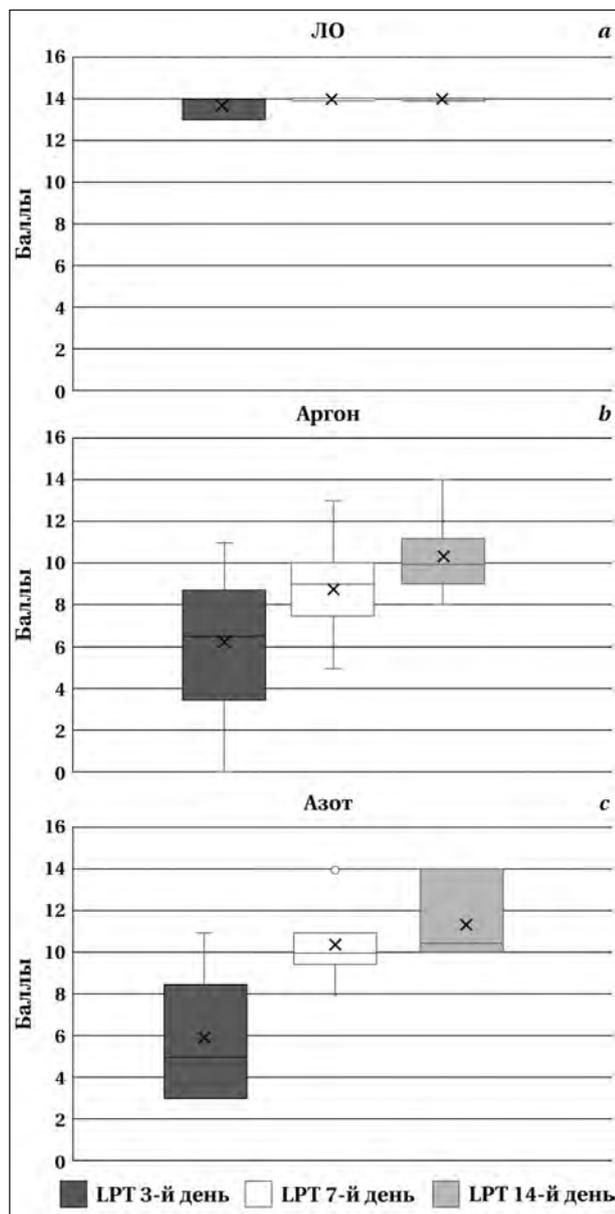


Рис. 2. Тест ПКО.

**Примечание.** Динамика изменения результатов ПКО: а — в группе ЛО; б — в группе инсульта+iAr; с — в группе инсульт. Данные представили в виде медиан и квартилей. Применяли U-тест Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони, критерий Краскела–Уоллиса для сопоставления трех и более групп.

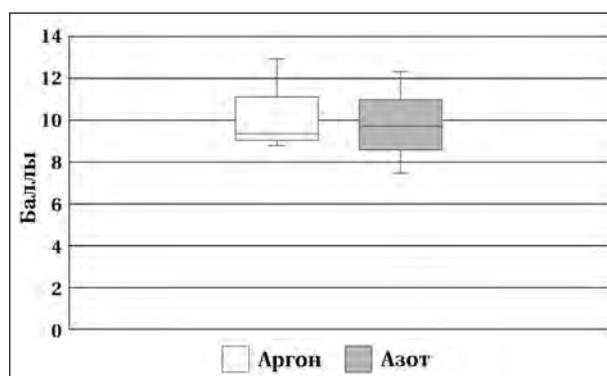
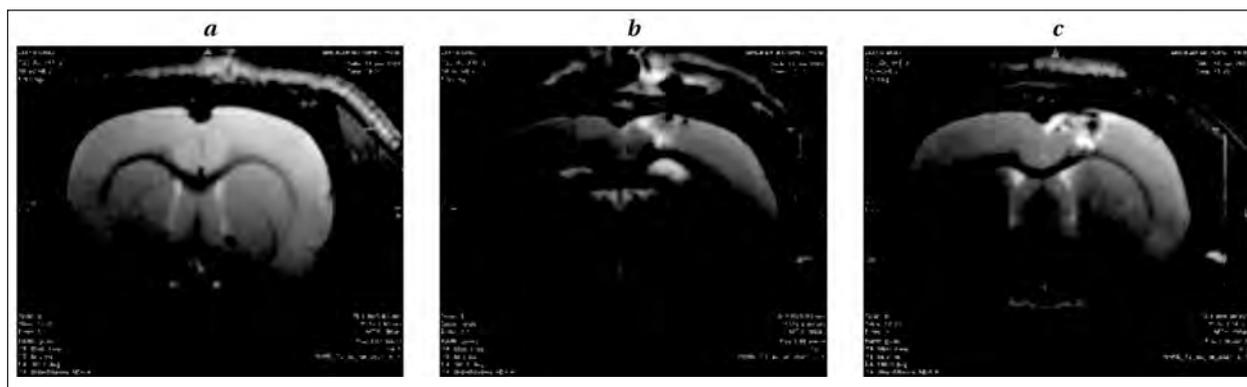


Рис. 3. Объем зоны повреждения головного мозга крыс на 14-е сутки наблюдения по данным МРТ.

**Примечание.** Данные представили в виде медиан и квартилей.



**Рис. 4.** МРТ-исследование головного мозга крыс.

**Примечание.** *a* — T2-взвешенное корональное МРТ-изображение животного из группы ЛО; *b* — T2-взвешенное корональное МРТ-изображение животного из группы Инсульт; *c* — T2-взвешенное корональное МРТ-изображение животного из группы Инсульт + iAr.

следования *in vivo* [28]. Во-вторых, практически всегда экспериментальное моделирование инсульта и других повреждений головного мозга проводится на анестезированных животных, поэтому обязательно нужно учитывать эффекты используемого анестетика. По данным литературы, сравнительные исследования севофлурана, изофлурана и аргона на модели ишемического повреждения не проводились. Нужно отметить, что в обеих группах с инсультом у животных были высокие баллы в тесте «Постановка конечности на опору», что может свидетельствовать о проявлении нейропротективного действия севофлурана. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают выраженные нейропротективные свойства севофлурана [50–52]. В связи с этим, использование в качестве анестетика другого препарата, не обладающего выраженными органопротективными эффектами (например, хлоралгидрат [53]), возможно, позволит выявить нейропротективные эффекты аргона в подобной экспериментальной модели. Другой фактор, который мог влиять на результаты исследования, это время и условия экспозиции. С одной стороны, экспозиция в течение 24 ч должна была быть достаточной для получения положительного результата. Однако, в ряде исследований [54, 55] было выдвинуто предположение,

что аргон из-за его удельной теплоемкости, вдвое меньшей, чем у воздуха вызывает умеренную гипертермию — состояние, которое усугубляет ишемическое повреждение головного мозга. В выполненном исследовании температуру животных в постоперационном периоде, а также объем потребляемой животным жидкости не оценивали. В связи с этим длительный период ингаляции аргона в закрытой камере мог влиять на полученные результаты. Однако, учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами, можно предположить, что длительная ингаляция аргона не оказывала повреждающего эффекта.

Учитывая полученные данные, а также проведенный анализ литературы, можно сделать вывод, что для оценки нейропротективного эффекта аргона требуются дальнейшие исследования с измененным дизайном, учитывающим обозначенные выше ограничения данного исследования.

## Заключение

24-часовая ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O<sub>2</sub> 30%) после фотохимически индуцированного инсульта не уменьшает объем повреждения головного мозга и не снижает выраженность неврологического дефицита.

## Литература

1. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014. PMID: 35008440.
2. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 101–110. [Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology /Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 101–110. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110
3. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol.* 2021; 335: 113518. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113518. PMID: 33144066
4. Rabinstein A.A. Update on treatment of acute ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2020; 26 (2): 268–286. DOI: 10.1212/CON.0000000000000840. PMID: 32224752.
5. Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A., Pau A., Macdonald W., Harris K., Edge C.J. et al. Xenon protects against blast-induced traumatic brain injury in an in vitro model. *J Neurotrauma.* 2018; 35 (8): 1037–1044. DOI: 10.1089/neu.2017.5360. PMID: 29285980.
6. Campos-Pires R., Hirmet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K., Aldhoun J., Saville J. et al. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032. PMID: 31122738
7. Filev A.D., Silachev D.N., Ryzhkov I.A., Lapin K.N., Babkina A.S., Grebenchikov O.A., Pisarev V.M. Effect of xenon treatment on gene

