



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

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
Scientific-and-Practical Journal

**Том 19**

**Volume 19**

**№ 5**

Москва  
Moscow  
**2023**



**XXV** Юбилейная  
всероссийская конференция  
с международным участием

# ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

10-11 ноября 2023 | Москва

## ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

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

## ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

**CRITICALCONF.RU**

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



Научно-исследовательский институт  
общей реаниматологии  
имени В.А. Нетовского ФНЦЗ РР



Ассоциация акушерских  
анестезиологов-реаниматологов



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



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



Общество по изучению шока (Россия)



Национальный совет по реанимации



Ассоциация анестезиологов  
и реаниматологов Узбекистана

Фонд  
«Медицина  
критических  
состояний»

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

## OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ

научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит с 2005 г.

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

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

**Периодичность:** 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

# GENERAL REANIMATOLOGY

## OBŠCHAYA 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 Resuscitology): 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 Institute of Resuscitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

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

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

**Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)**

**Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)**

**Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)**

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

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

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

**М. Н. ЗАМЯТИН**, д. м. н., профессор, Федеральный центр медицины катастроф (г. Москва, Россия)

**Б. ЗАУГЕЛЬ**, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

**Н. А. КАРПУН**, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)

**М. Ю. КИРОВ**, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)

**И. А. КОЗЛОВ**, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)

**П. КОХАНЕК**, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (г. Питтсбург, США)

**Дж. ЛАНДОНИ**, профессор, Университет Вита-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

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

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

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

**В. И. РЕШЕТНЯК**, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (г. Москва, Россия)

**Д. М. САБИРОВ**, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)

**Б. Д. САНИОВА**, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

**Н. Д. УШАКОВА**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

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

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

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

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

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

**Оригинал-макет:** Н. В. Голубева

**Верстка:** С. В. Шишков

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

**Контакты с редакцией:**

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

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

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

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

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

Цена свободная

**Подписано в печать:** 27.10.2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Artwork:** Natalia V. Golubeva

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

**Printing House:**

Printed at LLC «Advanced Solutions». 19, Leninsky prospekt, build. 1, Moscow, 119071. [www.aov.ru](http://www.aov.ru)

**Contacts:**

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

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

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

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

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

**Subscription:**

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

**Signed for printing:** 27.10.2023

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>CONTENTS</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<p>Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности <i>А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, Р. А. Черпаков, И. Н. Тюрин, В. М. Писарев</i></p> <p>Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта <i>А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, А. М. Голубев, Н. Н. Шушарина</i></p> <p>Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии <i>Н. В. Трэмбач, М. А. Магомедов, В. Г. Краснов, Л. Ю. Черниенко, С. Н. Шевырев, А. С. Попов, Е. В. Тютюнова, С. Н. Ватутин, А. А. Дмитриев, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, В. Э. Хороненко, М. М. Шеметова, А. И. Грицан, С. В. Сорсунов, П. В. Дуни, А. Ж. Баялиева, А. М. Овезов, А. А. Пивоварова, Д. В. Мартынов, О. А. Батигян, К. М. Лебединский, А. Н. Кузовлев, Д. Э. Федунец, Т. С. Мусаева, Р. В. Вейлер, И. Б. Заболотских</i></p>	<p>4 Sepsis Course and Outcome Depends on the Genetic Variant in the 3'-Region of Aquaporin 4 Gene AQP4 and Comorbidities <i>Anastasia G. Chumachenko, Evgeniy K. Grigoriev, Rostislav A. Cherpakov, Igor N. Tyurin, Vladimir M. Pisarev</i></p> <p>13 The Role of Endothelinergetic and Nitroxidergetic Reactions in Predicting the Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke of Different Severity <i>Anastasia M. Tynterova, Ekaterina M. Moiseeva, Arkady M. Golubev, Natalia N. Shusharina</i></p> <p>21 The effect of ACE Inhibitors/ARBs Withdrawal on the Risk of Postoperative Complications in Abdominal Surgery <i>Nikita V. Trembach, M. A. Magomedov, V. G. Krasnov, L. Yu. Chernienko, S. N. Shevyrev, A. S. Popov, E. V. Tyutyunova, S. N. Vatutin, A. A. Dmitriev, V. V. Fisher, E. V. Volkov, I. V. Yatsuk, Victoria E. Khoronenko, M. M. Shemetova, Alexey I. Gritsan, S. V. Sorsunov, P. V. Dunts, A. Zh. Bayaliev, Alexey M. Ovezov, A. A. Pivovarova, D. V. Martynov, O. A. Batigyan, Konstantin M. Lebedinsky, Artem N. Kuzovlev, D. E. Fedunets, T. S. Musaeva, R. V. Weiler, Igor B. Zabolotskikh</i></p>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	
<p>Восприимчивость к инфузионной нагрузке на фоне регионарной анестезии после коронарного шунтирования на работающем сердце <i>К. В. Паромов, Д. А. Волков, М. Ю. Киров</i></p> <p>Спирометрические и структурно-функциональные изменения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью <i>В. С. Шабаетов, И. В. Оразмагомедова, В. А. Мазурок, А. В. Березина, А. Е. Баутин, Л. Г. Васильева, Д. А. Александрова</i></p> <p>Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких <i>Р. А. Ибадов, Д. М. Сабиров, О. Д. Эшонходжаев, С. Х. Ибрагимов, Г. М. Азизова, Т. Б. Угарова</i></p>	<p>31 Responsiveness to Infusion Load under Regional Anesthesia after Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery <i>Konstantin V. Paromov, Dmitry A. Volkov, Mikhail Y. Kirov</i></p> <p>39 Morphological and Functional Alterations of Respiratory Muscle Performance and Spirometry Parameters in Patients with Congestive Heart Failure <i>Vitaliy S. Shabaev, Indira V. Orazmagomedova, Vadim A. Mazurok, Aelita V. Berezina, Andrei E. Bautin, Lyudmila G. Vasilyeva, Daria A. Aleksandrova</i></p> <p>46 Risk Factors for the Development and Severe Course of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation <i>Ravshan A. Ibadov, Djurabay M. Sabirov, Otobek D. Eshonkhodjaev, Sardor Kh. Ibragimov, Gavkhar M. Azizova, Tatyana B. Ugarova</i></p>
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
<p>Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом <i>О. Л. Романова, М. Л. Благодравов, П. Г. Джувалыяков, В. И. Торшин, А. В. Ершов, Е. Х. Баринов</i></p> <p>Дестабилизация организованной структуры фибрилляции желудочков при реперфузии <i>М. И. Гурьянов, П. К. Яблонский</i></p>	<p>53 Overtime Histological Changes in the Lungs after Intoxication with Baclofen Alone or in Combination with Ethanol <i>Olga L. Romanova, Mikhail L. Blagonravov, Pavel G. Dzhuvalyakov, Vladimir I. Torshin, Anton V. Ershov, Evgeniy Kh. Barinov</i></p> <p>59 Destabilization of the Organized Structure of Ventricular Fibrillation During Reperfusion <i>Marat I. Gurianov, Peter K. Yablonsky</i></p>

## Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3`-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности

А. Г. Чумаченко<sup>1</sup>, Е. К. Григорьев<sup>1</sup>, Р. А. Черпаков<sup>1</sup>, И. Н. Тюрин<sup>2</sup>, В. М. Писарев<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup> Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

**Для цитирования:** А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, Р. А. Черпаков, И. Н. Тюрин, В. М. Писарев. Зависимость исхода сепсиса от генетического варианта 3`-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2291> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Владимир Митрофанович Писарев, [vpisarev@fnkcr.ru](mailto:vpisarev@fnkcr.ru)

### Резюме

Аквапорины 4 и 5 — белки, образующие водный канал в мембране клетки, участвующие в движении и миграции иммунных клеток и выявляющиеся на поверхности астроцитов ЦНС, клеток почек, легких, иммунной системы. Ранее мы показали, что генетический полиморфизм AQP5 ассоциируется с различными исходами абдоминального сепсиса. Поскольку другой распространенный аквапорин — белок AQP4 тоже экспрессируется на поверхности иммунокомпетентных клеток, определяя клеточную подвижность, предположили, что и он может иметь значение в патогенезе сепсиса, а полиморфизм AQP4 — определять тяжесть течения и исход сепсиса. Ранее генетический полиморфизм AQP4 rs1058427 при сепсисе не исследовали.

**Цель исследования** — определение вклада полиморфизма 3`-области гена AQP4 в течение и исход сепсиса.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включили 290 пациентов ОРИТ трех клинических больниц г. Москвы в возрасте 18–75 лет с клиническими признаками сепсиса (СЕПСИС-3, 2016).

**Результаты.** Обнаружили, что минорный аллель T гена AQP4 rs1058427 защищает от развития септического шока при сепсисе. Среди пациентов-носителей генотипа GG септический шок развился у 66%, у пациентов с минорной аллелью T — только в половине случаев ( $p=0,009$ , ТМФ, ОШ=1,99, 95% ДИ: 1,12–3,55,  $n=290$ ). В группе пациентов с более тяжелыми органными нарушениями и высокой частотой коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет второго типа), нуждающихся в экстракорпоральных методах лечения и находившихся на ИВЛ 5 и более суток ( $n=66$ ), была обнаружена значимая ассоциация генетического полиморфизма AQP4 rs1058427 и 30-дневной госпитальной летальности. Носители минорного аллеля T выживали чаще по сравнению с пациентами генотипа AQP4 rs1058427 GG (5 летальных исходов из 10 и 47 летальных исходов из 56, соответственно,  $p=0,003$ , ТМФ,  $n=66$ , ОШ=5,22, 95% ДИ: 1,25–21,82,  $p=0,009$ , лог-ранговый критерий).

**Заключение.** Минорный аллель AQP4 rs1058427 T ассоциируется с защитой от развития септического шока и лучшей выживаемостью при сепсисе в группе пациентов ОРИТ с выраженной коморбидностью и нуждающихся в экстракорпоральных методах жизнеобеспечения.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; генетический полиморфизм; AQP4

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

## Sepsis Course and Outcome Depends on the Genetic Variant in the 3`-Region of Aquaporin 4 Gene AQP4 and Comorbidities

Anastasia G. Chumachenko<sup>1</sup>, Evgeniy K. Grigoriev<sup>1</sup>, Rostislav A. Cherpakov<sup>1</sup>,  
Igor N. Tyurin<sup>2</sup>, Vladimir M. Pisarev<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup> Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow City Health Department,  
63 Volokolamskoye sh., 125367 Moscow, Russia

### Summary

Aquaporins 4 and 5 are proteins that form water channels in the cell membrane, participate in the transfer and migration of immune cells, being expressed on many cell types including CNS astrocytes, kidney cells, lungs, and the immune system. We have previously shown that AQP5 genetic polymorphism is associated with different outcomes of abdominal sepsis. Since another common aquaporin protein, AQP4, is also expressed on the surface of immunocompetent cells, determining cell motility, it was suggested that AQP4 may also be

important in the pathogenesis of sepsis, and that *AQP4* polymorphism may predetermine sepsis severity and outcome. *AQP4* rs1058427 genetic polymorphism has not been studied earlier.

**The aim of the study** was to determine the effects of region 3' polymorphism in the *AQP4* gene on the clinical course and outcome of sepsis.

**Materials and methods.** The prospective study included 290 ICU patients from three clinical hospitals in Moscow aged 18–75 years with clinical signs of sepsis (SEPSIS-3, 2016).

**Results.** It was found that the minor T allele of the *AQP4* rs1058427 gene provides strong protection against septic shock, as among GG genotype carriers septic shock developed in 66%, but in presence of the minor T allele this number dropped to half of cases ( $P=0.009$ , Fisher's exact test,  $OR=1.99$ , 95% CI: 1.12–3.55,  $N=290$ ). There was a significant association between *AQP4* rs1058427 genetic polymorphism and 30-day hospital mortality in a subgroup of patients with more severe organ dysfunction and higher comorbidity burden (cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus) requiring extracorporeal treatment modalities and ventilator support for 5 or more days ( $N=66$ ). Carriers of the minor T allele showed better survival rates as compared *AQP4* rs1058427 GG genotype carriers (5 deaths out of 10 and 47 deaths out of 56, respectively,  $P=0.003$ , Fisher's exact test,  $N=66$ ,  $OR=5.22$ , 95% CI: 1.25–21.82,  $P=0.009$ , log-rank criterion).

**Conclusion.** The minor *AQP4* rs1058427 T allele is associated with protection against septic shock and better survival in sepsis in a group of ICU patients with high comorbidity burden requiring extracorporeal life support interventions.

**Keywords:** sepsis; septic shock; genetic polymorphism; *AQP4*

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

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

## Введение

Сепсис продолжает оставаться основной причиной летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии в любой стране мира. Наибольшая летальность при сепсисе связана с развитием септического шока (СШ). Под СШ понимают состояние сепсиса (по критериям СЕПСИС-3, 2016), сопровождающееся выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами, с более высоким риском развития летального исхода, чем сепсис без проявлений шока [1]. Высокая летальность при развитии сепсиса/септического шока побуждает к поиску биомаркеров, в том числе молекулярно-генетических, для выявления групп пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода критического состояния с целью более обоснованного и направленного раннего применения высокотехнологичных способов лечения и увеличения шансов благоприятного исхода. Изучение генетического полиморфизма при сепсисе может помочь наиболее ранней стратификации пациентов по группам риска неблагоприятного течения и исхода сепсиса.

