



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

№ 4

Москва
Moscow
2023



preclinical.confreg.org



V Научно-практическая конференция **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ, АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии
имени В.А. Неговского ФНКЦ РР
г. Москва | **18 ноября 2023 года**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Экспериментальная хирургия как важная составляющая доклинических биомедицинских исследований
Экспериментальное моделирование органной дисфункции и критических состояний организма in vivo, ex vivo и in vitro
Патофизиология различных видов шока, травмы, сепсиса и других критических состояний
Анестезия лабораторных животных
Биоэтические аспекты экспериментальной хирургии и моделирования органной дисфункции и критических состояний организма
Оценка боли и дистресса у лабораторных животных, послеоперационное обезболивание и уход
Периоперационный мониторинг жизненно важных функций животного в доклинических исследованиях
Современные инструментальные и лабораторные методы, используемые для оценки структуры и функции биообъектов в доклинических исследованиях
Гуманные методы эвтаназии лабораторных животных
Возможности и ограничения экстраполяции результатов фундаментальных и трансляционных доклинических исследований в клиническую медицину.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

Экспериментальная физиология и патология кровообращения
Современные методы исследования сердечно-сосудистой системы в доклинических исследованиях
Экспериментальные модели атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, ишемии-реперфузии, сердечной недостаточности и других заболеваний сердечно-сосудистой системы
Особенности кровообращения у разных видов лабораторных животных (сравнительная физиология и патология)
Трансгенные технологии в экспериментальной кардиологии
Доклинические исследования в области фармакотерапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очно — НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР,
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
Онлайн-трансляция в личном кабинете на сайте

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



**СМЕШАННЫЙ
ФОРМАТ**



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 General 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 ФНКИЦ РР (г. Москва, Россия)

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

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

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

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

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

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

Контакты с редакцией:

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Цена свободная

Подписано в печать: 22.08.2023

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

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Center for Disaster Medicine (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mikhail Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, 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;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

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

Signed for printing: 22.08.2023

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Нутритивный статус пациентов
в длительном критическом состоянии
*Сергеев И. В., Петрова М. В., Шестопалов А. Е.,
Канарский М. М., Лукьянец О. Б.,
Яроцкая И. А., Некрасова Ю. Ю.* 4 Nutritional Status of Patients
with Chronic Critical Illness
*Ivan V. Sergeev, Marina V. Petrova,
Alexander E. Shestopalov, Mikhail M. Kanarsky,
Oleg B. Lukyanets, Irina A. Yarotskaya, Yulia Yu. Nekrasova*
- Оценка риска желудочно-кишечного
кровотечения у пациентов
с повреждением головного мозга
*Терехов И. С., Клиценко О. А., Баутин А. Е.,
Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н.* 12 Assessment of Risks
for Gastrointestinal Bleeding in Patients
with Brain Injury
*Igor S. Terehov, Olga A. Klicenko, Andrey E. Bautin,
Liubov M. Tsentsiper, Anatolii N. Kondratyev*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Особенности респираторной поддержки
у пациентов с различным индексом массы тела
во время робот-ассистированной
радикальной простатэктомии
Казаков А. С., Гребенчиков О. А., Еришов А. В. 20 Features of Mechanical Lung Ventilation
During Robot-Assisted Radical Prostatectomy
in Patients with Different Body Mass Index
*Andrey S. Kazakov, Oleg A. Grebenchikov,
Anton V. Ershov*

ОБЗОРЫ

REVIEWS

- Послеоперационные нейрокогнитивные
расстройства: некоторые итоги почти
400-летней истории
*Берикашвили Л. Б., Каданцева К. К.,
Ермохина Н. В., Ядгаров М. Я., Макаревич Д. Г.,
Смирнова А. В., Лихванцев В. В.* 29 Postoperative Neurocognitive Disorders:
the Legacy of Almost 400 Years of History
*Levan B. Berikashvili, Kristina K. Kadantseva,
Nadezhda V. Ermokhina, Mikhail Ya. Yadgarov,
Dmitry G. Makarevich, Anastasia V. Smirnova,
Valery V. Likhvantsev*
- Виртуоз патофизиологического эксперимента:
к 100-летию со дня рождения
академика В. К. Кулагина
Цыган В. Н., Мамаева С. А. 43 Virtuoso of Pathophysiological Experiment:
to the 100th Anniversary
of Academician V. K. Kulagin
Vasilii N. Tsygan, Svetlana A. Mamaeva

Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии

И. В. Сергеев^{1*}, М. В. Петрова^{1,2}, А. Е. Шестопалов^{1,3},
М. М. Канарский¹, О. Б. Лукьянец¹, И. А. Яроцкая⁴, Ю. Ю. Некрасова¹

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

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

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

⁴ Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского департамента здравоохранения г. Москвы
Россия, 124489, г. Москва, г. Зеленоград, ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Для цитирования: И. В. Сергеев, М. В. Петрова, А. Е. Шестопалов, М. М. Канарский, О. Б. Лукьянец, И. А. Яроцкая, Ю. Ю. Некрасова. Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-2329> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Иван Владимирович Сергеев, dr.lvansergeev@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить состояние нутритивного статуса пациентов в длительном критическом состоянии

Материал и методы. Обследовали 23 пациента в длительном критическом состоянии, находящихся в минимальном сознании по шкале FOUR (Full Outline of Unresponsiveness), уровень сознания — 10,9±2,5 балла. Оценили показатели углеводного, жирового и белкового обмена, а также энергообмена, забор анализов осуществляли в утренние часы. Нутритивную поддержку обеспечивали изокалорическими изонитрогенными смесями.

Результаты. В биохимических показателях крови у 86,9% пациентов выявили сниженное содержание общего белка, у 91,3% — альбумина. При этом отметили также снижение концентрации ряда аминокислот: среди незаменимых — гистидина 38,3±13,07 мкмоль/л, метионина 12,68±3,81 мкмоль/л, треонина 61,6 [58,5; 87,7] мкмоль/л, триптофана 33,06±15,95 мкмоль/л, а среди заменимых — аргинина 40,50 [22,2; 46,9] мкмоль/л, глутаминовой кислоты 124,5±39,29 мкмоль/л и тирозина 37,97±10,12 мкмоль/л. Выявили корреляционные связи между содержанием некоторых аминокислот и другими показателями пациентов: между концентрацией гистидина и содержанием СРБ ($r=-0,68$, $p=0,043$), а также между концентрациями триптофана и СРБ ($r=-0,86$, $p=0,002$), концентрацией гистидина и количеством лейкоцитов ($r=-0,76$, $p=0,015$), концентрацией метионина и лизином ($r=0,88$, $p=0,008$), концентрацией метионина и весом пациента ($r=0,68$, $p=0,042$), и связь между концентрацией треонина и уровнем сознания по шкале FOUR ($r=-0,73$, $p=0,037$). Выраженных нарушений углеводного и жирового обмена не отметили.

Заключение. Установили, что у пациентов в длительном критическом состоянии наиболее страдающим участком нутритивного статуса является нарушение адекватного белкового обмена. Оно проявляется снижением концентрации белка и ряда заменимых и незаменимых аминокислот, что предполагает важность высокобелковой нутритивной поддержки и коррекции аминокислотного профиля.

Ключевые слова: нутритивный статус; критическое состояние; белковый обмен; аминокислотный профиль; аминокислоты; длительное нарушение сознания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional Status of Patients with Chronic Critical Illness

Ivan V. Sergeev^{1*}, Marina V. Petrova^{1,2}, Alexander E. Shestopalov^{1,3}, Mikhail M. Kanarsky¹,
Oleg B. Lukyanets¹, Irina A. Yarotskaya⁴, Yulia Yu. Nekrasova¹

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

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

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia,
2/1 Barricadnaiay Str., Bldg. 1, 125993 Moscow, Russia

⁴ Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
2 Kashtanovaya alley, bld. 1, 124489 Moscow, Zelenograd, Russia

Summary

Objective: to assess the nutritional status of patients with chronic critical illness.

Material and methods. We examined 23 patients with chronic critical illness who were in a minimally conscious state (MCS) with 10.9 ± 2.5 scores on the FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) Score Coma scale. Indicators of carbohydrate, lipid, protein and energy exchange metabolism were evaluated using specimens sampled in the morning hours. Nutritional support was provided by isocaloric isonitrogenic mixtures.

Results. Blood biochemistry showed decreases in total protein and albumin levels in 86.9% and 91.3% of patients, respectively. The tests also revealed decreased concentrations of several amino acids, including essential amino acids: histidine ($38.3 \pm 13.07 \mu\text{mol/l}$), methionine ($12.68 \pm 3.81 \mu\text{mol/l}$), threonine ($61.6 [58.5; 87.7] \mu\text{mol/l}$), tryptophan ($33.06 \pm 15.95 \mu\text{mol/l}$), and non-essential amino acids: arginine ($40.50 [22.2; 46.9] \mu\text{mol/l}$), glutamic acid ($124.5 \pm 39.29 \mu\text{mol/l}$), tyrosine ($37.97 \pm 10.12 \mu\text{mol/l}$). Some correlations between the concentrations of individual amino acids and other indicators were revealed, such as histidine and CRP ($r = -0.68$, $P = 0.043$), tryptophan and CRP ($r = -0.86$, $P = 0.002$), histidine and leukocyte count ($r = -0.76$, $P = 0.015$), methionine and lysine ($r = 0.88$, $P = 0.008$), methionine and patient's weight ($r = -0.68$, $P = 0.042$). A relationship between threonine concentration and the level of consciousness on the FOUR scale ($r = -0.73$, $P = 0.037$) was also found. All patients demonstrated significant alterations of carbohydrate and lipid metabolism.

Conclusion. Alteration of adequate protein metabolism seems to be the most affected constituent in the nutritional status of patients with chronic critical illness. It is manifested by a decrease in the concentration of total protein and a number of essential and non-essential amino acids, which implies the importance of high-protein nutritional support and correction of the amino acid profile.

Keywords: *nutritional status; critical illness; protein metabolism; amino acid profile; amino acids; prolonged disturbance of consciousness*

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

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

Введение

Вследствие улучшения качества медицинской помощи, появления новых методик и оборудования, отработки манипуляций и терапии, число пациентов, выживших после действия первичного повреждающего фактора с развитием критического состояния, неуклонно растет. К сожалению, с этим увеличивается частота развития поздних осложнений и длительного критического состояния (ДКС), снижается качество жизни, эффективность реабилитационных мероприятий [1].

Мышечный и неврологический дефицит являются наиболее частыми осложнениями длительного пребывания в критическом состоянии, повышая риск развития хронического критического состояния, а также неблагоприятных исходов у данной категории пациентов [2].

Даже спустя несколько лет от момента пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при сохранном сознании, многие пациенты отмечают проблемы с дыхательной системой, мышечную слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. К физическим нарушениям у таких пациентов часто присоединяются и психологические: в виде депрессии, сексуальной дисфункции, социальной изоляции [3, 4].

Весь этот обширный перечень состояний и симптомов известен как синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ синдром) [5].

Как следствие, большое число пациентов после пребывания в ОРИТ лишь на короткий срок покидают отделение и чаще всего повторно требуют госпитализации [6].

Данные проблемы требуют дальнейших исследований как предикторов течения, так и терапии подобных состояний, а что наиболее

важно — предотвращения развития таких состояний как ПИТ синдром и хроническое критическое состояние.

Одним из важных компонентов терапии при этом является адекватная нутритивная поддержка. К сожалению, оптимальная стратегия нутритивной поддержки в ОРИТ все еще остается не решенной проблемой. Существует достаточно рекомендаций по нутритивной поддержке пациентов, таких как: ESPEN (European Society of Enteral and Parenteral Nutrition), ASPEN (American Society of Enteral and Parenteral Nutrition), RSPEN (Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма), национальные руководства и тем не менее, их выполнение в клинической практике является достаточной трудной задачей [7–9]. К тому же отмечаются количественные и качественные различия состава метаболитов в зависимости от формы хронического нарушения сознания и фаз циркадного ритма, что еще больше усложняет подбор адекватной нутритивной поддержки [10].

В настоящее время международные клинические рекомендации отдают предпочтение энтеральному питанию (ЭП) у пациентов в критическом состоянии при возможности его осуществления. Физиологические преимущества, побочные эффекты парентерального питания (ПП), увеличение затрат при ПП, все это привело к доминированию концепции ЭП. Часто одного ЭП бывает недостаточно для осуществления адекватного энергетического и субстратного обеспечения пациента, особенно в критическом состоянии, вследствие тяжести его состояния и энергетических затрат, выраженного катаболизма и нарушений функции желудочно-кишечного тракта [11–13].

Важным является поддержание адекватного уровня прекурсоров крупных молекул, помимо макронутриентов. Прекурсоры таких крупных молекул, как белки, жиры, углеводы, играют значимую роль в обеспечении адекватного уровня метаболизма, перехода от катаболизма к анаболизму, улучшении исходов. В частности, адекватное обеспечение аминокислотами, являющимися компонентами белковых структур, способствует снижению воспалительных процессов, уменьшению потери мышечной массы, сопротивлению окислительному стрессу [14].

В целях коррекции белково-энергетической недостаточности наряду с субстратным обеспечением макронутриентами, важным является также обеспечение микронутриентами. Необходимость введения микронутриентов обусловлена их участием в нормальном функционировании клеток и молекулярных структур. При этом крайне значимым является наличие антиоксидантных свойств у некоторых микронутриентов, так как их дефицит может провоцировать развитие окислительного стресса, особенно в критическом состоянии [15]. Окислительный стресс, в свою очередь, играет одну из важнейших ролей в патофизиологии развития ряда критических состояний — таких как острый респираторный дистресс-синдром, реперфузионный синдром, полиорганная недостаточность [16].

Важно подчеркнуть, что пока еще остаются проблемы в приготовлении полностью сбалансированного раствора аминокислот для парентерального питания. В частности, все смеси для парентерального питания содержат недостаточное количество цистеина, так как он не стабилен в растворе [17]. Обеспечение адекватной концентрации тирозина и глутамина является не менее трудной задачей из-за их плохой растворимости. В некоторых растворах аминокислот используют N-ацетилированный тирозин — водорастворимое производное тирозина, но возникает побочный эффект, так как преобразование в тирозин данного соединения у человека является долгим, а процесс его реабсорбции почками малоэффективен [18].

В настоящее время, учитывая особенности метаболизма некоторых аминокислот, растворы с их содержанием являются несбалансированными. Таким образом, адекватное поддержание и обеспечение белком пациента в критическом состоянии остается как научной, так и практической проблемой.

В связи с этим необходимым условием проведения адекватной нутритивной поддержки является динамический контроль макро- и микронутриентов у пациентов на всех этапах лечения.

Цель исследования — оценка состояния нутритивного статуса пациентов в длительном критическом состоянии.

В обсервационное проспективное одноцентровое исследование включили пациентов, находившихся в длительном критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФНКИЦ РР в 2022 году. Состояние пациентов оценивали в первые 3 сут от момента поступления для лечения и реабилитации.

Исследование прошло одобрение этическим комитетом ФНКИЦ РР, протокол №4/21/9 от 29.09.2021.

В исследование включили 23 пациентов в длительном критическом состоянии со средним возрастом $46,91 \pm 15,09$ лет в диапазоне от 24 до 79 лет. Возраст большей части пациентов находился в промежутке от 30 до 60 лет.

Ранжирование по половому признаку носило следующий характер — 12 мужчин (52%) и 11 женщин (48%).

По шкале FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) уровень сознания составил $10,9 \pm 2,5$ балла.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- время от действия первоначального повреждающего фактора до поступления в отделения ФНКИЦ РР более 30 сут;

- характеристика сознания — минимальное;
- дыхание через трахеостомическую трубку;

Критериями исключения из исследования служило наличие:

- вазопрессорной или интубационной поддержки;
- медикаментозной седации;
- печеночной или почечной недостаточности;
- сахарного диабета.

Все пациенты получали изокалорические изонитрогенные смеси. Средний калораж составлял $1673,91 \pm 243,49$ ккал/сут, при этом белка $1,2 \pm 0,12$ г/кг/сут, углеводов $3,1 \pm 0,38$ г/кг/сут, жиров $1,01 \pm 0,12$ г/кг/сут.

Программа оценки пациентов:

1. Антропометрические измерения — рост, вес, расчет индекса массы тела.

2. Измерение показателей общего анализа крови — гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, ядерный сдвиг нейтрофилов, тромбоциты.

3. Измерение биохимических показателей в сыворотке крови: общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, триглицериды, С-реактивный белок.

4. Измерение аминокислотного профиля: аланин (Ala), альфа-аминомасляная кислота (aAba), аргинин (Arg), аспарагин (Asn), аспарагиновая кислота (Asp), валин (Val), гамма-аминомасляная кислота (gABA), гидроксипролин (Hyp), гистидин (His), глицин (Gly), глутамин (Gln), глутаминовая кислота (Glu), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Met), орнитин (Orn), пипекотиновая кислота (PA), пролин (Pro), саркозин (Sar), тирозин (Tyr), треонин (Thr), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), цитруллин (Cit). Расчет индекса (Glu/Gln).

Таблица 1. Биохимические показатели пациентов

Показатели	Значения показателей		Референтные значения	Число пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений n (%)
	$M \pm m /$ $Me [Q1; Q3]$	min-max		
Общий белок, г/л	54,61 $\pm$ 7,77	40,3–70,7	66,0–83,0	20 (86,9)
Альбумин, г/л	29,88 $\pm$ 5,2	22,3–38,8	35,0–52,0	21 (91,3)
Глюкоза, ммоль/л	5,87 [5,3; 6,4]	3,56–9,0	4,1–5,9	5 (21,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,46 $\pm$ 0,73	0,66–2,6	0,0–1,7	7 (30,4)
Холестерин, ммоль/л	3,61 $\pm$ 0,94	1,62–5,28	0,0–5,2	1 (4,3)

5. Определение суточной потери азота с мочой и расчет азотистого баланса.

Биохимические показатели измеряли аппаратом биохимического анализа AU480 (Beckman coulter, США), забор крови у пациентов осуществляли в 06:00.

Концентрацию аминокислот в крови измеряли на аппарате AB Sciex QTRAP 5500 (AB Sciex, Concord, ON, Канада).

Непрямую калориметрию осуществляли системой анализа газообмена Medgraphics Ultima CPX (MGC Diagnostics Corporation, США).

Анализ суточной мочи с целью определения потери азота выполняли на анализаторе AU480 (Beckman coulter, США). В связи с наличием не мочевиновых потерь азота с мочой, выделением его со стулом и через кожные покровы к полученным значения прибавляли 4 г [19].

Полученные данные обрабатывали статистически в программе Statistica 12.5 (Tibco Software, США).

Нормальность распределения проверяли, используя критерий Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных данных значения представили как среднее $\pm$ стандартное квадратичное отклонение, в иных случаях указали медианные значения и 1, 3 квартили.

Таблица 2. Аминокислотный профиль пациентов.

Показатели	Значения показателей		Референтные значения	Число пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений n (%)
	$M \pm m /$ $Me [Q1; Q3]$	min-max		
Аланин, мкмоль/л	210,4 $\pm$ 82,88	80,3–344,1	160,0–530,0	5 (21,7)
Альфа-аминомасляная кислота, мкмоль/л	17,80 [8,6; 18,5]	6,6–19,9	10,2–40,1	10 (43,5)
Аргинин, мкмоль/л	40,50 [22,2; 46,9]	16,0–107,2	35,0–125,0	10 (43,5)
Аспарагин, мкмоль/л	36,4 $\pm$ 12,83	19,7–61,2	20,0–80,0	3 (13)
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	16,10 [14,3; 16,4]	10,6–28,4	<15,0	8 (34,8)
Валин, мкмоль/л	155,91 $\pm$ 36,71	102,2–206,2	120,0–320,0	5 (21,7)
Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/л	0,4 $\pm$ 0,2	0,0–0,6	0,0–5,0	0
Гидроксипролин, мкмоль/л	9,40 [7,5; 9,6]	2,5–24,2	5,0–40,0	3 (13)
Гистидин, мкмоль/л	38,3 $\pm$ 13,07	22,1–56,5	52,8–88,5	20 (86,9)
Глицин, мкмоль/л	260,76 $\pm$ 45,47	199,80–348,5	140,0–420,0	0
Глутамин, мкмоль/л	515,78 $\pm$ 127,96	337,0–703,0	311,6–732,2	0
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	124,5 $\pm$ 39,29	72,6–178,2	15,0–130,0	10 (43,5)
Изолейцин, мкмоль/л	55,36 $\pm$ 17,23	32,0–84,4	30,0–120,0	0
Лейцин, мкмоль/л	92,46 $\pm$ 22,06	58,9–117,7	60,0–180,0	3 (13)
Лизин, мкмоль/л	131,87 $\pm$ 42,81	80,0–220,8	85,0–230,0	5 (21,7)
Метионин, мкмоль/л	12,68 $\pm$ 3,81	7,5–19,3	15,0–40,0	18 (78,3)
Орнитин, мкмоль/л	56,48 $\pm$ 22,02	33,9–100,6	25,0–110,0	0
Пипекотиновая кислота, мкмоль/л	0,60 [0,5; 1,3]	0,5–5,3	<3,1	3 (13)
Пролин, мкмоль/л	116,63 $\pm$ 33,54	74,7–182,4	90,0–350,0	5 (21,7)
Саркозин, мкмоль/л	8,92 $\pm$ 1,63	5,7–11,1	2,0–19,4	0
Серин, мкмоль/л	98,06 $\pm$ 27,47	50,2–130,3	60,0–170,0	5 (21,7)
Тирозин, мкмоль/л	37,97 $\pm$ 10,12	22,7–53,7	35,0–110,0	13 (56,5)
Треонин, мкмоль/л	61,6 [58,5; 87,7]	53,5–243,6	67,2–211,1	15 (65,2)
Триптофан, мкмоль/л	33,06 $\pm$ 15,95	10,5–52,5	25,0–80,0	10 (43,5)
Фенилаланин, мкмоль/л	47,96 $\pm$ 15,21	30,1–73,0	25,0–80,0	0
Цитруллин, мкмоль/л	15,8 $\pm$ 5,93	8,9–26,3	21,4–48,8	18 (78,3)
Индекс Глутаминовая кислота/Глутамин	0,25 $\pm$ 0,1	0,141–0,466	0,22–0,88	10 (43,5)

Корреляционные связи при нормальном распределении оценивали критерием Пирсона. При другом распределении использовали критерий Спирмена. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Отметили снижение концентрации общего белка и альбумина у практически 90% исследованных пациентов (табл. 1). Нарушения содержания триглицеридов, холестерина и глюкозы отмечали почти у 30% пациентов.

По данным непрямой калориметрии уровень энергозатрат покоя составил 1400,5 $\pm$ 370,0 ккал/сут, при этом положительный азотистый баланс — 4,25 $\pm$ 2,05 г/сут.

В аминокислотном профиле отметили снижение концентрации как ряда незаменимых аминокислот — гистидина, метионина, треонина, триптофана, так и заменимых, в наибольшей степени — аргинина, глутаминовой кислоты и тирозина (табл. 2).

Выявили корреляционные связи между наиболее низким содержанием аминокислот и другими данными пациентов. Обнаружили отрицательную связь концентрации гистидина с содержанием СРБ ($r=-0,68$, $p=0,043$) и с количеством лейкоцитов ($r=-0,76$, $p=0,015$); выраженную связь между метионином и лизином ($r=0,88$, $p=0,008$), а также метионином и весом пациента ($r=0,68$, $p=0,042$); менее выраженную отрицательную связь между треонином и уровнем сознания по шкале FOUR ($r=-0,73$, $p=0,037$). Между концентрациями триптофана и СРБ также выявили отрицательную связь ($r=-0,86$, $p=0,002$).

Обсуждение

Отметили выраженные нарушения аминокислотного профиля, свидетельствующие о преимущественном нарушении белкового обмена у пациентов в ДКС.

В частности, хотелось бы остановиться на аминокислотах, содержание которых было снижено значительно больше других.

Цитруллин практически полностью синтезируется клетками кишечника, концентрация цитруллина в плазме рассматривается как биомаркер функциональной массы энтероцитов тонкой кишки. Учитывая имеющиеся проблемы в виде белково-энергетической недостаточности у пациентов в ДКС, а также невозможности ее коррекции при адекватном введении энтерально как микро- так и макроэлементов, снижение концентрации цитруллина свидетельствует о нарушении процессов всасывания этих элементов. Стоит также отметить важную роль почек в регулировании обмена цитруллина, так как именно там происходит его трансформация в аргинин, вследствие чего повышение цитруллина может также свидетельствовать о почечной недостаточности. У обследованных пациентов данных за почечную недостаточность не выявили [20, 21].

83% всего поглощенного кишечником цитруллина метаболизируется почками, они «потребляют» около 1,5 г цитруллина в день из крови, что составляет примерно 35% всего циркулирующего цитруллина [22]. При адекватной почечной деятельности и поступлении цитруллина почки способны обеспечить все необходимое организму количество аргинина. В исследовании на пожилых мышцах при их активной подпитке цитруллином отмечалось увеличение синтеза мышечного белка — он способен напрямую стимулировать синтез белка в миофибриллах и саркоплазматический синтез белка [23]. К тому же дополнительное пероральное введение цитруллина здоровым людям увеличивало синтез мышечного белка, даже при кормлении их низкобелковой пищей по сравнению

с группой, потреблявшей изонитрогенную диету [24]. Вследствие этого видится перспективным дополнительное введение данной аминокислоты пациентам с ДКС.

В спектре дефицита аминокислот присутствовал имеющий важную роль в нутритивном статусе гистидин, который участвует в связывании железа с гемоглобином и миоглобином, и часто представлен на активной стороне металлоэнзимов (ангидраза, цитохромы и другие), активно участвуя в регуляции их активности. Богатый гистидином гликопротеин, представленный в плазме у позвоночных животных, имеет большое значение в деятельности иммунной системы [25].

Дефицит гистидина не связан с резким появлением отрицательного азотистого баланса, организм компенсирует дефицит гистидина активацией катаболизма гемоглобина и мышечной ткани, вследствие чего отмечается их снижение [26]. В ранее проведенных на базе ФНКЦ РР исследованиях отмечается снижение содержания железа и также выраженное снижение мышечной массы у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, что, вероятно, также связано с низким содержанием гистидина [27].

Гистидин оказывает важную роль в поддержании положительного азотистого баланса, но спустя длительный срок, что было продемонстрировано как на мышцах, так и на людях. Так, при длительном дефиците, а затем приеме диеты с повышенным содержанием гистидина, отмечается повышение показателей азотистого баланса даже при низкобелковой диете [28].

Метионин — незаменимая аминокислота, и хотя она является необходимой для выживания, ее ограниченное потребление приводит к таким положительным эффектам у млекопитающих как: снижение развития ожирения, увеличение чувствительности к инсулину, снижение активности воспаления, окислительного стресса и, в конечном итоге, увеличение продолжительности жизни [29].

Связанный с белком метионин и его окисленная форма метионин сульфоксид играют важную роль в регулировании антиоксидантной системы в виде буфера, хотя повышенное содержание метионина сульфоксида считается нежелательным и сопряжено со снижением продолжительности жизни. Активация сульфоксидации активирует различные факторы транскрипции в ответ на стимул, регулирует активность сигнальных протеинкиназ, динамику цитоскелета. Взаимная трансформация метионина и сульфоксида метионина обеспечивает стабильность белков и взаимодействия между ними [30, 31].

Вероятно, отмечаемое снижение уровня метионина у пациентов в ДКС отражает характерные для данной группы пациентов тяжелые нарушения функций многих органов и систем.

Треонин необходим для обеспечения оптимального развития и функционирования иммунной системы животных. Функционирование кишечной стенки, ее способность осуществлять пищеварение и всасывание питательных веществ, обеспечение нормального функционирования барьерной функции клеток кишечника критически зависит от адекватного поступления треонина. Как дефицит, так и избыток треонина может оказывать отрицательные эффекты на иммунную и пищеварительную систему. К тому же треонин играет важную роль в нейропсихическом здоровье, адекватном ответе на физиологический стресс, противовоспалительной реакции [32]. Выявленное снижение треонина, как и цитрулина, у пациентов с ДКС, вероятно, свидетельствует о нарушении процессов нормального пищеварения.

Триптофан также играет важную роль в нутритивном статусе, причем как увеличение, так и уменьшение его содержания может привести к отрицательным эффектам вследствие образования при избыточном окислении триптофана токсичных метаболитов. Триптофан, наряду с фенилаланином и тирозином, относится к ароматическим аминокислотам. Данные аминокислоты обладают выраженными противоокислительными свойствами [33]. При активации метаболизма триптофана кенинриновой системой, по данным ряда исследований, отмечается увеличение активности хронического воспалительного процесса [34, 35].