- expression in brain tissue after traumatic brain injury in rats. *Brain Sci.* 2021; 11 (7): 889. DOI: 10.3390/brainsci11070889. PMID: 34356124
8. Moro F., Fossi F., Magliocca A., Pascente R., Sammali E., Baldini F., Tolomeo D. et al. Efficacy of acute administration of inhaled argon on traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2021; 126 (1): 256–264. DOI: 10.1016/j.bja.2020.08.027. PMID: 32977957
  9. Zhang M., Cui Y., Cheng Y., Wang Q., Sun H. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases. *J Neurosci Res.* 2021; 99 (12): 3274–3283. DOI: 10.1002/jnr.24958. PMID: 34716615
  10. Maze M., Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (1): 118–124. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z. PMID: 31758401
  11. Wang J., Li R., Peng Z., Hu B., Rao X., Li J. HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Int J Mol Med.* 2020; 45 (1): 61–80. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4402. PMID: 31746367
  12. Zewinger S., Reiser J., Jankowski V., Alansary D., Hahm E., Triem S., Klug M. et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2020; 21 (1): 30–41. DOI: 10.1038/s41590-019-0548-1. PMID: 31819254
  13. Mitsui Y., Hou L., Huang X., Odegard K.C., Pereira L.M., Yuki K. Volatile anesthetic sevoflurane attenuates toll-like receptor 1/2 activation. *Anesth Analg.* 2020; 131 (2): 631–639. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004741. PMID: 32149756
  14. Brücken A., Kurnaz P., Bleilevens C., Derwall M., Weis J., Nolte K., Rossaint R. et al. Dose dependent neuroprotection of the noble gas argon after cardiac arrest in rats is not mediated by K (ATP)-channel opening. *Resuscitation.* 2014; 85 (6): 826–32. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.014. PMID: 24582739.
  15. Lemoine S., Blanchart K., Souplis M., Lemaitre A., Legallois D., Coulbault L., Simard C. et al. Argon exposure induces postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017; 22 (6): 564–573. DOI: 10.1177/1074248417702891. PMID: 28381122.
  16. Mayer B., Soppert J., Kraemer S., Schemmel S., Beckers C., Bleilevens C., Rossaint R. et al. Argon induces protective effects in cardiomyocytes during the second window of preconditioning. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (7): 1159. DOI: 10.3390/ijms17071159. PMID: 27447611.
  17. Ulbrich F., Kaufmann K., Roesslein M., Wellner F., Auwärter V., Kempf J., Loop T. et al. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of toll-Like receptor 2 and 4. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143887. DOI: 10.1371/journal.pone.0143887. PMID: 26624894.
  18. Ulbrich F., Lerach T., Biermann J., Kaufmann K.B., Lagreze W.A., Buerkle H., Loop T. et al. Argon mediates protection by interleukin-8 suppression via a TLR2/TLR4/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway in a model of apoptosis in neuroblastoma cells *in vitro* and following ischemia-reperfusion injury in rat retina *in vivo*. *J Neurochem.* 2016; 138 (6): 859–73. DOI: 10.1111/jnc.13662. PMID: 27167824
  19. Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J., Galluzzi L. et al. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle.* 2013; 12 (16): 2636–42. DOI: 10.4161/cc.25650. PMID: 23907115
  20. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Coburn M. Neuroprotektion durch edelgase: neue entwicklungen und erkenntnisse. [Neuroprotection by noble gases: new developments and insights]. *Anaesthesist.* 2015; 64 (11): 855–858. (in German). DOI: 10.1007/s00101-015-0079-6. PMID: 26329914
  21. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H., Al Kassam H., Ryang Y.M., Beyer C., Coburn M. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur J Pharmacol.* 2012; 674 (2-3): 104–111. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.045. PMID: 22094065.
  22. Zhao H., Mitchell S., Ciechanowicz S., Savage S., Wang T., Ji X., Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget.* 2016; 7 (18): 25640–51. DOI: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422
  23. Zhao H., Mitchell S., Koumpa S., Cui Y.T., Lian Q., Hagberg H., Johnson M.R. et al. Heme oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury. *Anesthesiology.* 2016; 125 (1): 180–92. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001128. PMID: 27065095.
  24. Harris K., Armstrong S.P., Campos-Pires R., Kiru L., Franks N.P., Dickinson R. Neuroprotection against traumatic brain injury by xenon, but not argon, is mediated by inhibition at the N-methyl-D-aspartate receptor glycine site. *Anesthesiology.* 2013; 119 (5): 1137–48. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a265. PMID: 23867231
  25. David H.N., Haelewyn B., Risso J.-J., Abraini J.H. Modulation by the noble gas argon of the catalytic and thrombolytic efficiency of tissue plasminogen activator. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2013; 386 (1): 91–5. DOI: 10.1007/s00210-012-0809-0. PMID: 23142817
  26. Höllig A., Weinandy A., Liu J., Clusmann H., Rossaint R., Coburn M. Beneficial properties of argon after experimental subarachnoid hemorrhage: early treatment reduces mortality and influences hippocampal protein expression. *Crit Care Med.* 2016; 44 (7): e520–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001561. PMID: 26751611
  27. Zhuang L., Yang T., Zhao H., Fidalgo A.R., Vizcaychipi M.P., Sanders R.D., Yu B. et al. The protective profile of argon, helium, and xenon in a model of neonatal asphyxia in rats. *Crit Care Med.* 2012; 40 (6): 1724–1730. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182452164. PMID: 22610177
  28. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A., Gereitzig N., Beyer C., Haase H., Rossaint R. et al. Expression analysis following argon treatment in an *in vivo* model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med Gas Res.* 2014; 4: 11. DOI: 10.1186/2045-9912-4-11. PMID: 25671080
  29. Ulbrich F., Schallner N., Coburn M., Loop T., Lagreze W.A., Biermann J., Goebel U. Argon inhalation attenuates retinal apoptosis after ischemia/reperfusion injury in a time- and dose-dependent manner in rats. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e115984. DOI: 10.1371/journal.pone.0115984. PMID: 25535961
  30. Ulbrich F., Kaufmann K.B., Coburn M., Lagreze W.A., Roesslein M., Biermann J., Buerkle H. et al. Neuroprotective effects of argon are mediated via an ERK-1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells. *J Neurochem.* 2015; 134 (4): 717–727. DOI: 10.1111/jnc.13115. Epub 2015. PMID: 25876941
  31. Abraini J.H., Kriem B., Balon N., Rostain J.-C., Risso J.J. Gamma-aminobutyric acid neuropharmacological investigations on narcosis produced by nitrogen, argon, or nitrous oxide. *Anesth Analg.* 2003; 96 (3): 746–749. DOI: 10.1213/01.ANE.0000050282.14291.38. PMID: 12598256
  32. Faure A., Bruzzese L., Steinberg J.-G., Jammes Y., Torrents J., Berdah S.V., Garnier E. et al. Effectiveness of pure argon for renal transplant preservation in a preclinical pig model of heterotopic autotransplantation. *J Transl Med.* 2016; 14: 40. DOI: 10.1186/s12967-016-0795-y. PMID: 26847569
  33. Liu J., Nolte K., Liebenstund L., Weinandy A., Höllig A., Veldeman M. et al. Post-stroke treatment with argon attenuated brain injury, reduced brain inflammation and enhanced M2 microglia/macrophage polarization: a randomized controlled animal study. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 198. DOI: 10.1186/s13054-019-2493-7. PMID: 31159847
  34. De Roux Q., Lidouren F., Kudela A., Slassi L., Kohlhauser M., Boissady E., Chalopin M. et al. Argon attenuates multiorgan failure in relation with HMGB1 inhibition. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3257. DOI: 10.3390/ijms22063257. PMID: 33806919
  35. Qi H., Soto-Gonzalez L., Krychtiuk K.A., Ruhittel S., Kaun C., Speidl W.S., Kiss A. et al. Pretreatment with argon protects human cardiac myocyte-like progenitor cells from oxygen glucose deprivation-induced cell death by activation of AKT and differential regulation of mapkinases. *Shock.* 2018; 49 (5): 556–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000998. PMID: 29658909
  36. Grüßer L., Blaumeiser-Debarry R., Krings M., Kremer B., Höllig A., Rossaint R., Coburn M. Argon attenuates the emergence of secondary injury after traumatic brain injury within a 2-hour incubation period compared to desflurane: an *in vitro* study. *Med Gas Res.* 2017; 7 (2): 93–100. DOI: 10.4103/2045-9912.208512. PMID: 28744361
  37. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B.H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D.A. et al. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care.* 2021; 34 (3): 833–843. DOI: 10.1007/s12028-020-01104-0. PMID: 32959200
  38. David H.N., Dhilly M., Degoulet M., Poisnel G., Meckler C., Vallée N., Blatteau J.-É. et al. Argon blocks the expression of locomotor sensitization to amphetamine through antagonism at the vesicular monoamine transporter-2 and mu-opioid receptor in the nucleus accumbens. *Transl Psychiatry.* 2015; 5 (7): e594. DOI: 10.1038/tp.2015.27. PMID: 26151922
  39. Zhuang L., Yang T., Zhao H., Fidalgo A.R., Vizcaychipi M.P., Sanders R.D., Yu B. et al. The protective profile of argon, helium, and xenon in a model of neonatal asphyxia in rats. *Crit Care Med.* 2012; 40 (6): 1724–1730. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182452164. PMID: 22610177
  40. Koziakova M., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., White L.L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus *in vitro* via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (5): 601–609. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010. PMID: 31470983
  41. Shakova F.M.; Kirova Y.I.; Silachev D.N.; Romanova G.A.; Morozov S.G. Protective effects of PGC-1 $\alpha$  activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis. *Brain Sci.* 2021; 11 (3): 325. DOI: 10.3390/brainsci11030325. PMID: 33806692
  42. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P.A. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989; 20 (10): 1383–1390. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1383. PMID: 2799870
  43. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinnna A., Sivenius J. Behavioral effects of the alpha (2)-adrenoceptor an-

- tagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000; 400 (2–3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00409-x. PMID: 10988336
44. Silachev D.N., Uchevatkin A.A., Pirogov Yu.A., Zorov D.B., Isaev N.K. Comparative evaluation of two methods for studies of experimental focal ischemia: magnetic resonance tomography and triphenyltetrazoleum detection of brain injuries. *Bull Exp Biol Med.* 2009; 147 (2): 269–272. DOI: 10.1007/s10517-009-0489-z. PMID: 19513437
  45. Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V., Barskov I.V., Silachev D.N., Khaspekov L.G., Skulachev V.P. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQR1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat. *Biochemistry (Mosc).* 2012; 77 (9): 996–999. DOI: 10.1134/S0006297912090052. PMID: 23157258
  46. Голубев А. М. Модели ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология.* 2020; 16 (1): 59–72. [Golubev A.M. Models of ischemic stroke (Review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya.* 2020; 16 (1): 59–72. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72
  47. Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y.-M., Sheng H., Yang W. et al. Argon inhalation for 24 hours after onset of permanent focal cerebral ischemia in rats provides neuroprotection and improves neurologic outcome. *Crit Care Med.* 2019; 47 (8): e693–e699. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003809. PMID: 31094741
  48. Zhang L., Chopp M., Zhang Y., Xiong Y., Li C., Sadry N., Rhaleb I. et al. Diabetes mellitus impairs cognitive function in middle-aged rats and neurological recovery in middle-aged rats after stroke. *Stroke.* 2016; 47 (8): 2112–2118. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012578. PMID: 27387991
  49. Shin S.S., Hwang M., Diaz-Arrastia R., Kilbaugh T.J. Inhalational gases for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2021; 38 (19): 2634–2651. DOI: 10.1089/neu.2021.0053. PMID: 33940933
  50. Заржецкий Ю.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Шайбакова В.Л., Левиков Д.И., Лихванцев В.В. Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (2): 15. [Zarzhetsky Yu.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Shaibakova V.L., Levikov D.I., Likhvantsev V.V. Effect of sevoflurane on functional recovery in animals sustaining systemic circulatory arrest. *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (2): 15. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-2-15
  51. Гребенчиков О.А., Аврущенко М.Ш., Борисов К.Ю., Ильин Ю.В., Лихванцев В.В. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая Патолофизиология.* 2014; 2: 57–65. [Grebenchikov O.A., Avrushchenko M.Sh., Borisov K.Yu., Ilyin Yu.V., Likhvantsev V.V. Neuroprotective effects of sevoflurane on the model of total ischemia-reperfusion. *Clinical Pathophysiology/ Klinicheskaya Patofiziologiya.* 2014; 2: 57–65. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 26292775
  52. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Cherpakov R. A. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30 (5): 1221–1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030. PMID: 27431595
  53. Silachev D.N., Usatikova E.A., Pevzner I.B., Zorova L.D., Babenko V.A., Gulyaev M.V., Pirogov Y.A. et al. Effect of anesthetics on efficiency of remote ischemic preconditioning. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82 (9): 1006–1016. DOI: 10.1134/S0006297917090036. PMID: 28988529.
  54. Боева Е.А., Гребенчиков О.А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (5): 44–59. [Boeva E.A., Grebenchikov O.A. Organoprotective Properties of Argon (Review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (5): 44–59. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
  55. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M., Colomb D.G. Jr, Risso J.J., Abraini J.H. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e30934. DOI: 10.1371/journal.pone.0030934. PMID: 22383981

Поступила 25.01.2023

Принята в печать 01.06.2023

## Применение фотохимического тромбоза для моделирования ишемического инсульта (обзор)

И. В. Острова\*, А. С. Бабкина, М. А. Любомудров, А. В. Гречко, А. М. Голубев

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

**Для цитирования:** Острова И. В., Бабкина А. С., Любомудров М. А., Гречко А. В., Голубев А. М. Применение фотохимического тромбоза для моделирования ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 54–65. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-54-65> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Ирина Васильевна Острова, [irinaostrova@mail.ru](mailto:irinaostrova@mail.ru)

### Резюме

Понимание механизмов ишемического повреждения головного мозга имеет важное значение для разработки и совершенствования методов диагностики и лечения ишемического инсульта. Необходимость экспериментальных исследований обуславливает потребность в релевантных моделях фокальных повреждений ткани головного мозга. Одной из наиболее популярных является модель ишемического инсульта, основанная на методе фотохимического тромбоза.

**Цель обзора** — рассмотреть патогенетические основы и прикладное значение метода фотохимического тромбоза при моделировании ишемического инсульта.

**Материал и методы.** Поиск информации проводили с использованием баз данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам «photothrombotic stroke» без языковых ограничений. Из более чем 600 источников для анализа выбрали 74, которые в наибольшей степени соответствовали цели обзора. Из них более 50% были опубликованы в течение последних пяти лет. Критерием исключения источников служило их несоответствие задачам обзора и малая информативность.

**Результаты.** Изложили особенности моделирования фототромботического инсульта, провели анализ преимуществ и недостатков модели, представили сведения о ее современных модификациях, методах исследования головного мозга при моделировании инсульта с помощью фототромбоза, обобщили информацию о механизмах развития повреждения мозга в рассматриваемой модели.