С другой стороны, клиническая гетерогенность сепсиса может определяться разнообразием механизмов его развития и разным доминированием отдельных патогенетических звеньев в зависимости от факторов среды и генетических особенностей пациента. Исследования генетических полиморфизмов могут приблизить нас к пониманию причин разнообразия механизмов неблагоприятного течения и исхода сепсиса и определить связи этого разнообразия с аллельными вариантами полиморфных генов. Результаты подобных исследований в перспективе могут использоваться для персонализации лечения в зависимости от предрасположенности

к развитию тех или иных патогенетических звеньев сепсиса.

В настоящее время растет объем исследований, свидетельствующих о том, что варианты генов, в частности, однонуклеотидные полиморфизмы, являются существенными факторами индивидуальных различий по силе воспалительных процессов, определяющих предрасположенность к неблагоприятному или благоприятному течению и исходу сепсиса [2–4]. Предпринимаются попытки разработки подходов к персонализации лечения при сепсисе [5], в том числе с учетом естественной генетической изменчивости и ее связи с разнообразием клинических фенотипов и механизмов сепсиса [6–8].

В этой связи наибольший интерес представляют генетически полиморфные варианты локусов, контролирующих патогенетические значимые процессы, приводящие к сепсису, и/или определяющие неблагоприятные формы его течения (септический шок). К таким генам относятся гены иммунного ответа и, более широко, гены врожденного и адаптивного иммунитета, контролирующие важнейшие процессы поддержания активности систем врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что именно иммунологические механизмы играют ключевую роль в развитии сепсиса, а многие проявления сепсиса, включая септический шок, зависят от миграции клеток иммунной системы и их способности повреждать эндотелий сосудов, что приводит к нарушениям перфузии. Недавно было показано, что миграция клеток иммунной системы существенно зависит от генетического полиморфизма аквапоринов *AQP4* и *AQP5* — белков, образующих водный канал в мембране клетки. Оба белка экспрессируются в различных клетках организма — клетки ЦНС (астроциты), почек, легких и иммунной системы [9, 10]. Оба

белка играют роль в развитии отека мозга, миграции иммунных клеток, поддержании гематоэнцефалического барьера [11]. Известно, что *AQP4* контролирует выживание клеток нервной системы и Т-клеток [12, 13], ингибирование этого белка *in vivo* снижает количество Т-лимфоцитов в лимфатических узлах с одновременным их накоплением в печени [12, 14]. *AQP4* экспрессируется кардиомиоцитами, при этом дефицит *AQP4* приводит к уменьшению повреждения ткани миокарда и выраженности отека при инфаркте миокарда [15, 16]. *AQP4* играет роль в развитии регуляторных Т-клеток в тимусе; у мышей с нокаутом *AQP4* выявили сниженный уровень CD4+ CD25+ регуляторных Т-клеток [17, 18]. Воспаление головного мозга, возникающее при септической энцефалопатии, вызывает активацию *AQP4*, сопровождаемую усилением отека мозга [19, 20]. Кроме того, при сепсисе экспрессия *AQP4* в астроцитах повышается [21].

В ряде исследований обнаружили, что генетические варианты *AQP4* могут быть прогностическими биомаркерами-кандидатами при черепно-мозговой травме (rs3763043, rs3875089) [22], гематомным отеком у пациентов с геморрагическим инсультом (rs1058427) [23] и у пациентов с геморрагическим инсультом (rs3875089, rs3763043, rs11661256) [24].

Поскольку *AQP4* участвует в осуществлении движения и миграции клеток иммунной системы — процессов, непосредственно связанных с механизмами развития сепсиса, предположили, что полиморфизм гена *AQP4* может быть патогенетически значим при сепсисе. Ведь нарушения миграции разных популяций иммунокомпетентных клеток, в первую очередь — миелиоидных клеток и лимфоцитов, определяют и повреждение эндотелиоцитов, существенные для развития органной недостаточности, и иммуносупрессию, косвенно влияющую на бактериальную нагрузку. Генетический полиморфизм *AQP4* rs1058427 исследовали ранее только в отношении ассоциации с течением геморрагического инсульта. Изучение связи генетического полиморфизма *AQP4* rs1058427 с течением и исходом сепсиса не проводили. Цель нашей работы — определение вклада полиморфизма 3'-области *AQP4* в течение и исход сепсиса у пациентов ОРИТ с различной коморбидностью.

## Материал и методы

Провели закрытое неконтролируемое несравнительное выборочное исследование. Первичной конечной точкой явилась частота развития септического шока, вторичной конечной точкой — летальность в группах пациентов с разной коморбидностью.

По предварительным данным, частота развития септического шока в группах пациентов с сепсисом

и выраженной коморбидностью составляет не менее 75%. На основании этого рассчитали размер выборки. По формуле для расчета размера выборки:

$$n = (t^2 * P * Q) / \Delta^2 [23, 24],$$

где *t* — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05) составляет 1,96;  $\Delta$  — предельно допустимая ошибка (5%); *P* — доля случаев, в которых встречался изучаемый признак (75); *Q* — доля случаев, в которых не встречался изучаемый признак (25), расчетное общее число пациентов (*n*) составило 288 [25, 26].

В исследовании участвовали пациенты трех ОРИТ (*n*=290). Различий по полу и возрасту между пациентами трех ОРИТ не обнаружили (табл.). ОРИТ 2 и 3 — отделения, в которых широко использовали экстракорпоральные методы лечения, вследствие чего оценка по шкале SOFA пациентов данных ОРИТ была достоверно выше и в выборку попало больше пациентов с выраженной коморбидностью. Число пациентов с сахарным диабетом было достоверно выше в ОРИТ 2 и 3 по сравнению с ОРИТ 1, а пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — выше в ОРИТ 2 по сравнению с ОРИТ 1. Экстракорпоральные методы лечения (ЭКМЛ) (гемодиализ, гемодиализация, гемофильтрация, ЛПС-сорбция или их комбинации) использовали у 51% пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3. Показания для ЭКМЛ условно делили на «почечные» (острое почечное повреждение, в том числе на фоне имеющейся хронической патологии почек, декомпенсация хронической почечной недостаточности, имеющаяся потребность в заместительной почечной терапии) и «внепочечные» (выраженная интоксикация, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и другие нарушения водно-электролитного баланса, необходимость сорбции эндотоксина и некоторые другие). Больше число пациентов с заболеваниями почек в ОРИТ 2 было обусловлено наличием нефрологического центра в ГКБ с ОРИТ 2 (табл.).