Соотношение кенинренин/триптофан является биомаркером возрастных изменений. Известно, что с возрастом данное соотношение возрастает, при этом концентрация триптофана падает, а кенинренина возрастает [36]. Учитывая выявленную низкую концентрацию триптофана, можно предполагать активацию хронического воспалительного процесса у обследованных пациентов, о чем также свидетельствуют повышенные, по сравнению с референтными значениями, содержание СРБ ($55,6 \pm 39,5$ мг/л) и количество лейкоцитов ($8,8 \pm 4,7$ тыс.)

Обмен аргинина зависит от метаболизма цитрулина и их концентрации тесно коррелирует между собой. Роль аргинина в организме связана с регуляцией сосудистого тонуса, как метаболит он участвует в синтезе оксида азота эндотелием сосудов [37]. Длительный дефицит аргинина в плазме приводит к развитию окислительного стресса, распаду внутриклеточного аргинина и замедлению его образования из прекурсора-цитрулина, как

следствие — происходит вазоспазм из-за недостаточного образования оксида азота [38]. К тому же аргинин играет важную протекторную роль при интоксикации метаболитами аммиака, участвует в развитии мышц [39]. Первоначальная коррекция сниженного цитрулина у пациентов с ДКС представляется необходимой для дальнейшего восстановления концентрации аргинина.

Глутамат (глутаминовая аминокислота) необходим для функционирования мозга млекопитающих. Он является как возбуждающим нейротрансмиттером, так и прекурсором ингибирующего нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты, важным строительным компонентом белков, энергетическим субстратом, и, к тому же, может быть нейротоксичным [40]. Представляется, что снижение концентрации данной аминокислоты обусловлено нарушением метаболизма нейротрансмиттеров и регуляции нервной системы.

Тирозин синтезируется из фенилаланина. За счет особой структуры, он обладает возможностью быть донором, как электрона, так и протона в реакциях метаболизма энзимов, как следствие его можно обнаружить на активной части множества энзимов, как оксидаз, так и редуктаз [41]. В ходе исследований установлено, что дополнительное введение тирозина уменьшает риск развития диабета 2-го типа, а также влияет на работу нейротрансмиттеров, в частности — дофамина [42]. Снижение содержания тирозина при отсутствии снижения содержания фенилаланина у пациентов с ДКС, вероятно, свидетельствует о большей затрате тирозина на построение и функционирование энзимов, а их большая потеря обусловлена имеющимся хроническим воспалительным процессом и дисрегуляцией органов и систем, вследствие нарушения ЦНС.

Высокая концентрация глутамата в плазме и повышенное соотношение глутамата к глутамину связаны с повышенным риском сердечной недостаточности, онкозаболеваниями, инфицированием вирусом иммунодефицита, а также указывают на риск потери клеточной массы у здоровых людей [43, 44]. Глутамат потенцирует окислительный стресс и индуцирует апоптоз, тогда как глутамин участвует в метаболизме миокарда и оказывает мощное антиоксидантное и противовоспалительное действие, индуцируя экспрессию гемоксигеназы-1, белков теплового шока (HSP) и глутатиона [45, 46]. Глутамат и глутамин также участвуют в энергетическом обмене. Низкие значения индекса их соотношения указывают на вероятность развития гипераммониемии или дефицита витамина B1 [47, 48].

Ограничения исследования. Предварительно необходимый размер выборки не рассчитывали.

Заключение

Установили, что у пациентов в длительном критическом состоянии наиболее страдающим участком нутритивного статуса является нару-

шение адекватного белкового обмена. При этом значимых нарушений углеводного или жирового обмена не отметили.

Выявили также нарушения содержания ряда как заменимых, так и незаменимых аминокислот, что предполагает важность высокобелковой нутритивной поддержки и коррек- тировки аминокислотного профиля.

Литература

1. Wischmeyer P.E., San-Millan I. Winning the war against CU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015; 19 Suppl 3 (Suppl 3): S6. DOI: 10.1186/cc14724. PMID: 26728966.
2. Desai S.V., Law T.J., Needham D.M. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011; 39 (2): 371–379. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181fd66e5. PMID: 20959786.
3. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Cooper A., Guest C.B., et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364 (14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802. PMID: 21470008.
4. Cheung A.M., Tansey C.M., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Matté A., Barr A., Mehta S., et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (5): 538–544. DOI: 10.1164/rccm.200505-693OC. PMID: 16763220.
5. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40 (2): 502–509. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75. PMID: 21946660.
6. Puthucherry, Z.A., Rawal, J., McPhail, M., Connolly B., Ratnayake G., Chan P., Hopkinson N. S., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310 (15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481. PMID: 24108501.
7. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
8. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., et al.; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 159–211. DOI: 10.1177/0148607115621863. PMID: 26773077.
9. Mooi N.M., Ncama B.P. Evidence on nutritional therapy practice guidelines and implementation in adult critically ill patients: a systematic scoping review. *Curationis*. 2019; 42 (1): e1–e13. DOI: 10.4102/curationis.v42i1.1973. PMID: 31833375.
10. Орлова А.А., Кондратьева Е.А., Дубровский Я.А., Дрягина Н.В., Вербицкая Е.В., Кондратьев С.А., Костарева А.А., и др. Метаболическое профилирование крови пациентов с хроническим нарушением сознания. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 22–36. [Orlova A.A., Kondrat'eva E.A., Dubrovskii Y.A., Dryagina N.V., Verbitskaya E.V., Kondrat'ev S.A., Kostareva A.A., et al. Metabolomic profiling of the blood of patients with chronic consciousness disorders. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (2): 22–36. (In Russ.).] DOI: 10.15360/1813-9779-2022-2-22-36.
11. Heyland D.K., Schroter-Noppe D., Drover J.W., Jain M., Keefe L., Dhaliwal R., Day A. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs—opportunities for improvement? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27 (1): 74–83. DOI: 10.1177/014860710302700174. PMID: 12549603.
12. Hill A., Heyland D.K., Ortiz Reyes L.A., Laaf E., Wendt S., Elke G., Stoppe C. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: an updated systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022; 46 (2): 395–410. DOI: 10.1002/jpen.2125. PMID: 33899951.
13. Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 40–59. [Pasechnik I.N. Nutritional support for critically ill patients (Review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 40–59. (In Russ.).] DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59.
14. Wandrag L., Brett S.J., Frost G., Hickson M. Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2015; 28 (4): 313–330. DOI: 10.1111/jhn.12238. PMID: 24807079.
15. Bailey R.L., West K.P. Jr, Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 2: 22–33. DOI: 10.1159/000371618. PMID: 26045325.
16. Koekkoek W.A.C.K., van Zanten A.R.H. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31 (4): 457–474. DOI: 10.1177/0884533616653832. PMID: 27312081.
17. Yarandi S.S., Zhao V.M., Hebbard G., Ziegler T.R. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14 (1): 75–82. DOI: 10.1097/MCO.0b013e318238341235a. PMID: 21076291.
18. Hoffer L.J., Sher K., Saboohi F., Bernier P., MacNamara E.M., Rinzler D. N-acetyl-L-tyrosine as a tyrosine source in adult parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27 (6): 419–422. DOI: 10.1177/0148607103027006419. PMID: 14621123.
19. Mackenzie T.A., Clark N.G., Bistrian B.R., Flatt J.P., Hollowell E.M., Blackburn G.L. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique. *J Am Coll Nutr*. 1985; 4 (5): 575–581. DOI: 10.1080/07315724.1985.10720100. PMID: 3932497.
20. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008; 27 (3): 328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672.
21. Crenn P., Cynober L. Effect of intestinal resections on arginine metabolism: practical implications for nutrition support. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13 (1): 65–69. DOI: 10.1097/MCO.0b013e318238333c1a8. PMID: 19915459.
22. van de Poll M.C.G., Soeters P.B., Deutz N.E.P., Fearon K.C.H., Dejong C.H.C. Renal metabolism of amino acids: its role in interorgan amino acid exchange. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (2): 185–197. DOI: 10.1093/ajcn/79.2.185. PMID: 14749222.
23. Osowska S., Duchemann T., Walrand S., Paillard A., Boirie Y., Cynober L., Moinard C. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291 (3): E582–E586. DOI: 10.1152/ajpendo.00398.2005. PMID: 16608884.
24. Jourdan M., Nair K.S., Carter R.E., Schimke J., Ford G.C., Marc J., Aussel C., et al. Citrulline stimulates muscle protein synthesis in the post-absorptive state in healthy people fed a low-protein diet — a pilot study. *Clin Nutr*. 2015; 34 (3): 449–456. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.019. PMID: 24972455.
25. Poon I.K., Patel K.K., Davis D.S., Parish C.R., Hulett M.D. Histidine-rich glycoprotein: the Swiss Army knife of mammalian plasma. *Blood*. 2011; 117 (7): 2093–2101. DOI: 10.1182/blood-2010-09-303842. PMID: 20971949.

26. Сергеев И.В., Петрова М.В., Шестопалов А.Е., Радутная М.Л., Хижняк Т.И., Ветишева М.С., Лукьянец О.Б. и др. Саркопения у пациентов после тяжелых повреждений головного мозга. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022; 11 (3): 402–411. [Sergeev I.V., Petrova M.V., Shestopalov A.E., Radutnaya M.L., Khizhniak T.I., Vetsheva M.S., Lukyanets O.B., et al. Sarcopenia in patients after severe brain injury. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» / Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2022; 11 (3): 402–411. (In Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-3-402-411
27. Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы. *Вопросы питания*. 2021; 90 (4): 103–111. [Petrova M.V., Sergeev I.V., Shestopalov A.E., Lukyanets O.B. Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury. *Problems of Nutrition / Voprosy pitaniia*. 2021; 90 (4): 103–111. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111.
28. Cho E.S., Anderson H.L., Wixom R.L., Hanson K.C., Krause G.F. Long-term effects of low histidine intake on men. *J Nutr*. 1984; 114 (2): 369–384. DOI: 10.1093/jn/114.2.369. PMID: 6693997.
29. Wanders D, Hobson K, Ji X. Methionine restriction and cancer biology. *Nutrients*. 2020; 12(3): 684. DOI: 10.3390/nu12030684 PMID: 32138282.
30. Drazic A., Miura H., Peschek J., Le Y., Bach N.C., Kriehuber T., Winter J. Methionine oxidation activates a transcription factor in response to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110 (23): 9493–9498. DOI: 10.1073/pnas.1300578110. PMID: 23690622.
31. Aledo J.C. The role of methionine residues in the regulation of liquid-liquid phase separation. *Biomolecules*. 2021; 11 (8): 1248. DOI: 10.3390/biom11081248. PMID: 34439914.
32. Mao X., Zeng X., Qiao S., Wu G., Li D. Specific roles of threonine in intestinal mucosal integrity and barrier function. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3 (4): 1192–1200. DOI: 10.2741/e322. PMID: 21622125.
33. Yusufu I., Ding K., Smith K., Wankhade U.D., Sahay B., Patterson G.T., Pacholczyk R., et al. Tryptophan-deficient diet induces gut microbiota dysbiosis and increases systemic inflammation in aged mice. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (9): 5005. DOI: 10.3390/ijms22095005. PMID: 34066870.
34. Cervenka I., Agudelo L.Z., Ruas J.L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017; 357 (6349): eaaf9794. DOI: 10.1126/science.aaf9794. PMID: 28751584
35. Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (10): 576–590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4. PMID: 30046148.
36. Sorgdrager F.J.H., Naudé P.J.W., Kema I.P., Nollen E.A., Deyn P.P. Tryptophan metabolism in inflammaging: from biomarker to therapeutic target. *Front Immunol*. 2019; 10: 2565. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02565. PMID: 31736978.
37. Berkowitz D.E., White R., Li D., Minhas K.M., Cernetich A., Kim S., Burke S., et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation*. 2003; 108 (16): 2000–2006. DOI: 10.1161/01.CIR.0000092948.04444.C7. PMID: 14517171.
38. Rashid J., Kumar S.S., Job K.M., Liu X., Fike C.D., Sherwin C.M.T. Therapeutic potential of citrulline as an arginine supplement: a clinical pharmacology review. *Paediatr Drugs*. 2020; 22 (3): 279–293. DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5. PMID: 32140997.
39. Meijer A.J., Lamers W.H., Chamuleau R.A. Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev*. 1990; 70 (3): 701–748. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.3.701. PMID: 2194222.
40. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem*. 2006; 98 (3): 641–653. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x. PMID: 16787421.
41. Yu Y., Lv X., Li J., Zhou Q., Cui C., Hosseinzadeh P., Mukherjee A., et al. Defining the role of tyrosine and rational tuning of oxidase activity by genetic incorporation of unnatural tyrosine analogs. *J Am Chem Soc*. 2015; 137 (14): 4594–4597. DOI: 10.1021/ja5109936. PMID: 25672571.
42. Jäger S., Cuadrat R., Wittenbecher C., Floegel A., Hoffmann P., Prehn C., Adamski J., et al. Mendelian randomization study on amino acid metabolism suggests tyrosine as causal trait for type 2 diabetes. *Nutrients*. 2020; 12 (12): 3890. DOI: 10.3390/nu12123890. PMID: 33352682.
43. Papandreou C., Hernández-Alonso P., Bulló M., Ruiz-Canela M., Li J., Guasch-Ferré M., Toledo E., et al. High plasma glutamate and a low glutamine-to-glutamate ratio are associated with increased risk of heart failure but not atrial fibrillation in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *J Nutr*. 2020; 150 (11): 2882–2889. DOI: 10.1093/jn/nxaa273. PMID: 32939552.
44. Wang X., Yang R., Zhang W., Wang S., Mu H., Li H., Dong J., et al. Serum glutamate and glutamine-to-glutamate ratio are associated with coronary angiography defined coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32 (1): 186–194. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.09.021. PMID: 34906414.
45. Ramadan S., Lin A., Stanwell P. Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR Biomed*. 2013; 26 (12): 1630–1646. DOI: 10.1002/nbm.3045. PMID: 24123328.
46. Kimura M., Oda Y., Hirose Y., Kimura H., Yoshino K., Niitsu T., Kanahara N., et al. Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021; 211: 173288. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173288. PMID: 34653399.
47. Цепкова П.М., Артюхов А.В., Бойко А.И., Алешин В.А., Мкртчян Г.В., Звягинцева М.А., Рябов С.И., и др. Тиамин индуцирует долгосрочные изменения аминокислотного профиля и активностей дегидрогеназ 2-оксоадината и 2-оксоглутарата мозга крысы. *Биохимия*. 2017; 82 (6): 954–969. [Tsepko P.M., Artiukhov A.V., Boyko A.I., Aleshin V.A., Mkrtchyan G.V., Zvyagintseva M.A., Ryabov S.I., et al. Thiamine induces long-term changes in amino acid profiles and activities of 2-oxoglutarate and 2-oxoadipate dehydrogenases in rat brain. *Biochemistry (Mosc)*. 2017; 82 (6): 723–736. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0006297917060098. PMID: 28601082
48. Cooper A.J.L., Jeitner T.M. Central role of glutamate metabolism in the maintenance of nitrogen homeostasis in normal and hyperammonemic brain. *Biomolecules*. 2016; 6 (2): 16. DOI: 10.3390/biom6020016. PMID: 27023624.

Поступила 19.03.2023

Принята 22.06.2023

Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с повреждением головного мозга

И. С. Терехов^{1*}, О. А. Клиценко², А. Е. Баутин³, Л. М. Ценципер^{1,4}, А. Н. Кондратьев¹

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Для цитирования: И. С. Терехов, О. А. Клиценко, А. Е. Баутин, Л. М. Ценципер, А. Н. Кондратьев. Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с повреждением головного мозга. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 12–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-2302> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Игорь Сергеевич Терехов, igor_terekhov@inbox.ru

Резюме

Цель исследования — построение модели риска развития желудочно-кишечного кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Материал и методы. В ретроспективное описательное исследование включили истории болезни 33-х пациентов: 22 пациентов — с тяжелым повреждением головного мозга различной этиологии и, для сравнения, 11 пациентов — с аневризматической болезнью сосудов головного мозга с неосложненным течением послеоперационного периода после плановых нейрохирургических вмешательств. Всех пациентов разделили на 2 группы: с явными признаками кровотечения из ЖКТ ($n=11$) и без явных признаков кровотечения ($n=22$). Проанализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, сопутствующие заболевания, данные осмотров специалистов, результаты лабораторных и инструментальных исследований, особенности терапии. Функции вегетативной нервной системы оценивали по проявлениям пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) при поступлении в стационар, на 1-е, 3-и и 5-е сут после повреждения ГМ.

Результаты. Средствами логистической регрессии построили модель оценки риска развития явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Полученная модель обладает высокой оценкой качества: $\chi^2=33,78$, 3; $p<0,001$; OR=315. При сочетании в анамнезе 4-х признаков (повышение ПСГА в 1-е сут после повреждения головного мозга; индекс Карновского менее 75; отсутствие нейровегетативной стабилизации в остром периоде повреждения головного мозга; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)) риск развития явного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта превышал 95%.

Заключение. Выделение пороговых значений факторов риска позволяет разделить пациентов на группы риска развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Воздействие на выявленные 4 фактора риска (проявления ПСГА в 1-е сут после повреждения головного мозга; индекс Карновского менее 75; отсутствие нейровегетативной стабилизации в остром периоде повреждения головного мозга; язвенная болезнь желудка и ДПК) позволит, вероятно, снизить частоту ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов с повреждением ГМ различной этиологии.

Ключевые слова: желудочно-кишечное кровотечение; повреждение головного мозга; оценка риска; пароксизмальная симпатическая гиперактивность; логистическая регрессия; повреждение желудка; повреждение двенадцатиперстной кишки; гастродуоденальный тракт

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of Risks for Gastrointestinal Bleeding in Patients with Brain Injury

Igor S. Terehov^{1*}, Olga A. Klicenko², Andrey E. Bautin³,
Liubov M. Tsentsiper^{1,4}, Anatolii N. Kondratyev¹

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

² I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia, 41 Kirochnaya Str., 191015 St. Petersburg, Russia.

³ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, 2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

Summary

The aim of the study was to develop a risk model for upper gastrointestinal tract (GIT) bleeding in patients with brain injury of various etiologies.

Material and methods. Case histories of 33 patients were included into a retrospective descriptive study: 22 patients had severe brain injury of various etiologies, and 11 patients after elective surgery for cerebral aneurisms with uneventful postop period were taken for comparison. The patients were grouped in two arms: Group 1 included patients with obvious signs of GIT bleeding ($N=11$) and Group 2 had no obvious signs of bleeding ($N=22$). Complaints, life and medical history, comorbidities, specialists' exams data, results of laboratory and instrumental examinations, therapeutic regimens were analyzed. Presence of disproportionate pathologic sympathetic overreaction to acute brain injury, i.e., paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH), was assessed on admission and on Days 1, 3 and 5 after brain injury.

Results. A model for upper GIT bleeding risk assessment was designed using logistic regression. The resulting model gains high quality rating: $\chi^2=33,78$, 3; $p<0,001$; OR=315. The risk of upper GIT bleeding exceeded 95% in patients having combination of 4 symptoms in their medical history (presence of PSH on Day 1 after acute brain injury; Karnofsky performance scale index <75 ; lack of neurovegetative stabilization in the acute period of brain injury; gastric and/or duodenal ulcer).

Conclusion. Determining the risk factors thresholds enables stratification of patients by the risk for upper GIT bleeding. Modification of the identified four risk factors (presence of PSH on Day 1 after acute brain injury; Karnofsky performance scale index <75 ; lack of neurovegetative stabilization in the acute period of brain injury; gastric and/or duodenal ulcer) will probably reduce the occurrence of upper GIT bleeding in patients with acute brain injury of various etiology.

Keywords: *gastrointestinal bleeding; brain injury; risk assessment; paroxysmal sympathetic hyperactivity; logistic regression; gastric lesion; duodenal lesion; gastrointestinal tract*

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

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

Введение

Острые эрозивные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта представляют собой группу заболеваний, обусловленную многочисленными причинами. Повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) осложняют течение и ухудшают исходы заболевания [1–5].

Острые повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто появляются у больных в критическом состоянии (КС). Их патогенез определяется смещением равновесия: «защитные факторы»–«факторы агрессии» [6]. Разработка новых методов лечения и совершенствование уже существующих является актуальной проблемой интенсивной терапии.

В 1867 г. Т. Billroth выявил связь между операционной травмой и повреждением слизистой оболочки желудка и ДПК. В 1823 г. J. Swan описал дефекты слизистой желудка у детей после термического поражения огнем, а В. Curling в середине XIX века — т. н. язвы Курлинга. G. Selye подробно описал теорию стресса, ввел термин «стресс-язва» и показал причинно-следственную связь между психосоматическим заболеванием и появлением язв в желудке и ДПК [6–9].

Острые повреждения слизистой ЖКТ являются частым осложнением тяжелого повреждения головного мозга (ГМ). Впервые их описал Г. Кушинг. Впоследствии они получили название «язвы Кушинга» [10].

Кровотечение из желудка и ДПК у пациентов в КС составляет, по данным разных авторов, от 5 до 47% от всех желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Такая большая разница данных обусловлена гетерогенностью популяции, разными определениями гастродуоденальных кровотечений (ГДК) и трудностями диагностики. Единого регистра ГДК не существует, т. к. они характеризуются полиэтиологичностью [7–9].

Факторы риска возникновения кровотечения из поврежденной слизистой оболочки желудка и ДПК включают искусственную вентиляцию легких, коагулопатию, острую почечную и печеночную недостаточность, травмы и повреждения ГМ, синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА) и зависят от тяжести заболевания [11–16].

ПСГА клинически проявляется гипергидрозом, лихорадкой, изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), изменением артериального давления, мидриазом, изменениями со стороны опорно-двигательной системы. Лечение ПСГА принято разделять на немедикаментозное, медикаментозное и профилактику. Основа терапии ПСГА — соблюдение общереанимационных принципов (поддержание адекватной гемодинамики, газообмена, волеического статуса, электролитного баланса, нормогликемии, нормотермии и нутритивная поддержка). Медикаментозное

лечение начинается с симптоматической терапии. При отсутствии эффекта предлагается переход к непрерывному введению опиоидов и пропофола. После внедрения в практику дексметомидина для лечения ПСГА стали успешно применяться альфа-2 адреноагонисты [16].

Учитывая значительное количество факторов риска, для выявления наиболее значимых из них для пациентов с тяжелым повреждением ГМ необходимо построение математической модели, позволяющей с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью выделить эти факторы из общего массива.

Методологической основой исследования послужило следующее предположение: выявление значимых факторов риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ и их связи с результатами лечения позволит разработать эффективную схему профилактики и лечения гастродуоденальных кровотечений у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга.

Цель исследования — построение модели риска развития явного желудочно-кишечного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с повреждением головного мозга различной этиологии.

Модель исследования построили на основе логистической регрессии, в качестве факторов риска, учитывали, как количественные, так и категориальные показатели. Суть модели заключалась в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\Psi) / (1 + \exp(\Psi))$.

Материалы и методы

В ретроспективное описательное исследование включили истории болезни 33-х пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии

и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова в период 1992–2022 гг.: 22 пациентов — с тяжелым повреждением головного мозга различной этиологии (табл. 1) и, для сравнения, 11 — с аневризматической болезнью сосудов головного мозга и неосложненным течением послеоперационного периода после планового нейрохирургического вмешательства.

Критерии включения в исследование: наличие тяжелого повреждения головного мозга различного генеза, возраст старше 18 лет.

Критерии невключения: злокачественные новообразования головного мозга, оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ, злокачественные новообразования в анамнезе.

Всех пациентов разделили на две группы: без явных признаков кровотечения из ЖКТ ($n=22$) и с явными признаками кровотечения из ЖКТ ($n=11$). Критерии явного кровотечения из ЖКТ: наличие гематемезиса, кровавого желудочно-кишечного аспирата или мелены. Клинически значимым кровотечением из ЖКТ считали сочетание явного ЖКК и гемодинамических сдвигов, либо потребности в переливании крови, либо потребности в хирургическом вмешательстве [17]. Факт кровотечения подтверждали согласно записям медицинской карте больного и/или протоколом фиброгастродуоденоскопии.

Пациенты выделенных групп не различались по возрасту, показателям шкалы ком Глазго при поступлении в стационар и шкалы FOUR при поступлении в ОАР (табл. 2).

Функции вегетативной нервной системы оценивали, используя шкалы ПСГА при поступлении в стационар и на 1-е, 3-и, 5-е сут после повреждения ГМ [16].

Анализировали 70 различных клинических, оценочных и лабораторных показателей (см. Приложение).

Полученные данные анализировали с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V).

Таблица 1. Этиология повреждения головного мозга.

Повреждения головного мозга	Число пациентов
Всего	22
Субарахноидальное кровоизлияние	4
Спонтанное внутричерепное кровоизлияние вследствие разрыва артериовенозной мальформации	6
Закрывающаяся черепно-мозговая травма	3
Открытая черепно-мозговая травма	1
Обширное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу	1
Кровоизлияние после микрохирургического удаления доброкачественного новообразования головного мозга	4
Нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы	3

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп пациентов, $M \pm s.d$; $min \div max$; Me (LQ; UQ).

Показатели	Значения показателей в группах		p
	без ЖКК, $n=22$	с ЖКК, $n=11$	
Тяжесть состояния при поступлении в ОАР по шкале FOUR	13,14 $\pm$ 3,76; 5 $\div$ 16; 16 (12; 16)	10,22 $\pm$ 2,95; 5 $\div$ 14; 10 (10; 12)	0,051
Тяжесть состояния при поступлении в стационар согласно шкале комы Глазго	14,86 $\pm$ 0,47; 13 $\div$ 15; 15 (15; 15)	12,91 $\pm$ 2,07; 10 $\div$ 15; 13 (10; 15)	0,073
Возраст, лет	50,36 $\pm$ 15,59; 21 $\div$ 70; 54 (38; 64)	51,91 $\pm$ 16,03; 31 $\div$ 78; 48 (38; 71)	0,79

Все совокупности количественных параметров распределились ненормально, их сравнивали с использованием критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного χ^2 . Частотные характеристики качественных показателей (пол, факты отека ГМ, проведения нейровегетативной стабилизации (НВС) вне зависимости от проявлений ПСГА и др.) оценивали непараметрическими методами с помощью критериев: χ^2 , Пирсона и Фишера. Принципиально важные пороговые значения и прогностическую значимость для факторов риска у больных с кровотечением определяли средствами модуля построения «деревьев классификации» (Classification Trees). Относительный риск ЖКК (OR) вычисляли по стандартным формулам. При наличии в четырехпольной таблице нулевых значений для расчета использовали поправку Халдейна.

Модель оценки риска ЖКК для пациентов с повреждением ГМ различной этиологии получили с помощью логистической регрессии (Logistic regression в модуле Nonlinear Estimation). Вначале использовали модели с анализом регрессионных коэффициентов, а затем построили модель оценки риска ЖКК. В нее вошли 4 наиболее значимых показателя (табл. 3).

Качественные признаки кодировали как: 1 — да, 0 — нет. Для 4 признаков (отсутствие методов НВС, выраженность ПСГА через сутки после повреждения ГМ, повреждение слизистой оболочки желудка в анамнезе и индекс Карновского при поступлении в стационар) обнаружили статистически значимую связь с ЖКК и анализировали их детально.

Для проверки эффективности модели оценки риска ЖКК сформировали «экзаменационную» группу. Для этого случайным образом отобрали 10 историй

болезни пациентов, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации в 2023 г. Из них 6 человек — без кровотечения из ЖКТ, 4 — с кровотечением из ЖКТ. Критерии включения и критерии не включения не меняли. Модель проверили по развитию явных признаков кровотечения из ЖКТ при наличии: выраженных проявлений ПСГА через сутки после повреждения ГМ, повреждения слизистой оболочки желудка в анамнезе и изменений индекса Карновского при поступлении в стационар.

Достаточность объема выборки оценивали с помощью математической формулы Лера и номограммы Альтмана. Исследуемым признаком являлось желудочно-кишечное кровотечение у пациентов с повреждением головного мозга. Мощность исследования составила 0,80.

Результаты и обсуждение

Вегетативную систему оценивали по проявлениям ПСГА (табл. 4).

Количественные показатели, которые оценивали в исследовании, представили в табл. 5.