**Заключение.** Ряд преимуществ модели фототромботического инсульта: малая инвазивность, высокая воспроизводимость, возможность контроля объема инфаркта мозга и низкая летальность, обуславливают ее активное использование в экспериментальных исследованиях ишемического инсульта. Патологические процессы в головном мозге, моделируемые фотохимическим тромбозом, аналогичны процессам, происходящим при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу. Поэтому данная модель позволяет изучать клеточные и молекулярные механизмы при ишемическом повреждении мозга и может быть полезна для поиска возможностей терапии инсульта.

**Ключевые слова:** *фокальная ишемия; фототромбоз; фототромботический инсульт; механизмы; повреждение головного мозга*

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

## Photochemically Induced Thrombosis as a Model of Ischemic Stroke

Irina V. Ostrova\*, Anastasia S. Babkina, Maxim A. Lyubomudrov,  
Andrey V. Grechko, Arkady M. Golubev

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

### Summary

Better understanding of ischemic brain injury mechanisms is important for the development and improvement of diagnostic and therapeutic modalities for management of ischemic stroke. As experimental studies are on demand, there's a need for relevant models of focal brain lesions. Photochemically induced thrombosis remains one of the most popular models of ischemic stroke.

**The purpose of the review** is to consider the pathogenesis and applicational relevance of the photochemical thrombosis in ischemic stroke modeling.

**Material and methods.** The information was searched using PubMed and Google Scholar databases and keywords «photothrombotic stroke» without language restrictions. 74 papers out of more than 600 sources were found the most relevant for the purpose of this review and selected for the analysis. Of these, more than 50% have been published in the last five years. The criterion for excluding a source was an inconsistency with the objectives of the review and low information content.

**Results.** We outlined a variety of features in modeling photothrombotic stroke, analyzed the advantages and disadvantages of the model, presented data on current method's modifications, as well as approaches to evaluation of brain lesions in ischemic stroke induced by photothrombosis, and summarized information about the mechanisms of brain damage induced in this model.

**Conclusion.** Several advantages of the photothrombotic stroke model, such as low invasiveness, high reproducibility, inherent control of brain infarction volume and low mortality, determine its active use in experimental studies of ischemic stroke. Pathological processes in the brain modeled by photochemical thrombosis are similar to the processes occurring in acute ischemic cerebral circulation events. Therefore, this model provides insights into cellular and molecular mechanisms of ischemic brain damage, and can be used for developing novel therapeutic approaches for management of ischemic stroke.

**Keywords:** focal ischemia; photothrombosis; photothrombotic stroke; mechanisms; brain damage

**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

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидности в мире [1]. Несмотря на огромное число исследований, терапевтические возможности для пациентов с инсультом остаются очень ограниченными. Это заставляет продолжать исследования тонких патофизиологических механизмов развития инсульта с целью разработки новых эффективных средств его профилактики и лечения.

Максимально близко патогенез острого ишемического инсульта воспроизводят модели фокальных повреждений головного мозга, чаще обусловленных окклюзией просвета средней мозговой артерии (СМА) [2]. Окклюзия сосуда, как правило, достигается за счет использования синтетических нитей небольшого диаметра, сгустка крови или протромботического препарата [3]. Одной из таких экспериментальных моделей является метод фотохимического тромбоза. Данная модель позволяет наиболее приближенно к естественным условиям имитировать события, инициируемые окклюзией сосудов мозга при инсульте у человека [4].

В большинстве исследований с помощью фототромботической окклюзии микрососудов воспроизводят неокортикальный инсульт. Хотя этот метод вызывает тромботический инсульт, он не имеет прямой клинической аналогии, так как наблюдается окклюзия главным образом небольших сосудов коры (менее 40 мкм), а не крупной артерии или ее ответвлений [3, 5]. Тем не менее, это относительно простой, неинвазивный способ генерации локального инфаркта в любой заранее выбранной области неокортекса у крысы или мыши, поэтому он активно используется в экспериментах по моделированию, диагностике и терапии ишемического инсульта [6].

Цель обзора — рассмотреть патогенетические основы и прикладное значение метода фотохимического тромбоза при моделировании ишемического инсульта.

## Материал и методы

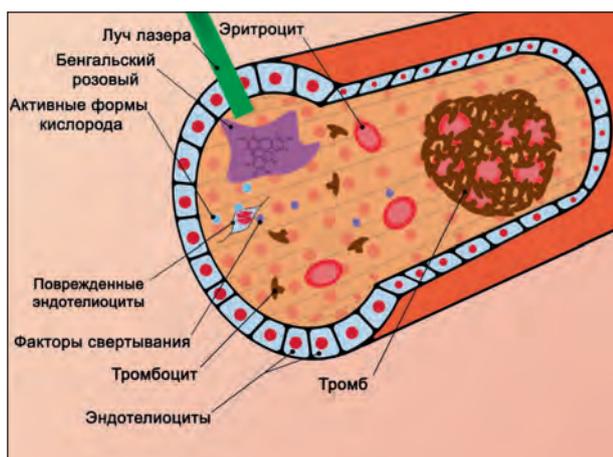
Поиск информации проводили с использованием баз данных PubMed и GoogleScholar по

ключевым словам «photothrombotic stroke» без языковых ограничений. Из более чем 600 источников для анализа выбрали 74, которые в наибольшей степени соответствуют цели обзора. Из них более 50% были опубликованы в течение последних пяти лет. Критерием исключения источников служило их несоответствие задачам обзора и малая информативность.

**Моделирование фототромботического инсульта (ФТИ).** Для индукции фототромбоза наркотизированным животным в кровеносную систему (внутривенно крысам или внутрибрюшинно мышам) вводят раствор светочувствительного красителя (чаще всего, это Бенгальский Розовый) [7]. Он почти не проникает в клетки и остается в сосудистой системе головного мозга. Голову животного фиксируют в стереотаксической установке, выполняют продольный разрез кожи и удаляют надкостницу. Для крыс может понадобиться трепанация черепа в нужном месте с помощью специального бура [8, 9]. Затем на определенном расстоянии от черепа устанавливают лазер, проводят облучение светом с длиной волны 520–560 нм в течение 10–30 мин, после чего операционную рану ушивают. Фотосенсибилизатор под воздействием интенсивного светового облучения производит активные формы кислорода, которые повреждают мембраны эндотелиоцитов кровеносных сосудов, что приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов и, в конечном итоге, образованию тромбов в области облучения (рис. 1).

Локализация инсульта определяется местом облучения лазером, а его тяжесть — дозировкой фотосенсибилизатора и света [10, 12].

**Преимущества и ограничения модели фототромбоза.** В основе патогенеза модели ФТИ лежит тромбообразование вследствие нарушения целостности эндотелия с быстро прогрессирующим ишемическим инфарктом и гибелью клеток в относительно небольшом объеме коры. В отличие от данной модели, в других моделях инсульта требуются более инвазивные методы хирургии, такие как окклюзия средней мозговой артерии (СМА). При этом повреждается одновременно кора и подкорковые области, а область



**Рис. 1.** Схематическое изображение механизма развития окклюзии кровеносного сосуда при фотоиндуцированном тромбозе.

ишемической полутени (пенумбры) хорошо выражена [5]. ФТИ является устоявшейся моделью для изучения фокальных ишемических повреждений мозга [12]. Патологические процессы в головном мозге, моделируемые фотохимическим тромбозом, аналогичны процессам, происходящим при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу (атеротромботический, кардиоэмболический инсульт). Данная модель характеризуется высокой воспроизводимостью, возможностью контроля объема инфаркта мозга и низкой летальностью [10, 13–15]. Так, показано, что объем инфаркта зависит от интенсивности лазерного излучения [12, 16], а также — от продолжительности светового воздействия: увеличение времени экспозиции светового пучка с 15 до 20 мин приводит к увеличению объема инфаркта, что, однако, не усугубляет функциональные нарушения [17]. Модель ФТИ позволяет изучать динамику изменений сенсомоторных путей без влияния подкорковых областей [18]. Использование данной модели дает возможность получить статистически достоверные количественные данные о степени повреждения мозга и динамике патологических и репаративных процессов, оценивать нейропротекторное действие фармакологических препаратов [13].

Итак, достоинствами данной модели являются: минимальная инвазивность, хорошая воспроизводимость кортикального инсульта как у крыс, так и у мышей, низкая летальность среди животных, возможность выбора области воздействия, точность локализации местоположения ишемии, возможность контроля размеров и глубины ишемического повреждения [15, 19, 20].

К ограничениям модели можно отнести ее перманентный окклюзионный характер, что не позволяет использовать данную модель для

изучения механизмов ишемически-реперфузионного повреждения клеток, а также реперфузионной терапии [10]. Другая проблема заключается в том, что фототромбоз вызывает в равной степени как сосудистые, так и цитотоксические отеки, тогда как ишемический инсульт у человека вызывает преимущественно цитотоксические отеки, которые не сразу приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера, что является существенным ограничением, затрудняющим экстраполяцию полученных с помощью этой модели данных [5, 10, 21]. Из-за быстрого и интенсивного развития отека тканей и некроза получается относительно небольшая зона пенумбры. Это является одним из ограничений фототромботической модели, которое нужно учитывать при оценке эффективности реперфузии [5, 22]. Ишемическая полутень, или пенумбра, была впервые определена Аструпом и его коллегами [23] на основе электрофизиологических наблюдений как область, в которой снижение мозгового кровотока превышает порог недостаточности электрической функции, но не порог мембранной недостаточности. Пенумбра представляет собой пространственно-динамическую область мозга с ограниченной жизнеспособностью, которая характеризуется сложными патофизиологическими изменениями, затрагивающими функции нейронов и глии [24]. Сегодня пенумбра в более широком смысле определяется как область ишемизированной ткани, которая функционально повреждена и подвержена риску инфаркта, но потенциально может быть сохранена [20].

Также одним из недостатков модели фототромбоза является то, что, как правило, у экспериментальных животных отсутствует неврологический дефицит, или его очень сложно диагностировать [18].

Для решения этих и других проблем разрабатываются модификации модели ФТИ и новые современные методы диагностики повреждений. В ранних версиях модели фототромбоз вызывал тяжелый инсульт с быстро развивающейся зоной ишемии и отсутствием зоны пенумбры, но более поздние модификации модели с использованием других параметров лазера позволили получить более широкую зону пенумбры [11]. Например, менее интенсивное, но продолжительное фотодинамическое действие на кору головного мозга крыс (диодный лазер; 532 нм, 60 мВт/см<sup>2</sup>, 30 мин) приводило к возникновению пенумбры шириной 1,5–2 мм вокруг ядра инфаркта диаметром 3 мм, что было подтверждено данными гистологического и ультраструктурного исследований [11]. В работе U. I. Tuor и соавт. (2016) 5-минутное облучение коры головного мозга

крысы светом с длиной волны 555 нм и интенсивностью около 40 мВт/см<sup>2</sup> после введения 10 мг/кг Бенгальского Розового индуцировало небольшой инфаркт с умеренной и диффузной пенумброй [25]. Т. А. Clark с соавт. (2019) предложили модификацию модели фототромбоза у мышей с использования цифрового микроскопического прибора [20]. Осуществлялась окклюзия нескольких ветвей СМА на поверхности моторной коры, при этом ограничивался коллатеральный мозговой кровоток и перекрывались ветви передней мозговой артерии. Данная методика позволила расширить зону пенумбры и отсрочить спонтанную реперфузию целевых артерий подобно тому, как это происходит у людей. В этом заключалось ее отличие от традиционной фототромботической модели, которая чаще всего приводит к постоянной окклюзии артерий и относительно ограниченному коллатеральному кровотоку. В связи с этим, предложенная модификация может служить потенциальной моделью ишемии-реперфузии головного мозга [20].