Аллельные варианты *AQP4* rs1058427 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer — BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) подобрали и синтезировали в ООО «Евроген» следующие праймеры:

*AQP4* 1 for. 5`-TATTTGGCAAAACTGGGGATT-3`

*AQP4* 2 for. 5`-CCCAATCTCTGCTCTCTCAA-3`

*AQP4* 2 rev. 5`-GATTTATCAACAAATGTCACGAGAAG-3`

*AQP4* 1 rev. 5`-TGCAACCATGTTGTACCTTG-3`

Значимость различий между группами оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). Для оценки рисков летального исхода сепсиса у пациентов с различными генотипами рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95-процентные доверительные интервалы (95% ДИ). Соответствие значений нормальному распределению определяли

Таблица. Демографические показатели и заболеваемость пациентов ОРИТ с сепсисом.

Параметры	Значения параметров у пациентов различных ОРИТ			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$	Все пациенты
	ОРИТ 1	ОРИТ 2	ОРИТ 3				
	Мужчины, $n$ (%)	76 (53)	29 (50)				
Женщины, $n$ (%)	67 (47)	29 (50)	34 (38)				130 (45)
Возраст, лет	61	60	60	0,25	0,27	0,8	60
$M$ (IQR)	(50–70)	(46–68)	(50–68)				(49–69)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, $M$ (IQR)	3 (2–5)	6 (5–7)	6 (3–9)	<0,001	<0,001	0,97	5 (3–7)
Перитонит, $n$ (%)	42 (30)	3 (5%)	11 (12%)	0,001	0,004	0,25	56 (19)
Внебольничная пневмония, $n$ (%)	15 (10)	2 (3)	17 (19)	0,16	0,07	0,005	34 (12)
Сердечно-сосудистые заболевания, $n$ (%)	16 (11)	15 (26)	19 (22)	0,016	0,04	0,56	50 (17)
Панкреатит, панкреонекроз, $n$ (%)	11 (8)	5 (9)	7 (8)	0,78	1	1	23 (8)
Почечная недостаточность, пиелонефрит, почечно-каменная болезнь, атипичный гемолитико-уремический синдром, $n$ (%)	3 (2)	24 (42)	11 (12)	<0,001	0,003	0,001	38 (13)
Травмы, $n$ (%)	4 (3)	3 (5)	11 (12)	0,4	0,006	0,25	18 (6)
Флегмона, $n$ (%)	—	—	4 (5)	—	0,02	0,023	4 (1)
Опухоли, $n$ (%)	15 (10)	3 (5)	2 (2)	0,29	0,02	0,38	20 (7)
Гепатит, холецистит, $n$ (%)	12 (9)	—	1 (1)	0,02	0,02	1	13 (5)
Язва, $n$ (%)	4 (3)	—	1 (1)	0,3	0,65	1	5 (1)
Мезентериальный тромбоз, $n$ (%)	6 (4)	1 (2)	—	1	0,08	0,39	7 (0)
Аппендицит, $n$ (%)	6 (4)	—	1 (1)	0,18	0,2	1	7 (2%)
Другое*, $n$ (%)	9 (6)	2 (3)	4 (5)	0,5	0,7	1	15 (5)
Оперированные, $n$ (%)	57 (39)	35 (60)	53 (59)	0,01	0,005	1	145 (50)
Сахарный диабет, $n$ (%)	18 (13)	26 (45)	38 (43)	<0,001	<0,001	0,74	82 (28)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), $n$ (%)	37 (26)	24 (41)	24 (27)	0,041	0,08	0,75	85 (29)
Септической шок, $n$ (%)	87 (61)	35 (60)	59 (66)	1	0,5	0,86	181 (62)
<b>Всего, <math>n</math></b>	<b>143</b>	<b>58</b>	<b>89</b>				<b>290</b>

Примечание.\* — дисгормональный остеопороз, дивертикул, метакроматическая лейкоцисторфия, некротический фасцит, абсцесс, киста, спонтанный разрыв пищевода, грибка, гастрит;  $n$  — число пациентов;  $M$  — медианное значение; IQR — межквартильный размах. Значения  $p$  рассчитаны по критерию Манна–Уитни или точного метода Фишера.

с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные признаки представляли в абсолютных числах с указанием долей в %. В случае распределения значений, которое отличалось от нормального, при сравнении различий между группами использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни, рассчитывали медианы и межквартильный размах (IQR). Для выявления различий в выживаемости использовали процедуру Каплан–Мейера и лог-ранговый критерий. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . При сравнении демографических показателей и заболеваемости пациентов трех ОРИТ использовали поправку Бонферрони и считали значимыми различия при  $p < 0,0166$ . Статистический анализ проводили с использованием программ MedCalc версия 11.6 и SigmaStat версия 3.5.

## Результаты

Распределения частот генотипов  $AQP4$  rs1058427 составили: GG — 80%, GT — 18%, TT — 2% ( $n=290$ ), что соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,772$ ,  $p=0,38$ ), и значимо не отличалось от распределения в группе условно здоровых доноров (GG — 80%, GT — 18%, TT — 2%,  $\chi^2=0,85$ ,  $p=0,36$ ,  $n=154$ , рис. 1) и от частот генотипов в североамериканской популяции [23].

При исследовании возможной связи вариантов генотипов  $AQP4$  rs1058427 с частотой септического шока обнаружили, что у носителей

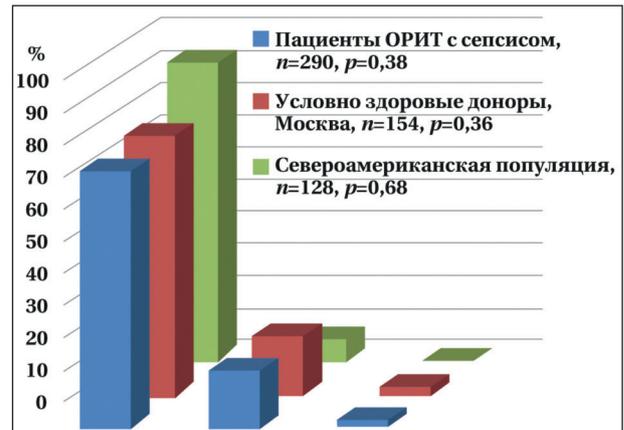


Рис. 1. Распределение генотипов  $AQP4$  rs1058427 среди пациентов ОРИТ, условно здоровых доноров и в североамериканской популяции [23].