Средствами логистической регрессии построили модель оценки риска ЖКК.

Данная модель позволила рассчитать вероятность явного кровотечения из верхних отделов ЖКТ в зависимости от степени выраженности конкретного набора признаков. Прогноз положительного эффекта отмечали при $y > 0,5$, отрицательного — при $y \leq 0,5$.

Определили выраженность влияния одного или группы факторов на вероятность наступления прогнозируемого события (явного кровотечения).

Таблица 3. Наиболее значимые показатели для построения модели развития риска ЖКК.

Показатели	Условное обозначение
Оценка по шкале Карновского при поступлении в стационар	KARST
Проведение нейровегетативной стабилизации вне зависимости от проявлений ПСГА (0 — нет; 1 — да)	NVSNO
Выявленная до поступления язвенная болезнь желудка и/или ДПК (0 — нет; 1 — да)	YBG_12
Проявление ПСГА через сутки после повреждения головного мозга	ПСГА1

Таблица 4. Значения ПСГА в баллах на 1-е, 3-и и 5-е сут после повреждения головного мозга, ($M \pm s.d$); ($min \div max$).

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	без ЖКК, <i>n</i> =22	с ЖКК, <i>n</i> =11	
ПСГА1	(0,27±0,70) (0÷2)	(3,09±2,02) (1÷7)	<0,001
ПСГА3	(0,42±0,77) (0÷2)	(2,36±1,80) (0÷5)	0,003
ПСГА5	(0,44±0,77) (0÷2)	(2,55±1,37) (0÷5)	<0,001

Примечание. ПСГА1, 3, 5 — проявления пароксизмальной симпатической гиперактивности 1, 3-и, 5-е сут после повреждения головного мозга.

Таблица 5. Значения количественных показателей в сравниваемых группах.

Показатели	Характеристики	Значения показателей в группах		<i>p</i>
		без ЖКК, <i>n</i> =22	с ЖКК, <i>n</i> =11	
Оценка по шкале Карновского при поступлении в стационар	$M \pm s.d$	77,73±21,59	41,82±23,16	0,001
	$min \div max$	20÷90	20÷80	
	$Me (LQ; UQ)$	90 (80; 90)	40 (20; 60)	
Проявление ПСГА через сутки после повреждения головного мозга	$M \pm s.d$	0,27±0,70	3,09±2,02	<0,001
	$min \div max$	0÷2	1÷7	
	$Me (LQ; UQ)$	0 (0; 0)	2 (2; 5)	

Таблица 6. Факторы оценки риска явного кровотечения.

Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов A1–A4	Ранг прогностической значимости
KARST	X1	0,029	2
NVSNO	X2	8,69	3
YBG_12	X3	0,1	4
ПСГА1	X4	6,07	1
Свободный член	B	-15,27	—

Логистическую функцию рассчитывали, как $\Psi = A1 \times X1 + A2 \times X2 + A3 \times X3 + A4 \times X4 + B$ [20–22].

Параметры логистической функции Ψ оптимальной модели представили в табл. 6.

Используя коэффициенты из таблицы, получили Ψ для оценки риска ЖКК пациентов с повреждением ГМ различного генеза. Полученная формула имела вид:

$$\Psi = 0,029 \times X1 + 8,69 \times X2 + 0,1 \times X3 + 6,07 \times X4 - 15,27$$

Каждый из коэффициентов регрессии описывал размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии — фактор увеличивает общий риск при его увеличении. Отрицательный коэффициент — фактор при увеличении его значения уменьшает риск. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск. Прогностическая значимость — это «побочный» результат построения модели [18–20].

Характеристика построенной модели: $\chi^2=33,78$, 3; $p<0,001$; (OR=315, 95% ДИ — 11,8–8400). Столь широкий 95% ДИ объясняется малочисленностью групп. Вычислили свойства модели: чувствительность 90,9%, специфичность 100%, диагностическая точность 97,0%, прогноз положительного результата 100%, прогноз отрицательного результата 95,7%.

Таким образом, комплексная оценка развития явного кровотечения из верхних отделов ЖКТ для конкретного пациента зависит от всех входящих в данное уравнение показателей. Значимость одних параметров могла компенсироваться вкладом других.

Для оценки риска ЖКК использовали ключевые значения Ψ : $\Psi < -2,94$ — риск менее 5%,

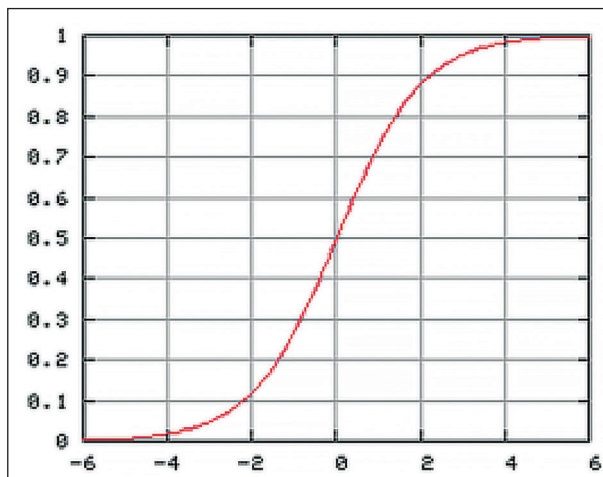


Рис. 1. Логистическая кривая.

Примечание. Для оценки риска ЖКК по реальным данным (X1–X4) рассчитали Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой — $y = \exp(\Psi) / (1 + \exp(\Psi))$, и определили вероятность ЖКК (ось ординат).

$\Psi < 0$ — риск менее 50%, $\Psi > 0$ — риск более 50%, $\Psi > 2,94$ — риск более 95% (рис. 1).

Средствами модуля построения классификационных деревьев выявили принципиально важные пороговые критерии. На рис. 2 показали, как определяли порог для индекса Карновского и ПСГА при поступлении пациента в стационар.

Факторы риска развития явного кровотечения из ЖКТ и их пороговые значения составили: KARST ≤ 75 (OR=34,0), NVSNO=1 (OR=10,0), YBG_12=1 (OR=17,5), PSGA1 ≥ 1 (OR=128,1).

На рис. 3 показали изменения риска ЖКК при изменениях ряда параметров.

Эффективность выявленных пороговых значений продемонстрировали в табл. 7.

Таблица 7. Частота случаев ЖКК с учетом факторов риска.

Количество очков	Значения в группах, Абс. (%)		Всего, Абс.	p
	без ЖКК, 22 (66,67)	с ЖКК, 11 (33,33)		
Проведение нейровегетативной стабилизации вне зависимости от проявлений ПСГА (0 — нет; 1 — да)				
0	11 (91,67)	1 (8,33)	12	0,007
1	11 (52,38)	10 (47,62)	21	
Выявленная до поступления язвенная болезнь желудка и/или ДПК (0 — нет; 1 — да)				
0	21 (77,78)	6 (22,22)	27	0,046
1	1 (16,67)	5 (83,33)	6	
Оценка по шкале Карновского при поступлении в стационар				
>75	17 (94,44)	1 (5,56)	18	<0,001
≤75	5 (33,33)	10 (66,67)	15	
Проявление ПСГА через сутки после повреждения головного мозга				
<1	19 (100,00)	0 (0,00)	19	<0,001
≥1	3 (21,43)	11 (78,57)	14	

Примечание. При расчетах использовали критерий Фишера.

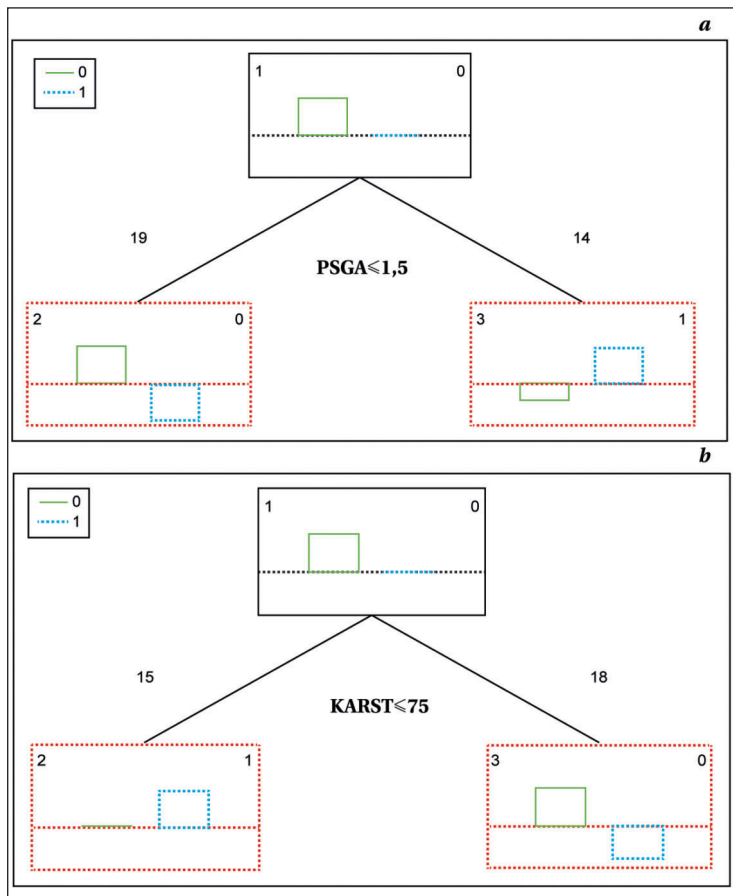


Рис. 2. Пример построения классификационных деревьев для ПСА (а) и индекса Карновского (б) при поступлении пациента в стационар.

Примечание. Прямоугольники представляют собой части классификационных деревьев; черные сплошные линии — корни деревьев; красные пунктирные линии — терминальные вершины; зеленая сплошная линия — класс без явного кровотечения ЖКТ; синяя пунктирная линия — класс с явным кровотечением из ЖКТ; цифры над прямоугольниками обозначают число наблюдений, попавших в вершины из корня; цифра в левом верхнем углу прямоугольника — порядковый номер вершины; цифра в правом верхнем углу обозначает прогнозируемый класс.

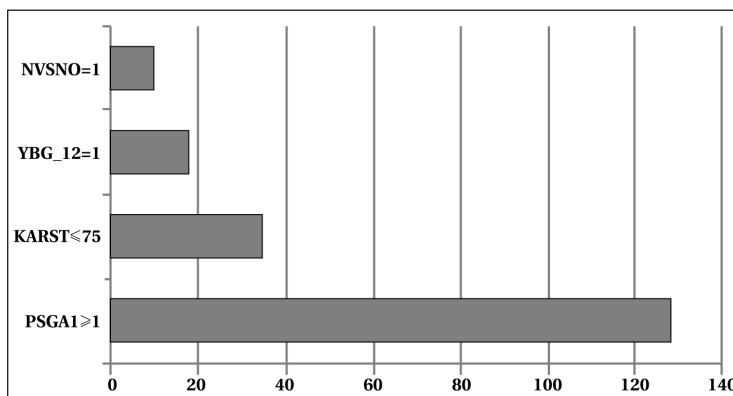


Рис. 3. Варьирование риска ЖКК при изменении ряда параметров.

Проверка эффективности модели на экзаменационной группе показала, что в группе не было ни одного ложноотрицательного результата, и всего один ложноположительный. Свойства полученной модели оценки риска

ЖКК в экзаменационной группе составили: чувствительность — 100%, специфичность — 83,3%, диагностическая точность — 90%, прогнозирование положительного результата — 80%, прогнозирование отрицательного результата — 100%.

При этом положительные значения Ψ у 4-х пациентов с ЖКК находились в диапазоне 6,24–24,45, что свидетельствовало о риске ЖКК более 95%. Положительное значение Ψ у одного пациента без ЖКК могло объясняться выраженными адаптационными свойствами организма пациента, возраст которого составлял 19 лет, или влиянием генетических факторов, определение которых не входило в задачи исследования.

Ограничения представленной модели: широкий — 95% доверительный интервал, обусловленный небольшим объемом выборки; чувствительность — 0,80; использование в модели анамнестического показателя (наличие повреждения слизистой оболочки ЖКТ в анамнезе); наличие коррелированных предикторов (проявления ПСА и проведение нейровегетативной стабилизации), подсчет проявлений ПСА по шкалам.

Заключение

Построенная с помощью логистической регрессии модель позволила с высокой чувствительностью, частотой и специфичностью прогнозировать ЖКК у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. Значимыми факторами риска ЖКК явились: выраженность ПСА через сутки после повреждения ГМ, повреждение слизистой оболочки желудка в анамнезе и значение индекса Карновского при поступлении в стационар. Таким образом, выделение пороговых значений факторов риска позволяет разделить пациентов на группы риска развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а воздействие на факторы риска позволит, вероятно, снизить частоту ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов с повреждением ГМ.

Приложение

Проанализировали следующие 70 показателей: пол, возраст пациента; число полных суток проведения нейровегетативной стабили-

зации как таковой и с включением в схему гипнотика; срок госпитализации; показатели шкалы Карновского при поступлении в стационар, при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации и при выписке; показатели ПСГА на момент поступления в стационар; шкалы FOUR при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации; систолического артериального давления при поступлении в стационар; факт назначения и сроки нейровегетативной стабилизации как до проявления признаков пароксизмальной симпатической гиперактивности, так после их развития; факты повторных оперативных вмешательств на головном мозге; смерти; пневмонии; проведения искусственной вентиляции продолжительностью более 24 и более 48 ч; временной трахеостомии; признаков отека головного мозга и ликвородинамических нарушений на МСКТ или МРТ; установки вентрикуло-перитонеального шунта; системного воспалительного ответа; менингита; гепатита; повторных геморрагических поражений головного мозга; приема антикоагулянтов, дезагрегантов, глюкокортикостероидов, приема глюкокортикостероидов в дозе более 8 мг в сут в

течение 2 дней, приема нестероидных противовоспалительных более 1 раза в сут в течение минимум 3-х дней, прием ингибиторов протонной помпы, антацидов, H₂-гистаминоблокаторов, фиброгастроудоденоскопии до поступления в стационар; язвенной болезни желудка и/или 12 перстной кишки в анамнезе; наличия за период госпитализации стула и/или рвоты с примесью крови; зондового питания за период лечения; коагулопатии; сепсиса; увеличения концентрации мочевины, креатинина более чем в 1,5 раза от нормы; показатели гемоглобина, лактата крови при поступлении в стационар и после верификации повреждения головного мозга; динамики индекса Кердо и показателей шкалы ком Глазго в различные сроки; проявлений ПСГА в различные сроки; инотропной поддержки за период госпитализации; индекс массы тела; сахарный диабет; наличие верифицированного поражения слизистой верхних отделов ЖКТ, верифицированного желудочно-кишечного кровотечения (появление крови в стуле и/или рвоты с примесью крови), верифицированного клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения.

Литература

1. Будневский А.В., Ширяев О.Ю., Янковская В.Л. Качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью с психосоматическими нарушениями *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2014; 4: 5–8. УДК: 616.12-008.46+616.89]: 314: 330.12. [Budnevsky A.V., Shiryayev O.Yu., Yankovskaya V.L. Quality of life in patients with chronic heart failure with psychosomatic disorders. *Palliative Medicine and Rehabilitation/Palliativnaya Meditsina i Rehabilitatsiya*. 2014; 4: 5–8. UDC: 616.12-008.46+616.89]: 314: 330.12. (in Russ.)]
2. Бутов М.А., Жесткова Т.В. Связь трофологического статуса с течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (9): 44–47. [Butov M.A., Zhestkova T.V. Interrelation between trophological status and the course of stomach and duodenal ulcer diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology/Eksp Klin Gastroenterol*. 2014; (9): 44–47. (in Russ.)]. PMID: 25916133
3. Гельфанд Б.Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Москва; 2009: 28. [Gelfand B.R. Prevention of upper gastrointestinal tract stress-damage in critically ill patients. Moscow; 2009: 28. (in Russ.)]
4. Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Чернов А.В., Кокорева Л.В. Оценка эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением цитоплазматической. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2013; 2(16): 85–88. [Budnevsky A.V., Semenkov A.G., Chernov A.V., Kokoreva L.V. Evaluating the effectiveness of citoflavini in patients with chronic heart failure. *Applied Information Aspects of Medicine/Prikladnyye Informatsionnyye Aspekty Meditsiny*. 2013; 2(16): 85–88. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 21447190. EDN: SBIODF
5. Pang S.H., Ching J.Y.L., Lau J.Y.W., Sung J.J.Y., Graham D. Y., Chan F.K.L. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71: 1134–1140. DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.028. PMID: 20598244
6. Бутов М.А. Кузнецов П.С., Маслова О.А. Язвенная болезнь — это психо-вегето-соматическое или инфекционное заболевание? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 8: 82–91. [Butov M.A. Kuznetsov P.S., Maslova O.A. Ulcer disease — is it a psycho-vegeto-somatic or infectious disease? *Experimental and Clinical Gastroenterology /Eksp Klin Gastroenterol*. 2012; 8: 82–91. (in Russ.)].
7. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Borthwick M., Bendel S., McArthur C., et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (5): 833–845. DOI: 10.1007/s00134-015-3725-1. PMID: 25860444
8. Lopez-Fermin J., Escarraman-Martinez D., Ramirez R.F., Soriano-Orozco R., Zamarron-Lopez E., Perez-Nieto O.R. Medical error and harm. Doing more can be worse: ten common errors in the ICU. *ICU Management & Practice*. 2022; 22(1): 26–30. https://healthmanagement.org/uploads/article_attachment/icu-doing-more-can-be-worse.pdf
9. Lau J. Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C. W., Metz D.C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011; 84(2): 102–113. DOI: 10.1159/000323958. PMID: 21494041
10. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения. *Терапевтический архив*. 2022; 94(2): 271–276. [Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Erosive and ulcerative lesions of the digestive tract: optimization of diagnosis and management tactics. *Therapeutic Archive/Ter Ark*. 2022; 94(2): 271–276. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376. PMID: 36286751
11. Marik P.E., Vasu T., Hirani A., Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010; 38: 2222–2228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf. PMID: 20711074
12. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Möller M.H. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2014; 40(1): 11–22. DOI: 10.1007/s00134-013-3125-3. PMID: 24141808

13. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6. PMID: 28101605
14. Tang Y., Shen J., Zhang F., Zhou X., Tang Z., You T. Scoring systems used to predict mortality in patients with acute upper gastrointestinal bleeding in the ED. *Am J Emerg Med.* 2018; 36: 27–32. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.053. PMID: 28673695
15. Stanley A.J., Laine L., Dalton H.R., Ngu J.H., Schultz M., Abazi R., Zakko L., et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ.* 2017; 356: i6432. DOI: 10.1136/bmj.i6432. PMID: 28053181
16. Ценципер Л.М., Терехов И.С., Шевелев О.А., Петрова М.В., Кондратьев А.Н. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18(4): 55–67. [Tsentsiper L.M., Terekhov I.S., Shevelev O.A., Petrova M.V., Kondratyev A.N. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18(4): 55–67. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-55-67
17. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., Marshall J.C., Leasa D., Hall R., Winton T.L., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330(6): 377–381. DOI: 10.1056/NEJM199402103300601. PMID: 8284001
18. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и Здравоохранение.* 2017; 2: 5–33. [Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V. Single-factor linear regression analysis using Statistica and SPSS software. *Science and Health Care / Nauka i Zdravookhranenie.* 2017; 2: 5–33. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 29222642. EDN: YPMLPR. УДК: 614.2 + 303.4
19. Шарашиова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение.* 2017; 3: 5–31. [Sharashova E.E., Kholmatoeva K.K., Gorbatova M.A., Grzhibovsky A.M. Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package. *Science and Health Care / Nauka i Zdravookhranenie.* 2017; 3: 5–31. (in Russ.)].
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002: 312. [Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of a package of applied programs STATISTICA. M.: MediaSphere; 2002: 312. (in Russ.)]

Поступила 22.12.2022
Принята 13.07.2023

Особенности респираторной поддержки у пациентов с различным индексом массы тела во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии

А. С. Казаков^{1,2*}, О. А. Гребенчиков¹, А. В. Ершов^{1,3}

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: А. С. Казаков, О. А. Гребенчиков, А. В. Ершов. Особенности респираторной поддержки у пациентов с различным индексом массы тела во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 20–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-2341> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Андрей Сергеевич Казаков, anesteziolog@icloud.com

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга на биомеханику дыхания и показатели газообмена пациентов с различным индексом массы тела во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РРП) и разработка алгоритма выбора оптимального режима респираторной поддержки.

Материалы и методы. В исследование включили 141 пациента с верифицированным раком предстательной железы, которым предстояло выполнение РРП. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентов разделили на 2 группы: в группу I вошли 88 человек с ИМТ < 30, в группу II — 53 человека с ИМТ ≥ 30. В каждой группе изучили показатели биомеханики дыхания и газообмена при ИВЛ в различных режимах (Volume Control Ventilation (VCV), Pressure Control Ventilation (PCV), Pressure Control Ventilation — Inverse Ratio Ventilation (PCV-IRV)). Данные показатели анализировали на 5 этапах операции.

Результаты. Основные параметры эффективности и безопасности респираторной поддержки при РРП в группе пациентов с ИМТ < 30 при любом использованном режиме ИВЛ значимо не отличались. У пациентов с ожирением использование режима VCV, начиная с этапа приведения в 35° положение Тренделенбурга, привело к значимому росту величины пикового давления в дыхательных путях P_{peak} , угрожая развитием бароповреждения легких, а также сопровождалось значимо меньшими значениями SpO_2 , начиная с этапа наложения карбоксиперитонеума и до окончания оперативного вмешательства.

Заключение. У пациентов без ожирения выбор какого-либо конкретного режима ИВЛ не имеет решающего значения в достижении безопасности и эффективности анестезиологического обеспечения РРП. Оптимальным методом ИВЛ при проведении анестезии у пациентов с РРП и ИМТ ≥ 30 можно считать вентиляцию с управляемым давлением (PCV) и ее вариант с инверсией времени вдоха-выдоха (PCV-IRV), с соотношением вдох/выдох 1,5:1.

Ключевые слова: робот-ассистированная простатэктомия; положение Тренделенбурга; респираторная поддержка; ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of Mechanical Lung Ventilation During Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Patients with Different Body Mass Index

Andrey S. Kazakov^{1,2*}, Oleg A. Grebenchikov¹, Anton V. Ershov^{1,3}

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

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

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study. To evaluate effects of carboxyperitoneum and steep Trendenbурg position on respiratory biomechanics and gas exchange indicators in patients with different body mass index (BMI) during robotic-assisted radical prostatectomy (RRP). To develop an algorithm for choosing the optimal mechanical lung ventilation (MLV) regimen.

Materials and methods. The study included 141 patients with verified prostate cancer who were candidates for RRP. Participants were divided into 2 groups based on BMI: group I included 88 patients with BMI < 30 kg/m², group II — 53 patients with BMI ≥ 30 kg/m². Indicators of respiratory biomechanics and gas

exchange during ventilation in various modes (Volume Controlled Ventilation (VCV), Pressure Controlled Ventilation (PCV), Pressure Controlled– Inverse Ratio Ventilation (PC-IRV) were analyzed in each group at 5 consecutive stages of the procedure.

Results. The key parameters evidencing the effectiveness and safety of MLV during RRP procedure did not vary significantly under various ventilation regimens in the group of patients with a BMI < 30 kg/m². Whilst in obese patients the use of VCV mode resulted in a significant increase of airway peak pressure (P_{peak}) already at the stage of placing them into a steep Trendelenburg position (35°), thus endangering with the development of ventilator-induced lung injury. Increased P_{peak} was also accompanied by the drop in oxygen saturation and significantly lower SpO₂ values, starting from the stage of applying carboxyperitoneum and until the end of surgical intervention.

Conclusion. In non-obese patients, there's no particular ventilator regimen that is crucial for achieving the safety and effectiveness of RRP anesthesia management, all regimens can be used. In patients with BMI ≥ 30 kg/m² PCV regimen and PC-IRV with inhalation/exhalation ratio of 1.5:1

can be considered as the optimal strategy for MLV during anesthesia for RRP surgery.

Keywords: *robotic-assisted prostatectomy; Trendelenburg position; respiratory support; obesity*

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

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

Введение

Сегодня радикальная простатэктомия является «золотым стандартом» лечения локализованной формы рака предстательной железы. В течение последних нескольких лет подобная операция, выполняемая с помощью робот-ассистированной методики, стала серьезной альтернативой в лечении данных пациентов [1].

Одним из неотъемлемых условий оптимальной визуализации операционного поля при робот-ассистированной простатэктомии, является выполнение карбоксиперитонеума. Оптимальное «рабочее» давление углекислого газа, с точки зрения безопасности пациента и удобства работы хирурга в брюшной полости, составляет не более 12 см вод. ст. В момент установки портов и прошивания дорсального венозного комплекса допустимо кратковременное увеличение до 15 см вод. ст. Вторым условием является приведение пациента в положение Тренделенбурга (угол наклона головного конца операционного стола до 40°) [2–4]. Каждый из этих факторов по отдельности, а также их сочетание, вызывают серьезные изменения со стороны различных органов и систем (прежде всего дыхательной, сердечно-сосудистой и экскреторной), а также требуют наличия своевременной обратной связи для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний [4, 5]. К настоящему времени доступно лишь небольшое число клинических исследований влияния длительно сохраняющегося пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга на физиологические показатели пациента [6, 7].

Воздействие позиции Тренделенбурга на дыхательную систему может быть результатом краниального смещения диафрагмы при наклоне головного конца стола на угол от 30° до 45°, используемом в операционных. Это уменьшает податливость легких. Положение Тренделенбурга также оказывает негативное влияние на механизмы вентиляции, уменьшая функциональную остаточную емкость [8].

В процессе длительной вентиляции, независимо от изначального состояния легочной ткани, постепенно проявляется отрицательное влияние ИВЛ на состояние легких, что в итоге приводит к серьезному нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений. Наибольшее негативное влияние ИВЛ на легкие обусловлено высоким пиковым давлением на вдохе [9–11].

Существует два способа проведения управляемой вентиляции легких во время РРП: либо в режиме контролируемого давления (Pressure Control Ventilation — PCV), либо в режиме контролируемого объема (Volume Control Ventilation — VCV), вентиляционная поддержка в этих режимах может осуществляться с инвертированным соотношением времени вдоха-выдоха [12, 13].

Оба способа компенсируют последствия пневмоперитонеума и аномального позиционирования, что позволяет поддерживать механизм дыхания пациента и гемодинамику в пределах нормального диапазона во время операции. С. С. Balick-Weber и соавт. исследовали влияние PCV-режима по сравнению с VCV-режимом вентиляции во время простатэктомии и не выявили гемодинамических преимуществ одного метода перед другим. Тем не менее, вентиляция с контролем давления снижала пиковое давление и увеличивала среднее давление в дыхательных путях во время операции. Кроме того, у пациентов, которым проводилась вентиляция с контролем давления, имелось значительное увеличение динамической податливости легких, по сравнению с пациентами, которым выполнялась вентиляция с контролем объема [14].

Это исследование было воспроизведено Е. М. Choi с соавторами во время РРП. Они сообщили, что режим PCV не имел преимуществ по сравнению с режимом VCV в отношении механики дыхания или гемодинамики, за исключением более строгого соблюдения параметров режима и нижнего пика давления в дыхательных путях. В этом исследовании развитие гипоксе-

мии при позиции Тренделенбурга с пневмоперитонеумом было связано с увеличением мертвого дыхательного пространства [15]. Применение режима PCV рекомендовано тучным пациентам и пациентам с легочной патологией, так как у них показатели пикового давления в положении Тренделенбурга во время пневмоперитонеума очень часто достигают критического значения (40 см вод. ст. и более). Опасное увеличение пикового давления (>40 см вод. ст.) может приводить к баротравме легких, что чревато разрушением структуры альвеол, высвобождением медиаторов воспаления, пневмотораксом, увеличением проницаемости легочных капилляров, микрокровоизлияниями в интерстиций легких [16–19].

Часто выбранный режим ИВЛ оказывается неэффективным и не обеспечивает достаточной оксигенации артериальной крови. При этом попытка дальнейшего увеличения управляемого давления ($P_{control}$), положительного давления конца выдоха (PEEP), концентрации кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) либо не приводит к улучшению оксигенации крови, либо требует достижения очень высоких цифр ($P_{control}$ > 35 см вод. ст., PEEP = 10–12 см вод. ст., FiO_2 > 60%). Некоторые авторы в таких ситуациях рекомендуют использовать ИВЛ с инвертированным соотношением времени вдоха к выдоху [18]. Наш опыт в совокупности с результатами последних крупных рандомизированных исследований показывает, что оптимальное значение PEEP при ИВЛ во время РРП составляет 5 см вод. ст. [20, 21].