Полагают, что устойчивость модели ФТИ к фибринолитической терапии связана с тем, что в результате фотохимической реакции в сосудах формируется богатый тромбоцитами, но бедный фибрином сгусток. Недавно было предложена модель фототромбоза у мышей, в которой для фотоактивации тромбоза в проксимальной ветви СМА была использована комбинация красителя Бенгальского Розового (50 мг/кг) и субтромботической дозы тромбина (80 ЕД/кг), что приводило к образованию обогащенных фибрином и чувствительных к tPA свертков крови. При этом, размеры и локализация инфаркта были постоянными, а внутривенное введение tPA (Альтеплаза, 10 мг/кг) в течение 2 ч после фотоактивации достоверно уменьшало размер инфаркта. Таким образом, модель ФТИ с усиленным тромбином может быть полезна для тестирования тромболитических методов лечения [26].

У. Kim с соавт. (2021) разработали систему фотохимической индукции тромбоза, которая может воспроизводить повреждение определенной области головного мозга у кролика. Основным преимуществом данной системы является возможность индуцировать ишемический инсульт локально в той части мозга, которая отвечает за те или иные функции [27]. На этой модели показано, что объем повреждения увеличивается через 24–48 ч после индукции фототромбоза и имеет тенденцию к снижению через 72 ч после индукции.

С. Qian с соавт. (2016) разработали модификацию модели ФТИ у мышей, в которой происходило повреждение не только коры, но и

базальных ганглиев [9]. В основе модели лежит окклюзия проксимальной СМА с помощью удобной лазерной системы с оптическим волокном. Среди других плюсов данной разработки — высокая воспроизводимость результатов, выраженная пенумбра, низкая летальность среди животных. В другом исследовании для получения инфаркта в подкорковых областях головного мозга у крыс использовали оптические волокна, стереотаксически имплантированные на хирургически выделенную проксимальную СМА [28]. На этой модели с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировали признаки пенумбры, а также возможности тромболитизиса с использованием тканевого активатора плазминогена rtPA [28].

S. M. Hosseinic с соавт. (2018) предложили метод индукции селективной унилатеральной ишемии гиппокампа у крыс с помощью модифицированной фототромботической модели [29]. Через 24 ч после воздействия при гистологическом исследовании гиппокампа в зоне ишемии выявляли сморщенные ядра и пикнотичные нейроны. Средний объем инфаркта составил 6,5%, при этом его размер не различался значительно у подопытных животных.

Одним из недостатков модели фототромбоза является то, что для получения доступа к сосудам коры головного мозга крысы применяют процедуру истончения черепа с помощью специального бура. Эта процедура может приводить к изменению внутричерепного давления, а также вызвать кровотечение во время операции или воспаление в послеоперационном периоде. Применение оптических методов визуализации тканей может помочь избежать этих проблем [12]. Одним из таких методов является оптическое просветление тканей. Оптическое просветление — временное снижение светорассеяния в биотканях, один из самых простых и эффективных методов решения проблемы увеличения глубины и качества изображений внутритканевых структур, а также повышения точности спектроскопической информации от глубоких слоев биотканей и крови. Оптическое иммерсионное просветление основывается на пропитывании (иммерсировании) ткани биосовместимым химическим (оптическим просветляющим) агентом, обладающим достаточно высоким показателем преломления, чтобы, проникая во внутритканевую жидкость, он мог согласовать показатели преломления рассеивателей и окружающей их среды. Для оптического просветления черепной кости в качестве усилителей проницаемости биоткани, в частности, используют глицерин, пропиленгликоль, этанол, тиазон и др. [30].

Недавно была предложена техника оптического просветления черепа у мышей без кра-

ниотомии, в ходе которой создается «оптическое окно», через которое может проникать световой луч [31]. На основе этой техники была создана контролируемая модель ишемического инсульта путем комбинации метода оптической очистки черепа *in vivo* и процедуры фототромбоза. При этом можно эффективно контролировать степень тромботической окклюзии и тяжесть инфаркта за счет изменения дозы света. «Оптическое окно» также можно использовать для непрерывного анализа крови и картирования потока. Данная модель представляет значительную ценность для исследований ишемического инсульта [12].

### **Методы исследования головного мозга при моделировании инсульта с помощью фототромбоза**

**Лучевые методы определения размеров и объема очага повреждения.** В настоящее время для определения объема ишемического повреждения и выявления области пенумбры как в клинике, так и в эксперименте применяются различные технологии МРТ [9, 21, 27, 32, 33]. Объем очага повреждения определяют чаще всего с использованием T2-взвешенных МРТ изображений [9, 18]. Это эффективный неинвазивный метод оценки размера инфаркта в течение первых 2 недель после начала ишемии. Методы объемной микроскопии всего мозга, такие как серийная двухфотонная томография (STPT), могут дать подробную информацию о процессах повреждения и регенерации в мозге после инсульта [34]. Также для сравнения размера и расположения области поражения применяют автоматизированное картирование, анализ связей и гистологических структур с использованием атласа [35, 36]. Следует отметить, что, в отличие от других моделей инсульта, при ФТИ вазогенный отек, который соответствует сильному гиперинтенсивному сигналу на T2WI, проходит в течение первых 2 недель после инсульта и трансформируется в гипointенсивную полость [37].

Известно, что после инсульта происходит ремоделирование сосудов, окружающих область инфаркта мозга. Был разработан метод мониторинга изменений сосудистой структуры и кровотока с высокой пространственно-временной точностью после фототромботического инфаркта в моторной коре мышей с использованием продольной двухфотонной и мультиэкспозиционной спекл-визуализации. Ремоделирование сосудистой структуры в перинфарктной коре развивалось в течение первых 2 нед после инсульта, при этом наблюдалась замена старых сосудов новыми и их избирательная

стабилизация. Эта сосудистая структурная пластичность совпадала с временной активацией программ транскрипции, имеющих отношение к ремоделированию сосудов, восстановлению перинфарктного кровотока и значительным улучшениям двигательной активности. Результаты подтвердили, что ремоделирование сосудов способствует восстановлению поведения после инсульта за счет восстановления кровотока в перинфарктной коре [38].

**Электрофизиологические методы выявления области ишемического повреждения.** Разрабатываются и другие способы для количественной оценки структурного повреждения головного мозга на модели ФТИ у крыс, в частности — с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ). Спектральный анализ выявил статистически значимую корреляцию относительных мощностей альфа, тета, дельта, отношения дельта/альфа, отношение (дельта + тета)/(альфа + бета) с объемом инсульта. Анализ слухового вызванного потенциала выявил значительную связь амплитуды и латентного периода с объемом инсульта. Эти результаты демонстрируют возможности ЭЭГ в качестве метода мониторинга повреждения головного мозга после инсульта [16].

**Гисто- и иммуногистохимические методы оценки повреждения головного мозга при фототромботическом инсульте.** Для определения объема повреждения также используют серийные срезы головного мозга, окрашенные с помощью раствора трифенилтетразолия хлорида (TTX) [7–9, 27, 39].

Для анализа и подтверждения повреждения мозга на клеточном уровне используют классические гистологические методы, такие как морфометрическое исследование фиксированных срезов головного мозга, окрашенных толудиновым синим или крезидовым фиолетовым (по Ниссля), или гематоксилином и эозином [9, 27, 40–42]. Была продемонстрирована корреляция между объемом повреждения, выявляемом с помощью МРТ и с помощью гистологических методов [9, 18, 27].

Для более точного анализа можно дополнительно использовать методы иммуногистохимического окрашивания, которые позволяют обнаружить нейроны и глиальные клетки и выявить их гибель или пролиферацию. Так, белок NeuN является маркером зрелых нейронов, он используется для визуализации и анализа зоны инфаркта, а также для оценки гибели нейронов [7, 17, 40, 42]. Для выявления зоны пенумбры используют такие маркеры, как *c-fos* и *heart shock protein 90* [9]. Маркер астроглии, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), выявляет границу между ишемической и неповрежденной областями и ис-

пользуется для визуализации активированных астроцитов, окружающих ядро инсульта в виде глиального рубца [18, 37, 41].

Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) оценивают с использованием гистохимических красителей, в частности, Эванс Блю (Evans Blue) [17, 40]. Известно, что красители, связанные с сывороточным альбумином, могут преодолевать ГЭБ после ишемии. Краситель Evans Blue обычно используется для оценки нарушения ГЭБ из-за его быстрого связывания с сывороточным альбумином. Кроме него, можно использовать индоцианиновый зеленый (ICG), клинически доступный краситель, который связывается с белками сыворотки крови. Относительно недавно был предложен новый краситель — цвиттерионный БИК-флуорофор (ZW800-1). Его преимуществом является то, что он не связывается с сывороткой, обладает сверхнизким неспецифическим поглощением тканями и быстро выводится из организма посредством почечной фильтрации, при этом обеспечивает успешную визуализацию очага ишемического повреждения в ткани головного мозга, что было продемонстрировано на модели ФТИ [43].

Реакцию микроглии при повреждении мозга, вызванном ФТИ, оценивают с помощью метода иммуногистохимического окрашивания. В частности, для анализа степени активации микроглии, резидентных макрофагов головного мозга, используют антитела к CD68 и Iba1, которые являются маркерами макрофагов и клеток микроглии [7, 17, 41, 44, 45].

**Молекулярные методы исследования.** После ишемического инсульта повреждение клеток распространяется от очага инфаркта к окружающим тканям (область пенумбры). Для выявления белков, участвующих в механизмах альтерации нейронов и нейропротекции в пенумбре, исследуют изменения экспрессии белков с использованием микрочипов антител [46], наностринговых технологий [44] и др. Например, с помощью микрочипов антител изучали изменения экспрессии более 200 нейрональных белков в пенумбре через 4 или 24 ч после очагового фототромботического инфаркта. Наибольшие изменения были выявлены через 4 ч после повреждающего воздействия [46] и затрагивали белки путей передачи сигналов, белки, отвечающие за рост и направление аксонов; везикулярный транспорт; биосинтез нейромедиаторов; межклеточные взаимодействия; белки цитоскелета и другие. Известно, что эти белки участвуют как в процессах повреждения нейронов, так и в нейропротекции.

I. A. Choi с соавт. (2019) изучали изменения в экспрессии специфических генов в период от острой до хронической фазы (до 8 нед) инсульта

на модели фототромбоза у крыс. Через 1 нед после инсульта наблюдалось заметное снижение экспрессии генов нейротрансмиттерных синаптических и сигнальных путей, нейротрофических факторов, в то время как происходила активация молекул, связанных с апоптозом. Через 4 и 8 нед после инсульта усиливались процессы пролиферации клеток клеточной адгезии и воспаления [47].

Исследование экспрессии белков через 3 дня после фототромботической окклюзии СМА у мышей с помощью наностринговых технологий выявило в поврежденном полушарии различные регуляторные протеомные профили в соответствии с областями интереса: ишемическое ядро, перинфарктные ткани и перинфарктная нормальная ткань. Профиль основной границы продемонстрировал индукцию гибели нейронов, апоптоза, аутофагии, иммунореактивности к ранним дегенеративным белкам. В частности, на границе ядра выявлено снижение нейрональных белков Map2 и NeuN; увеличение белков аутофагии BAG3 и CTSD; увеличение белков микроглии и периферической иммунной инвазии Iba1, CD45, CD11b и CD39; и увеличение нейродегенеративных белков BACE1, APP, амилоида  $\beta$  1-42, ApoE и таубелка S-199. В перинфарктной области выявили повышенные апоптотические и альтеративные протеомные профили с увеличением BAG3, GFAP и гиперфосфорилированного таубелка S-199 [44].