минорного аллеля  $AQP4$  rs1058427 Т с сепсисом частота развития септического шока оказалась значимо ниже (рис. 2). Как видно из рисунка, среди пациентов-носителей генотипа GG септический шок развился у 66%, у пациентов с минорным аллелем Т — только в половине случаев (рис. 2, а,  $p=0,009$ ). Таким образом, минорный аллель  $AQP4$  rs1058427 Т защищает от развития септического шока при сепсисе.

Дальнейший анализ частоты септического шока у пациентов разных ОРИТ показал, что

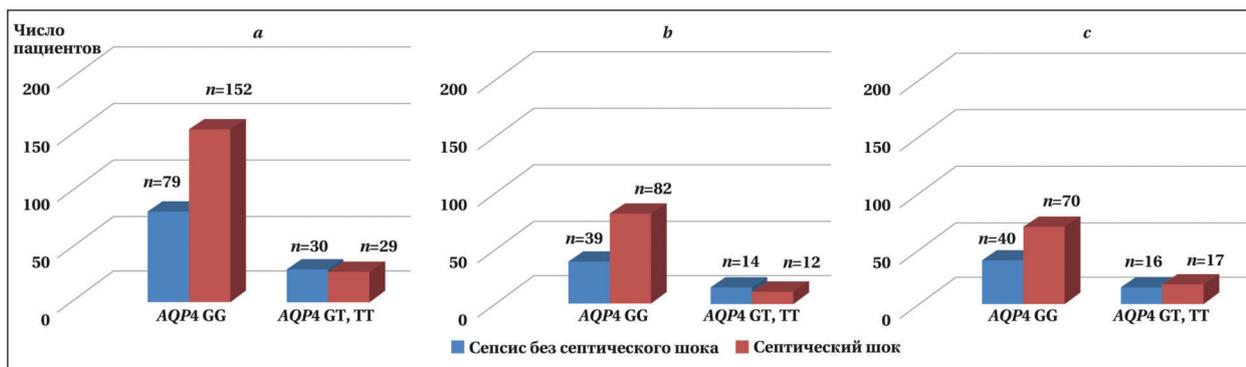


Рис. 2. Частота развития септического шока у пациентов ОРИТ с различными генотипами AQP4 rs1058427.

**Примечание.** Значимость различий между группами оценивали с использованием точного метода Фишера. *a* — все пациенты,  $n=290$ ,  $p=0,009$ , ОШ=1,99, 95% ДИ: 1,12–3,55; *b* — пациенты ОРИТ 2 и 3,  $n=147$ ,  $p=0,045$ , ОШ=2,45, 95% ДИ: 1,04–5,79; *c* — пациенты ОРИТ 1,  $n=143$ ,  $p=0,295$ .

данная ассоциация значима ( $p=0,045$ ) только для пациентов ОРИТ 2 и 3 (рис. 2, *b*), которые отличались от пациентов ОРИТ 1 более высокой оценкой по шкале SOFA при госпитализации, повышенной долей пациентов с такими коморбидностями, как сахарный диабет второго типа, заболевания почек (табл. 1), что определяло более частую потребность применения ЭКМЛ. В подгруппе пациентов ОРИТ 1 (рис. 2, *c*, пациенты с меньшей частотой выраженной коморбидности, без ЭКМЛ) защитный эффект минорного аллеля был статистически незначимым ( $p=0,295$ ), хотя тенденция сохранялась та же.

Таким образом, в группе пациентов с высокой частотой выраженной коморбидности и более выраженной полиорганной недостаточностью (медианное значение SOFA — 6,0) наличие минорного аллеля Т в 3'-области гена AQP4 у пациентов (генотипы GT и TT) ассоциируется с более благоприятным течением сепсиса — сниженной вероятностью развития жизнеугрожающего септического шока по сравнению с пациентами — носителями аллеля G в гомозиготном состоянии (генотип GG).

Исследование связи генотипа AQP4 и летальности с помощью лог-рангового критерия в общей выборке не выявило значимых различий в летальности у пациентов различных генотипов AQP4 rs1058427 (рис. 3, *a*). Тем не менее, в подгруппе пациентов с потребностью в продолжительной (более 5 сут) ИВЛ выявили тенденцию к ассоциации сниженной летальности и наличия минорного аллеля Т AQP4 (рис. 3, *b*).

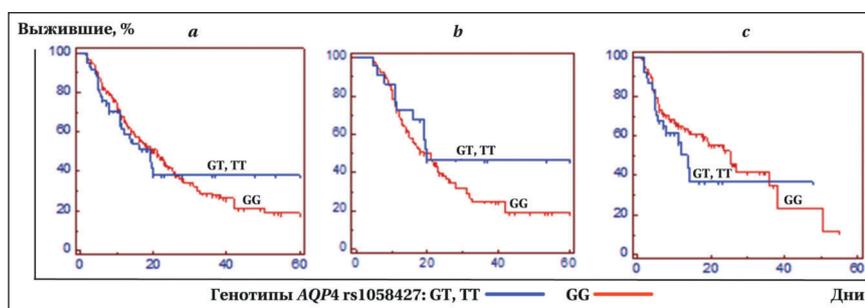
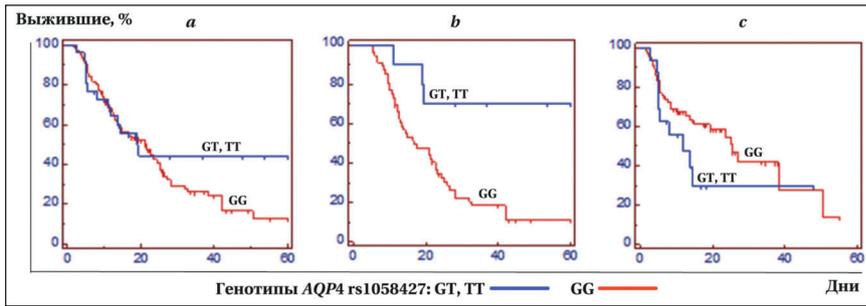


Рис. 3. Выживаемость септических пациентов трех ОРИТ в зависимости от генотипа AQP4 rs1058427 и длительности ИВЛ.

**Примечание.** Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. *a* — все пациенты,  $n=290$ ,  $p=0,995$ ; *b* — пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более сут,  $n=125$ ,  $p=0,176$ ; *c* — пациенты находившиеся на ИВЛ менее 5 сут,  $n=165$ ,  $p=0,238$ .