Одной из наиболее сложных групп пациентов (особенно на начальных этапах освоения робот-ассистированной хирургии) являются тучные пациенты с ИМТ более 30, что приводит к дополнительным трудностям во время проведения анестезии. В исследовании A. L. Wiltz у тучных пациентов, по сравнению с пациентами без ожирения, выявлена повышенная частота оперативной конверсии (2,3 и 0,9% соответственно), что в 80% случаев было связано с повышенным давлением в дыхательных путях. В целом, у таких пациентов часто снижена дыхательная функция легких, и они склонны к развитию послеоперационных респираторных осложнений [22]. Согласно исследованию D. Meininger, во время лапароскопической операции в положении Тренделенбурга у больных с избыточной массой тела (ИМТ больше 25–30) существенно нарушается артериальная оксигенация [23]. Развитие подобной картины может ожидать и должен предупреждать анестезиолог в ходе проведения анестезии у больных с ожирением во время выполнения РРП.

Цель исследования — оценка влияния карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга на биомеханику дыхания и показатели газообмена

пациентов с различным индексом массы тела во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РРП) и разработка алгоритма выбора оптимального режима респираторной поддержки.

Материал и методы

После одобрения этическим комитетом (решение этического комитета Федерального научно-клинического центра Реаниматологии и реабилитологии №5/20/6 от 23.12.2020) и получения письменного информированного согласия в проспективное наблюдательное исследование включили 141 пациента с верифицированным раком предстательной железы, которым предстояло выполнение РРП в течение 2022 г.

Схему исследования представили на рисунке.

Критерии включения в исследование:

- диагноз рак простаты, верифицированный на основании клинических, лабораторных, инструментальных и патогистологических методов исследования;

- планируемое оперативное вмешательство — РРП;

- риск анестезии по классификации ASA 1–2 (American Society of Anesthesiologists — Американское общество анестезиологов);

- подписание информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании /подписания формы согласия;

- оценка анестезиологического риска ASA > 3;

- хронические неспецифические заболевания легких и/или дыхательная недостаточность 2–3-й степени;

- хроническая сердечная недостаточность — NYHA > 2 (New York Heart Association Functional — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентов разделили на 2 группы: в группу I вошли 88 человек с ИМТ < 30, в группу II — 53 человека с ИМТ ≥ 30. В каждой группе изучили показатели биомеханики дыхания и газообмена. В зависимости от применяемого метода ИВЛ (режимы ИВЛ: VCV, PCV, PCV-IRV) пациентов каждой группы разделили на 3 подгруппы.

Анализ показателей биомеханики дыхания и параметров газообмена выполняли на следующих ключевых этапах операции:

- 1 этап: вводный наркоз, горизонтальное положение;

- 2 этап: создание карбоксиперитонеума, установка троакаров;

- 3 этап: приведение в 35° положение Тренделенбурга, 5 мин после начала операции;

- 4 этап: 45 мин от момента приведения в максимальное положение Тренделенбурга;

- 5 этап: горизонтальное положение, конец операции, десуффляция CO₂.



Рис. Схема исследования.

На каждом из ключевых этапов регистрировали следующие параметры:

- концентрацию углекислого газа на выдохе (EtCO_2), мм рт. ст.
- частоту дыхания (ЧД), мин^{-1} ,
- дыхательный объем (ДО), мл,
- пиковое давление в дыхательных путях (P_{peak}), см вод. ст.,
- среднее давление в дыхательных путях (P_{mean}), см вод. ст.,
- насыщение крови кислородом (SpO_2), %

После транспортировки пациента в операционную начинали стандартный мониторинг (электрокардиограмма, неинвазивное артериальное давление, пульсоксиметрия).

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

На фоне угнетенного сознания вводили расчетную дозировку недеполяризующего миорелаксанта рокурония бромид 0,5 мг/кг и выполняли интубацию трахеи эндотрахеальной трубкой №8,0–9,0. В связи с возможностью смещения дистального конца эндотрахеальной трубки в сторону карины и развития односторонней вентиляции после приведения в положение Тренделенбурга осуществляли обязательный аускультативный контроль на всех этапах позиционирования пациента. После интубации трахеи устанавливали назогастральный зонд с целью минимизации риска травматического повреждения желудка во время установки троакаров, а также для профилактики развития послеоперационной тошноты и рвоты. Поддержание

анестезии проводили ингаляционным анестетиком севофлуран (Севоран®), поддерживая BIS = 40–50. Миорелаксации достигали болюсным введением расчетных доз рокурония бромида. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Drager Primus (Dragerwerk, Германия), кислородно-воздушной смесью в соотношении 0,4/0,6, с потоком 1 л/мин в режимах, различных для каждой подгруппы пациентов. Аппаратные установки частоты дыхания в процессе анестезии корректировали с целью достижения оптимального парциального давления углекислого газа на выдохе 4,9–6,4 об%. Для поддержания нормокапнии учитывали постоянную инсuffляцию CO_2 через порт роботического троакара и неизбежное его попадание в сосудистое русло, с последующей динамической коррекцией выставляемых параметров аппарата искусственной вентиляции легких [24].

После окончания операции у всех пациентов осуществили экстубацию трахеи и перевод в стабильном состоянии в послеоперационную палату для проведения симптоматической терапии и клинико-лабораторного мониторинга.

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

Объем выборки определяли достижением минимальной статистической мощности 80% и ошибки первого рода 5% по формуле (Lopez-Jimenez F et al., 1998). Исследование в группе II (подгруппа I) было досрочно прекращено после получения результатов, свидетельствовавших о высоком риске развития ба-

роповреждения легких. Статистическую обработку данных производили с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2016 (Microsoft, США), SPSS Statistica v. 24 (IBM, США). Для проверки распределения количественных переменных на нормальность применяли критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Показатели с нормальным распределением описывали в виде средней и стандартного отклонения в формате « $M \pm SD$ ». Показатели с распределением, отличным от нормального, описывали медианой и интерквартильным размахом в формате « $Me [Q25; Q75]$ ». Качественные показатели представили в виде абсолютного и относительного значения — n (%). Значимость различия между изучаемыми группами для количественных переменных с нормальным распределением оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального — с помощью критерия Манна–Уитни. Достоверность различий внутри группы для повторных измерений показателей с нормальным распределением оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для связанных выборок. Для сравнения нормально распределенных данных между тремя и более группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при распределении, отличающемся от нормального — дисперсионный анализ Краскелла–Уоллиса. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 -квадрат Пирсона или точный двусторонний критерий Фишера для малых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, где p — вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Для контроля вероятности ошибки первого рода (ошибка отвержения верной нулевой гипотезы) при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов подгруппы I_1 составил $57,44 \pm 5,09$ лет, подгруппы I_2 — $57,35 \pm 5,40$ лет, подгруппы I_3 — $56,60 \pm 4,35$ лет ($p=0,84$). Средний возраст пациентов подгруппы II_1 составил $56,60 \pm 4,04$ лет, подгруппы II_2 — $57,48 \pm 6,00$ лет, подгруппы II_3 — $57,86 \pm 5,09$ лет ($p=0,39$). Распре-

деление больных по возрасту в группах представили в табл. 1.

ИМТ пациентов в подгруппах обеих групп также был сопоставим. Так, для подгруппы I_1 медиана этого показателя составляла $27,0 [24,5; 29,0]$, для подгруппы I_2 — $28,5 [24,25; 29,45]$, для подгруппы I_3 — $28,2 [25,15; 29,0]$ ($p=0,12$).

В подгруппе II_1 медиана составила $34,5 [31,25; 35,15]$, подгруппе II_2 — $33,25 [30,5; 35,0]$, подгруппе II_3 — $34,0 [31,2; 36,0]$ ($p=0,20$).

Распределение пациентов согласно классификации ASA показали в табл. 2. Степень анестезиологического риска 2 по классификации ASA имели 2/3 включенных больных, различия между группами были статистически незначимыми.

При исследовании биомеханики дыхания и параметров газообмена у пациентов с нормальным ИМТ (табл. 3), применяя режим ИВЛ с управляемым объемом (VCV), пришли к выводу, что его использование в условиях нормовентиляции можно считать достаточно безопасным (максимальное значение P_{peak} отмеченное на 4 этапе исследования составило $30,4 \pm 3,1$ см вод. ст.) и полностью удовлетворяющим физиологические потребности организма в обеспечении адекватного дыхания (минимальное зафиксированное значение SpO_2 — $96,2 \pm 3,0\%$). Режим ИВЛ с заданным давлением (PCV), примененный у пациентов с нормальным индексом массы тела, также позволил обеспечить адекватную оксигенацию (минимальное зафиксированное значение SpO_2 $96,0 \pm 1,3\%$) и желаемую безопасность (максимальное значение P_{peak} на 4 этапе исследования составило $28,5 \pm 5,6$ см вод. ст.). Респираторная поддержка с управлением по давлению, но с инвертированным соотношением вдоха-выдоха (PCV-IRV), также создавало условия для предотвращения бароторавмы легких (максимальное значение P_{peak} на 4 этапе исследования составило $29,1 \pm 2,3$ см вод. ст.) Это свидетельствовало о возможности его применения у пациентов без ожирения, что также подтверждает исследование, проведенное L. Ashworth [25].

Таблица 1. Распределение по возрасту, n (%).

Возраст, лет	Значения показателя в группах								p
	I, подгруппы				II, подгруппы				
	I ₁ , n=32	I ₂ , n=31	I ₃ , n=25	Всего, n=88	II ₁ , n=10	II ₂ , n=21	II ₃ , n=22	Всего, n=53	
45–50	—	2 (6,7)	3 (12,0)	5 (5,7)	1 (10,0)	2 (9,5)	1 (4,5)	4 (7,5)	0,73
51–55	13 (43,3)	11 (36,7)	7 (28,0)	31 (35,2)	2 (20,0)	7 (33,3)	9 (40,9)	18 (34)	0,88
56–60	14 (46,7)	12 (40,0)	11 (44,0)	37 (42,0)	6 (60,0)	8 (38,1)	8 (36,4)	22 (41,5)	0,95
61–65	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (16,0)	10 (11,4)	1 (10,0)	—	3 (13,6)	4 (7,5)	0,57
66–70	—	2 (6,7)	—	2 (2,3)	—	4 (19,0)	1 (4,5)	5 (9,4)	0,1
71–75	2 (6,7)	1 (3,3)	—	3 (3,4)	—	—	—	—	0,29

Таблица 2. Распределение больных по степени анестезиологического риска, n (%).

ASA	Значения показателя в группах								p
	I, подгруппы				II, подгруппы				
	I ₁ , n=32	I ₂ , n=31	I ₃ , n=25	Всего, n=88	II ₁ , n=10	II ₂ , n=21	II ₃ , n=22	Всего, n=53	
1	6 (18,8)	9 (29,0)	5 (20,0)	20 (22,7)	2 (20,0)	4 (19,0)	6 (27,3)	12 (22,6)	0,84
2	26 (81,3)	22 (71,0)	20 (80,0)	68 (77,3)	8 (80,0)	17 (81,0)	16 (72,7)	41 (77,4)	0,84

Таблица 3. Респираторные показатели пациентов с нормальным индексом массы тела ($n=88$) на протяжении операции при разных режимах ИВЛ ($M \pm SD$).

Режим ИВЛ	Этапы				
	1	2	3	4	5
Концентрация углекислого газа на выдохе ($EtCO_2$), мм рт. ст.					
VCV	31,1 $\pm$ 8,4	34,3 $\pm$ 8,1	38,2 $\pm$ 8,4	37,7 $\pm$ 9,2	40,1 $\pm$ 8,9
PCV	32,3 $\pm$ 1,2	35,1 $\pm$ 1,1	36,7 $\pm$ 1,3	36,8 $\pm$ 2,5	39,2 $\pm$ 4,3
PCV-IRV	33,1 $\pm$ 3,2	35,3 $\pm$ 1,6	35,2 $\pm$ 3,4	36,4 $\pm$ 2,1	39,5 $\pm$ 3,2
Частота дыхания (ЧД), мин ⁻¹					
VCV	9,1 $\pm$ 1,7	10,3 $\pm$ 1,2	12,5 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,1	13,0 $\pm$ 1,2
PCV	9,1 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 1,4	12,1 $\pm$ 1,6	12,2 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,9
PCV-IRV	9,4 $\pm$ 1,3	10,3 $\pm$ 1,6	11,7 $\pm$ 1,2	12,5 $\pm$ 1,6	12,6 $\pm$ 2,4
Дыхательный объем (ДО), мл					
VCV	630,1 $\pm$ 25,4	640,5 $\pm$ 37,2	645,0 $\pm$ 32,1	658,3 $\pm$ 38,5	690,0 $\pm$ 57,2
PCV	615,9 $\pm$ 45,7	625,5 $\pm$ 52,4	637,2 $\pm$ 36,3	690,4 $\pm$ 42,1	636,5 $\pm$ 54,6
PCV-IRV	620,8 $\pm$ 18,3	636,7 $\pm$ 31,5	656,2 $\pm$ 37,1	649,9 $\pm$ 41,4	678,2 $\pm$ 37,8
Пиковое давление дыхательных путей (P_{peak}), см вод. ст.					
VCV	14,2 $\pm$ 3,6	23,8 $\pm$ 3,2	29,4 $\pm$ 5,3	30,4 $\pm$ 3,1	15,7 $\pm$ 3,2
PCV	14,4 $\pm$ 5,2	22,0 $\pm$ 2,1	27,4 $\pm$ 6,8	28,5 $\pm$ 5,6	14,3 $\pm$ 6,8
PCV-IRV	12,2 $\pm$ 4,1	21,4 $\pm$ 4,5	27,7 $\pm$ 4,5	29,1 $\pm$ 2,3	13,7 $\pm$ 5,1
Среднее давление дыхательных путей (P_{mean}), см вод. ст.					
VCV	9,8 $\pm$ 1,1	13,1 $\pm$ 2,4	15,1 $\pm$ 4,7	16,4 $\pm$ 4,1	8,3 $\pm$ 3,1
PCV	10,1 $\pm$ 1,1	16,3 $\pm$ 3,4	19,5 $\pm$ 4,2	20,7 $\pm$ 8,2	11,0 $\pm$ 4,4
PCV-IRV	8,7 $\pm$ 1,1	11,2 $\pm$ 3,6	13,1 $\pm$ 5,2	14,3 $\pm$ 4,5	7,7 $\pm$ 5,2
Насыщение крови кислородом (SpO_2), %					
VCV	97,1 $\pm$ 1,3	96,2 $\pm$ 3,0	97,2 $\pm$ 6,4	97,1 $\pm$ 1,0	98,5 $\pm$ 2,6
PCV	97,5 $\pm$ 1,2	96,0 $\pm$ 1,3	97,7 $\pm$ 0,8	97,4 $\pm$ 1,1	99,5 $\pm$ 2,0
PCV-IRV	98,4 $\pm$ 1,1	97,2 $\pm$ 3,0	97,5 $\pm$ 4,1	98,8 $\pm$ 3,3	98,4 $\pm$ 3,1

Примечание. Значения p для попарных сравнений респираторных показателей на различных этапах операции указаны в табл. 5 и 7.

Таким образом, стабильность показателей дыхания у пациентов без ожирения, вне зависимости от выбранного режима ИВЛ в условиях повышенной нагрузки со стороны пневмоперитонеума и положения Тренделенбурга, демонстрировала адекватность и безопасность проведенного анестезиологического обеспечения РПП с поправкой на своевременную коррекцию параметров ИВЛ на различных этапах операции. У всех пациентов с нормальным индексом массы тела вне зависимости от выбранного режима респираторной поддержки для предотвращения гиповентиляции на этапах от выполнения пневмоперитонеума до экстубации трахеи требовалось корректировать ЧД и ДО в сторону увеличения. Показатели $EtCO_2$ оставались на протяжении всей операции в пределах допустимого физиологического диапазона, но к концу операции отмечали их закономерное, значимое увеличение, которое также требовало незначительной коррекции параметров вентиляции в сторону гипервентиляции: увеличения аппаратных значений ЧД и ДО.

Выбор режима ИВЛ у данной группы пациентов не имел принципиального значения, т. к. каждый из них позволял обеспечить приемлемую оксигенацию крови без использования высоких токсических концентраций кислорода и предупреждал риск развития баротравмы. Наибольшее значение имело непрерывное динамическое наблюдение за показателями дыхательного гомеостаза и своевременная коррекция параметров ИВЛ в зависимости от этапа операции и ответа со стороны организма пациента.

Выбор режима ИВЛ для пациентов с ИМТ ≥ 30 имел огромное значение при проведении безопасной анестезии. В связи с чрезмерным повышением пикового давления в дыхательных путях (табл. 4) — максимальное значение P_{peak} на 4 этапе исследования составило 38,2 $\pm$ 3,1 см вод. ст. при использовании режима ИВЛ с управляемым объемом, возникала реальная угроза развития баротравмы легких, что является недопустимым в концепции проведения безопасной анестезии. Полученные результаты способствовали прекращению исследования в данной подгруппе. Данный режим ИВЛ нельзя считать достаточно безопасным и полностью удовлетворяющим физиологические потребности организма в обеспечении адекватного дыхания пациентов с избыточной массой тела.

Режим ИВЛ с управляемым давлением у пациентов с ожирением отвечал критериям адекватности и безопасности (максимальное значение P_{peak} на 4 этапе исследования составило 33,7 $\pm$ 2,10 см вод. ст., минимальное зафиксированное значение SpO_2 — 95,7 $\pm$ 2,2%), однако необходимо помнить, что после окончания хирургического этапа операции в целях полной элиминации накопившейся углекислоты, не следует торопиться с ранней экстубацией трахеи и переводом на самостоятельное дыхание. В сравнении с обычным режимом вентиляции PCV, режим PCV с обратным соотношением вдоха к выдоху у пациентов с избыточной массой тела позволял получить

Таблица 4. Респираторные показатели пациентов с ожирением ($n=53$) на протяжении операции при разных режимах ИВЛ ($M \pm SD$).

Режим ИВЛ	Этапы				
	1	2	3	4	5
Концентрация углекислого газа на выдохе ($EtCO_2$), мм рт. ст.					
VCV	34,4±3,2	37,3±1,8	40,2±1,8	42,3±2,6	44,3±2,4
PCV	33,6±2,5	34,4±1,4	42,1±2,3	41,5±2,9	43,3±1,6
PCV-IRV	32,7±1,6	33,8±0,8	41,6±1,7	42,1±2,1	42,6±1,4
Частота дыхания (ЧД), мин ⁻¹					
VCV	12,6±0,5	14,0±1,2	15,0±1,1	16,4±1,3	16,2±1,6
PCV	12,1±2,3	13,5±0,8	16,3±1,3	17,0±2,2	16,2±0,8
PCV-IRV	13,7±1,8	13,1±1,3	16,2±2,2	16,3±3,3	15,2±0,8
Дыхательный объем (ДО), мл					
VCV	610,8±9,1	600,3±13,4	605,9±21,5	565,7±23,4	629,1±34,3
PCV	600,7±18,4	580,7±31,8	608,7±24,5	595,9±29,1	646,3±26,4
PCV-IRV	616,5±27,7	591,7±39,2	589,5±45,1	596,2±47,3	637,7±37,9
Пиковое давление дыхательных путей (P_{peak}), см вод. ст.					
VCV	16,3±2,2	31,1±2,1	37,0±4,5	38,2±3,1	16,7±4,2
PCV	15,2±1,1	33,5±1,1	32,2±2,1	33,7±2,1	16,5±3,0
PCV-IRV	14,4±1,1	30,2±1,3	30,5±2,1	31,7±3,1	15,5±3,0
Среднее давление дыхательных путей (P_{mean}), см вод. ст.					
VCV	11,1±2,1	18,4±2,1	22,6±3,3	23,2±4,3	10,2±5,1
PCV	10,4±2,3	21,1±3,3	22,4±2,4	23,5±3,1	9,7±3,4
PCV-IRV	11,4±1,2	22,1±4,4	19,8±5,1	21,7±4,1	11,1±3,4
Насыщение крови кислородом (SpO_2), %					
VCV	96,8±1,2	94,7±1,1	93,7±2,0	93,8±1,4	96,9±2,1
PCV	96,8±1,9	95,7±2,5	96,5±3,6	95,7±2,2	97,5±1,3
PCV-IRV	96,4±4,1	96,5±1,2	96,4±3,1	97,7±1,4	97,8±3,1

Примечание. Значения p для попарных сравнений респираторных показателей на различных этапах операции указаны в табл. 6 и 7.

меньшие значения пикового давления (максимальное значение P_{peak} на 4 этапе исследования составило 31,7±3,1 см вод. ст.), а, значит, и уменьшал вероятность развития баротравмы, при этом показатели оксигенации крови оставались не ниже, а на 2 и 4 этапах операции значения SpO_2 были даже выше. Средняя длительность нахождения стационаре для пациентов обеих групп статистически не отличалась и составляла 7±1 сут.

Заключение

У пациентов без ожирения выбор какого-либо конкретного режима ИВЛ не имеет решающего значения в достижении безопасности и эффективности анестезиологического обеспечения РРП. Оптимальным методом ИВЛ при проведении анестезии РРП у пациентов с ИМТ ≥ 30 можно считать вентиляцию с управляемым давлением и ее вариант с инверсией вдоха-выдоха с соотношением вдох/выдох 1,5:1.

Приложение

Таблица 5. Значения p -value для попарных сравнений респираторных показателей на различных этапах операции у пациентов с нормальным индексом массы тела ($n=88$) при разных режимах ИВЛ ($M \pm SD$).

Режим ИВЛ	Этапы									
	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
Концентрация углекислого газа на выдохе (EtCO ₂), мм рт. ст.										
VCV	0,06	<0,001	<0,001	<0,001	0,08	0,02	0,01	0,41	0,14	0,21
PCV	0,37	0,03	0,004	<0,001	0,19	0,12	0,04	0,84	0,02	0,03
PCV-IRV	0,19	0,05	0,06	<0,001	0,74	0,17	0,09	0,34	0,03	<0,001
Частота дыхания (ЧД), мин ⁻¹										
VCV	0,11	<0,001	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	<0,001	0,52	0,06	0,01
PCV	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,001	<0,001	0,89	0,03	0,003
PCV-IRV	0,06	<0,001	<0,001	<0,001	0,03	<0,001	<0,001	0,26	0,02	0,83
Дыхательный объем (ДО), мл										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,83	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PCV	0,43	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PCV-IRV	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,71	<0,001	<0,001
Пиковое давление дыхательных путей (P_{peak}), см вод. ст.										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,89	<0,001	<0,001	<0,001	0,34	<0,001	<0,001
PCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,98	0,06	<0,001	<0,001	0,42	<0,001	<0,001
PCV-IRV	0,003	<0,001	<0,001	0,71	<0,001	<0,001	0,001	0,12	<0,001	<0,001
Среднее давление дыхательных путей (P_{mean}), см вод. ст.										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,13	0,01	<0,001	<0,001	0,5	<0,001	<0,001
PCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,87	0,004	0,01	<0,001	0,83	<0,001	0,047
PCV-IRV	<0,001	<0,001	<0,001	0,58	0,01	<0,001	<0,001	0,34	0,003	<0,001
Насыщение крови кислородом (SpO ₂), %										
VCV	<0,001	0,91	0,98	<0,001	0,63	0,03	<0,001	0,93	<0,001	<0,001
PCV	<0,001	0,07	0,68	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	0,24	<0,001	<0,001
PCV-IRV	0,10	0,48	0,44	0,99	0,82	0,24	0,19	0,36	0,76	0,85

Таблица 6. Значения p -value для попарных сравнений респираторных показателей на различных этапах операции у пациентов с ожирением ($n=53$) при разных режимах ИВЛ ($M \pm SD$).

Режим ИВЛ	Этапы									
	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
Концентрация углекислого газа на выдохе (EtCO ₂), мм рт. ст.										
VCV	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,01	0,21
PCV	0,40	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,20	<0,001	<0,001	0,03
PCV-IRV	0,17	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,62	<0,001	0,50	<0,001
Частота дыхания (ЧД), мин ⁻¹										
VCV	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,04	<0,001	<0,001	0,003	0,003	0,67
PCV	0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,19	<0,001	0,41
PCV-IRV	0,67	0,13	0,09	0,01	0,01	0,01	0,001	0,90	0,40	0,13
Дыхательный объем (ДО), мл										
VCV	0,69	0,01	0,03	0,08	0,004	0,009	0,05	0,95	0,14	0,53
PCV	0,01	0,42	0,21	<0,001	0,04	0,28	<0,001	0,21	<0,001	<0,001
PCV-IRV	0,01	0,001	0,001	<0,001	0,93	0,79	<0,001	0,83	<0,001	<0,001
Пиковое давление дыхательных путей (P_{peak}), см вод. ст.										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,98	<0,001	<0,001	<0,001	0,79	<0,001	<0,001
PCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,78	<0,001	0,53	<0,001	0,20	<0,001	<0,001
PCV-IRV	<0,001	<0,001	<0,001	0,99	0,40	0,001	<0,001	0,13	<0,001	<0,001
Среднее давление дыхательных путей (P_{mean}), см вод. ст.										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,79	<0,001	<0,001	<0,001	0,66	<0,001	<0,001
PCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,64	0,03	<0,001	<0,001	0,32	<0,001	<0,001
PCV-IRV	<0,001	0,001	<0,001	0,91	0,12	0,61	<0,001	0,14	<0,001	0,005
Насыщение крови кислородом (SpO ₂), %										
VCV	<0,001	<0,001	<0,001	0,84	<0,001	<0,001	<0,001	0,88	<0,001	<0,001
PCV	0,09	0,70	0,18	0,34	0,79	0,98	0,03	0,69	0,19	0,07
PCV-IRV	0,96	0,99	0,48	0,61	0,98	0,06	0,26	0,19	0,34	0,96

Таблица 7. Значения p -value для попарных сравнений респираторных показателей при различных режимах ИВЛ на протяжении операции у пациентов нормальным индексом массы тела и ожирением.