Рентгенофлуоресцентный анализ позволяет идентифицировать метаболически различные области нервной ткани, такие как очаг инфаркта и промежуточную область, окружающую очаг инфаркта, так называемую метаболическую полутень в раннем периоде или перинфарктную зону в более позднем периоде после инсульта. Исследования показали, что в очаге инфаркта уже через 1 ч после ФТИ у мышей происходит значительное снижение концентраций фосфора, серы и калия, при этом концентрация калия остается ниже нормы на протяжении месяца после повреждения. При этом повышается концентрация хлора и кальция, превышая физиологические параметры в течение всего исследованного периода. Значения концентраций элементов в пределах области полутени или перинфарктной зоне являются промежуточными между их значениями в ядре инфаркта и в нормальных тканях. Реагирующие клетки глии изменяют средний элементный состав очага инсульта, поэтому уровни элементов через 1 нед после инсульта и далее представляют собой комбинацию уровней элементов в этих клетках, а также в окружающей ткани. Результаты исследования показали, что терапевтиче-

ское окно для сохранения значительной части полутени находится в пределах первых 24 ч, после чего полутень расширяется, охватывая ранее незатронутую ткань. Изменение  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  является ранним признаком значительной дисфункции нервной ткани и ее необратимого повреждения. Отмечено, что общая площадь ткани, пораженной в острую фазу (включая очаг инфаркта и полутень), достигает максимума на 2-е сут после инсульта. Метод анализа метаболического состояния тканей полезен для отслеживания тяжести инсульта при наличии факторов риска инсульта, а также для количественной оценки эффективности лечения инсульта на животных моделях [48].

### **Морфологические изменения в головном мозге после ФТИ**

#### **Ранние морфологические изменения.**

Морфологические исследования коры головного мозга крыс показали, что через 4 ч после ФТИ в ядре инфаркта происходит повреждение нейронов, глиальных клеток и капилляров, повреждается нейропил и развивается значительный внутриклеточный и вазогенный отек с формированием кистозных полостей [11, 49]. У мышей через час после фототромбоза проксимальной СМА (532 нм, 35 мВт, 2 мин) в зоне повреждения наблюдались процессы кардиализации и пикноза [9]. У крыс с фототромбозом сосудов сенсомоторной коры, вызванным более продолжительным лазерным облучением (532 нм, 64 мВт/см<sup>2</sup>, 30 мин), через 1 ч в пределах ядра инсульта наблюдали начальные некротические изменения — повышение доли гиперхромных нейронов и появление пикнотичных нейронов. Через 24 ч морфологические изменения усиливались. Отмечали типичные ишемические изменения — массивную вакуолизацию нейропила, отек и дегенеративные изменения в нейронах, глии и кровеносных сосудах. На ультраструктурном уровне наблюдали отек и разрушение митохондрий, эндоплазматического ретикулаума и диктиосом аппарата Гольджи, дегградацию синапсов, дезорганизацию миелина, набухание нейронов и глиальных клеток, отек и разрушение компонентов капилляров. Морфологические изменения в области пенумбры были сходны с изменениями в самом некротическом ядре, но постепенно уменьшались к границе пенумбры, переходя в нормальную ткань коры головного мозга [11].

Если в ядре инсульта в основе повреждения клеток преобладает механизм некроза, то в пенумбре более важную роль играет апоптоз [11]. В участках пенумбры, прилегающих к зоне инфаркта, наибольший процент апоптотических клеток наблюдался через 24 ч после ФТИ, а

некротических — через 48 ч [50]. Репарация поврежденной ткани головного мозга начинается через 72 ч и заканчивается примерно к 28 сут после ФТИ [51].

Снижение плотности нейронов на границе инфаркта сопровождается ранней реакцией глиальных клеток. Уже через 3 ч после окклюзии сосудов можно обнаружить генерализованную микроглиальную активацию в коре ипсилатерального полушария. Активация астроцитов наблюдается в интактных частях ишемизированного полушария через 6 ч после окклюзии [24].

Активация клеток микроглии связана с изменением их морфологии и числа. Признаки, свидетельствующие об активации микроглии: увеличение числа клеток, увеличение площади сомы, уменьшение площади клеток и их радиуса, уменьшение количества первичных отростков, их длины, повышение плотности клеток [41]. Так, на модели фототромбоза у крыс иммуногистохимически выявили увеличение округлости Iba1+-клеток. Этот показатель достигал максимальных значений к 24 ч в перинфарктной ткани и сохранялся на повышенном уровне в течение 3 дней [42]. Доля площади Iba1-положительного материала в перинфарктной зоне заметно увеличивалась к 3-м сут, оставаясь повышенной на 7-е сут, что связано, в первую очередь, с увеличением числа клеток микроглии [37, 42]. В исследовании на модели ФТИ у мышей активация микроглии сохранялась до 84 дней после инсульта [41].

**Вторичное повреждение.** Локальные повреждения головного мозга вызывают отдаленные структурные и функциональные нарушения, которые способствуют поведенческому дефициту и влияют на процесс восстановления функций ЦНС. Вторичное повреждение клеток ЦНС — один из важнейших механизмов, который инициирует дополнительную избирательную гибель клеток в неишемических областях мозга с синаптическими связями с местом первичного повреждения и коррелирует с функциональным дефицитом и исходом [52–54]. Так, на модели фототромбоза у мышей была выявлена вторичная нейродегенерация в ипсилатеральных областях мозга, в частности, в сенсомоторной области таламуса [18, 54].

Фокальные ишемические поражения коры также могут вызывать отдаленное повреждение белого вещества головного мозга, но ограничиваются волокнами, связанными с областью первичного поражения. Так, на модели фокальной односторонней ФТИ сенсомоторной коры головного мозга у крыс наблюдалась выраженная альтерация аксонов в ипсилатеральной наружной капсуле, а также в отдаленных областях, включая контралатеральную наружную капсулу

и мозолистое тело. Дальнейший анализ трактографии волокон показал, что только волокна, имеющие прямые аксональные связи с областью первичного поражения, подвергались значительному повреждению. Эти волокна в основном представляют перилезиональные, межполушарные и подкорковые аксональные связи. Обнаружили, что объем первичного поражения может быть определяющим фактором дефицита двигательной функции [32].

У мышей с фототромботическим кортикальным инсультом также отмечено повреждение нейронов поля CA1 гиппокампа через 28 дней после воздействия по сравнению с ложнооперированными животными [40].

Кроме того, на модели ФТИ в первичной моторной коре у крыс был установлен факт вторичной гибели дофаминергических нейронов среднего мозга [55]. Вторичная дофаминергическая дегенерация после инсульта связана с неблагоприятными исходами, такими как постинсультная депрессия или паркинсонизм [45].

### Механизмы фототромботического повреждения мозга

Процессы повреждения нервной ткани в ядре ФТИ аналогичны таковым в других моделях инсульта и при инсульте у человека. Однако существуют некоторые отличия (рис. 2).

Модель ФТИ характеризуется быстро развивающимся ишемическим повреждением клеток мозга. Однако в отличие от модели окклюзии СМА, где агрегация тромбоцитов и нарушения в системе свертывания крови являются основными патогенными факторами, повреждение нервной ткани при фототромбозе может быть обусловлено и другими причинами [11]. Патологические процессы в ядре ФТИ включают ряд взаимосвязанных событий: прямое фотодинамическое повреждение клеток, сигнальные и метаболические процессы, приводящие к гибели клеток, подобные тем, которые развиваются и при других формах ишемического инсульта, а также последствия отека ткани. Как и при других видах инсульта, в результате окклюзии сосудов и уменьшения кровотока в ядре инфаркта снижается и прекращается доставка кислорода и глюкозы, ингибируется окислительное фосфорилирование и прекращается выработка АТФ [56]. Дефицит АТФ приводит к быстрому выходу из строя энергозависимых ионных насосов и каналов, потере мембранного потенциала и деполяризации нейронов и глии, и притоку  $Ca^{2+}$  в клетки [57]. В результате происходит повышение концентрации потенциально токсичных возбуждающих нейротрансмиттеров в ткани мозга. Массивное высвобождение глутамата и аспартата из поврежденных нейронов вызывает

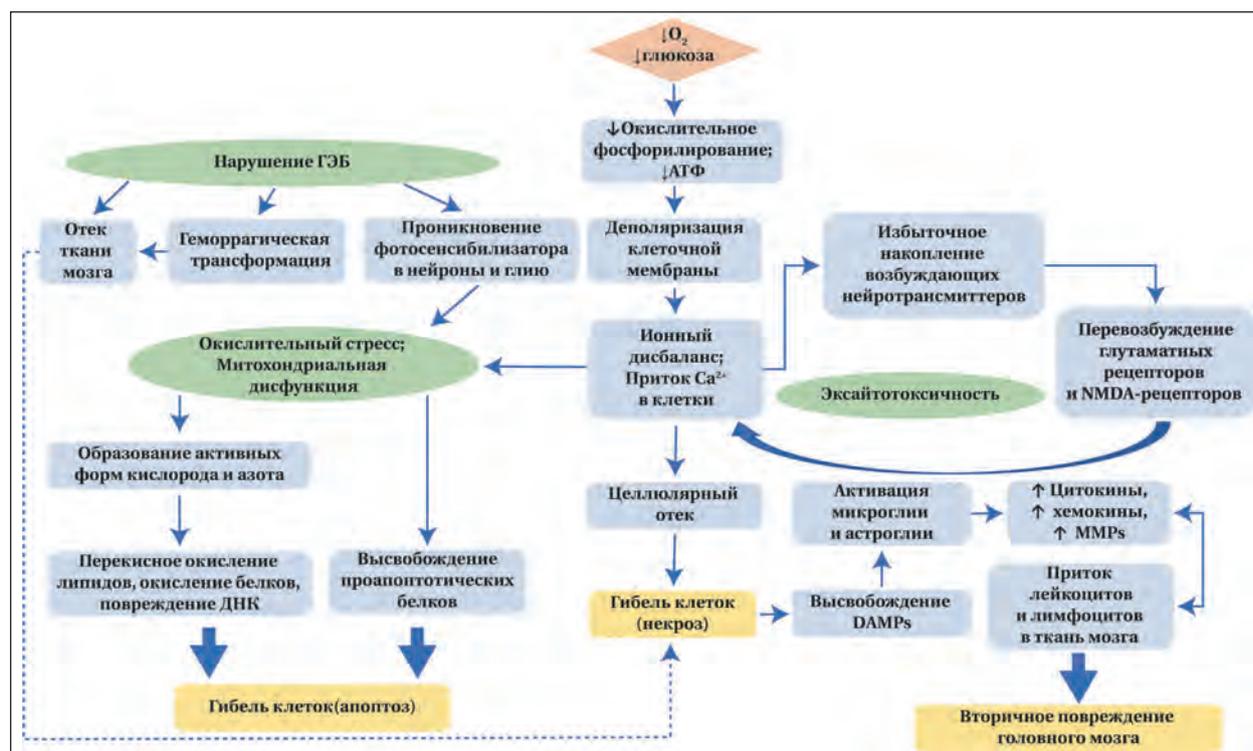


Рис. 2. Сигнальные пути повреждения клеток при фототромботическом инсульте.

**Примечание.** DAMPs — молекулы молекулярного паттерна повреждения; NMDA — N-метил-D-аспартат; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; MMPs — матриксные металлопротеиназы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

перевозбуждение клеточных рецепторов, что приводит к открытию кальциевых каналов и притоку ионов кальция и натрия в нейроны. Это вызывает пассивный вход воды в клетки и их отек. Происходит лизис клеток, в первую очередь в ишемическом ядре [5]. Кроме того, большое количество ионов  $\text{Ca}^{2+}$  активирует гидролитические ферменты, такие как нуклеазы, липазы и протеиназы, которые способствуют разрушению клеток в ядре инсульта [1]. Это так называемая эксайтотоксичность.