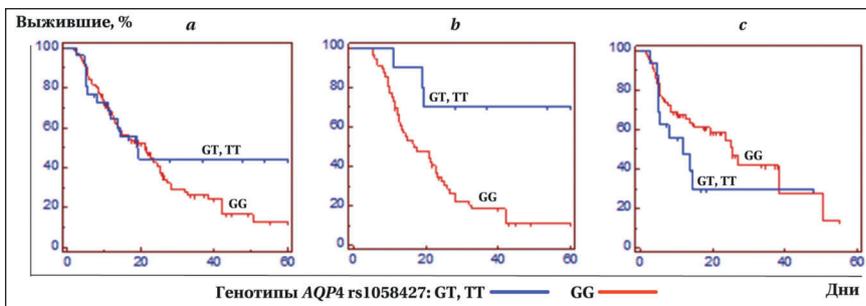
Такой тенденции не наблюдали в подгруппе пациентов, не нуждающихся в ИВЛ продолжительностью более 5 сут (рис. 3, *c*).

В отличие от пациентов ОРИТ 1, для объединенной группы пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3 с сепсисом были характерны повышенная коморбидность (значимо повышенная частота заболеваний почек и диабетом), увеличенная потребность в ИВЛ (в течение 5 и более сут) и повышенные значения показателей органной недостаточности по шкале SOFA при поступлении. Анализ распределения генотипов установил, что именно для пациентов с повышенной коморбидностью характерна значимая ассоциация мажорного генотипа AQP4 rs1058427 GG и повышенная летальность (рис. 4, *b*). Так, среди носителей мажорного генотипа AQP4 rs1058427 GG умерли 47 пациентов из 56, а среди носителей минорного аллеля Т — 5 из 10 ( $p=0,003$ , ТМФ,  $n=66$ , ОШ=5,22, 95% ДИ: 1,25–21,82,  $p=0,009$ , тест лог-ранг. Однако, для всей группы пациентов ОРИТ 2 и 3 (рис. 4, *a*) и пациентов, находившихся на ИВЛ менее 5 сут (рис. 4, *c*), значимой связи летальности и генотипа AQP4 rs1058427 не обнаружили.



**Рис. 4.** Выживаемость септических пациентов ОРИТ 2 и ОРИТ 3 с выраженной коморбидностью в зависимости от генотипа *AQP4* rs1058427 и продолжительности ИВЛ.

**Примечание.** Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. *a* — все пациенты,  $n=147$ ,  $p=0,32$ ; *b* — пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более сут,  $n=66$ ,  $P=0,003$ , ТМФ;  $p=0,009$ ; *c* — пациенты находившиеся на ИВЛ менее 5 сут,  $n=81$ ,  $p=0,14$ .



**Рис. 5.** Выживаемость септических пациентов ОРИТ 1 без выраженной коморбидности в зависимости от генотипа *AQP4* rs1058427 и длительности ИВЛ.

**Примечание.** Для выявления различий в выживаемости использовали лог-ранговый критерий. *a* — все пациенты,  $n=143$ ,  $p=0,330$ ; *b* — пациенты, находившиеся на ИВЛ 5 и более сут,  $n=59$ ,  $p=0,246$ ; *c* — пациенты, находившиеся на ИВЛ менее 5 сут,  $n=84$ ,  $p=0,837$ .

Отдельный анализ данных пациентов ОРИТ 1 с менее выраженными органными нарушениями, меньшими продолжительностью ИВЛ и потребностью в ЭКМЛ, не выявил связи летальности, продолжительности на ИВЛ и генотипа *AQP4* rs1058427 (рис. 5, *a*, *b*, *c*).

### Обсуждение

Таким образом, полученные данные указывают на протективное значение генетического варианта *AQP4* — аллеля Т *AQP4* rs1058427 при сепсисе. Возможно, что именно это объясняет и выявленный эффект данного аллеля в отношении летальности у пациентов с повышенной коморбидностью, нуждающихся в более продолжительном проведении ИВЛ. Ранее было лишь известно, что минорный аллель Т *AQP4* rs1058427 значимо связан с увеличением объема перигематомного отека после внутримозгового кровоизлияния [23]. Предполагается, что выраженность отека обусловлена большей экспрессией *AQP4*. Такая же причина может лежать и в объяснении связи наличия варианта Т (rs1058427) гена *AQP4* с возможностью «защиты» от септического шока и с снижением леталь-

ности при сепсисе. Можно полагать, что наличие аллеля Т, определяя более интенсивные реакции клеток иммунной системы при антибактериальном иммунитете, снижает риск развития септического шока вследствие уменьшения бактериальной нагрузки с последующим снижением содержания патогенетически значимых бактериальных эндотоксинов или увеличения продукции антитоксических антител.

В пользу такого предположения свидетельствуют и данные других авторов. Так, известно, что *AQP4* экспрессируется в циркулирующих CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах, а ингибирование молекул *AQP4* временно снижает число Т-лимфоцитов в крови мышей [12]. Кроме того, ингибирование *AQP4* заметно снижало пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов *in vitro* [10].

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты имеют решающее значение для обеспечения защиты от сепсиса. Об этом свидетельствует ряд исследований:

(а) повышенная экспрессия анти-апоптотического гена Bcl-2 в Т-клетках предотвращала апоптотическую потерю Т-клеток при сепсисе и увеличивала выживаемость [27];

(б) перенос Т-лимфоцитов мышам, их лишенных, обеспечивал защиту от сепсиса [28];

(в) связанный с сепсисом апоптоз CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов приводил к развитию лимфоцитопении и иммуносупрессии у пациентов на поздних стадиях сепсиса [29]. Из этого следует, что снижение количества и активности CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, вызванное сепсисом, может значительно увеличить восприимчивость организма к развитию вторичных инфекций. Не исключено, что постсептические иммунологические нарушения, предрасположенность к которым может зависеть, в том числе, и от генетического полиморфизма, вносят существенный вклад в повышение отдаленной летальности пациентов, выживших после перенесенного сепсиса.

Однонуклеотидная замена *AQP4* rs1058427 расположена в области РНК-гена *AQP4*-AS1

(Aquaporin 4 antisense RNA 1) ENSG00000260372, с которого транскрибируется длинные некодирующие РНК (днРНК, lncRNA). Точка замены входит в последовательности четырех транскриптов днРНК: ENST00000579964.6 AQP4-AS1-203, 1645 н.о., ENST00000628174.2 AQP4-AS1-206, 919 н.о., ENST00000582605.5 AQP4-AS1-204, 525 н.о., ENST00000627963.2 AQP4-AS1-205 381 н.о.

Известно, что AQP4-AS1 снижает уровень экспрессии AQP4 [30]. Логично предположить, что некоторые SNP в области РНК-гена могут приводить к изменению активности lncRNA, регулирующей AQP4. И если замена гуанина на тимин в варианте гена AQP4 rs1058427 приведет к снижению количества AQP4-AS1, следствием явится повышение количества транскриптов AQP4 и увеличение экспрессии соответствующего продукта — белка аквапорина, контролирующего начальные этапы движения и миграции клеток иммунной системы.