Режимы ИВЛ	С нормальным индексом массы тела ($n=88$)					С ожирением ($n=53$)				
	Этапы					Этапы				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Концентрация углекислого газа на выдохе (EtCO ₂), мм рт. ст.										
VCV-PCV	0,74	0,71	0,53	0,72	0,83	0,53	<0,001	0,05	0,40	0,32
VCV-IRV	0,39	0,67	0,08	0,70	0,63	0,20	<0,001	0,005	0,94	0,09
PCV-IRV	0,68	0,88	0,42	0,79	0,76	0,27	0,14	0,45	0,60	0,04
Частота дыхания (ЧД), мин ⁻¹										
VCV-PCV	0,96	0,88	0,58	0,88	0,40	0,55	0,41	0,09	0,49	0,98
VCV-IRV	0,71	0,97	0,23	0,61	0,69	0,18	0,13	0,18	0,99	0,06
PCV-IRV	0,36	0,90	0,57	0,45	0,38	0,03	0,60	0,95	0,77	0,03
Дыхательный объем (ДО), мл										
VCV-PCV	0,68	0,49	0,46	0,26	<0,001	0,30	0,42	0,88	0,06	0,19
VCV-IRV	0,26	0,89	0,53	0,76	0,50	0,66	0,77	0,26	0,04	0,86
PCV-IRV	0,64	0,62	0,14	0,13	0,23	0,23	0,66	0,43	0,98	0,77
Пиковое давление дыхательных путей (P_{peak}), см вод. ст.										
VCV-PCV	0,92	0,27	0,66	0,56	0,67	0,43	0,04	0,03	0,003	0,88
VCV-IRV	0,37	0,18	0,55	0,37	0,36	0,07	0,65	0,001	<0,001	0,57
PCV-IRV	0,16	0,80	0,96	0,84	0,90	0,28	0,001	0,36	0,18	0,64
Среднее давление дыхательных путей (P_{mean}), см вод. ст.										
VCV-PCV	0,84	0,11	0,15	0,45	0,37	0,46	0,11	0,89	0,77	0,67
VCV-IRV	0,19	0,38	0,75	0,39	0,89	0,73	0,02	0,05	0,37	0,69
PCV-IRV	0,09	0,04	0,01	0,19	0,46	0,27	0,47	0,04	0,14	0,55
Насыщение крови кислородом (SpO ₂), %										
VCV-PCV	0,32	0,88	0,60	0,46	0,26	0,99	0,36	0,03	0,25	0,52
VCV-IRV	0,05	0,47	0,96	0,002	0,88	0,72	<0,001	0,02	<0,001	0,35
PCV-IRV	0,05	0,19	0,88	0,003	0,19	0,53	0,14	0,93	0,01	0,83

Литература

- Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Функциональный результат. Часть I. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019; 3: 83–86. [Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy — functional result. Part I. *Pirogov Russian Journal of Surgery / Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. (in Russ.)]. DOI 10.17116/hirurgia201904180.
- Chen K., Wang L., Wang Q., Liu X., Lu Y., Li Y., Wong G.T.C. Effects of pneumoperitoneum and steep Trendelenburg position on cerebral hemodynamics during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (21): e15794. DOI: 10.1097/MD.00000000000015794. PMID: 31124975.
- Ключюкэштаи Б., Ийиликчи Л., Озбилгин С., Озбилгин М., Унек Т., Эллидокуз Х. Влияние пневмоперитонеума под различным давлением на показатели легочной механики и удовлетворенность хирурга при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология*. 2021; 17(6): 33–41. [Küçüköstaş B., Yıllıkçı L., Özbilgin S., Özbilgin M., Ünek T., Ellidokuz H. The effects of different pressure pneumoperitoneum on the pulmonary mechanics and surgical satisfaction in the laparoscopic cholecystectomy. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17(6): 33–41. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-33-41
- Казаков А.С., Колонтарев К.Б., Горелова Е.С., Гребенчиков О.А. Коррекция гипертензии у пациентов при выполнении робот-ассистированной радикальной простатэк-

- томии. *Общая реаниматология*. 2022; 18(4): 29–35. [Kazakov A.S., Kolontarev K.B., Gorelova E.S., Grebenchikov O.A. Correction of the elevated blood pressure in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18(4): 29–35. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-39-35.
5. Kalmar A.F., De Wolf A.M., Hendrickx J.F. Anesthetic considerations for robotic surgery in the steep Trendelenburg position. *Advances in Anesthesia*. 2012; 30(1): 75–96. DOI: 10.1016/j.aan.2012.07.003.
 6. Klaassen Z., Wallis C.J.D., Lavallée L.T., Violette P.D. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis in prostate cancer surgery. *World J Urol*. 2020; 38 (3): 593–600. DOI: 10.1007/s00345-019-02705-x. PMID: 30840115.
 7. Meininger D., Byhahn C., Wolfram M., Mierdl S., Kessler P., Westphal K. Prolonged intraperitoneal versus extraperitoneal insufflation of carbon dioxide in patients undergoing totally endoscopic robot-assisted radical prostatectomy. *Surg Endosc*. 2004; 18(5): 829–833. DOI: 10.1007/s00464-003-9086-9. PMID: 15216868.
 8. Pawlik M.T., Prasser C., Zeman F., Harth M., Burger M., Denzinger S., Blecha S. Pronounced haemodynamic changes during and after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2020; 10 (10): e038045. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038045. PMID: 33020097.
 9. Овсянников Р.Ю., Лебединский К.М. Выбор конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18(6): 50–58. [Ovsiannikov R.Y., Lebedinskii K.M. Selection of the end-expiratory pressure for mechanical respiratory support (Review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18(6): 50–58. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-50-58.
 10. Pham T., Brochard L.J., Slutsky A.S. Mechanical ventilation: state of the art. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92 (9): 1382–1400. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.004. PMID: 28870355.
 11. Katira B.H. Ventilator-induced lung injury: classic and novel concepts. *Respir Care*. 2019; 64(6): 629–637. DOI: 10.4187/respcare.07055. PMID: 31110032.
 12. Gainsburg, D.M. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78(5): 596–604. PMID: 22415437.
 13. Tremblay L.N., Slutsky A.S. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006; 32(1): 357–366. DOI: 10.1007/s00134-005-2817-8. PMID: 16231069.
 14. Balick-Weber C.C., Nicolas P., Hedreville-Montout M., Blanchet P., Stéphan F. Respiratory and haemodynamic effects of volume-controlled vs pressure-controlled ventilation during laparoscopy: a cross-over study with echocardiographic assessment. *Br J Anaesth*. 2007; 99 (3): 429–435. DOI: 10.1093/bja/aem166. PMID: 17626027.
 15. Choi E.M., Na S., Choi S.H., An J., Rha K.H., Oh Y.J. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation in steep Trendelenburg position for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Clin Anesth*. 2011; 23 (3): 183–185. DOI: 10.1016/j.jclinane.2010.08.006. PMID: 21377341.
 16. Заболотских И.Б., Грицан А.И., Киров М.Ю., Кузовлев А.Н., Лебединский К.М., Мазурок В.А., Проценко Д.Н., и др. Периперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022; 4; 7–23. [Zabolotskikh I.B., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., Kuzovlev A.N., Lebedinsky K.M., Mazurok V.A., Protsenko D.N., et al. Perioperative management of patients with respiratory insufficiency: methodological recommendations of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists». *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; 4; 7–23. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-7-23. EDN KLSYNV.
 17. Cornelius J., Mudlagk J., Afferi L., Baumeister P., Mattei A., Moschini M., Iselin C., et al. Postoperative peripheral neuropathies associated with patient positioning during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): a systematic review of the literature. *Prostate*. 2021; 81 (7): 361–367. DOI: 10.1002/pros.24121. PMID: 33764601.
 18. Costello A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol*. 2020; 17 (3): 177–188. DOI: 10.1038/s41585-020-0287-y. PMID: 32086498.
 19. Dru C.J., Anger J.T., Souders C.P., Bresee C., Weigl M., Hallett E., Catchpole K. Surgical flow disruptions during robotic-assisted radical prostatectomy. *Can J Urol*. 2017; 24 (3): 8814–8821. PMID: 28646936.
 20. Hirabayashi G., Saito M., Terayama S., Akihisa Y., Maruyama K., Andoh T. Lung-protective properties of expiratory flow-initiated pressure-controlled inverse ratio ventilation: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243971. DOI: 10.1371/journal.pone.0243971. PMID: 33332454.
 21. Ландони Д., Нарделли П., Дзангрилло А., Хаджар Л.А. Искусственная вентиляция легких: «полное затмение» сердца (редакционная статья). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 96–100. [Landoni D., Nardelli P., Dzangrillo A., Hajar L.A. Mechanical ventilation. Total eclipse of the heart (editorial). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 96–100. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-1-0.
 22. Wiltz A.L., Shikanov S., Eggener S.E., Katz M.H., Thong A.E., Steinberg G.D., Shalhav A.L., et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology*. 2009; 73 (2): 316–322. DOI: 10.1016/j.urology.2008.08.493. PMID: 18952266.
 23. Meininger D., Zwissler B., Byhahn C., Probst M., Westphal K., Bremerich D.H. Impact of overweight and pneumoperitoneum on hemodynamics and oxygenation during prolonged laparoscopic surgery. *World J Surg*. 2006; 30 (4): 520–526. DOI: 10.1007/s00268-005-0133-7. PMID: 16568232.
 24. Christensen C.R., Maatman T.K., Maatman T.J., Tran T.T. Examining clinical outcomes utilizing low-pressure pneumoperitoneum during robotic-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*. 2016; 10 (3): 215–219. DOI: 10.1007/s11701-016-0570-3. PMID: 27059614.
 25. Ashworth L., Norisue Y., Koster M., Anderson J., Takada J., Ebisu H. Clinical management of pressure control ventilation: an algorithmic method of patient ventilatory management to address «forgotten but important variables». *J Crit Care*. 2018; 43: 169–182. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.08.046. PMID: 28918201.

Поступила 13.05.2023

Принята 07.06.2023

Послеоперационные нейрокогнитивные расстройства: некоторые итоги почти 400-летней истории вопроса (обзор)

Л. Б. Берикашвили^{1,2*}, К. К. Каданцева^{1,3}, Н. В. Ермохина¹,
М. Я. Ядгаров¹, Д. Г. Макаревич⁴, А. В. Смирнова¹, В. В. Лихванцев^{1,5}

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

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

³ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

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

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

Для цитирования: Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, Н. В. Ермохина, М. Я. Ядгаров, Д. Г. Макаревич, А. В. Смирнов, В. В. Лихванцев. Послеоперационные нейрокогнитивные расстройства: некоторые итоги почти 400-летней истории вопроса. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 29–42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-29-42> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Леван Бондоевич Берикашвили, levan.berikashvili@mail.ru

Резюме

История изучения послеоперационных нейрокогнитивных расстройств (ПНР) представляет собой тернистый путь длиной более 400 лет. Несмотря на накопленные данные о факторах риска и исходах, полного понимания этиологии и патогенеза данного осложнения в настоящее время не достигнуто. Более того, современная анестезиология-реаниматология по-прежнему сталкивается со сложностями и вопросами в области диагностики и классификации послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

Цель обзора. Рассмотреть процесс изменения представлений международного медицинского сообщества относительно структуры и методов диагностики послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

В обзоре отразили историю развития представлений о таких ПНР, как послеоперационный делирий, послеоперационная когнитивная дисфункция, агитированное и делириозное пробуждение после анестезии (emergence agitation, emergence delirium). Также, в хронологическом порядке обсудили существовавшие ранее и актуальные международные классификации послеоперационных нейрокогнитивных расстройств, дополненные обсуждением их сильных и слабых сторон. В работе затронули вопрос современных представлений об этиологии ряда ПНР, а также — их связи с послеоперационными исходами.

Заключение. Современные представления о структуре и методах диагностики ПНР являются новым, но не финальным этапом работы международного медицинского сообщества. Наиболее малоизученной темой являются ранние послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, для которых отсутствуют как утвержденные определения, так и методы диагностики. Вероятно, настало время для объединения научного медицинского сообщества для поиска ответов на актуальные нерешенные вопросы относительно послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

Ключевые слова: послеоперационные нейрокогнитивные расстройства; делирий; послеоперационный делирий; делирий пробуждения; агитации; послеоперационная когнитивная дисфункция; отложенное нейрокогнитивное восстановление; классификации

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postoperative Neurocognitive Disorders: the Legacy of Almost 400 Years of History (Review)

Levan B. Berikashvili^{1,2*}, Kristina K. Kadantseva^{1,3}, Nadezhda V. Ermokhina¹,
Mikhail Ya. Yadgarov¹, Dmitry G. Makarevich⁴, Anastasia V. Smirnova¹, Valery V. Likhvantsev^{1,5}

¹ 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

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

³ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,
86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

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

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

The history of the study of postoperative neurocognitive disorders (PND) looks as a long and thorny path of more than 400 years. Despite all accumulated data on PND risk factors and outcomes, there's still no complete understanding of the etiology and pathogenesis of this complication. Moreover, current anesthesiology-resuscitation practice still faces challenges and has pending questions in diagnosis and classification of postoperative neurocognitive disorders.

The purpose of the review. To contemplate the evolution in the perceptions of the international medical community (IMC) regarding diagnostic approaches and algorithms in PND management. The review covers the history of development of such PND concepts as postoperative delirium, postoperative cognitive dysfunction, emergence agitation and emergence delirium. Also, the pre-existing and current international classifications of postoperative neurocognitive disorders are discussed in chronological order, supplemented by the analysis of their strengths and weaknesses. The paper also delves into current viewpoints concerning the etiology of particular postoperative neurocognitive disorders, and PND potential relevance for postoperative outcomes.

Conclusion. Current algorithms and modalities used for PND diagnosis, are novel but yet not ultimate for IMC in the context of continuous progress in medical practice. Early postoperative neurocognitive disorders remain the most poorly studied phenomena with no approved definitions and diagnostic modalities to identify. It is probably the time for IMC to undertake a joint effort to find answers to current unresolved questions regarding postoperative neurocognitive disorders.

Keywords: *postoperative neurocognitive disorders; delirium; postoperative delirium; emergence delirium; agitations; postoperative cognitive dysfunction; delayed neurocognitive recovery; classifications*

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

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

Введение

Когда речь идет об истории, насчитывающей более 400 лет, трудно рассчитывать найти именно первое упоминание о каком-либо явлении. Можно лишь предполагать, что первые упоминания о развитии острых изменений сознания пациентов после оперативного вмешательства содержатся в трудах Амбруаза Паре (XVI век), но то, что они там содержатся, никаких сомнений не вызывает. Имеется ввиду следующее описание возникающих осложнений: «развитие нарушений сознания — это преходящее состояние, являющееся осложнением хирургического вмешательства и следующее за лихорадкой и болью, которые возникают по причине наличия ран, гангрены и большой кровопотери» [1]. А вот как описывает сходное состояние, «Delirium nervosum», еще один известный хирург — В. Dupuytren (XIX век): «...и, наконец, сам мозг может быть охвачен болью, ужасом или даже радостью, и разум покидает пациента в тот момент, когда для его благополучия наиболее необходимо, чтобы он оставался спокойным и невозмутимым» [2]. Интересным представляется тот факт, что первые упоминания о послеоперационных острых транзиторных изменениях сознания появились за несколько столетий до открытия анестезии. Данный факт лишает оснований современную, достаточно распространенную концепцию, согласно которой ПОД был и остается исключительно анестезиологической проблемой.

С другой стороны, нелепо было бы отрицать, что послеоперационные нейрокогнитивные расстройства (ПНР), действительно, тесно связаны с анестезией. В 1887 г. G. Savage заподозрил наличие причинно-следственной связи между схожими случаями «безумия» и развивающегося в дальнейшем «хронического слабоумия» после анестезии закисью азота у пациентов разных возрастных категорий [3]. В том же году американский дантист S. Hayes отметил развитие «безумия» как вероятное осложнение применения закиси азота без надлежащей примеси атмосферного воздуха [4]. Так, по — видимому, впервые была заподозрена «неблаговидная» роль общей анестезии в процессе развития ПНР.

Реакция организма, как на общую анестезию, так и на хирургический стресс вызывает изменения во всех жизненно важных органах и системах, но основной мишенью анестетиков, безусловно, является центральная нервная система [5]. В 1916 г. H. D. Bruns опубликовал работу, подтверждающую развитие послеоперационного делирия и последующей «деменции» у пожилых пациентов, оперируемых по поводу катаракты [6]. Вопрос, считается ли оперативное воздействие некоторым пусковым механизмом, стимулирующим прогрессирование уже имеющегося когнитивного дефицита, или же оно инициирует когнитивные нарушения, неизменно привлекал внимание ученых, и остается актуальной проблемой и на сегодняшний день:

исследователи по всему миру продолжают констатировать относительно высокую частоту развития когнитивных нарушений в послеоперационном периоде [7].

Несмотря на наличие интереса к проблеме послеоперационных нейрокогнитивных расстройств, системный подход к изучению данного явления возник только во второй половине 20-го века, ознаменовав появление целой группы состояний и терминов для их обозначения, причем последние и по сей день трудно назвать устоявшимися.

Послеоперационный делирий (ПОД)

Исторический экскурс. Существенным толчком к изучению проблем ПНР стало бурное развитие кардиохирургии, начавшееся в середине 50-х годов прошлого века. Врачи обнаружили, что после выполнения данного типа оперативных вмешательств особенно часто возникает когнитивный дефицит, существенно осложняющий медицинскую и социальную реабилитацию пациентов [8]. Пионерской работой в этом направлении можно признать статью P. Blachy и A. Starr, опубликованную в 1964 г. [9]. Помимо определения некоторых факторов риска развития ПНР, авторы отметили крайне высокую частоту делирия (57%) и ввели новое понятие — «посткардиотомный делирий». Последовавший за этим всплеск исследовательской активности относительно факторов риска и исходов делирия при операциях на открытом сердце [10–15], привел к появлению в 1970 году первой классификации вариантов послеоперационного восстановления пациентов с точки зрения когнитивного статуса [16]. S. Heller и соавт. выделили 3 варианта: «чистый» (без признаков расстройств) когнитивный статус, ранний послеоперационный органический мозговой синдром и посткардиотомный делирий. Термин «ранний послеоперационный органический мозговой синдром» предполагал наличие дезориентации в пространстве и времени у пациентов при выходе из анестезии. Важно отметить, что у данного термина впервые появились 2 «жесткие» характеристики:

1. Наличие именно когнитивных (не моторных) нарушений, и
2. Отсутствие светлого промежутка при выходе из анестезии. Иными словами, диагностику «раннего послеоперационного органического мозгового синдрома» можно было проводить достаточно точно, избегая чрезмерно субъективных оценок.

Однако, термин «ранний послеоперационный органический мозговой синдром» был холодно встречен современниками, а вскоре и вовсе забыт, вероятно, по двум причинам: во-первых,

он был громоздким и неудобным в использовании, а, во-вторых, появившись в 1970 г., термин конкурировал с такими понятиями как *emergence excitement*, *emergence agitation* (EA) и *emergence delirium* (ED), которые уже более 10 лет активно использовались медицинским сообществом для описания неадекватного пробуждения после оперативного вмешательства [17].

Другое авторское понятие — «посткардиотомный делирий» — впервые заставил исследователей обратить внимание на связь когнитивного нарушения со временем операции, определив, что п/о делирием является только тот, который возникает после светлого промежутка продолжительностью от 2 до 5 послеоперационных суток (рисунок). Не приняв сам термин, медицинское сообщество сохранило определение, перенеся его на более удобное название — «послеоперационный делирий» (ПОД). На следующие 10 лет данное соотношение времени возникновения симптомов делирия и времени после операции оставалось единственным точным определением обсуждаемого состояния.

Стоит обратить внимание на то, что длительное время термин ПОД оставался как бы «вне зоны внимания» медицинского сообщества. Рекомендации DSM-1 (1952 г.) [18] и DSM-2 (1968 г.) [19] оперировали терминами «острый мозговой синдром» и «психозы», соответственно, которые, к слову, не были широко распространены за пределами психиатрии [20]. Кроме того, никаких четких критериев диагностики, которыми могли бы руководствоваться исследователи, не предлагалось.

Основными работами тех лет, в которых рассматривались принципы диагностики послеоперационного делирия были исследования G. Engel и J. Romano [21], а потом и работа Z. Lipowski [20].

G. Engel и J. Romano предложили достаточно простые батареи тестов, состоящие из небольшого числа вопросов/ответов, оценка правильности которых, в совокупности, позволяла проводить диагностику делирия. Часть подобных вопросов используется и в современных тестах [22–25].

Z. Lipowski, в свою очередь, создал критерии диагностики делирия, которые в дальнейшем были зафиксированы в первых клинических рекомендациях, посвященных обсуждаемой проблеме [20].

1980 г. становится поворотным, существенно меняющим историю изучения ПНР. Во-первых, выходят в свет DSM-3 [26], где впервые появляется термин «делирий» для определения когнитивного нарушения. Появляются и четкие диагностические критерии обсуждаемого состояния, такие как дезориентация, флуктуации

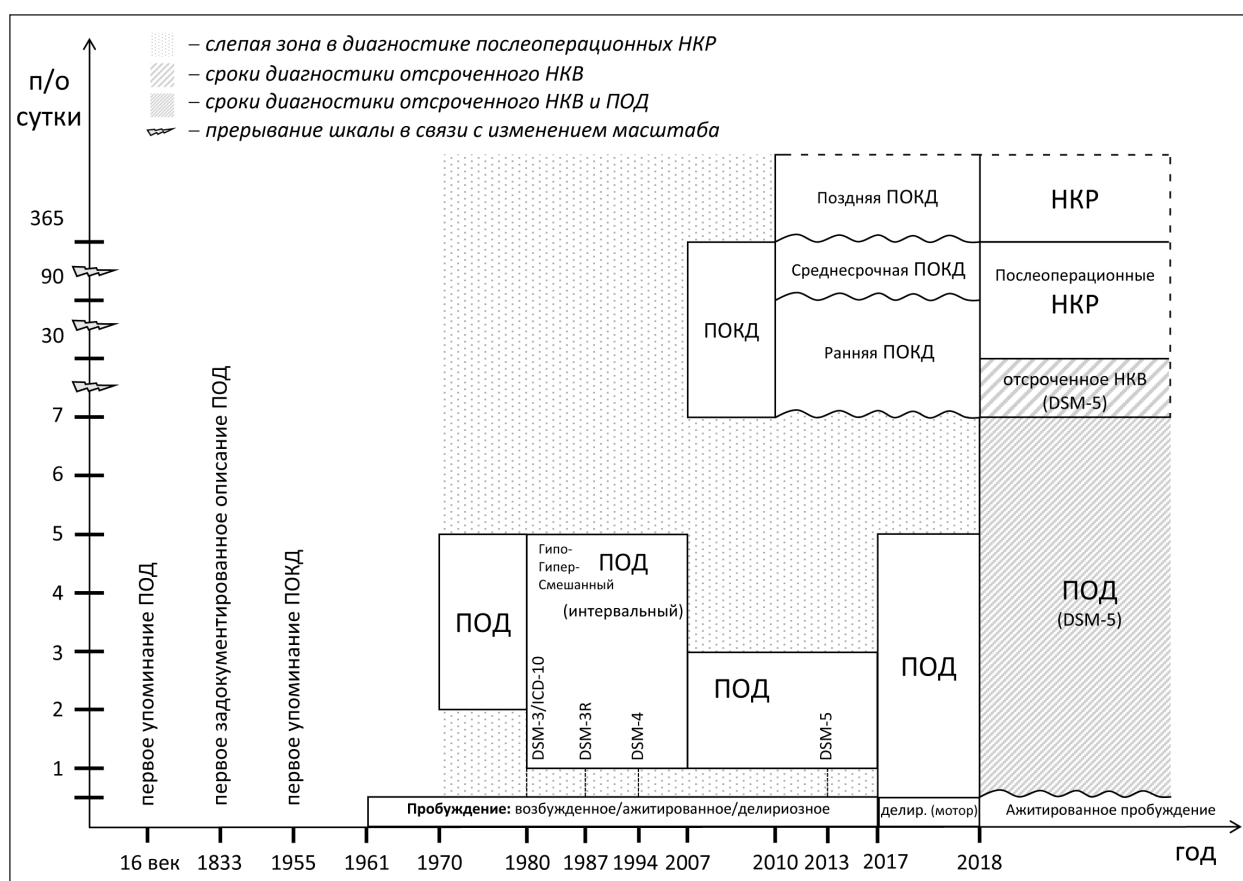


Рис. История развития представлений о послеоперационных нейрокогнитивных расстройствах.

Примечание. п/о — послеоперационные; ПОД — послеоперационный делирий; гипо-, гипер- — гипoaктивный, гипер-активный; ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция; НКР — нейрокогнитивные расстройства; НКВ — нейрокогнитивное восстановление; делир. (мотор) — делириозное пробуждение, диагностируемое с использованием шкал для оценки моторных проявлений состояния пациентов; DSM — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; 3, 3R (Revised), 4, 5 — редакции; ICD-10 — International Classification of Diseases-10 (МКБ-10).

когнитивного статуса, нарушения цикла сон-бодрствование и другие [26]. Во-вторых, Z. Lipowski в своей работе разделяет делирий, возникающий после операции, на 2 типа:

1. Интервальный послеоперационный, возникающий после светлого промежутка длительностью 24 ч после операции (см. рисунок), и
2. Делирий пробуждения (emergence delirium), который возникает как раз в первые 24 ч после операции [27].

Термин emergence delirium в классификации Z. Lipowski не получил широкого распространения в медицинском сообществе, так как уже использовался для другого интервала времени после операции. В то же время, определение интервального послеоперационного делирия, данное Z. Lipowski, станет основным для характеристики ПОД на последующие 30 лет. К слову, в это же время появляется и разделение послеоперационного делирия в зависимости от клинической картины на гипoaктивный, гипер-активный и смешанный (см. рисунок) [27]. Появление относительно четких и однозначных

определений ПНР даст старт разработке первых тестов для диагностики, в том числе, ПОД. Так, в 1987 г. выходят в свет уже обновленные рекомендации классификации когнитивных расстройств — DSM-3-R [28], а в 1994 г., согласованные с МКБ-10 [29], рекомендации DSM-4 [30], которые уточняют понятие делирий, определяя спектр когнитивных нарушений, скорость их развития и динамику как основные характеристики данного состояния. К слову, 1994 г. можно считать официальным годом появления термина «послеоперационный делирий» в рамках международных документов (МКБ-10) [29]. На основании DSM-3 создаются разные шкалы для диагностики послеоперационного делирия: «Delirium symptom interview» [31] и «Saskatoon delirium checklist» [32], которые в настоящее время имеют скорее исторический интерес.

В то же время на основе DSM-3-R в 1990 г. была разработана одна из самых популярных по настоящее время шкал для диагностики делирия — «Confusion Assessment Method» (CAM) [33]. Популярность данной шкалы в на-

стоящее время так высока, что она переведена на 10 языков [34]. Шкала имеет вариант и для диагностики делирия у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких — «Confusion Assessment Method for the intensive care unit» (CAM-ICU) [22, 23]. Современный опросник для быстрой оценки когнитивного статуса пациентов — «3-minute diagnostic assessment for CAM-defined delirium» (3D-CAM) [24] — является усовершенствованным вариантом все той же шкалы CAM. Другими известными вариантами методов оценки делирия являются «Intensive care delirium screening checklist» (ICDSC), разработанная на основании DSM-4 в 2001 году [35], и «Nursing delirium screening scale» (Nu-DESC), созданная специально для среднего медицинского персонала в 2005 г. [25]. Существует несколько и других шкал для диагностики и определения степени тяжести делирия, которые в настоящее время не так популярны [36].

Последнее десятилетие XX века прошло под флагом изучения факторов риска и методов профилактики послеоперационного делирия. Эта направленность являлась следствием, как создания в 1990 г. нового популярного среди врачей периоперационной медицины метода диагностики делирия — «Confusion Assessment Method» [33], так и появления первых значимых работ, доказывающих связь послеоперационного делирия с летальностью [37].

Анестезиологи, в свою очередь, были сконцентрированы на изучении взаимосвязи послеоперационного делирия с типом анестезии и хирургического вмешательства. Ключевой работой в этом направлении стал обзор C. Daye и соавт., основанный на анализе всех публикаций по данной проблеме в период с 1966 по 1992 гг. [38]. Авторы впервые определили примерную частоту развития послеоперационного делирия — 36,8%, обратили внимание на отсутствии единого метода диагностики обсуждаемого состояния, и показали, что подобное положение приводит к высокой частоте пропущенных случаев делирия (до 28%). Помимо этого, внимание читателей было обращено на недостаточное количество исследований, затрагивающих факторы риска послеоперационного делирия, и необходимости прилагать больше усилий в изучении данной проблемы [39].

В свою очередь, первые десятилетия XXI века для специалистов в обсуждаемой области знаний прошли под знаком изучения и систематизации результатов исследований разных типов послеоперационных ПНР. Так, в 2007 г., в журнале *Anesthesiology* была опубликована статья определяющая связь делирия с операцией только в период до 72 ч после оперативного вмешательства (см. рисунок) [40]. При этом в

классификации J. Silverstein сохранялось требование наличия «светлого промежутка» в первые 24 ч после операции.

В 2017 г. в свет вышли рекомендации европейского общества анестезиологов, которые расширяли временной интервал для связи делирия с оперативным вмешательством (см. рисунок) [41]. Авторы вернули верхнюю временную границу возникновения послеоперационного делирия к 5 сут послеоперационного периода, как это было в классификациях S. Heller [16] и Z. Lipowski [27]. Одновременно с этим, авторы классификации ПНР 2017 г. старались решить проблему, которая на протяжении практически 50 лет неизменно присутствовала во всех классификациях послеоперационного делирия, а именно, наличие «серой» (непонятной, неизученной) зоны между пробуждением пациента и окончанием минимальной длительности светлого промежутка. Z. Lipowski в классификации 1980 г. предложил называть изменения когнитивного статуса в этот момент *Emergence delirium*, но термин оказался «занятым» т. к. ранее уже использовался для описания пробуждения пациентов после анестезии [17].

На основании имеющихся доказательств того, что когнитивные нарушения, наблюдаемые в палате пробуждения, являются предикторами развития послеоперационного делирия [42, 43], C. Aldecoa и соавт. предположили, что нижняя граница временного интервала развития послеоперационного делирия расположена позже временной точки «по приезде в палату пробуждения» [41]. Нейрокогнитивные нарушения, возникающие до этой (кстати говоря, достаточно условной) временной точки авторы предложили рассматривать как «*emergence delirium*». Это разумное предложение, тем не менее, привело к еще большей путанице. Причины очевидны: нижняя граница времени возникновения послеоперационного делирия была выбрана произвольно и не была привязана к состоянию пациента. Более того, получалось, что он (интервал) может варьировать в зависимости от требований к статусу пациента, определяющего возможность его транспортировки в палату пробуждения, ПИТ или палату хирургического отделения. В ряде менее «продвинутых» больниц вообще отсутствуют палаты пробуждения, а потому применение данной классификации становится практически невозможным. Это и предопределило ее непопулярность.