При инсульте очень быстро нарушается целостность ГЭБ, вызванная оксидативным дистрессом, повышением уровня матриксных металлопротеиназ, цитокинов, разрушением плотных контактов и белков интегринов — трансмембранных гликопротеиновых рецепторов. Это приводит к формированию вазогенного отека и геморрагической трансформации [58]. В опытах T. Kuroiwa с соавт. (2013) нарушение ГЭБ наблюдалось в мозге крыс через 4 ч после ФТИ базальных ганглиев. Оно достигало максимума на 1-й день, и полностью исчезало через 6 дней после ФТИ [28]. Через четыре-шесть часов после инсульта происходит приток белков сыворотки крови, что также приводит к вазогенным отекам [21]. Показано, что при ФТИ в течение первого часа после воздействия светом происходит массивная утечка плазмы крови через стенки сосудов в ткань мозга. Этот процесс почти сохраняется через 4 ч, но в области пенумбры остается и через 24 ч после фототромбоза. Таким образом, не только образование тромбов, но и выход плазмы крови через стенки поврежденных сосудов играют важную роль в патогенезе ФТИ [11, 59].

Из-за нарушенного ГЭБ молекулы фотосенсибилизаторов проникают в глию и нейроны, что способствует прямому фотодинамическому повреждению клеток мозга [60].

Повышение внутриклеточного кальция приводит к повышенному образованию свободных радикалов кислорода, которые вызывают перекисное окисление липидов, окисление белков и повреждение нуклеиновых кислот [61]. Ионы кальция вызывают открытие митохондриальных пор и выход в цитозоль проапоптотических белков. Нарушение целостности митохондриальной мембраны и митохондриальная дисфункция приводят к выработке активных форм кислорода и азота [11]. Именно митохондриям принадлежит центральная роль в развитии окислительного стресса, в результате которого происходит повреждение клеток и вещества головного мозга [62]. В целом, интенсивный окислительный стресс в ядре инфаркта вызывает некроз клеток, а умеренный в пенумбре — в основном приводит к апоптозу [63].

Гибель нейронов запускает различные каскады реакций, в том числе высвобождение молекул молекулярного паттерна повреждения (DAMP), которые инициируют активацию клеток микроглии, астроглии, а также высвобождение биологически активных веществ, цитокинов, хемокинов и других факторов, которые могут оказывать влияние на окружающие ткани [64, 65]. Цитокины и хемокины привлекают к месту повреждения лейкоциты и лимфоциты, которые проникают в вещество мозга благодаря нарушенному ГЭБ [66].

Клетки микроглии могут активироваться в течение нескольких минут после ишемии, продуцируя биологически активные вещества, такие как интерлейкин- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ). На модели ФТИ у мышей было показано, что нейроны в центре повреждения погибают уже через 2 ч, и это сопровождается активацией микроглии и астроцитов [67]. Максимальная активность микроглии наблюдается через два-три дня после повреждения и сохраняется в течение нескольких недель после него [21, 40].

Ишемия также вызывает активацию астроцитов. После ФТИ у крыс астроглиальная реакция инициируется от 4 ч до 1 сут и достигает максимума на 4-е сут, и сохраняется до 28 дней [15, 40, 68]. Цитокины, выделяемые нейронами и глиальными клетками после ишемии, приводят к реактивной гиперплазии астроцитов. Активированные астроциты начинают продуцировать моноцитарный хемотоксический протеин-1, IL- $1\beta$ , GFAP, виментин и нестин, что приводит к реактивному глиозу и образованию глиальных рубцов [69, 70]. Кроме того, астроциты выделяют металлопротеиназы (MMPs), которые разрушают белки базальной мембраны и плотных контактов ГЭБ, что способствует повышению его проницаемости и проникновению в ткань мозга лейкоцитов крови [66]. Однако астроцитоз может играть положительную роль в репаративных процессах. Недавно на модели ФТИ у мышей получены доказательства того, что реактивные астроциты являются критическими медиаторами ремоделирования сосудов, которое имеет важное значение для функционального восстановления [48].

Лейкоциты и лимфоциты продуцируют нейротоксические белки, такие как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и MMPs, активные формы кислорода и провоспалительные факторы [71, 72], что обуславливает вторичное повреждение мозга [66].

Роль в постишемическом повреждении мозга лимфоцитов, также как и микроглии и астроглии, далеко не однозначна и требует

дальнейшего изучения, что важно для разработки будущих стратегий иммуномодулирующей терапии [8, 72–74].

Полагают, что прогрессирование вторичного повреждения головного мозга связано с активацией клеток глии, выработкой биологически активных веществ, а тяжесть и исход инсульта зависит от его выраженности [75, 76]. Выявлена разница в характере процессов, которые развиваются в областях, прилежащих к области некроза (кора), и в подкорковых структурах мозга (гиппокамп) [40]. Процессы повреждения нейронов в периинфарктной области развиваются раньше и затухают со временем, чем объясняется восстановление двигательных функций. В гиппокампе эти процессы длются в течение очень большого периода (3 мес), чем объясняется сохранение когнитивной дисфункции [40].

## Литература

1. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021; 335: 113518. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113518. PMID: 33144066
2. Golubev A.M. Models of ischemic stroke (Review). *General Reanimatology*. 2020; 16 (1): 59–72. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72
3. Тюренков И. Н., Куркин Д. В., Литвинов А. А., Логвинова Е. А., Морковин Е. И., Бакулкин Д. А., Волотова Е. В. Методы моделирования острых нарушений мозгового кровообращения, применяемые при проведении доклинических исследований церебропротекторов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018; 1: 186–197. [Tyurenkov I.N., Kurkin D.V., Litvinov A.A., Logvinova E.A., Morkovin E.I., Bakulkin D.A., Volotova E.V. Acute stroke models used in preclinical research. *Drug Development & Registration/Razrabotka i Registraciya Lekarnstvennykh Sredstv*. 2018; (1): 186–197. (In Russ.)]
4. Weber R.Z., Grönnert L., Mulders G., Maurer M.A., Tackenberg C., Schwab M.E., Rust R. Characterization of the blood brain barrier disruption in the photothrombotic stroke model. *Front Physiol*. 2020; 11: 586226. DOI: 10.3389/fphys.2020.586226. PMID: 33262704.
5. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx*. 2005; 2 (3): 396–409. DOI: 10.1602/neurorx.2.3.396.
6. Llovera G., Pinkham K., Liesz A. Modeling stroke in mice: focal cortical lesions by photothrombosis. *J Vis Exp*. 2021; (171). DOI: 10.3791/62536. PMID: 34028443
7. Eid M., Dzreyan V., Demyanenko S. Sirtuins 1 and 2 in the acute period after photothrombotic stroke: expression, localization and involvement in apoptosis. *Front. Physiol*. 2022; 13: 782684. DOI: 10.3389/fphys.2022.782684. PMID: 35574497
8. Nucci M.P., Oliveira F.A., Ferreira J.M., Pinto Y.O., Alves A.H., Mamani J.B., Nucci L.P. et al. Effect of cell therapy and exercise training in a stroke model, considering the cell track by molecular image and behavioral analysis. *Cells*. 2022; 11 (3): 485. DOI: 10.3390/cells11030485. PMID: 35159294
9. Qian C., Li P.C., Jiao Y., Yao H.H., Chen Y.C., Yang J., Ding J. et al. Precise characterization of the penumbra revealed by MRI: a modified photothrombotic stroke model study. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153756. DOI: 10.1371/journal.pone.0153756. PMID: 27093556
10. Macrae I.M. Preclinical stroke research—advantages and disadvantages of the most common rodent models of focal ischemia. *Br J Pharmacol*. 2011; 164 (4): 1062–1078. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01398.x. PMID: 21457227
11. Узденский А. Б., Демьяненко С. В. Фототромботический инсульт. Биохимия пенумбры. 2016. Издательство: Южный федеральный университет [Uzdensky A. B., Demyanenko S. V. Photothrombotic stroke. Biochemistry of penumbra. 2016. Publisher: Southern Federal University]. eLibrary: 29456163; EDN: YUPIBL
12. Hu Sh., Wu G., Wu B., Du Zh., Zhang Yi. Rehabilitative training paired with peripheral stimulation promotes motor recovery after ischemic cerebral stroke. *Exp Neurol*. 2021; 349: 113960. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113960. PMID: 34953896

Ряд преимуществ модели фототромботического инсульта (малая инвазивность, высокая воспроизводимость, возможность контроля объема инфаркта мозга и низкая летальность) обуславливают ее активное использование в экспериментальных исследованиях ишемического инсульта. Патологические процессы в головном мозге, моделируемые фотохимическим тромбозом, аналогичны процессам, происходящим при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу (атеротромботический, кардиоэмболический инсульт). Следовательно, данная модель позволяет изучать клеточные и молекулярные механизмы ишемического повреждения головного мозга и может быть полезна для поиска возможностей терапии инсульта.

13. Барсков И.В., Тактаров В.Г., Иванова М.В., Сергеев В.А., Павлова Е. А. Морфологическое исследование очага фокального ишемического повреждения коры головного мозга крыс на модели лазерного фотоиндуцированного тромбоза. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2016. 3 (23): 39–43. [Barskov I.V., Taktarov V.G., Ivanova M.V., Sergeev V.A., Pavlova E. A. Morphological studies of focus of focal cerebral cortex ischemic injury of rats on the laser photoinduced thrombosis model. *Bulletin of the Medical Institute «Reaviz»: Rehabilitation, Doctor and Health/Vestnik Meditsinskogo Instituta «Reaviz»: Reabilitatsiya, Vrach i Zdorovie*. 2016. 3 (23): 39–43. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 27631994. EDN: XGRHLHZ
14. Yao Z., Yazdan-Shahmorad A.A. Quantitative model for estimating the scale of photochemically induced ischemic stroke. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018; 2018: 2744–2747. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512880. PMID: 30440969
15. Ota Y., Kubota Y., Hotta Y., Matsumoto M., Matsuyama N., Kato T., Hamakawa T. et al. Change in the central control of the bladder function of rats with focal cerebral infarction induced by photochemically-induced thrombosis. *PLoS One*. 2021; 16 (11): e0255200. DOI: 10.1371/journal.pone.0255200. PMID: 34752461
16. Yoo H.J., Ham J., Duc N.T., Lee B. Quantification of stroke lesion volume using epidural EEG in a cerebral ischemic rat model. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 2308. DOI: 10.1038/s41598-021-81912-2. PMID: 33504903
17. Knezic A., Broughton B.R.S., Widdop R.E., McCarthy C.A. Optimising the photothrombotic model of stroke in the C57Bl/6 and FVB/N strains of mouse. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 7598. DOI: 10.1038/s41598-022-11793-6. PMID: 35534531.
18. Aswendt M., Pallast N., Wieters F., Baues M., Hoehn M., Fink G.R. Lesion size- and location-dependent recruitment of contralateral thalamus and motor cortex facilitates recovery after stroke in mice. *Transl Stroke Res*. 2021; 12 (1): 87–97. DOI: 10.1007/s129. PMID: 32166716
19. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017; 133 (2): 245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0. 2017. PMID: 28064357.
20. Clark T.A., Sullender C., Kazmi S.M., Speetles B.L., Williamson M.R., Palmberg D.M., Dunn A.K. et al. Artery targeted photothrombosis widens the vascular penumbra, instigates peri-infarct neovascularization and models forelimb impairments. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 2323. DOI: 10.1038/s41598-019-39092-7. PMID: 30787398.
21. Barthels D., Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866 (4): 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012. PMID: 31699365.
22. Uzdensky A.B. Photothrombotic stroke as a model of ischemic stroke. *Transl Stroke Res*. 2018; 9 (5): 437–451. DOI: 10.1007/s12975-017-0593-8. 2017. PMID: 29188434.
23. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12 (6): 723–725. DOI: 10.1161/01.str.12.6.723. PMID: 6272455
24. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra—revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol*. 1998; 18 (6): 621–638. DOI: 10.1023/a:1020629818207. PMID: 9876870
25. Tuor U.L., Deng Q., Rushforth D., Foniok T., Qiao M. Model of minor stroke with mild peri-infarct ischemic injury. *J. Neurosci Methods*.