Существуют данные о связи lncRNA, картируемой в области гена AQP4, экспрессии AQP4 и развития дисфункции сетчатки глаза при сахарном диабете. AQP4-AS1 представляет собой длинную некодирующую РНК, которая транскрибируется с антисмысловой цепи гена AQP4. В недавнем исследовании было показано увеличение уровня AQP4-AS1 в ответ на высокий уровень глюкозы или окислительный стресс. Ингибция AQP4-AS1 защищала от вызванной сахарным диабетом сосудистой дисфункции сетчатки и приводила к повышению уровня синтеза молекул РНК AQP4 [30]. Возможно, что именно этим вызван защитный эффект аллеля T AQP4 rs1058427 в группе пациентов, в которой практически половину составляли пациенты с диабетом. Поскольку имеются данные о влиянии днРНК на уровень мРНК AQP4, можно предположить, что мутантный вариант транскриптов AQP4-AS1 ENSG00000260372 способен изменить активность lncRNA в отношении регуляции экспрессии гена AQP4.

В геноме человека описано более 17 000 генов, кодирующих lncRNA. SNP днРНК AQP4-AS1 rs527616 связан с возрастом при постановке диагноза рака молочной железы. Также показано, что уровень AQP4-AS1 ниже в ткани опухоли молочной железы по сравнению со здоровой тканью. Кроме того, экспрессия AQP4-AS1 была выше у пациентов с первой стадией и малым размером опухоли, что свидетельствует о ее связи с лучшим прогнозом [31].

ДнРНК представляют собой разнообразную группу нетранслируемых молекул РНК длиной более 200 нуклеотидов, которые часто экспрессируются тканеспецифично. Молекулярные механизмы их эффектов чрезвычайно разнообразны. Существующие пять групп днРНК (смы-

словые, бессмысловые, двунаправленные, интронные и межгенные днРНК) в цитоплазме способны изменять стабильность транскриптов мРНК или блокировать трансляцию путем двухцепочечного связывания с мРНК. Гены днРНК могут содержать последовательности других регуляторных РНК — микроРНК и экспрессироваться вместе с ними. Также днРНК предотвращают связывание микроРНК и белков с их обычными мишенями [32]. Разнообразие механизмов действия днРНК обеспечивает важную роль в регуляции экспрессии генов. В зависимости от наличия регуляторных паттернов, днРНК разделяют на те, которые действуют в цис-положении, влияя на экспрессию и/или состояние хроматина близлежащих генов, и на те, которые выполняют множество функций в транс-положении [33]. Существуют данные о том, что сигнальные пути провоспалительного транскрипционного фактора NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и Toll-подобных рецепторов повышают содержание днРНК в бета-клетках поджелудочной железы при воспалении [32].

Недавние исследования выявили потенциал днРНК NEAT1, MALAT1, ITSN1-2, MEG3 и ANRIL как биомаркеров сепсиса. Несколько днРНК участвуют в развитии гипервоспалительного состояния при сепсисе через сигнальный путь TLR4 [33]. Конкретный механизм действия днРНК AQP4-AS1 ENSG00000260372, однако, пока неизвестен.

Недавно была выявлена роль AQP4 в активации антиген-специфического рецептора Т-клеток [34], имеются данные об увеличении экспрессии AQP4 в активированных Т-клетках и о снижении его уровня в клетках в процессе апоптотической гибели [35]. С учетом данных о вкладе AQP4 в осуществлении распознавания антигена [34] и последующей миграции клеток [12], можно предположить, что относительно высокая экспрессия AQP4 в Т-клетках приведет к более выраженной миграции антиген-стимулированных Т-клеток и вовлечению большего количества взаимодействующих В-клеток в адаптивный иммунный ответ против бактериальных антигенов при наличии минорного аллеля Т гена AQP4. В этом случае AQP4-зависимое повышение активности Т-лимфоцитов обеспечит более выраженную антибактериальную защиту, способную предотвратить развитие эндотоксин-опосредованного тяжелого септического шока, угрожающего жизни пациента. Наоборот, наличие альтернативного генотипа — AQP4 rs1058427 GG может способствовать развитию септического шока.

Следует отметить, что защитный эффект минорного аллеля Т AQP4 rs1058427 в отношении

развития септического шока проявляется только в определенной группе пациентов ОРИТ, среди которых половина нуждается в высокотехнологичных ЭКМЛ. Это свидетельствует о том, что генетическая изменчивость по сайту rs1058427 3'-области гена *AQP4* может быть одной из причин неблагоприятного течения сепсиса лишь при наличии определенного клинического фенотипа, характеризующегося выраженной коморбидностью, внося существенный вклад в клиническую гетерогенность септических пациентов. С другой стороны, не исключено, что имеется ассоциативная или причинная связь минорного мутантного варианта T rs1058427 3'-области гена *AQP4* и клинически эффективного результата использования ЭКМЛ, что обеспечивает преимущественное накопление пациентов данного генотипа среди выживших высокоморбидных больных.

Таким образом, ген *AQP4* участвует в контроле механизмов развития септического шока, имеющего значение для жизнеобеспечения организма.

## Литература

1. Магомедов М.А., Ким Т.Г., Масолитин С.В., Яралян А.В., Калинин Е.Ю., Писарев В.М. Использование сорбента на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом при гемоперфузии для лечения пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 31–53. [Magomedov M.A., Kim T.G., Masolitin S.V., Yarlyan A.V., Kalinin E.Yu., Pisarev V.M. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 31–53. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-31-53.
2. Мороз В.В., Смелая Т.В., Голубев А.М., Сальникова Л.Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5. [Moroz V.V., Smelaya T.V., Golubev A.M., Salnikova L.E. Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 5. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5.
3. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., Григорьев Е.К. с соавт. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 31–47. [Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., Grigoriev E.K., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 31–47. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
4. Bronkhorst M.W.G.A., Patka P., Van Lieshout E.M.M. Effects of sequence variations in innate immune response genes on infectious outcome in trauma patients: a comprehensive review. *Shock*. 2015; 44 (5): 390–396. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000450. PMID: 26473437.
5. Кавайон Ж. Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 46–53. [Cavaillon J. New approaches to treat sepsis: animal models «do not work» (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 46–53. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-46-53.
6. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Тюрин И.Н., Черпаков Р.А., Елисина Е.В., Григорьев Е.К., Александров И.А., с соавт. Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области *AQP5* при сепсисе с различными очагами. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 16–33. [Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Tyurin I.N., Cherpakov R.A., Elisina E.V., Grigoriev E.K., Alexandrov I.A., et al. Prognostic value of genetic polymorphism in promotor region of *AQP5* in sepsis depends on the source of infection. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (3): 16–33. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33.
7. Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у

При этом аллельные варианты *AQP4* rs1058427 могут служить патогенетически значимыми прогностическими маркерами-кандидатами альтернативного течения и исхода сепсиса — в первую очередь, для пациентов ОРИТ с выраженными коморбидными состояниями.