С учетом перечисленных обстоятельств L. Evered в 2018 г. [44] предложил новый вариант классификации ПНР (см. рисунок), который имеет 3 принципиально важных аспекта:

1. Предложение сдвинуть нижнюю границу возникновения послеоперационного делирия

на время окончания оперативного вмешательства. Таким образом, любой делирий после операции должен быть классифицирован как послеоперационный. При этом наличие или отсутствие «светлого промежутка» расценивается всего лишь как особенность течения ПОД.

2. Второй аспект заключается в повышении верхней временной границы развития послеоперационного делирия. L. Evered и соавт. предложили увеличить срок диагностики делирия до 7 послеоперационных суток или до выписки (что произойдет ранее). Можно только догадываться о причинах появления подобного предложения, т. к. авторы своей позиции не пояснили. И, наконец,

3. Третий аспект заключается в использовании диагностических критериев делирия согласно DSM-5 [7]. Непримечательное на первый взгляд предложение использования критериев DSM-5 [7] вместо DSM-4 [30], на самом деле является существенным шагом вперед в стандартизации подходов к диагностике ПОД. Выход DSM-5 [7] в 2013 г. не стал громким событием в сообществе анестезиологов-реаниматологов по причине отсутствия термина «послеоперационный делирий». Тем не менее, с точки зрения L. Evered и соавт., послеоперационный делирий — это разновидность делирия, связанная с оперативным вмешательством. Следовательно, ПОД, как вариант делирия, должен диагностироваться в соответствии с последними по времени критериями делирия. Несмотря на то, что данная позиция проста и понятна, важно отметить, что DSM-5 [7] и DSM-4 [30] имеют соответствие между собой равно лишь 91% [45]. Наличие определенного несоответствия между данными диагностическими критериями привело к необходимости повторной валидации существующих диагностических инструментов послеоперационного делирия, среди которых в настоящее время широко распространены ранее упомянутые ICDSC, Nu-DESC и различные варианты Confusion Assessment Method (CAM).

По итогам проведенной валидации, 3D-CAM [46], CAM-ICU [47] и ICDSC [47] подтвердили высокое соответствие DSM-5 [7] в качестве нового золотого стандарта диагностики делирия. Однако, Nu-DESC в процессе валидации продемонстрировал очень низкую чувствительность (42%) [48]. Исходя из подобных результатов, вероятно, в настоящее время не стоит рассматривать шкалу Nu-DESC в качестве инструмента для диагностики послеоперационного делирия.

С тех пор послеоперационный делирий определяется как «нейрокогнитивное нарушение, соответствующее критериям DSM-5 и возникшее в течение 7 сут после операции или до выписки

(что наступит ранее)». Простота и точность определения понятия «послеоперационный делирий» позволяют считать данную классификацию успешной, хотя и не исчерпывающей. Временные рамки — «в течение 7 сут после операции», — никак не обоснованы, что не исключает возможность последующих изменений.

Современное состояние изучения проблемы ПОД. Согласно DSM-5 [7], делирий в настоящее время определяется как совокупность следующих диагностических критериев:

А. Нарушение сознания с дезориентацией в окружающем пространстве и нарушение внимания (направленности, фокусировки и подержания внимания).

В. Указанные симптомы возникают в короткий период времени, от нескольких часов до нескольких суток, представляют собой изменение исходного уровня сознания и внимания и имеют тенденцию к колебаниям по тяжести в течение дня.

С. Дополнительные симптомы включают нарушение когнитивных функций: расстройство памяти, дезориентацию, расстройства речи, нарушения восприятия (иллюзии или галлюцинации).

Д. Симптомы в критериях А и С не могут быть объяснены другими предсуществующими, установленными или развивающимися нейрокогнитивными расстройствами, и не возникают в условиях резко сниженного уровня сознания, такого как кома.

Е. Должны иметься четкие клинические и лабораторные указания, что симптомы делирия связаны с тяжестью течения другого медицинского состояния или являются последствием интоксикации, употребления или отмены наркотических, или лекарственных средств.

При этом сам делирий подразделяется на 3 варианта течения [7]:

1. Гиперактивный — пациент имеет проявления психомоторной активности, такие как галлюцинации, бред, возбуждение, дезориентация;

2. Гипоактивный — пациент имеет гипоактивные проявления, такие как сонное состояние, отсутствие интереса к происходящему вокруг. Подобный тип делирия особенно легко пропустить в клинической практике, а потому он часто остается нераспознанным или маскируется под деменцию;

3. Смешанный — пациент либо имеет нормальный уровень психомоторной активности, либо может «двигаться» между двумя вышеописанными типами делирия.

Несмотря на наличие DSM-5, единственным официальным документом, включающим послеоперационный делирий в список нейрокогни-

тивных расстройств, в настоящее время является МКБ-10 [29]. Согласно МКБ-10, послеоперационный делирий определяется как этиологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся нарушениями сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна-бодрствования [49]. Хотелось бы обратить внимание на два обстоятельства:

1. Данное определение указывает на органическое повреждение, как непосредственную причину возникновения ПОД. Подтверждают это наблюдение многочисленные факты связи развития делирия с предшествующей деменцией, болезнью Паркинсона и периоперационным инфарктом головного мозга [50–54].

2. Отличительным признаком послеоперационного делирия является наличие нарушения сознания, что нехарактерно для любых других ПНР.

В настоящее время доминирующая концепция возникновения ПОД предполагает наличие предрасполагающих (пожилой возраст [55–58], прием некоторых медицинских препаратов в периоперационном периоде [59, 60], сопутствующие заболевания [61–63] и т. д.) и провоцирующих (интраоперационная кровопотеря [64, 65], глубина анестезии [66], гиповолемия [67] и т. д.) факторов развития данного состояния. Совпадение у одного пациента нескольких предрасполагающих и провоцирующих факторов инициирует процесс развития ПНР. Инициация, по-видимому, заключается в возникновении нейровоспаления, как варианта системной воспалительной реакции, повреждающего нейроны ЦНС, что манифестирует в виде ПНР. Внешние проявления этого процесса и замечает врач анестезиолог — реаниматолог [68].

Частота послеоперационного делирия может варьировать в довольно широких пределах, от 15 до 53% [7]. При этом послеоперационный делирий является фактором риска неблагоприятного течения периода послеоперационного восстановления. Так, было показано, что:

1. Послеоперационный делирий связан с увеличением летальности у взрослых пациентов [69–73].

2. Послеоперационный делирий связан с более длительным нахождением в ОИТ и длительным периодом госпитализации взрослых пациентов [71, 74, 75].

3. Послеоперационный делирий связан с развитием когнитивных нарушений у взрослых пациентов [73, 76].

Специфических фармакологических методов профилактики и лечения ПОД не существует [77, 78]. Многочисленные рекомендации по исключению предрасполагающих и провоци-

рующих факторов, созданию дружелюбной атмосферы и обеспечению охранительного режима в ПИТ, и т. д. имеют ограниченную эффективность [79]. Анализ проведенных РКИ показывает, что применение единственного препарата с предполагаемой нейропротекторной активностью (дексмететомидина) приводит к неоднозначному результату [77]. Тем не менее, профилактическое применение препарата одобрено некоторыми клиническими рекомендациями [80].

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД)

Исторический экскурс. Как упоминалось ранее, первое описание послеоперационной когнитивной дисфункции содержится в работе G. Savage (1887 г.), в которой автор впервые связал факт использования анестетиков с развитием «хронического слабоумия» у пожилых пациентов [81]. Тем не менее, эпоха изучения послеоперационной когнитивной дисфункции началась только более полувека спустя. Трудно переоценить значение пионерской работы P. Bedford [82]. Автор провел ретроспективный анализ 4250 историй болезни пациентов старше 65 лет, из которых 1193 перенесли различные операции под общей анестезией в течение предыдущих пятнадцати лет (т.е. в возрасте 50 лет или старше), и обнаружил, что не менее чем в одной трети (410) случаев после операции близкие родственники или друзья отмечали изменения в личности, с формулировкой: «Пациент никогда уже не будет прежним».

Следующий этап исследования проблемы ПОКД начался с 70-х годов XX в., когда был инициирован ряд исследований в области анестезиологии, посвященных изучению изменения психоэмоциональных и интеллектуальных функций пациентов после воздействия общей анестезии [83–85]. На данном этапе исследований проблем ПОКД возникли некоторые сложности, многие из которых не разрешены до сих пор. Первой в этом ряду явилось отсутствие консенсуса относительно методов диагностики ПОКД. Для разрешения этой проблемы в 1995 г. были изданы рекомендации, в рамках которых определялся пул вопросов, которые должны быть решены при оценке когнитивных функций пациентов [86]. Более того, в данных рекомендациях постулировался подход к оценке когнитивной дисфункции на основании нескольких тестов одновременно, что позволяло улучшить диагностику нарушений когнитивного статуса пациентов после оперативного вмешательства. К сожалению, спустя почти 30 лет мы все так же можем констатировать отсутствие единого теста или батареи тестов для диагностики ПОКД. Так, в 2006 г. было показано, что ис-

пользование разного количества тестов приводит к разной частоте диагностики ПОКД [87]. Позднее, в 2016 г. R. Venson и соавт. попытались провести метаанализ, изучающий развитие ПОКД, связанной с оперативными вмешательствами на аорте, однако различия в методах исследования, батареях когнитивных тестов и пороговых значениях также не позволили объединить результаты [88]. Данная проблема действительно осложняет оценку ПОКД и несомненно приводит к междисциплинарным разногласиям неврологов, анестезиологов и врачей других специальностей.

Второй сложностью, которая существует и по сей день, является принцип диагностики ПОКД. В действительности при изучении изменения баллов по какой-либо выбранной исследователями шкале, по настоящее время используются разные методы диагностики ПОКД. Так, в исследованиях, в которых отсутствует контрольная группа, популярным критерием наличия ПОКД является отклонение результатов повторного теста на значение в одно и более стандартное отклонение от исходного тестирования [89]. В исследованиях, в которых присутствует контрольная группа, популярным считается подход, в рамках которого сравнивается изменение баллов конкретного пациента с ожидаемым изменением, рассчитанным на основании контрольной группы (RCI — reliable change index) — Z-оценка [90, 91]. Причем даже внутри данного подхода существуют разные формулы оценки ожидаемого изменения для батареи тестов [92]. В некоторых крупных исследованиях применялся третий подход — оценка абсолютного изменения количества баллов в качестве диагностического критерия ПОКД [93]. Отсутствие единого подхода к диагностике ПОКД является серьезным тормозом в изучении данного состояния.

Третья сложность — это неопределенность относительно времени диагностики описываемого осложнения. Так, время установления наличия ПОКД в разных исследованиях варьирует от «менее чем 24 ч» [94] и до 1 года и более после операции [91, 95, 96]. Для разрешения этой несогласованности между исследованиями в 2007 году была создана уже ранее обсуждаемая классификация J. Silverstein (см. рисунок) [40]. В рамках классификации было установлено, что послеоперационная когнитивная дисфункция может быть диагностирована в период недель и месяцев, но никак не суток. При этом в научном сообществе существовало неофициальное разделение ПОКД на 3 стадии (см. рисунок): ранняя (1 неделя после операции), среднесрочная (в период 3 мес после операции) и поздняя (1 год и более после операции) [97, 98].

Только через 60 лет после работы P. Bedford [82] была опубликована классификация L. Evered (2018), которая смогла решить несколько проблем сразу (см. рисунок) [44]. Во-первых, в ней были установлены четкие границы для когнитивных нарушений после оперативного вмешательства. Предлагалось оценивать ПОКД в период не ранее 1 мес и до 1 года после операции. И хотя когнитивная дисфункция может продолжаться более и гораздо более 1 года, в указанном случае следует говорить о мягких/серьезных нейрокогнитивных расстройствах [44]. Когнитивные нарушения до 1 мес после операции рекомендуется описывать как отсроченное нейрокогнитивное восстановление. Во-вторых, успешно закончилась попытка соотнесения ПОКД с действующими классификациями. К сожалению, ПОКД по настоящее время не включена ни в одну современную официальную классификацию болезней: ни в МКБ-10 [29], ни в DSM-5 [7]. Тем не менее, приведение определения ПОКД к определению нейрокогнитивных расстройств согласно DSM-5 с уточнением связи с оперативным вмешательством способно как стандартизировать подход к изучению ПОКД, так и потенциально внести ПОКД в официальные международные документы. В-третьих, установлены единые критерии диагностики ПОКД, согласованные с DSM-5: снижение результатов второго тестирования на 1 и более стандартное отклонение в сравнении с контрольной группой [7].

Однако, некоторые неясности по-прежнему остаются. Так, с одной стороны, в настоящее время отсутствует единая формула расчета показателя RCI, что необходимо для определения степени отклонения индивидуальных результатов исследовательских пациентов в сравнении с контрольной когортой. С другой стороны, на фоне существующего определения нейрокогнитивной дисфункции и наличия в DSM-5 утвержденных необходимых для ее оценки когнитивных блоков, в рамках обсуждаемых документов отсутствует утвержденная батарея тестов для оценки когнитивной дисфункции пациентов.

Шагом вперед можно считать рекомендацию, согласно которой необходимо исключить MMSE [99] и MoCA [100] тесты из набора рекомендованных для диагностики ПОКД по причине несоответствия необходимым когнитивным доменам (DSM-5 [44]).

Современное состояние проблемы. В международном многоцентровом исследовании ISPOCD1с участием 1218 пациентов старше 60 лет была изучена частота возникновения ПОКД после обширных абдоминальных и ортопедических операций [90]. ПОКД была диагностирована у 25,8% пациентов через 1 нед и у 9,9% через 3 мес после оперативного вмеша-

тельства. Возраст, продолжительность анестезии, низкий уровень образования, повторная операция, послеоперационные инфекционные и респираторные осложнения были признаны факторами риска отсроченного нейрокогнитивного восстановления, но только возраст стал фактором риска ПОКД. При этом ни гипоксемия, ни гипотензия не были связаны с развитием ПОКД. Авторам не удалось прояснить патофизиологию ПОКД или определить какие-либо специфические факторы риска, на которые можно было бы направить терапевтические или профилактические меры [90]. По-прежнему остается неясным, связано ли это расстройство с необратимым повреждением нервной системы, включающим в себя структурные изменения головного мозга и потерю нейронов. Тем не менее, работы в данном направлении продолжают [101, 102]. Так, Х. Liu и соавт. в метаанализе, включающем 54 наблюдательных исследования, показали, что увеличение уровня воспалительных маркеров СРБ и ИЛ-6 коррелировало с развитием как ПОД, так и ПОКД [103].

Имеются сведения, что ПОКД чаще развивается у пациентов, послеоперационный период которых был осложнен ПОД [104–107]. Однако, однозначной причинно-следственной связи не обнаруживается и здесь: как ПОКД может возникать у пациентов без предшествующего ПОД, так и ПОД совсем необязательно трансформируется в ПОКД [108].

Имеется ограниченное количество работ, демонстрирующих больший риск летальности у пациентов с ПОКД [109, 110], но и без того очевидно, что пациенты с ПОКД нуждаются в серьезной и длительной медико-социальной адаптации, что становится серьезной проблемой, как для пациентов, так и для системы здравоохранения и социальных служб.

Многочисленные исследования эффективности кандидатных препаратов для профилактики и лечения ПОКД не увенчались успехом. На сегодняшний день фармакологических препаратов с доказанной эффективностью у пациентов с ПОКД не найдено [111].

Ранние послеоперационные нейрокогнитивные расстройства

Исторический экскурс. История изучения вопроса ранних послеоперационных нейрокогнитивных расстройств, к которым в разное время относили «emergence excitement», «emergence agitation», «emergence delirium» и т. д., наверное, начинается статьей J. Eckenhoff и соавт. (1961) (см. рисунок) [17]. В ней впервые исследована частота развития «emergence excitement»: данное осложнение было изучено на популяции более чем 14 000 пациентов всех возрастов. К сожа-

лению, в своей статье J. Eckenhoff и соавт. используют одновременно 3 термина для описания ранних ПНР: emergence excitement, emergence delirium (ED) и emergence agitation (EA) без детализации возможного сходства или различий обсуждаемых состояний.

Последующие десятилетия изучения ранних послеоперационных нейрокогнитивных расстройств характеризовались в основном накоплением данных относительно факторов риска [112–120] и влияния на клинические исходы [42, 112, 114, 115, 118, 119, 121–125]. Несмотря на это, вопросы терминологии оставались в стороне, а авторы использовали понятия «emergence agitation», «emergence delirium», «emergence excitement», «PACU delirium» и «Recovery room delirium» произвольно и взаимозаменяемо, что в действительности могло сказаться на достоверности полученных результатов. Данное обстоятельство выглядит достаточно странно, так как еще в 1980 г. в DSM-3 появились точные определение делирия и ажитации, в которых было указано, что делирий всегда содержит когнитивный компонент нарушения сознания, в то время как для ажитации присуще исключительно моторное возбуждение [26].

Актуальное состояние вопроса классификации ранних ПНР. Впервые разрешить проблему терминологического хаоса относительно ранних ПНР предприняли в 2007 г. J. Silverstein и соавт. [40]. Авторы предлагали определить ранние послеоперационные нейрокогнитивные нарушения, возникающие сразу при пробуждении после анестезии, единым термином «emergence delirium». При этом парадоксальным образом предлагалось использовать моторные характеристики пробуждения для диагностики ED. Может быть именно поэтому данное предложение прошло незамеченным в сообществе анестезиологов-реаниматологов.

В 2017 г. С. Aldesoa и соавт. рекомендовали вернуться к термину ED для описания всех нейрокогнитивных расстройств раннего послеоперационного периода (см. рисунок) [41]. Это выглядит по меньшей мере нелогичным. Называть состояние «emergence» делирием и предлагать использовать для его диагностики моторные шкалы? При том, что делирий предполагает наличие нарушения сознания? Объединение в одном термине пациентов «с» и «без» нарушения сознания представляется не самым удачным выходом из создавшегося положения.

Последовавшая за этим критика со стороны медицинского сообщества относительно некорректности подобной диагностики ED стала в дальнейшем поводом для создания новой классификации [126, 127]. В дополнение к вышеуказанному, были высказаны претензии к интервалу

времени, используемого при определении ED: ранний postanестетический период до момента «по приезду в палату пробуждения» включительно [41]. Как обсуждалось выше, выбор подобной временной точки, привязанной не к состоянию пациента, а к организации ведения периоперационного периода стал еще одной проблемой предложенной рекомендации.

Опубликованные через год рекомендации L. Evered (2018 г.), содержали иной взгляд на проблему терминологии ранних ПНР (см. рисунок) [44]. L. Evered и соавт. предложили исключить термин «emergence delirium» из современной классификации, а любое состояние, удовлетворяющее определению делирия согласно DSM-5 в период 7 послеоперационных суток считать послеоперационным делирием. В действительности, данный подход упрощает методику диагностики послеоперационного делирия и устраняет проблему «светлого промежутка». Но остается нерешенным вопрос с тем, что такое агитация при пробуждении после анестезии (ЕА)?

Проблема ЕА состоит в том, что в период агитации невозможно установить контакт с пациентом для оценки его когнитивного статуса. Так как в настоящее время не существует ни одного механизма определения состояния когнитивных функций, кроме как непосредственное общение с пациентом, представляется крайне сложным ответить на вопрос: является ли агитация исключительно психомоторным возбуждением, как его классифицирует DSM уже более 40 лет, либо же это короткий эпизод гиперактивного делирия, который разрешается вместе с разрешением агитации?

Возможно, решить данную проблему поможет способ, предложенный E. Card и соавт. [128]. Авторы изучили развитие emergence agitation, диагностировав данное состояние по шкале RASS в операционной, и делирий, оцениваемый по CAM-ICU сразу по прибытии в палату пробуждения. В результате исследования E. Card и соавт. обнаружили, что среди 75 пациентов (19% от всех включенных в исследование), которые имели эпизод агитации при пробуждении после анестезии, только 60% (45 пациентов) имели делирий по приезду в палату пробуждения. Хочется ве-

рить, что проведение подобных исследований в состоянии пролить свет на вопрос когнитивного статуса пациентов в период агитации при пробуждении после анестезии.

Заключение

Отсутствие единого подхода делает крайне затруднительным сравнение результатов, полученных при исследовании ранних ПНР в работах различных авторов. Так, непродолжительное состояние дезориентации на фоне моторной гиперактивности при пробуждении некоторые анестезиологи принимают за вариант нормы, списывая это на дискомфорт от интубационной трубки, болевой синдром или неравномерное торможение и, соответственно, восстановление различных отделов центральной нервной системы, связанное с эффектом общих анестетиков, другая часть исследователей описывает агитации как состояния моторного возбуждения, не включающие в себя когнитивных нарушений, третья продолжает использовать термины агитация и ED взаимозаменяемо.

По-видимому, настала пора для объединения усилий анестезиологов, психиатров и неврологов для разработки оптимальной классификации ранних ПНР. Такая классификация позволит продолжить целенаправленный поиск истинной частоты развития ранних ПНР, их влияния на клинические исходы. В случае, если выяснится, что ранние ПНР нечто большее, чем несерьезные, транзиторные, функциональные расстройства ЦНС, и, к тому же, ассоциированы с увеличением летальности (что не исключено, учитывая наличие таких данных для ПОД) или развитием иных нежелательных событий, то придется всерьез заняться поиском путей профилактики и лечения ранних ПНР.

Закончить настоящий обзор хотелось бы графической схемой, суммирующей длительную историю изучения послеоперационных нейрокогнитивных расстройств (см. рисунок). Она же является и графическим представлением современной классификации ПНР. Хочется верить, что уже вскоре в схему будут внесены изменения, устраняющие отмеченные неточности и несоответствия.

Литература

1. Adamis D., Treloar A., Martin F.C., Macdonald A.J.D. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 2007; 18 (72 Pt 4): 459–469. DOI: 10.1177/0957154X07076467. PMID: 18590023
2. Dupuytren B. Clinical records of surgery. *Lancet*. 1834; 2: 919.
3. Savage, George H. Insanity following the use of anaesthetics in operations. *British Medical Journal*. 1887; 2 (1405): 1199.
4. Hayes S.J. Anaesthesia versus asphyxia. *Br J Dent Sci*. 1887; 30 (93–94): 44–48.
5. Chong K.Y., Gelb A.W. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. *Ann Acad Med Singap*. 1994; 23 (6 Suppl): 145–149. PMID: 7710226
6. Bruns H.D. The ambulant after-treatment of cataract extraction; with a note on post-operative delirium and on striped keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1916; 14 (Pt 2): 473–482. PMID: 16692366
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013. DSM 5.pdf (univ-setif2.dz)
8. Smith L.W., Dimsdale J.E. Postcardiotomy delirium: conclusions after 25 years? *Am J Psychiatry*. 1989; 146 (4): 452–458. DOI: 10.1176/ajp.146.4.452. PMID: 2929744
9. Blachy P. H., Starr A. Post-cardiotomy delirium. *Am J Psychiatry*. 1964; 121: 371–375. DOI: 10.1176/ajp.121.4.371. PMID: 14211412.

10. Egerton N., Kay J.H. Psychological disturbances associated with open heart surgery. *Br J Psychiatry*. 1964; 110: 433–439. DOI: 10.1192/bjp.110.466.433. PMID: 14142537
11. Kornfeld D.S., Zimberg S., Malm J.R. Psychiatric complications of open-heart surgery. *N Engl J Med*. 1965; 273 (6): 287–292. DOI: 10.1056/nejm196508052730601. PMID: 21416742
12. Weiss S.M. Psychological adjustment following open-heart surgery. *J Nerv Ment Dis*. 1966; 143 (4): 363–368. DOI: 10.1097/00005053-196610000-00007. PMID: 5958767
13. Gilberstadt H., Sako Y. Intellectual and personality changes following open-heart surgery. *Arch Gen Psychiatry*. 1967; 16 (2): 210–214. DOI: 10.1001/archpsyc.1967.01730200078011. PMID: 4381237
14. Lazarus H.R., Hagens J.H. Prevention of psychosis following open-heart surgery. *Am J Psychiatry*. 1968; 124 (9): 1190–1195. DOI: 10.1176/ajp.124.9.1190. PMID: 5637907
15. Rubinstein D., Thomas J.K. Psychiatric findings in cardiectomy patients. *Am J Psychiatry*. 1969; 126 (3): 360–369. DOI: 10.1176/ajp.126.3.360. PMID: 5801254
16. Heller S.S., Frank K.A., Malm J.R., Bowman Jr F.O., Harris P.D., Charlton M.H., Kornfeld D.S. Psychiatric complications of open-heart surgery. A re-examination. *N Engl J Med*. 1970; 283 (19): 1015–1020. DOI: 10.1056/NEJM197011052831903. PMID: 5470265
17. Eckenhoff, J.E., Kneale D.H., Dripps R.D. The incidence and etiology of postanesthetic excitement a clinical survey. *Anesthesiology*. 1961; 22 (5): 667–673. DOI: 10.1097/00000542-196109000-00002
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1st ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1952
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed.). 1968. Washington, DC: American Psychiatric Association
20. Lipowski Z.J. Delirium, clouding of consciousness and confusion. *J Nerv Ment Dis*. 1967; 145 (3): 227–255. DOI: 10.1097/00005053-196709000-00006. PMID: 4863989
21. Engel G.L., Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis*. 1959; 9 (3): 260–277. DOI: 10.1016/0021-9681(59)90165-1. PMID: 13631039
22. Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., Gordon S., Francis J., May L., Truman B., et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001; 286 (21): 2703–2710. DOI: 10.1001/jama.286.21.2703. PMID: 11730446
23. Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R., Speroff T., et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001; 29 (7): 1370–1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012. PMID: 11445689
24. Marcantonio E.R., Ngo L.H., O'Connor M., Jones R.N., Crane P.K., Metzger E.D., Inouye S.K. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2014 Nov 18; 161(10): 764]. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (8): 554–561. DOI: 10.7326/M14-0865. PMID: 25329203
25. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F., Tremblay A., Roy M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29 (4): 368–375. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.009. PMID: 15857740
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed.). 1980
27. Lipowski Z.J. Delirium. Acute brain failure in man. American lecture series; no 1028. 1980.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd ed., revised). 1987
29. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. World Health Organization. 1993
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). 1994
31. Albert M.S., Levkoff S.E., Reilly C., Liptzin B., Pilgrim D., Cleary P.D., Evans D., et al. The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1992; 5 (1): 14–21. DOI: 10.1177/002383099200500103. PMID: 1571069
32. Miller P.S., Richardson J.S., Jyu C.A., Lemay J.S., Hiscock M., Keegan D.L. Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 (3): 342–345. DOI: 10.1176/ajp.145.3.342. PMID: 3344848
33. Inouye S.K., van Dyck C.H., Alessi C.A., Balkin S., Siegel A.P., Horwitz R.I. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113 (12): 941–948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941. PMID: 2240918
34. Wei L.A., Fearing M.A., Sternberg E.J., Inouye S.K. The Confusion assessment method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (5): 823–830. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x. PMID: 18384586
35. Bergeron N., Dubois M.J., Dumont M., Dial S., Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001; 27 (5): 859–864. DOI: 10.1007/s001340100909. PMID: 11430542
36. Grover S., Kate N. Assessment scales for delirium: a review. *World J Psychiatry*. 2012; 2 (4): 58–70. DOI: 10.5498/wjp.v2.i4.58. PMID: 24175169
37. Marcantonio E.R., Mangrove C.M., Goldman L., Orav E.J., Lee T.H. Postoperative delirium is associated with poor outcome after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41 (suppl): SA 1.
38. Dyer C.B., Ashton C.M., Teasdale T.A. Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med*. 1995; 155 (5): 461–465. DOI: 10.1001/archinte.155.5.461. PMID: 7864702
39. Silverstein J.H., Timberger M., Reich D.L., Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*. 2007; 106 (3): 622–628. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00026. PMID: 17325520
40. Aldecoa C., Bettelli G., Bilotta F., Sanders R.D., Audisio R., Borzodina A., Cherubini A., et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [published correction appears in *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35 (9): 718–719]. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(4): 192–214. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594. PMID: 28187050
41. Sharma P.T., Sieber F.E., Zakriya K.J., Pauldine R.W., Gerold K.B., Hang J., Smith T.H. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth Analg*. 2005; 101 (4): 1215–1220. DOI: 10.1213/01.ane.0000167383.44984.e5. PMID: 16192548
42. Neufeld K.J., Leoutsakos J.M.S., Sieber F.E., Wanamaker B.L., Gibson Chambers J.J., Rao V., Schretlen D.J., et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg*. 2013; 117 (2): 471–478. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182973650. PMID: 23757476
43. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S., Oh E.S., et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Anesthesiology*. 2018; 129 (5): 872–879. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002334. PMID: 30325806
44. Meagher D.J., Morandi A., Inouye S.K., Ely W., Adamis D., MacLulich A.J., Rudolph J.L., et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Med*. 2014; 12: 164. DOI: 10.1186/s12916-014-0164-8. PMID: 25266390
45. Olbert M., Eckert S., Mörgeli R., Kruppa J., Spies C.D. Validation of 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: a prospective diagnostic study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019; 36 (9): 683–687. DOI: 10.1097/EJA.00000000000001048. PMID: 31306183
46. Chanques G., Ely E.W., Garnier O., Perrigault F., Eloi A., Carr J., Rowan C.M., et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care*. 2018; 8 (1): 33. DOI: 10.1186/s13613-018-0377-7. PMID: 29492696
47. Hargrave A., Bastiaens J., Bourgeois J.A., Neuhaus J., Josephson S.A., Chinn J., Lee M., et al. Validation of a nurse-based delirium-screening tool for hospitalized patients. *Psychosomatics*.