- 2016; 268: 56–65. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2016.04.025. PMID: 27139736
26. Kuo Y.M., Sun Y.Y., Kuan C.Y. A Fibrin-enriched and tPA-sensitive photothrombotic stroke model. *J Vis Exp.* 2021; (172). DOI: 10.3791/61740. PMID: 34152310.
27. Kim Y., Lee Y.B., Bae S.K., Oh S.S., Choi J.R. Development of a photochemical thrombosis investigation system to obtain a rabbit ischemic stroke model. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 5787. DOI: 10.1038/s41598-021-85348-6. PMID: 33707580.
28. Kuroiwa T., Xi G., Hua Y., Nagaraja T.N., Fenstermacher J.D., Keep R.F. Development of a rat model of photothrombotic ischemia and infarction within the caudoputamen. *Stroke.* 2009; 40 (1): 248–253. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527853. PMID: 19038913.
29. Hosseini S.M., Poubadie H.G., Naderi N., Sayyah M., Zibaii M.I. Photothrombotically induced unilateral selective hippocampal ischemia in rat. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2018; 94 (Pt 1): 77–86. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.06.003. 2018 PM. PMID: 29906509
30. Генина Э.А., Башкатов А.Н., Семьячкина-Глушковская О.В., Тучин В.В. Оптическое просветление черепной кости многокомпонентными иммерсионными растворами и визуализация церебрального венозного кровотока. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика.* 2017; 17 (2): 98–110. [Genina E.A., Bashkatov A.N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Tuchin V.V. Optical illumination of the cranial bone with multi-component immersion solutions and visualization of cerebral venous blood flow. *News of Saratov University. A New Series. Physics Series/Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Novaya Seriya. Seriya Fizika.* 2017; 17 (2): 98–110. (in Russ.)]. DOI: 10.18500/1817-3020-2017-17-2-98-110
31. Zhang C., Feng W., Zhao Y., Yu T., Li P., Xu T., Luo Q. et al. A large, switchable optical clearing skull window for cerebrovascular imaging. *Theranostics.* 2018; 8 (10): 2696–2708. DOI: 10.7150/thno.23686. PMID: 29774069.
32. Li Z., Gao H., Zeng P., Jia Y., Kong X., Xu K., Bai R. Secondary degeneration of white matter after focal sensorimotor cortical ischemic stroke in rats. *Front Neurosci.* 2021; 14: 611696. DOI: 10.3389/fnins.2020.611696. PMID: 33536869
33. Wahl A.S., Correa D., Imobersteg S., Maurer M.A., Kaiser J., Augath M.A., Schwab M.E. Targeting therapeutic antibodies to the CNS: a comparative study of intrathecal, intravenous, and subcutaneous anti-Nogo A antibody treatment after stroke in rats. *Neurotherapeutics.* 2020; 17 (3): 1153–1159. DOI: 10.1007/s13311-020-00864-z. PMID: 32378027.
34. Poinssatte K., Betz D., Torres V.O., Ajay A.D., Mirza S., Selvaraj U.M., Plautz E.J. et al. Visualization and quantification of post-stroke neural connectivity and neuroinflammation using serial two-photon tomography in the whole mouse brain. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1055. DOI: 10.3389/fnins.2019.01055. PMID: 31636534.
35. Pallast N., Diedenhofen M., Blaschke S., Wieters F., Wiedermann D., Hoehn M., Fink R.G. et al. Processing pipeline for atlas-based imaging data analysis of structural and functional mouse brain MRI (AIDAmri). *Front Neuroinform.* 2019; 13: 42. DOI: 10.3389/fninf.2019.01055. PMID: 31231202
36. Pallast N., Wieters F., Fink G.R., Aswendt M. Atlas-based imaging data analysis tool for quantitative mouse brain histology (AIDAhisto). *J Neurosci Methods.* 2019; 326: 108394. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2019.108394. PMID: 31415844
37. Li H., Zhang N., Lin H.Y., Yu Y., Cai Q.Y., Ma L., Ding S. Histological, cellular and behavioral assessments of stroke outcomes after photothrombosis-induced ischemia in adult mice. *BMC Neurosci.* 2014; 15: 58. DOI: 10.1186/1471-2202-15-58. PMID: 24886391
38. Williamson M.R., Franzen R.L., Fuertes C.J.A., Dunn A.K., Drew M.R., Jones T.A. A window of vascular plasticity coupled to behavioral recovery after stroke. *J Neurosci.* 2020; 40 (40): 7651–7667. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1464-20.2020. PMID: 32873722
39. Aamir R., Fyffe C., Korin N., Lawrence D.A., Su E.J., Kanapathipillai M. Heparin and arginine based plasmin nanoformulation for ischemic stroke therapy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22 (21): 11477. DOI: 10.3390/ijms222111477.
40. Zhou M.Y., Zhang Y.J., Ding H.M., Wu W.F., Cai W.W., Wang Y.Q., Geng D.Q. Diprotin A TFA exerts neurovascular protection in ischemic cerebral stroke. *Front Neurosci.* 2022; 16: 861059. DOI: 10.3389/fnins.2022.861059. PMID: 35615279.
41. Sanchez-Bezanilla S., Hood R.J., Collins-Praino L.E., Turner R.J., Walker F.R., Nilsson M., Ong L.K. More than motor impairment: a spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41 (9): 2439–2455. DOI: 10.1177/0271678X211005877 2021. PMID: 33779358.
42. Yew W.P., Djukic N.D., Jayaseelan J.S.P., Woodman R.J., Muyderman H., Sims N.R. Differential effects of the cell cycle inhibitor, olomoucine, on functional recovery and on responses of peri-infarct microglia and astrocytes following photothrombotic stroke in rats. *J Neuroinflammation.* 2021; 18 (1): 168. DOI: 10.1186/s12974-021-02208-w. PMID: 34332596.
43. Lee S., Lim W., Ryu H.W., Jo D., Min J.J., Kim H.S., Hyun H. ZW800-1 for assessment of blood-brain barrier disruption in a photothrombotic stroke model. *Int J Med Sci.* 2017; 14 (13): 1430–1435. DOI: 10.7150/ijms.22294. PMID: 29200957
44. Noll J.M., Augello C.J., Kürüm E., Pan L., Pavenko A., Nam A., Ford B.D. Spatial analysis of neural cell proteomic profiles following ischemic stroke in mice using high-plex digital spatial profiling. *Mol Neurobiol.* 2022; 59 (12): 7236–7252. DOI: 10.1007/s12035-022-03031-x. PMID: 36151369
45. Frase S., Löffler F., Hosp J.A. Enhancing post-stroke rehabilitation and preventing exo-focal dopaminergic degeneration in rats—a role for substance P. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (7): 3848. DOI: 10.3390/ijms23073848. PMID: 35409207.
46. Uzdensky A., Demyanenko S., Fedorenko G., Lapteva T., Fedorenko A. Protein profile and morphological alterations in penumbra after focal photothrombotic infarction in the rat cerebral cortex. *Mol Neurobiol.* 2017; 54 (6): 4172–4188. DOI: 10.1007/s12035-016-9964-5. PMID: 27324898.
47. Choi I.A., Yun J.H., Kim J.H., Kim H.Y., Choi D.H., Lee J. Sequential transcriptome changes in the penumbra after ischemic stroke. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (24): 6349. DOI: 10.3390/ijms20246349. PMID: 31888302
48. Pushie M.J., Sylvain N.J., Hou H., Caine S., Hackett M.J., Kelly M.E. Tracking elemental changes in an ischemic stroke model with X-ray fluorescence imaging. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17868. DOI: 10.1038/s41598-020-74698-2. PMID: 33082455
49. Gu W.G., Brännström T., Jiang W., Wester P. A photothrombotic ring stroke model in rats with remarkable morphological tissue recovery in the region at risk. *Exp Brain Res.* 1999; 125 (2): 171–183. DOI: 10.1007/s002210050672. PMID: 10204770.
50. Hu X., Johansson I.M., Brännström T., Olsson T., Wester P. Long-lasting neuronal apoptotic cell death in regions with severe ischemia after photothrombotic ring stroke in rats. *Acta Neuropathol.* 2002; 104 (5): 462–470. DOI: 10.1007/s00401-002-0579-8. PMID: 12410394
51. Gu W., Brännström T., Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20 (8): 1166–1173. DOI: 10.1097/00004647-200008000-00002. PMID: 10950377.
52. Zhang J., Zhang Y., Xing S., Liang Z., Zeng J. Secondary neurodegeneration in remote regions after focal cerebral infarction: a new target for stroke management? *Stroke.* 2012; 43 (6): 1700–1705. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632448. PMID: 22492515
53. Pietrogrande G., Zalewska K., Zhao Z., Abdolhosseini M., Chow W.Z., Sanchez-Bezanilla S., Ong L.K. et al. Low oxygen post conditioning prevents thalamic secondary neuronal loss caused by excitotoxicity after cortical stroke. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 4841. DOI: 10.1038/s41598-019-39493-8. PMID: 30890719.
54. Necula D., Cho F.S., He A., Paz J.T. Secondary thalamic neuroinflammation after focal cortical stroke and traumatic injury mirrors corticothalamic functional connectivity. *J Comp Neurol.* 2022; 530 (7): 998–1019. DOI: 10.1002/cne.25259. PMID: 34633669.
55. Hosp J.A., Greiner K.L., Arellano L.M., Roth F., Löffler F., Reis J., Fritsch B. Progressive secondary exo-focal dopaminergic neurodegeneration occurs in not directly connected midbrain nuclei after pure motor-cortical stroke. *Exp Neurol.* 2020; 327: 113211. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113211. PMID: 31987834
56. Hertz L. Bioenergetics of cerebral ischemia: a cellular perspective. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 289–309. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.023. PMID: 18639906
57. Leichsenring A., Riedel T., Qin Y., Rubini P., Illes P. Anoxic depolarization of hippocampal astrocytes: possible modulation of P2X7 receptors. *Neurochem Int.* 2013; 62 (1): 15–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.11.002. PMID: 23147683
58. Abdullahi W., Tripathi D., Ronaldson P.T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018; 315 (3): C343–C356. DOI: 10.1152/ajpcell.00095.2018. PMID: 29949404
59. Hoff E.I., oude Egbrink M.G., Heijnen V.V., Steinbusch H.W., van Oostenbrugge R.J. In vivo visualization of vascular leakage in photochemically induced cortical infarction. *J Neurosci Methods.* 2005; 141 (1): 135–141. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.06.004. PMID: 15585297.
60. Hirschberg H., Uzal F.A., Chighvinadze D., Zhang M. J., Peng Q., Madsen S. J. Disruption of the blood-brain barrier following ALA-mediated photodynamic therapy. *Lasers Surg Med.* 2008; 40 (8): 535–542. DOI: 10.1002/lsm.20670. PMID: 18798293
61. Sun L., Strelow H., Mies G., Veltkamp R. Oxygen therapy improves energy metabolism in focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011; 1415: 103–108. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.07.064. PMID: 21872850
62. Qin C., Yang S., Chu Y.H., Zhang H., Pang X.W., Chen L., Zhou L.Q. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1. PMID: 35794095.