- 2017; 58 (6): 594–603. DOI: 10.1016/j.psych.2017.05.005. PMID: 28750835
48. World Health Organization. F05 Delirium, not induced by alcohol and other psychoactive substances. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. 1993.
49. Sprung J, Roberts R.O, Weingarten T.N., Cavalcante A.N., Knopman D.S., Petersen R.C., Hanson A.C., et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*. 2017; 119.2: 316–323. DOI: 10.1093/bja/aex130. PMID: 28854531
50. Yang Y., Zhao X., Dong T., Yang Z., Zhang Q., Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (2): 115–126. DOI: 10.1007/s40520-016-0541-6. PMID: 26873816
51. Onuma H., Inose H., Yoshii T., Hirai T., Yuasa M., Shigenori Kawabata S., Okawa A. Preoperative risk factors for delirium in patients aged ≥75 years undergoing spinal surgery: a retrospective study. *J Int Med Res*. 2020; 48 (10): 0300060520961212. DOI: 10.1177/0300060520961212. PMID: 33026272
52. Zhao J., Liang G., Hong K., Pan J., Luo M., Liu J., Huang B. Risk factors for postoperative delirium following total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Front Psychol*. 2022; 13: 993136. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.993136. PMID: 36248575
53. Cereghetti C., Siegemund M., Schaedelin S., Fassl J., Seeberger M.D., Eckstein F.S., Steiner L.A., et al. Independent predictors of the duration and overall burden of postoperative delirium after cardiac surgery in adults: an observational cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31(6): 1966–1973. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.03.042. PMID: 28711314
54. Aitken S.J., Blyth F.M., Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: a meta-analysis and systematic review. *Vasc Med*. 2017; 22(5): 387–397. DOI: 10.1177/1358863X17721639. PMID: 28784053.
55. Chaiwat O., Chanidnuan M., Pancharoen W., Vijitmal K., Danpornprasert P., Toaditthep P., Thanakiattiwibun C. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol*. 2019; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12871-019-0694-x. PMID: 30894129
56. Yang Y., Zhao X., Dong T., Yang Z., Zhang Q., Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(2): 115–126. DOI: 10.1007/s40520-016-0541-6. PMID: 26873816
57. Scholz A.F., Oldroyd C., McCarthy K., Quinn T.J., Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2016; 103(2): e21–e28. DOI: 10.1002/bjs.10062. PMID: 26676760
58. Rossi A., Burkhardt C., Dell-Kuster S., Pollock B.G., Strebel S.P., Monsch A.U., Kern C., et al. Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesth Analg*. 2014; 119 (4): 947–955. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000390. PMID: 25089730
59. Awada H.N., Luna I.E., Kehlet H., Wede H.R., Hoevsgaard S.J., Aasvang E.K. Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty — but potentially related to opioid use. *J Clin Anesth*. 2019; 57: 80–86. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.03.021. PMID: 30927698
60. Chen H., Mo L., Hu H., Ou Y., Luo J. Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021; 16 (1): 113. DOI: 10.1186/s13019-021-01496-w. PMID: 33902644
61. Zhu C., Wang B., Yin J., Xue Q., Gao S., Xing L., Wang H., et al. Risk factors for postoperative delirium after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32 (8): 1417–1434. DOI: 10.1007/s40520-019-01319-y. PMID: 31471892
62. Li Y., Zhang B. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2020; 86 (9): 965–973. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14251-2. PMID: 32251571
63. Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T., Sands L.P., Leung J.M. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015; 115(3): 418–426. DOI: 10.1093/bja/aeu458. PMID: 25616677
64. Subramaniyan S., Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesth Analg*. 2019; 128 (4): 781–788. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004053. PMID: 30883423
65. Gottesman R.F., Grega M.A., Bailey M.M., Pham L.D., Zeger S.L., Baumgartner W.A., Selnes O.A., et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol*. 2010; 67 (3): 338–344. DOI: 10.1002/ana.21899. PMID: 20373345.
66. Bellelli G., Mazzola P., Morandi A., Bruni A., Carnevali L., Corsi M., Zatti G., et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62 (7): 1335–1340. DOI: 10.1111/jgs.12885. PMID: 24890941
67. Edelstein D.M., Aharonoff G.B., Karp A., Capla E.L., Zuckerman J.D., Koval K.J. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; (422): 195–200. DOI: 10.1097/01.blo.0000128649.59959.0c. PMID: 15187857
68. Krzych L.J., Wybraniec M.T., Krupka-Matuszczyk I., Skrzypek M., Bolkowska A., Wilczyński M., Bochenek A.A. Detailed insight into the impact of postoperative neuropsychiatric complications on mortality in a cohort of cardiac surgery subjects: a 23,000-patient-year analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28 (3): 448–457. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.005.
69. Witlox J., Eurelings L.S., de Jonghe J.F., Kalisvaart K.J., Eikelenboom P., van Gool W.A. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010; 304 (4): 443–451. DOI: 10.1001/jama.2010.1013. PMID: 20664045
70. Kirfel A., Guttenthaler V., Mayr A., Coburn M., Menzenbach J., Wittmann M. Postoperative delirium is an independent factor influencing the length of stay of elderly patients in the intensive care unit and in hospital. *J Anesth*. 2022; 36 (3): 341–348. DOI: 10.1007/s00540-022-03049-4. PMID: 35182209
71. Bhattacharya B., Maung A., Barre K., Maerz L., Rodriguez-Davalos M.I., Schilsky M., Mulligan D.C., et al. Postoperative delirium is associated with increased intensive care unit and hospital length of stays after liver transplantation. *J Surg Res*. 2017; 207: 223–228. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.084. PMID: 27979481
72. Bickel H., Grading R., Kochs E., Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26 (1): 26–31. DOI: 10.1159/000140804. PMID: 18577850
73. Liu Y., Li X.J., Liang Y., Kang Y. Pharmacological prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019: 9607129. DOI: 10.1155/2019/9607129. PMID: 31001357
74. Gosch M., Nicholas J.A. Pharmacologic prevention of postoperative delirium. *Z Gerontol Geriatr*. 2014; 47 (2): 105–109. DOI: 10.1007/s00391-013-0598-1. PMID: 24619041
75. Alvarez E.A., Rojas V.A., Caipo L.I., Galaz M.M., Ponce D.P., Gutierrez R.G., Salech F., et al. Non-pharmacological prevention of postoperative delirium by occupational therapy teams: a randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1099594. DOI: 10.3389/fmed.2023.1099594. PMID: 36817762
76. Mossie A., Regasa T., Neme D., Awoke Z., Zemedkun A., Hailu S. Evidence-based guideline on management of postoperative delirium in older people for low resource setting: systematic review article. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 4053–4065. DOI: 10.2147/IJGM.S349232. PMID: 35444455
77. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269 (6884): 259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1. PMID: 13243706
78. Davison L.A., Steinhilber J.C., Eger E.I. 2nd, Stevens W.C. Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1975; 43 (3): 313–324. DOI: 10.1097/00000542-197509000-00008. PMID: 1163831
79. Shaw P.J., Bates D., Cartledge N.E., French J.M., Heavyside D., Julian D.G., Shaw D.A. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med*. 1986; 58 (225): 59–68. PMID: 3486433
80. Savageau J.A., Stanton B.A., Jenkins C.D., Klein M.D. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982; 84 (4): 585–594. PMID: 6981734

81. Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59 (5): 1289–1295. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00106-u. PMID: 7733754
82. Lewis M.S., Maruff P., Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (6): 2097–2104. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2006.01.044. PMID: 16731137
83. Benson R.A., Ozdemir B.A., Matthews D., Loftus I.M. A systematic review of postoperative cognitive decline following open and endovascular aortic aneurysm surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (2): 97–100. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0338. PMID: 27809575
84. Selnes O.A., Royall R.M., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr, Quaskey S., McKhann G.M. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline?. *Arch Neurol.* 2001; 58 (4): 598–604. DOI: 10.1001/archneur.58.4.598. PMID: 11295990
85. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet.* 1998; 351 (9106): 857–861. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0. PMID: 9525362
86. Silbert B., Evered L., Scott D.A., McMahon S., Choong P., Ames D., Maruff P., et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1224–1234. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000671. PMID: 25859906
87. Lewis M.S., Maruff P., Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A. The influence of different error estimates in the detection of post-operative cognitive dysfunction using reliable change indices with correction for practice effects. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006; 21 (5): 421–427. DOI: 10.1016/j.acn.2006.05.004. PMID: 16859888
88. Mrkobrada, Marko, NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 394(10203): 1022–1029. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7. PMID: 31422895
89. Silbert B.S., Scott D.A., Doyle T.J., Blyth C., Borton M.C., O'Brien J.L., De L Horne D.J. Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001; 15 (1): 20–24. DOI: 10.1053/jcan.2001.20212. PMID: 11254834
90. Selnes O A., Royall R.A., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr, Quaskey S., McKhann G.M. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline?. *Arch Neurol.* 2001; 58 (4): 598–604. DOI: 10.1001/archneur.58.4.598. PMID: 11295990
91. Abildstrom, H., Rasmussen L.S., Rentowl P., Hanning C.D., Rasmussen H., Kristensen P.A., Moller J.T. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44 (10): 1246–1251. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.441010.x. PMID: 11065205
92. Tsai T.L., Sands L.P., Leung J.M. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth.* 2010; 28 (1): 269–284. DOI: 10.1016/j.aan.2010.09.003. PMID: 21151735
93. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор). *Общая реаниматология.* 2023; 19 (1): 60–71. [Neymark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A. Etiology and pathogenesis of postoperative cognitive dysfunction (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (1): 60–71. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202
94. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12 (3): 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204
95. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [published correction appears in *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67 (9): 1991]. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019
96. Мороз В.В., Долгих В.Т., Карпицкая С.А. Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и статолокомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология.* 2022; 18 (2): 4–11. [Moroz V.V., Dolgikh V.T., Karpitskaya S.A. Impact of general anesthesia and antioxidants on cognitive, static and locomotor functions during laparoscopic cholecystectomy. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (2): 4–11. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-2-4-11
97. Ибрагимов Н.Ю., Лебединский К.М., Микиртумов Б.Е., Гельман В.Я., Оболенский С.В., Казарин В.С. Факторы риска нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде у пожилых пациентов. *Общая реаниматология.* 2008; 4 (4): 21. [Ibragimov N.Yu., Lebedinsky K.M., Mikirtumov B.E., Gelman V.Ya., Obolensky S.V., Kazarin V.S. Risk factors for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2008; 4 (4): 21.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-4-21
98. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195659. DOI: 10.1371/journal.pone.0195659. PMID: 29641605
99. Daiello L.A., Racine A.M., Gou R.Y., Marcantonio E.R., Xie Z., Kunze L.J., Vlassakov K.V., et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology.* 2019; 131 (3): 477–491. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002729. PMID: 31166241
100. Rudolph, J.L., Marcantonio E.R., Culley D.J., Silverstein J.H., Rasmussen L.S., Crosby G.J., Inouye S.K., et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia.* 2008; 63(9): 941–947. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05523.x. PMID: 18547292
101. Wacke P., Nunes P.V., Cabrita H., Forlenza O.V. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21 (4): 221–227. DOI: 10.1159/000091022. PMID: 16428883
102. Mu, D. L., Wang D.-X., Li L.-H., Shan G.-J., Su Y., Yu Q.-J., Shi C.-X. Postoperative delirium is associated with cognitive dysfunction one week after coronary artery bypass grafting surgery (in Chinese). *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban.* 2011; 43 (2): 242–249. PMID: 21503120
103. Franck M., Nerlich K., Neuner B., Schlattmann P., Brockhaus W.R., Spies C.D., Radtke F.M. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016; 60 (10): 1404–1414. DOI: 10.1111/aas.12779. PMID: 27578364
104. Monk T. G.Weldon B.C., Garvan C.W., Dede D.E., van der Aa M.T., Heilman K.M., Gravenstein J.S. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008; 108(1): 18–30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e. PMID: 18156878
105. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lohse N., Rasmussen L.S.; ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009; 110 (3): 548–555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569. PMID: 19225398
106. Kotekar N., Shenkar A., Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction — current preventive strategies. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 2267–2273. DOI: 10.2147/CIA.S133896. PMID: 30519008
107. Wiinholdt D., Eriksen S.A.N., Harms L.B., Dahl J.B., Meyhoff C.S. Inadequate emergence after non-cardiac surgery—a prospective observational study in 1000 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019; 63 (9): 1137–1142. DOI: 10.1111/aas.13420. PMID: 31241184
108. Wu J., Gao S., Zhang S., Yu Y., Liu S., Zhang Z., Mei W. Perioperative risk factors for recovery room delirium after elective non-cardiovascular surgery under general anaesthesia. *Perioper Med (Lond).* 2021; 10 (1): 3. DOI: 10.1186/s13741-020-00174-0. PMID: 33531068
109. Zhang Y., Shu-Ting He S.-T., Nie B., Li X.-Y., Wang D.-X. Emergence delirium is associated with increased postop-

- erative delirium in elderly: a prospective observational study. *J Anesth.* 2020; 34 (5): 675–687. DOI: 10.1007/s00540-020-02805-8. PMID: 32507939
110. Assefa S., Sahile W.A. Assessment of magnitude and associated factors of emergence delirium in the post anesthesia care unit at Tikur Anbesa specialized hospital, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2019; 29(5): 597–604. DOI: 10.4314/ejhs.v29i5.10. PMID: 31666781
 111. Munk L., Andersen G., Møller A.M. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016; 60 (8): 1059–1066. DOI: 10.1111/aas.12717. PMID: 26968337.
 112. Yu D., Chai W., Sun X., Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth.* 2010; 57(9): 843–848. DOI: 10.1007/s12630-010-9338-9. PMID: 20526708.
 113. Kim H.C., Kim E., Jeon Y.T., Hwang J.W., Lim Y.J., Seo J.H., Park H.P. Postanaesthetic emergence agitation in adult patients after general anaesthesia for urological surgery. *J Int Med Res.* 2015; 43 (2): 226–235. DOI: 10.1177/0300060514562489. PMID: 25637216.
 114. Lepoué C., Lautner C.A., Liu L., Gomis P., Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2006; 96 (6): 747–753. DOI: 10.1093/bja/ael094. PMID: 16670111
 115. Radtke F.M., Franck M., Hagemann L., Seeling M., Wernecke K.D., Spies C.D. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (6): 394–403. PMID: 20473252.
 116. Fields A., Huang J., Schroeder D., Sprung J., Weingarten T. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2018; 121 (5): 1052–1058. DOI: 10.1016/j.bja.2018.07.017. PMID: 30336849
 117. Hesse S., Kreuzer M., Hight D., Gaskell A., Devari P., Singh D., Taylor N.B., et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth.* 2019; 122 (5): 622–634. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.016. PMID: 30915984.
 118. Huang J., Qi H., Lv K., Chen X., Zhuang Y., Yang L. Emergence delirium in elderly patients as a potential predictor of subsequent postoperative delirium: a descriptive correlational study. *J Perianesth Nurs.* 2020; 35 (5): 478–483. DOI: 10.1016/j.jopan.2019.11.009. PMID: 32576504.
 119. Saller T., MacLulich A.M.J., Schäfer S.T., Crispin A., Neitzert R., Schüle C., von Dossow V., et al. Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit. *Anaesthesia.* 2019; 74 (10): 1260–1266. DOI: 10.1111/anae.14682. PMID: 31038212.
 120. Xará D., Silva A., Mendonça J., Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the postanesthesia care unit. *J Clin Anesth.* 2013; 25 (6): 439–446. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.02.011. PMID: 23965209.
 121. Fields A., Huang J., Schroeder D., Sprung J., Weingarten T. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2018; 121 (5): 1052–1058. DOI: 10.1016/j.bja.2018.07.017. PMID: 30336849
 122. Safavynia S.A., Arora S., Pryor K.O., García P.S. An update on postoperative delirium: clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018; 8 (3): 252–262. PMID: 30555281
 123. Card E., Pandharipande P., Tomes C., Lee C., Wood J., Nelson D., Graves A., et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2015; 115 (3): 411–417. DOI: 10.1093/bja/aeu442. PMID: 25540068

Поступила 28.03.2023
 Принята 23.06.2023

Виртуоз патофизиологического эксперимента: к 100-летию со дня рождения академика В. К. Кулагина

В. Н. Цыган*, С. А. Мамаева

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

Для цитирования: В. Н. Цыган, С. А. Мамаева. Виртуоз патофизиологического эксперимента: к 100-летию со дня рождения академика В. К. Кулагина. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (4): 43–51. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-2339> [На русск.]

*Адрес для корреспонденции: Цыган Василий Николаевич, vn-t@mail.ru

Резюме

Цель обзора. На основании изучения массива публикаций 1950–1980-х гг. оценить вклад доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии В. К. Кулагина в развитие научных представлений об этиологии, патогенезе и терапии травматического шока. Проанализировали общетеоретические взгляды ученого, его методологические предпочтения при организации лабораторных экспериментов, методику разработки стандартных моделей для проведения опытов, выбора показателей и критериев оценки. Привели предложенную В. К. Кулагиным периодизацию травматического шока в зависимости от ведущего фактора патогенеза; осветили некоторые ключевые темы и результаты его экспериментальных исследований, связанных с индивидуальной резистентностью к шоку, с условиями необратимости и осложняющими факторами протекания процесса.

Заключение. Теоретические и экспериментальные разработки В. К. Кулагина актуальны по сей день и имеют большую значимость для дальнейшего прогресса медицинской науки.

Ключевые слова: Виктор Константинович Кулагин; кафедра патологической физиологии; Военно-медицинская академия; факторы патогенеза травматического шока; лабораторный эксперимент в патологической физиологии; гемическая гипоксия, синдром взаимного отягощения

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

Virtuoso of Pathophysiological Experiment: to the 100th Anniversary of Academician V. K. Kulagin

Vasilii N. Tsygan*, Svetlana A. Mamaeva

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

Summary

Aim. To analyze the contribution of V. K. Kulagin, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Physiology of the Military Medical Academy into development of scientific perspectives concerning the etiology, pathogenesis and therapy of traumatic shock, following thorough analysis of 1950–1980s series of featured publications. We analyzed the general theoretical views of the scientist, his methodological preferences in organizing laboratory experiments, the methodology for developing standard models for conducting experiments, choosing indicators and evaluation criteria. We brought to recollection the proposed by V. K. Kulagin approach to traumatic shock staging and phases relative to the leading pathogenetic factor; highlighted some of the key topics and results of his experimental research related to individual resistance to shock, prerequisites of shock irreversibility and factors complicating the course of traumatic shock.

Conclusion. Theoretical and experimental inventions of V. K. Kulagin are relevant to the present day and are of great importance for further progress of medical science.

Keywords: Viktor Konstantinovich Kulagin; Department of Pathological Physiology; Military Medical Academy; pathogenetic factors of traumatic shock; laboratory experiment in pathological physiology; hemic hypoxia; mutual burden syndrome

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

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

Введение

В 2023 г. отмечается столетие со дня рождения выдающегося патофизиолога, основной

сферой научных интересов которого было исследование экстремальных и пограничных для жизни состояний — Виктора Константиновича Кулагина.

Все большое видится на расстоянии — видимо, в этой народной мудрости заключается причина того, что серьезное научное наследие В. К. Кулагина в области этиологии и патогенеза травматического шока пока не получило должного осмысления и оценки. Юбилейный год — подходящий момент для подытоживания заслуг. Можно с уверенностью сказать, что современные представления о природе травматического шока, эффективных способах его профилактики и лечения сформировались во многом благодаря этому одаренному и продуктивному ученому, смелому и искусному теоретику-экспериментатору, способному к детальному анализу и широкому синтезу эмпирических данных.

Становление ученого. Виктор Кулагин появился на свет в крохотном провинциальном рабочем поселке, рос любознательным, учился на отлично. Как все выпускники 1941 г., прямо со школьной скамьи ушел на фронт, добровольно служил в разведке. В начале 1942 г. Виктор был серьезно ранен, после чего в сражениях уже не участвовал; прошел подготовку в пулеметном училище, получил звание лейтенанта, обрел командирские навыки. Как это ни парадоксально, война стала для Кулагина своеобразным социальным трамплином, позволившим осознать свое призвание и выбрать верный жизненный путь. Свою судьбу В.К. Кулагин связал с Военно-медицинской академией (ВМА), куда был зачислен курсантом в 1946 г. Здесь его интеллектуальные способности и исследовательский потенциал получили простор для воплощения. Сразу после окончания ВМА в 1951 г. отличник В. К. Кулагин был зачислен в адъюнктуру при кафедре патологической физиологии [1].

На кафедре патофизиологии с ее славными научными традициями [2] таланты новобранца науки прошли шлифовку и огранку в творческой «боттеге»¹ Иоакима Романовича Петрова, руководившего этим структурным подразделением с 1939 г. по 1964 г. Научная школа Петрова сформировалась еще до Великой Отечественной войны и заложила принципы и подходы советской медицинской службы к лечению травматического шока в период боевых действий. Школа была многочисленной (около 50 человек), она объединяла ученых разных возрастов и рангов вокруг общей парадигмы — нейрогенной теории травматического шока.

Под влиянием единомышленников и прежде всего самого И. Р. Петрова Виктор Константинович выбрал диссертационную тему, полностью находящуюся в русле основного на-



Рис. Виктор Константинович Кулагин

учного направления кафедры — разработки принципов комплексной терапии и профилактики шока. В 1955 г. успешно прошла защита кандидатской диссертации «О ранней профилактике и механизмах развития травматического шока в эксперименте», в 1961 г. — докторской: «Материалы к патогенезу и терапии травматического шока».

Во главе кафедры патофизиологии. Примечательно, что возглавив в 1967 г. кафедру патофизиологии ВМА, Виктор Константинович Кулагин не стал ломать существующие традиции, резко менять исследовательскую тематику, что зачастую происходит при смене руководства. Он сохранил преемственность и позволил сполна реализоваться потенциалу петровской школы в лице выдающихся военных медиков старшего фронтового поколения и своих ровесников, также учеников Иоакима Романовича. Он по праву стал новым интеллектуальным лидером данного научного направления, и на этом основании было бы справедливо школу изучения травматического шока в эксперименте, сложившуюся на кафедре, именовать школой Петрова–Кулагина [3].

¹ Боттега (bottega) — мастерская художников эпохи Ренессанса, где умудренные опытом мастера своего дела занимались обучением юных подмастерьев, где воспитывались молодые дарования и создавались новые техники выполнения работ. В самом процессе созидания, который шел в этих мастерских, рождалось новое знание.

Важно отметить, что Виктор Константинович превнес в работу кафедры множество новаторских идей. Он придал научным разработкам новый импульс благодаря усовершенствованию экспериментальной материально-технической базы и исследовательских методик. При нем было модернизировано учебное и научное оборудование, возросла роль практических и лабораторных занятий в учебном процессе: основой обучения стало моделирование и осуществление эксперимента. В 1969 г. кафедра впервые приобрела электростимуляторы, электрокардиографы и электроэнцефалографы. Были организованы биохимическая и электрофизиологическая лаборатории, что позволило интенсивно, с применением новейших методов и с активным привлечением специалистов из других кафедр академии и научных учреждений проводить исследования по актуальным вопросам военной патологии [4]. Наверно, не будет преувеличением сказать, что это был период расцвета лабораторного эксперимента в патологической физиологии.

В коллектив вливались свежие силы, по травматическому шоку под руководством Кулагина продолжали защищаться диссертации. В. К. Кулагин подготовил 10 докторов и 21 кандидата медицинских наук [3]. С 1975 г. по 1979 г. он исполнял обязанности Ученого секретаря академии, участвовал в работе диссертационного совета К.106.03.02, являлся членом президиума ВАК.

Кафедру отличала высокая публикационная активность. Авторству самого Кулагина принадлежит порядка 200 научных работ. Диапазон научных интересов В. К. Кулагина одновременно и узконаправлен, и чрезвычайно широк. Всю жизнь он работал в рамках единственного научного сегмента — патофизиология травматического шока, но при этом не упустил из виду ни одного значимого аспекта данной проблематики [5].

Итогом многолетних научных изысканий стала изданная в 1978 г. монография «Патологическая физиология травмы и шока», а которой Виктор Константинович дал подробный аналитический обзор современных ему представлений об этиологии и патогенезе травматического шока; обосновал типологию и классификацию шока по этиологическому признаку, предложил свою периодизацию шока, в зависимости от доминирующего патогенетического фактора; обозначил проблемные точки становления единой теории травматического шока; задал перспективу дальнейших исследований в этой области медицинской науки [6].

Теоретические и методологические предпочтения. Как известно, *perpetuum mobile* раз-

вития научной мысли — научная дискуссия. Чем актуальнее проблема, тем больше вокруг нее кипит споров. В 1970-е гг. постижение сущности травматического шока и поиск подходов к его терапии находились на острие научного внимания. Дебаты между представителями различных специальностей, теоретических и методологических течений разворачивались на страницах журналов, на симпозиумах, конференциях и других площадках научной коммуникации, и В. К. Кулагин был их активным участником [7]. В обсуждение и разработку проблемы шока, наряду с патофизиологами и хирургами, включились фармакологи (Виноградов В. М., Денисенко П. П. и др.), биохимики (Иванов И. И., Коровкин Б. Ф. и др.), анестезиологи (Уваров Б. С. и др.).

Что же было предметом разногласий? Выделим несколько дискуссионных моментов.

В этот период активно создавались специализированные противошоковые центры, оснащенные современной аппаратурой, позволяющей осуществлять регистрацию основных жизненных функций у пострадавших. У больных в состоянии шока стали забирать кровь для биохимических анализов еще по дороге в клинику. Все это привело к экспоненциальному росту эмпирических данных, и хирурги «впервые получили большой и разносторонний фактический материал о развитии шока непосредственно на человеке» [8].

Как следствие — изучение шока переместилось из лабораторий в клиники. Особенно активно в нашей стране велась работа в этом направлении на кафедре военно-полевой хирургии ВМА под руководством А. Н. Беркутова, а также в Институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе под руководством Г. Д. Шушкова. Практикующие врачи стали высказывать сомнения в необходимости лабораторного эксперимента как такового. Что, разумеется, вызвало категорическое отторжение со стороны теоретиков-экспериментаторов. В частности, В. К. Кулагин полагал, что роль лабораторного эксперимента на животных в изучении шока по-прежнему должна играть ведущую роль. И приводил веские доводы.

Кулагин считал, что в клинике невозможно изучать шок в полном объеме, наблюдать в динамике, отслеживая его стадийность со всеми фазовыми переходами. У врачей-клиницистов другая основная задача — не наблюдать, а действовать, спасать человеческую жизнь. Кроме того, терапевтические меры в отношении пациентов в состоянии шока являются экстренными и безотлагательными и принимаются еще до попадания больного в стационар, врач в клинике имеет дело с уже «леченным» шоком,

а, следовательно, с медикаментозно измененным его протеканием [6, с. 6].

Шок у человека характеризуется большими индивидуальными особенностями, зависящими от локализации и характера травмы, степени повреждения жизненно важных органов. При сходстве травмирующего воздействия, больные, тем не менее, могут находиться на разных стадиях развития шокового процесса. Кроме того, каждый больной поступает в шоковое отделение с собственным сопутствующим «букетом» состояний и заболеваний (включая хронические). Взаимное наложение всех этих обстоятельств не позволяет обнаружить в общей картине хоть какие-то закономерности. И приводит клинических исследователей к радикальным выводам. Как отмечает В. К. Кулагин, «некоторые клиницисты (Беркутов А. Н. и др.) пришли к крайним заключениям о том, что шока как такового не существует, а есть сборная группа тяжелых состояний, которые в каждом случае имеют свою специфику» [6, с. 21]. Иначе говоря, общих механизмов шокового процесса нет, и шок у всех протекает по-разному.

Вызывала критику экспериментаторов также методика сбора эмпирических клинических данных — гигантские статистические совокупности показателей не облегчали, а затрудняли возможность научного анализа, т. к. оперировали в основном средними величинами, не более информативными нежели пресловутая «средняя температура по больнице».

Кроме того, не все необходимые методы исследования шока допустимы на человеке.

С точки зрения Виктора Константиновича Кулагина, непреодолимые для клиницистов сложности легко разрешались в грамотно поставленном лабораторном эксперименте, ведь этот инструмент позитивной науки как раз и предназначен для поиска закономерностей с помощью специально разработанных методик. Только в «чистом» эксперименте, позволяющем исключить осложняющие факторы, общие механизмы шока отчетливо проступают и позволяют себя исследовать. А на основе понимания общих закономерностей легче потом понять разнообразные комбинации, встречающиеся в клинике.

Кулагин подчеркивал важность координации экспериментальных и клинических исследований шока. Лабораторный эксперимент ценен не сам по себе, а исключительно с точки зрения пользы для клиники. Любой эксперимент моделируется, исходя из целей и задач, которые ему предстоит решить, а задачи формулирует клиника.

Методика лабораторного эксперимента. Виктор Константинович Кулагин придавал важ-

ное значение рассмотрению методологических и методических аспектов экспериментальных исследований в военной медицине в целом [9], и при изучении патогенеза, разработке экспериментальной терапии экстремальных состояний, в частности [10]. Он, пожалуй, останется в истории медицинской науки, прежде всего, как непревзойденный мастер патофизиологического эксперимента.

Искусство эксперимента состоит в моделировании процесса, в стандартизации его условий, в отборе критериев и регистрации показателей. За основной критерий сравнения может быть взята тяжесть травмы, объем кровопотери или же состояние организма и его основных систем после травматизации. В ряде случаев полезно стандартизировать тяжесть воздействия (травмы, кровопотери) [10].

В эксперименте, где исследователь может не только наблюдать, но и управлять процессом, часто используется принцип варьирования дозы травмирующего воздействия: т. е. травма наносится не одномоментно. Особенно это важно при изучении развития шока, различных его стадий и скачкообразных переходов от одной к другой.

Важное значение имеет обоснованный выбор вида подопытных животных, каждый из которых может иметь те или иные особенности в сравнении с организмом человека [11]. Изучение шока в лаборатории кафедры патофизиологии проводилось на собаках, кроликах, кошках и крысах. В том случае, когда это имело значение для корректности результатов эксперимента, использовали ненаркотизированных животных. Отвечая на утверждения о неправомерности экстраполяции экспериментальных данных, полученных на животных, на человека, Кулагин ссылаясь на соответствующие исследования, «свидетельствующие о том, что генеральные закономерности развития шока у человека и экспериментальных животных, лежащие в основе нарушения функций различных систем, идентичны, что не исключает наличия ряда частных особенностей, связанных со спецификой организма человека» [6, с. 22], «поскольку в патогенезе шока большую роль играют выработанные в процессе филогенеза древние вегетативные реакции, механизмы, которые в общих чертах одинаковы у всех млекопитающих» [6, с. 22].

Очень важно было добиться стандартизации эксперимента, разработать его типовую модель, без чего была недостижима сравнимость результатов проводимых опытов [12]. Основной стандартной моделью травматического шока, применяемой на кафедре, была так называемая Модель Кеннона (реализуемая путем

травматизации мягких тканей бедра, что включает массивную жировую эмболию и повреждение крупных артерий). Но применялись и другие повреждения конечностей. Модель болевого шока создавалась путем механического или электрического раздражения смешанных нервов, чаще всего седалищных. На специальных моделях изучался плевропульмональный шок, висцеральный шок при длительном раздавливании мягких тканей, турникетный метод и т. д. Применялись типовые модели и комбинированные [12].

Во второй половине 1970-х гг. на первый план вышла проблема сопоставимости результатов экспериментов, проведенных в различных лабораториях [13]. Это осознавалось как серьезная методологическая и методическая проблема, без решения которой накопленные различными коллективами исследователей данные невозможно было сопоставлять и сравнивать, что, в свою очередь, сказывалось на эффективности разработки темы в масштабах страны [14]. По словам Кулагина, «исследования проводятся на разных экспериментальных моделях, в различные сроки развития шока, что существенно затрудняет их обобщение» [6, с. 3]. Были предприняты шаги по унификации экспериментальных моделей шока, а также периодов исследования показателей. Содружеством нескольких вузов были осуществлены по общей программе комплексные исследования, нацеленные на решение наиболее актуальных теоретических проблем шока [14].

Лабораторный эксперимент Кулагина позволял не только изучать общие механизмы и закономерности шокового процесса, наблюдая и фиксируя качественные скачки между отдельными его стадиями, но и продвигаться от общего к частному, к пониманию специфичности отдельного случая.

Кулагин провел множество исследований с целью изучения тех индивидуальных особенностей, которые влияют на резистентность или предрасположенность организма к шоку. При воспроизведении шока у животных путем маневрирования тяжестью травмы решался вопрос о разнообразии пределов и пороговых значений резистентности. Так была выявлена индивидуальная вариативность устойчивости к шокогенным факторам, обусловленная наследственными и конституциональными факторами: «Неодинаковая устойчивость различных животных к шоку и различный эффект терапии зависят от ряда генотипических и фенотипических особенностей» [15]. Играли роль и дополнительные обстоятельства, такие как усталость, изможденность голодом, стресс и т. п. Понимание отличительных свойств устойчивых

к шоку особей могло дать ключ к поиску средств профилактики шока в целом. Успехи терапии шока В. К. Кулагин связывал, в частности, со «знанием индивидуальных особенностей нейроэндокринной реакции организма в ответ на шокогенную травму» [15].

Вопрос о ведущем факторе травматического шока. Другим предметом неутраченных споров оставался вековой вопрос о решающем факторе патогенеза [16]. Не было единства в понимании, что первично для развития шока. Среди основных факторов, имеющих наибольшее значение в развитии шока при травме, выделяли болевую импульсацию, кровопотерю, эндотоксикоз и т. д.

В. К. Кулагина принято считать апологетом нейро-гуморальной теории, приверженцем первичности ЦНС как регулятора деятельности всех других систем организма [17]. Действительно Кулагин многократно подчеркивал, что шок — это страдание всего организма, а «нарушения функции нервной системы на всех ее уровнях интеграции организма играют выдающуюся роль в патогенезе шока. Шок как типовой патологический процесс, с присущими для него причинно-следственными отношениями и порочными кругами, невозможно вызвать в условиях глубокой нейровегетативной блокады и искусственной гипотермии» [6, с. 278].

Однако, при внимательном прочтении его трудов открывается несколько иная картина. Важно подчеркнуть, что научные взгляды и представления Виктора Константиновича эволюционировали и пересматривались на протяжении всей жизни. В конце 1970-х гг. механизм развития шока представлялся ему, скорее, «многокомпонентным» [6, с. 5]. Виктор Константинович полагал, что «в теориях патогенеза шока часто выделялась одна какая-то, решающая роль одного фактора этиологии, а остальные ради упрощения принимались за константы или выносились за скобки, что приводило к существенным искажениям и ошибкам в рассмотрении патогенеза» [16]. Он находил, что «за последнее время стала очевидной бесперспективность сведения патогенеза шока к влиянию отдельных факторов...» [17]. «В патогенезе травматического шока они могут выступать в качестве синергистов, определяя качественно иную форму патологии» [6, с. 20].

Исходя из приведенных цитат, Кулагина справедливо отнести к основоположникам полиэтиологической теории патогенеза травматического шока, наиболее распространенной в наши дни [18, 19]. По крайней мере именно данной концепции он придерживался в последние годы жизни.

Периодизация травматического шока. Концептуальные представления В. К. Кулагина

о природе шока нашли выражение в данной им общей характеристике, типологии и классификации шока на основе этиологического фактора. Им была также предложена периодизация травматического шока в зависимости от ведущего патогенетического фактора, основанная на экспериментальных материалах. На первой стадии («нервной»), соответствующей эректильной фазе, доминирует реакции, опосредованные нервной системой. Итогом ее становится дискоординация работы всех органов и систем. На второй («сосудистой») — уже при развившемся торпидном шоке — ведущими становятся уменьшение объема циркулирующей крови, нарушения микроциркуляции, приводящие к гипоксии тканей. На третьей («метаболической») стадии наряду с расстройством гемодинамики возникают выраженные нарушения обмена веществ, которые резко утяжеляют течение процесса [6, с. 70]. На каждой стадии требуется применение соответствующей ведущему фактору терапии с использованием определенных групп препаратов.

В. К. Кулагин всецело принял теорию травматической болезни, в рамках которой травматический шок может рассматриваться как один из патологических процессов более широкой нозологической единицы. Концепция травматической болезни охватывает весь комплекс изменений в его жизнедеятельности от момента травмы и до окончательного исхода. В контекст ее динамики органично вписываются такие стадии, как прешок и постшок.

Кулагина отличало постоянное внимание к начальной, даже потенциальной стадии шоквого процесса — к прешоку [20]. Причем, в тесной связке с проблемой профилактики шока. Именно этим вопросам посвящена его кандидатская диссертация и множество публикаций. В. К. Кулагин искал превентивные средства, препятствующие стремительному развитию шока, способные его смягчить и замедлить.

Постшоковый период характеризуется опасностью рецидивов, различными осложнениями, но при исследовании шока он остается за рамками рассмотрения. «И это является одним из серьезных аргументов в пользу выделения травматической болезни как нозологической единицы, так как при этом изменяется методология подхода врачей к диагностике, прогнозу, последовательности терапии тяжелых травм, а также статистическому учету результатов лечения» [6, с. 81]. Кулагин подчеркивает, что шок — это процесс, для которого характерна смена качественно различных стадий, и сожалеет, что нет серьезных исследований, посвященных стадийности выхода из шока, а критерии выведения из шока остаются неразработанными.

Ключевые темы исследований. Многочисленные эксперименты В. К. Кулагина можно условно разделить на две большие группы:

1) исследование различных аспектов этиологии и патогенеза травматического шока;

2) испытание противошоковых средств, главным образом медикаментозных препаратов.

В фокусе научного внимания Кулагина постоянно оставались особенности патологии нейрорегуляторных механизмов, эндокринной системы при шоке. На протяжении всей научной биографии он с неослабным вниманием исследовал эндокринные следствия травматического шока и искал действенные способы их медикаментозной гормональной коррекции. Этот интерес в целом соответствовал исходной установке ученого о доминировании роли ЦНС, как регулятора прочих систем организма, в развитии травматического шока [21]. Всего проблематике нейроэндокринных нарушений при шоке, гормоно- и ферментотерапии Кулагин посвятил в общей сложности более 50 публикаций [22–25].

Особо хотелось бы остановиться на теме гипоксии в работах Кулагина: он признавал ключевую роль кислородного голодания в генезе шока. Эксперименты Кулагина показали, что потребление кислорода в торпидной фазе травматического шока резко уменьшается при отсутствии повреждений грудной клетки. Из чего следует, что в понижении потребления кислорода не играют существенной роли функции внешнего дыхания. И даже искусственное насыщение артериальной крови кислородом ситуацию не меняет [26]. Это позволило Кулагину предположить, что причиной кислородного голодания являются нарушения гемодинамики и ограничение доставки кислорода к тканям [6, с. 137–138]. Исходя из фиксируемого в опытах возрастания артеровенозной разницы, был сделан вывод о достаточной способности тканей потреблять кислород. Оставалось одно объяснение — проблема заключается в изменении транспортных свойств самой крови, в утрате ею способности переносить кислород к тканям! Таким образом, Виктор Константинович фактически описал феномен гемической гипоксии.

Травматический шок сопровождается выраженной гиповолемией, при которой в результате избыточной потери жидкости уменьшается объем циркулирующей крови (ОЦК) в организме. При снижении ОЦК как раз и возникает гемическая гипоксия, которая выражается в уменьшении кислородной емкости крови в результате снижения количества эритроцитов в единице объема крови и в нарушении транспортных свойств гемоглобина. Гемический тип гипоксии характеризуется снижением способности гемоглобина эритроцитов связывать кис-

лород (в капиллярах легких), транспортировать и отдавать оптимальное количество его в тканях. При токсической разновидности шока в результате интоксикации организма, наблюдается также появление патологических форм гемоглобина (карбоксигемоглобин, метгемоглобин и др.). Поэтому восполнение объема циркулирующей крови — важнейшее мероприятие комплексной терапии шока.

Именно с выраженной и продолжительной гипоксией тканей, которая поддерживается нарушениями нейроэндокринной регуляции гомеостаза в результате образования порочных кругов патогенеза, Кулагин связывал развитие необратимых состояний [27]. Он считал, что «вопрос об изменении интенсивности обменных процессов и потребности клеток и тканей в кислороде при шоке имеет первостепенное значение, так как его решение позволило бы наметить новые пути профилактики и терапии шока» [6, с. 138].

В заслугу В. К. Кулагину может быть поставлено также экспериментальное изучение сочетанных и комбинированных форм травматической патологии, в частности комбинированных радиационных поражений [28].

Результаты этих исследований позволили ему выйти на важные обобщения: «При политравмах переплетение общих и частных проявлений травм оказывается очень трудной для анализа. В таких случаях происходит суммация действия разных факторов шока. Однако, это не арифметическая сумма, а новое качественное состояние» [6, с. 53]. Это состояние принято называть «синдромом взаимного отягощения», характеризующегося увеличением частоты и углублением тяжести шока, угнетением защитных сил организма, опасностью вторичного кровотечения вследствие повышенной проницаемости и ломкости капилляров, понижением свертываемости крови [29, 30]. При комбинированном

воздействии механической травмы и проникающей радиации синдром взаимного отягощения характеризуется более тяжелым, чем это наблюдается при чистых формах поражений, течением и травмой, и лучевой болезнью.

В. К. Кулагин постоянно подчеркивал, что необходима дальнейшая коллективная работа теоретиков и клиницистов для создания единой теории патогенеза шока [6, с. 37]. В 1980 г. он получил новое должностное назначение — Начальник Научно-исследовательского института военной медицины МО СССР (35 НИИ МО РФ), осуществляющего фундаментальные и прикладные исследования. В конце своей короткой жизни — в зените творческих и интеллектуальных способностей — он стоял на рубежах новых научных тем, сулящих множество свершений и открытий. Но судьба распорядилась иначе — на 59 году жизни творческий полет замечательного ученого был внезапно трагически прерван [31].

Заключение

Научная дискуссия, в которой В. К. Кулагин сыграл важную роль, в конечном итоге послужила совершенствованию методологии и методики клинических исследований шока. В продуктивном диалоге с такими сильными оппонентами как В. К. Кулагин утвердилось лидерство нового научного направления — клинической патофизиологии. Однако, торжество какой-либо точки зрения в научном мире никогда не следует считать окончательным. Наука, как известно, развивается по спирали, и в этом смысле повторное прочтение трудов В. К. Кулагина на новом методологическом и технологическом витке может оказаться кладом тонких наблюдений, глубоких умозаключений, перспективных идей и научного предвидения, заслуживающих самого пристального внимания современных исследователей и клиницистов.

Литература

1. Кулагин Виктор Константинович. В кн.: Бельских А.Н. (ред). Научная слава Военно-медицинской академии: третий век на службе Отечеству. Санкт-Петербург; 2013: 182. [Kulagin Viktor Konstantinovich. In: *Belskikh A.N. (ed). Scientific glory of the Military Medical Academy: the third century in the service of the Fatherland. Saint Petersburg; 2013: 182. (In Russ.)*]
2. Насонкин О.С., Цыган В.Н. Памяти корифея отечественной общей патологии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2011; 3: 162–168. [Nasonkin O.S., Tsygan V.N. Memory of the leading figure of the national general pathology. *Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine / Vestnik Sankt-Petersburgskogo Universiteta. Meditsina*. 2011; 3: 162–168. (In Russ.)]
3. Александров В.Н. В.К. Кулагин — ученый, учитель, врач. *Военный врач*. 1993; 29 (1276): 5. [Aleksandrov V.N. V.K. Kulagin — scientist, teacher, doctor. *Military Doctor / Voennyi Vrach*. 1993; 29 (1276): 5. (In Russ.)]
4. Виктор Константинович Кулагин: к 50-летию со дня рождения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1973; 17 (40): 94. [Viktor Konstantinovich Kulagin: on the 50th anniversary of his birth. *Pathological Physiology and Experimental Therapy/ Patol.Fiziol. Exsp. Ter*. 1973; 17(40): 94. (In Russ.)]
5. Кулагин В.К. Развитие некоторых научных направлений кафедры за последние годы. В кн.: *Труды Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*. Т. 189. Ленинград; 1970: 27–36. [Kulagin V.K. Development of some scientific areas of the department in recent years. In: *Proceedings of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov*. Vol. 189 / *Trudy Voenno-Meditsinskoi Akademii im. S.M. Kirova*. Vol. 189. Leningrad; 1970: 27–36. (In Russ.)]
6. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. Ленинград: Медицина; 1978: 296. [Kulagin V.K. Pathological physiology of trauma and shock. Leningrad: Meditsina; 1978: 296. (In Russ.)]
7. Кулагин В.К. Спорные вопросы патогенеза шока: [к дискуссии в журнале]. *Вестник хирургии имени Грекова*. 1970; 104 (5): 68–71. [Kulagin V.K. Controversial issues of shock pathogenesis: [for discussion in the journal]. *Grekov's Bulletin of Surgery/Vesth. Khir. Im. I.I. Grekova*. 1970; 104 (5): 68–71. (In Russ.)].

8. Долинин В.А., Кулагин В.К. Проблема шока в военно-полевой хирургии. *Вестник Академии медицинских наук*. 1979; 3: 20–28. [Dolinin V.A., Kulagin V.K. The problem of shock in military field surgery. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences / Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk*. 1979; 3: 20–28. (In Russ.)]
9. Кулагин В.К. Методология экспериментальных исследований в военной медицине. *Военно-медицинский журнал*. 1980; 3: 14–17. [Kulagin V.K. Methodology of experimental research in military medicine. / *Metodologiya eksperimentalnykh issledovaniy v voennoi meditsine. Military Medical Journal / Voennno-meditsinskii zhurnal*. 1980; 3: 14–17. (In Russ.)]
10. Кулагин В.К. Некоторые методологические аспекты изучения патогенеза и разработки экспериментальной терапии экстремальных состояний. *Труды Казанского медицинского института*. 1976; 48: 5–9. [Kulagin V.K. Some methodological aspects in studying pathogenesis and developing experimental therapy of critical illness. *Proceedings of the Kazan Medical Institute / Trudy Kazanskogo Meditsinskogo Instituta*. 1976; 48: 5–9. (In Russ.)]
11. Кулагин В.К. О принципах использования экспериментальных данных для анализа патогенеза шока у человека. В кн.: *Травматический шок у человека*. Ленинград; 1968: 73–76. [Kulagin V.K. On the principles of using experimental data to analyze the pathogenesis of shock in humans. In the book: *Traumatic shock in humans. / Travmaticheskii shok u cheloveka*. Leningrad; 1968: 73–76. (In Russ.)]
12. Болдина И.Г., Фаршатов М.Н., Кулагин В.К., Костюченко А.Л., Куренной Н.В. Стандартная модель для изучения противошоковой терапии. *Военно-медицинский журнал*. 1975; 7: 17–19. [Boldina I.G., Farshatov M.N., Kulagin V.K., Kostiuchenko A.L., Kurennoi N.V. Standard model for the study of antishock therapy. *Military Medical Journal / Voenn Med Zh*. 1975; (7): 17–19. PMID: 1216713. (In Russ.)]
13. Кулагин В.К., Жижин В.Н., Галкин В.В. О путях повышения эффективности и ускорении темпов научных исследований в области травматического шока и кровопотери. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1976; 21 (8): 3–8. [Kulagin V.K., Zhizhin V.N., Galkin V.V. Ways of increasing the effectiveness and accelerating the rate of scientific research in the area of traumatic shock and blood loss. *Problems of Hematology and Blood Transfusion / Probl Gematol Pereliv Krovi*. 1976; 21 (8): 3–8. (In Russ.). PMID: 967841]
14. Долинин В.А., Кулагин В.К., Шанин Ю.Н. Итоговые данные комплексных экспериментальных исследований по проблемам патогенеза и экспериментальной терапии травматического шока. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1982; 6: 23–30. [Dolinin V.A., Kulagin V.K., Shanin Yu.N. Summary data from complex experimental research on the problems of pathogenesis and experimental therapy of traumatic shock. *Pathological Physiology and Experimental Therapy / Patol Fiziol Exsp Ter*. 1982; 6: 23–30. (In Russ.). PMID: 6760094]
15. Кулагин В.К. О некоторых факторах, изменяющих устойчивость организма к травме. В кн.: Конференция по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям: тезисы докладов. Ленинград; 1958: 48–49. [Kulagin V.K. About some factors that change the body's resistance to injury. In: Conference on the problem of adaptive reactions and methods of increasing the body's resistance to adverse effects: abstracts of reports. Leningrad; 1958: 48–49. (In Russ.)]
16. Кулагин В.К. Общие вопросы патогенеза шока. *Вестник АМН СССР*. 1979; 11: 29–35. [Kulagin V.K. General issues of shock pathogenesis. *Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences / Vestnik AMN SSSR*. 1979; 11: 29–35. (In Russ.)]
17. Долинин В.А., Кулагин В.К., Лемус В.Б. Основные механизмы патогенеза травматического шока. *Военно-медицинский журнал*. 1974; (6): 17–22. [Dolinin V.A., Kulagin V.K., Lemus V.B. Basic mechanisms of the pathogenesis of traumatic shock. *Military Medical Journal / Voenn Med Zh*. 1974; (6): 17–22. (In Russ.). PMID: 4460331]
18. Остапченко Д.А., Гутников А.И., Давыдова Л.А. Современные подходы к терапии травматического шока (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 65–76. [Ostapchenko D.A., Gutnikov A.I., Davydova L.A. Current approaches to the treatment of traumatic shock (Review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17(4): 65–76. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-65-76.
19. Герасимов Л.В., Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 111. [Gerasimov L.V., Karpun N.A., Pirozhkova O.S. Selected issues of the pathogenesis and intensive treatment of severe contaminant injury. *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 111. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-111
20. Кулагин В.К. Патологическая физиология начальных стадий травматического шока. В кн.: *Труды Военно-медицинской академии*. Т. 203. Ленинград; 1979: 17–23. [Kulagin V.K. Pathological physiology of the initial stages of traumatic shock. In: *Proceedings of the Military Medical Academy / Trudy Voennno-Meditsinskoi Akademii*. Vol. 203. Leningrad; 1979: 17–23. (In Russ.)]
21. Кулагин В.К., Насонкин О.С. К анализу регуляторных функций нервной системы при травматическом шоке. В кн.: *Функционирование анализаторов при действии на организм экстремальных раздражителей*. Москва; 1974: 68. [Kulagin V.K., Nasonkin O.S. To the analysis of the nervous system regulatory functions in traumatic shock. In the book: *Analyzers functioning under applied extreme bodily stimuli*. Moscow; 1974: 68. (In Russ.)]
22. Кулагин В.К. Роль коры надпочечников в патогенезе травмы и шока. Ленинград: Медицина; 1965. 188 с. [Kulagin V.K. The adrenal cortex role in the pathogenesis of trauma and shock. Leningrad. Meditsina; 1965: 188. (In Russ.)]
23. Давыдов В.В., Дерябин И.И., Кулагин В.К., Шурыгин Д. Гормональные сдвиги у больных при тяжелых механических повреждениях. *Военно-медицинский журнал*. 1980; 4: 38–41. [Davydov V.V., Deryabin I.I., Kulagin V.K., Shurygin D. Hormonal shifts in patients with severe mechanical injury. *Military Medical Journal / Voenn Med Zh*. 1980; 4: 38–41. (In Russ.)]
24. Усватова И.И., Кулагин В.К., Давыдов В.В., Сергеева Н.А., Макарова Л.Д. Гормоны надпочечников и гемодинамика при экстремальном травматическом шоке. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1978; 4: 9–15. [Usvatova I.I., Kulagin V.K., Davydov V.V., Sergeeva N.A., Makarova L.D. Adrenal hormones and hemodynamics in extreme traumatic shock. *Pathological Physiology and Experimental Therapy / Patol Fiziol Exsp Ter*. 1978; 4: 9–15. (In Russ.). PMID: 704176]
25. Кулагин В.К., Коровкин Б.Ф., Ермаков А.М., и др. Патогенетические основы ферментотерапии травматического шока. В кн.: *Материалы 2-го Всесоюзного симпозиума по медицинской энзимологии*. Душанбе; 1974: 75–76. [Kulagin V.K., Korovkin B.F., Ermakov A.M., et al. Pathogenetic background for pharmacotherapy of traumatic shock. In: *Proceedings of the 2nd All-Union Symposium on Medical Enzymology / Materialy 2-go Vsesoyuznogo simpoziuma po meditsinskoi enzimologii*. Dushanbe; 1974: 75–76. (In Russ.)]
26. Кулагин В.К., Болдина И.Г. Основные принципы борьбы с гипоксией при шоке. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1981; 4: 10–15. [Kulagin V.K., Boldina I.G. Basic principles of hypoxia control during shock. *Pathological Physiology and Experimental Therapy / Patol Fiziol Exsp Ter*. 1981; 4: 10–15. (In Russ.)]. PMID: 6270618]
27. Кулагин В.К. Патогенез необратимых терминальных состояний. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1974; 10: 36–43. [Kulagin V.K. Patogenesis of irreversible terminal states. *Annals of the Academy of Medical Sciences USSR / Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR*. 1974; (10): 36–43. (In Russ.)]. PMID: 4450709]
28. Кулагин В.К. Влияние на организм комбинированного воздействия механической травмы, кровопотери и проникающей радиации. В кн.: *Труды Военно-медицинской академии*. Т. 103. Ленинград; 1959: 448–452. [Kulagin V.K. The effect of mechanical trauma, blood loss and penetrating radiation combined effects on the body. In: *Proceedings of the Military Medical*

- Order of Lenin Academy / Trudy Voenno-Meditsinskoi Ordena Lenina Akademii*. Vol. 103. Leningrad; 1959: 448–452. (In Russ.)]
29. Кулагин В.К. Перспективы разработки общей теории патогенеза комбинированных и сочетанных поражений. В кн.: *Патологическая физиология экстремальных состояний*. Томск; 1980: 28–30. [Kulagin V.K. Prospects for the development of general theory concerning pathogenesis of combined and concomitant lesions. In: *Pathological physiology of extreme conditions / Patologicheskaya fiziologiya ekstremalnykh sostoyaniy*. Tomsk; 1980: 28–30. (In Russ.)]
 30. Проказюк А.А., Жанаспаев М.А., Аубакирова С.К., Мусабеков А.С., Тлемисов А.С. Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 78–88. [Prokazyuk A.A., Zhanaspaev M.A., Aubakirova S.K., Musabekov A.S., Tlemisov A.S. Polytrauma: Definition of the problem and management strategy (Review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 78–88. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-78-88
 31. Памяти В.К. Кулагина. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1982; 4: 94. [In memory of V.K. Kulagin. *Pathological Physiology and Experimental Therapy / Patol Fiziol Exsp Ter*. 1982; 4: 94. (In Russ.)]

Поступила 24.04.2023

Принята 21.06.2023

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полная версия на www.reanimatology.com

Основная информация для подачи статьи

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



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ



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



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



Ассоциация акушерских
анестезиологов-реаниматологов



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



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



Общество по изучению шока (Россия)



Национальный совет по реанимации



Ассоциация анестезиологов
и реаниматологов Узбекистана

Фонд
«Медицина
критических
состояний»