63. Chen H, Yoshioka H, Kim G.S., Jung J.E., Okami N, Sakata H, Maier C.M. et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14 (8): 1505–1517. DOI: 10.1089/ars.2010.3576. PMID: 20812869
64. Banjara M., Ghosh C. Sterile neuroinflammation and strategies for therapeutic intervention. *Int J Inflamm*. 2017; 8385961. DOI: 10.1155/2017/8385961. PMID: 28127491.
65. Gülke E., Gelderblom M., Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756286418774254. DOI: 10.1177/1756286418774254. PMID: 29854002.
66. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2. PMID: 31291966
67. Gorlamandala N., Parmar J., Craig A.J., Power J.M., Moorhouse A.J., Krishnan A.V., Housley G.D. Focal ischaemic infarcts expand faster in cerebellar cortex than cerebral cortex in a mouse photothrombotic stroke model. *Transl Stroke Res*. 2018; 9 (6): 643–653. DOI: 10.1007/s12975-018-0615-1. PMID: 29455391
68. Nowicka D., Rogozinska K., Aleksy M., Witte O.W., Skangiel-Kramska J. Spatiotemporal dynamics of astroglial and microglial responses after photothrombotic stroke in the rat brain. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2008; 68 (2): 155–168. PMID: 18511952.
69. Hennessy E., Griffin E.W., Cunningham C. Astrocytes are primed by chronic neurodegeneration to produce exaggerated chemokine and cell infiltration responses to acute stimulation with the cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . *J Neurosci*. 2015; 35 (22): 8411–8422. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2745-14.2015. PMID: 26041910
70. Wang H, Song G, Chuang H, Chiu C, Abdelmaksoud A, Ye Y, Zhao L. Portrait of glial scar in neurological diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018; 31: 2058738418801406. DOI: 10.1177/2058738418801406. PMID: 30309271
71. Clausen B.H., Lambertsen K.L., Babcock A.A., Holm T.H., Dagnaes-Hansen F., Finsen B. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation*. 2008; 5: 46. DOI: 10.1186/1742-2094-5-46. PMID: 18947400
72. Jin R., Liu L., Zhang S., Nanda A., Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013; 6 (5): 834–851. DOI: 10.1007/s12265-013-9508-6. PMID: 24006091
73. Xie L., Yang S.H. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions. *Brain Res*. 2015; 1623: 63–73. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.03.026. PMID: 25813828
74. Qiu Y.M., Zhang C.L., Chen A.Q., Wang H.L., Zhou Y.F., Li Y.N., Hu B. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy? *Front Immunol*. 2021; 12: 678744. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678744. PMID: 34248961
75. Chamorro A., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8 (7): 401–410. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.98. PMID: 22664787.
76. Veltkamp R., Gill D. Clinical trials of immunomodulation in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2016; 13 (4): 791–800. DOI: 10.1007/s13311-016-0458-y. PMID: 27412685

Поступила 25.01.2023

Принята в печать 25.04.2023

## Светлой памяти Анатолия Петровича Зильбера (13.02.1931–25.04.2023)

Двадцать пятое апреля 2023 г. — черный день отечественной анестезиологии-реаниматологии. Умер последний из основателей этой специальности в нашей стране Анатолий Петрович Зильбер. Писать об этом событии чрезвычайно тяжело, поскольку вся его жизнь была посвящена жизни, здоровью и трудам людей, посвятивших себя новому разделу медицины. Называя себя одним из российских динозавров анестезиологии-реаниматологии, он был вместе с тем основоположником медицины критических состояний, считая ее краеугольным камнем науки о здоровье и жизни человека. Именно этому посвящены 627 его печатных трудов, перечисленных в библиографическом указателе, опубликованном менее года назад научной библиотекой Петрозаводского государственного университета.

Эти труды отражены в его титулах и званиях, которые он не любил выставлять напоказ: доктор медицинских наук (1971), профессор (1973), Заслуженный врач РСФСР, Заслуженный деятель науки РФ (1989), академик Российской Академии медико-технических наук (1997) и Академии проблем безопасности, обороны и правопорядка РФ (2007), Почетный работник высшего профессионального образования РФ (2000), Народный врач Республики Карелия (2001), Почетный гражданин города Петрозаводска и Карелии (2003), визитирующий профессор Гарвардского и Южно-Калифорнийского университетов (США), почетный профессор Хорезмского университета (Узбекистан). Почетный член Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ (2000),



член Правления Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Республики Карелия (2003), Почетный член Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ (2014).

Все награды, которых он удостоен — и государственные, и негосударственные — им заслужены. А это Ордена Дружбы (1998) и Почета (2006), орден Пирогова (2022), высшая награда Республики Карелия орден «Сампо» (2019), орден Гиппократ, медали «За выдающиеся достижения в реаниматологии» (2004), «За укрепление авторитета Российской науки» (2007), «Золотая медаль А. Л. Чижевского за профессионализм и деловую репутацию» (2008), медаль Ломоносова (2012), золотой знак «Ibi Victoria ubi Concordia» («Там победа, где согласие») (2012), Памятная медаль им. академика РАМН В. А. Неговского (2013).

Весь жизненный путь профессора А. П. Зильбера изложен в многочисленных статьях, посвященных его юбилеям, а также во вступительной статье к упомянутому библиографическому указателю.

Все, за что брался Анатолий Петрович, было помечено знаком «первый». Первое в СССР отделение интенсивной терапии, анестезии и реанимации — знаменитое ИТАР (1959), первый курс преподавания анестезиологии и реаниматологии студентам-медикам (1966), Первый Пленум Правления Всесоюзного научного общества анестезиологов-реаниматологов (1967)

как акт признания роли карельской школы анестезиологии-реаниматологии, первое руководство по клинической физиологии для анестезиологов (1977), первое четырехтомное собрание «Этюдov критической медицины»... Каждый труд проходил тщательную доводку и буквально ювелирную отделку, чтобы не было повода для критики, для недопонимания проблемы. Первый в Европе ежегодный семинар анестезиологов-реаниматологов, ставший впоследствии международной Школой Зильбера, состоялся в Петрозаводске в 1964 г. по инициативе Анатолия Петровича и проходил в последние годы в формате международных конференций, проводимых совместно с Комитетом по европейскому анестезиологическому образованию (СЕЕА) Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC). Международный день анестезиолога-реаниматолога 16 октября — это тоже результат работы А. П. Зильбера. Первый за последние 250 лет истории Европы кводлибет состоялся в Петрозаводском университете 23 апреля 2015 г. В нем участвовали более 600 человек, велась Интернет-трансляция. Выступали студенты, практические врачи Карелии, США, Австралии, преподаватели Петрозаводского университета и медицинских вузов Санкт-Петербурга и Армении. Кводлибетариум (т. е. ведущим) выступал, разумеется, профессор А. П. Зильбер. Эту форму образования подхватили и в других университетах. В Ереване, например, кводлибет был проведен дважды.

Занявшись изучением проблем дыхательной недостаточности, А. П. Зильбер выдвинул концепцию респираторной медицины в качестве еще одного междисциплинарного раздела здравоохранения. В 1985 г. по инициативе профессора А. П. Зильбера в Петрозаводске прошел объединенный пленум Правлений Всесоюзных обществ анестезиологов-реаниматологов и пульмонологов. В 1989 г. в Республиканской больнице Карелии создано отделение респираторной терапии, превратившееся затем (2001) в Республиканский респираторный центр. На базе этого Центра и курса респираторной медицины Петрозаводского университета в 2006 г. был открыт Петрозаводский филиал Института пульмонологии РАМН — Федерального центра респираторной медицины и пульмонологии России.

Еще один враг человечества, которому давно объявил войну профессор, это Боль. Боль с большой буквы. Боль не как следствие каких-то действий человека или развивающейся болезни, а как причина критического состояния, от которого человек может страдать годами, теряя работоспособность, возможность жить по-человечески. Фотография одной из скульптур

Родена с названием «Боль» долгое время висела в кабинете Анатолия Петровича, напоминая о необходимости бороться с этим злом. Эта борьба привела к организации при кафедре курса алгологии, признанного Всемирной федерацией обществ анестезиологов (WFSA).

Основными направлениями научной работы профессора были не только создание клинико-физиологического направления в медицине критических состояний, но и разработка концепции гуманитарных основ образования и практики врачей, этических и юридических основ МКС.

Будучи разносторонне образованным человеком, Анатолий Петрович не ограничивался только трудами по медицине. Его работы о врачах-трузнтах, то есть специалистах, оставивших заметный след не только в медицине, но и в других разделах науки и практики человечества, считаются самыми полными и достоверными в современной литературе.

Особое место в работе профессора занимали книги об образовании, поскольку идею непрерывного медицинского образования он считал главным условием профессионального роста врачей любой специальности. Научно-техническая революция со сверхзвуковым ростом массива новой информации вообще и медицинской в частности требует соответствующего, креативного подхода к методике образования. Трудность же современного образования заключается в том, что масса новой информации базируется на фундаменте уже имеющихся знаний. Старые методики образования приведут к тому, что специалист получит высшее образование без среднего. Решению этой непростой задачи были посвящены работы профессора в последние годы его беспокойной жизни.

С лекциями и выступлениями профессор объехал не только всю Россию — он побывал во многих странах ближнего и дальнего зарубежья, странах Старого и Нового Света, и везде его сообщения с восторгом воспринимались слушателями. В последние годы профессор использовал для своих выступлений современные технологии (Skype, V-Point). Лекции А. П. Зильбера для студентов и врачей — прекрасно организованные и интересные по форме — содержали новейшие данные по специальности и с удовольствием посещались студентами старших курсов и врачами разных специальностей. А. П. Зильбер — один из профессоров университета, которые целенаправленно занимались гуманитарным воспитанием студентов и врачей.

Главное достижение профессора — созданная им Петрозаводская школа критической и респираторной медицины — живет и работает. Подготовленные ею специалисты

высоко ценятся не только в России, но и за ее пределами.

Прощаясь с Анатолием Петровичем, сотни его учеников и последователей, работающих в

России, в странах ближнего и дальнего зарубежья, могут сказать: «Дорогой Учитель, мы всегда будем помнить Вас, Ваши труды и лекции и осуществлять Ваши идеи».

**Ректор Петрозаводского государственного университета,  
д. т. н., профессор А. В. Воронин**

**Директор Медицинского института Петрозаводского государственного университета,  
д. м. н., профессор А. Т. Балашов**

**Главный врач Республиканской больницы им. В. А. Баранова Т. Д. Карапетян**

**Доцент Медицинского института Петрозаводского государственного университета,  
д. м. н., А. П. Спасова**

**Доцент Медицинского института Петрозаводского государственного университета,  
к. м. н., В. В. Мальцев**

Правление и Президиум Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», многочисленные коллеги в разных концах нашей страны и за рубежом глубоко скорбят о кончине Анатолия Петровича Зильбера вместе с его учениками и друзьями, и от всей души присоединяются к словам Президента Союза медицинского общества «Национальная медицинская палата» профессора Леонида Михайловича Рошаля:

*«Я считал, что Анатолий Петрович Зильбер будет жить вечно. Потрясающий человечине. Это глыба и законодатель, которыми Бог послал быть немногих. Мои соболезнования семье, сослуживцам, ученикам и пациентам. Соболезнования всем нам...»*

*Коллектив редакции журнала «Общая реаниматология» и Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии выражают соболезнования родным, близким и коллегам Анатолия Петровича и скорбят вместе с ними.*



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

# Симуляционный центр ФНКЦ РР

## Лаборатория перспективных симуляционных технологий

### СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

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



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

# Реамберин®

## НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



➔ Сбалансированный  
сукцинатсодержащий  
кристаллоидный  
раствор

➔ Оказывает  
дезинтоксикационное,  
антиоксидантное и  
антигипоксическое  
действия<sup>1</sup>

➔ Сокращает сроки  
госпитализации и  
летальность<sup>2</sup>

➔ Нормализует  
кисотно-основное  
состояние<sup>1,3</sup>



Инфузионная терапия

Реклама. Форма выпуска: раствор для инфузий 1,5 %, в бутылках стеклянных 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл.  
Рег. номер №ЛП(000801)-(РГ-RU) от 19.05.22.

1 Инструкция по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5% МЗ РФ  
2 Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., соавт., «Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний», «Журнал фундаментальной медицины и биологии», 2016, №3

3 Герасимов Л.В., Марченнов Ю.В., соавт. «Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамберина в остром периоде травмы», Анестезиология и реаниматология № 6, 2015

 Polysan