## Заключение

Генетический вариант *AQP4* rs1058427 GG предрасполагает к более тяжелому течению сепсиса у пациентов ОРИТ — развитию септического шока, тогда как минорный аллель *AQP4* rs1058427 T ассоциируется с защитой от развития септического шока и летального исхода в подгруппе пациентов ОРИТ с ЭКМЛ, находившихся на ИВЛ более 5 сут. Тяжелая коморбидность, определяющая потребность в применении экстракорпоральных технологий лечения, является тем средовым фактором, при котором и проявляется протективная роль однонуклеотидной мутации в 3'-области гена *AQP4* у пациентов с сепсисом.

- пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. [Chumachenko A.G., Grigoriev E.K., Pisarev V.M. Contribution of *AGTR1* promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
8. Чумаченко А.Г., Мязин А.Е., Кузовлев А.Н., Гапонов А.М., Тутельян А.В., Пороховник Л.Н., Голубев А.Н. с соавт. Аллельные варианты генов *NRF2* и *TLR9* при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 8–23. [Chumachenko A.G., Myazin A.E., Kuzovlev A.N., Gaponov A.M., Tutelyan A.V., Porokhovnik L.N., Golubev A.N., et al. Allelic variants of the *NRF2* and *TLR9* genes in critical illness. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (4): 8–23. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-8-23.
  9. Previch L.E., Ma L., Wright J.C., Singh S., Geng X., Ding Y. Progress in AQP research and new developments in therapeutic approaches to ischemic and hemorrhagic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (7): 1146; DOI: 10.3390/ijms17071146. PMID: 27438832.
  10. Ayasoufi K., Kohei N., Nicosia M., Fan R., Farr G.W., McGuirk P.R., Pelletier M.F. et al. Aquaporin 4 blockade improves survival of murine heart allografts subjected to prolonged cold ischemia. *Am J Transplant*. 2018; 18 (5): 1238–1246. DOI: 10.1111/ajt.14624. PMID: 29243390.
  11. Jeon H., Kim M., Park W., Lim J.S., Lee E., Cha H., Ahn J.S., et al. Upregulation of *AQP4* improves blood-brain barrier integrity and perihematomal edema following intracerebral hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2021; 18 (4): 2692–2706. DOI: 10.1007/s13311-021-01126-2. PMID: 34545550.
  12. Nicosia M., Miyairi S., Beavers A., Farr G.W., McGuirk P.R., Pelletier M.F., Valujskikh A. Aquaporin 4 inhibition alters chemokine receptor expression and T cell trafficking. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 7417. DOI: 10.1038/s41598-019-43884-2. PMID: 31092872.
  13. Kong H., Fan Y., Xie J., Ding J., Sha L., Shi X., Sun X., et al. *AQP4* knockout impairs proliferation, migration and neuronal differentiation of adult neural stem cells. *J Cell Sci*. 2008; 121 (Pt 24): 4029–4036. DOI: 10.1242/jcs.035758. PMID: 19033383.
  14. Tang Y., Wu P., Su J., Xiang J., Cai D., Dong Q. Effects of Aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol*. 2010; 223 (2): 485–495 DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.01.015. PMID: 20132816.
  15. Jiang Q., Dong X., Hu D., Chen L., Luo Y. Aquaporin 4 inhibition alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by restraining cardiomyocyte pyroptosis. *Bioengineered*. 2021; 12 (1): 9021–9030. DOI: 10.1080/21655979.2021.1992332. PMID: 34657556.
  16. Rutkovskiy A., Stenslokken K.-O., Mariero L.H., Skrbic B., Amiry-Moghaddam M., Hillestad V., Valen G., et al. Aquaporin-4 in the heart: expression, regulation and functional role in ischemia. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107 (5): 280. DOI: 10.1007/s00395-012-0280-6. PMID: 22771185.
  17. Rump K., Adamzik M. Function of aquaporins in sepsis: a systematic review. *Cell Biosci*. 2018; 8: 10. DOI: 10.1186/s13578-018-0211-9. PMID: 29449936.

18. Chi Y., Fan Y., He L., Liu W., Wen X., Zhou S., Wang X., et al. Novel role of aquaporin-4 in CD4+ CD25+ T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease. *Aging Cell*. 2011; 10 (3): 368–382. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00677.x. PMID: 21255222.
19. Alexander J.J., Jacob A., Cunningham P., Hensley L., Quigg R.J. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int*. 2008; 52 (3): 447–456. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.08.006. PMID: 17884256.
20. Rama Rao K.V., Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Brain edema in acute liver failure: mechanisms and concepts. *Metab Brain Dis*. 2014; 29 (4): 927–936. DOI: 10.1007/s11011-014-9502-y. PMID: 24567229.
21. Sfera A., Price A.I., Gradini R., Cummings M., Osorio C. Proteomic and epigenomic markers of sepsis-induced delirium (SID). *Front Mol Biosci*. 2015; 2: 59. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00059. PMID: 26579527.
22. Dardiotis E., Paterakis K., Tsigoulis G., Tsintou M., Hadjigeorgiou G.F., Dardioti M., Grigoriadis S., et al. AQP4 tag single nucleotide polymorphisms in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (23): 1920–1926. DOI: 10.1089/neu.2014.3347. PMID: 24999750.
23. Appelboom G., Bruce S., Duren A., Piazza M., Monahan A., Christophe B., Zoller S., et al. Aquaporin-4 gene variant independently associated with oedema after intracerebral haemorrhage. *Neurol Res*. 2015; 37 (8): 657–661. DOI: 10.1179/1743132815Y.0000000047. PMID: 26000774.
24. Dardiotis E., Siokas V., Marogianni C., Aloizou A.-M., Sokratous M., Paterakis K., Dardioti M., et al. AQP4 tag SNPs in patients with intracerebral hemorrhage in Greek and Polish population. *Neurosci Lett*. 2019; 696: 156–161. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.025. PMID: 30578930.
25. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65 (6): 10. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Public Health. Electronic Scientific Journal/ Socialniye Aspekty Zdorovya Naseleniya. Electronny Nauchny Zhurnal*. 2019; 65 (6): 10. (in Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
26. Лухванцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 6: 77–87. [Likhvantsev V.V., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Kazantseva K.K., Kuzovlev A.N. Sample size estimation. *Anesthesiol.Reanimatol/ Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2020; 6: 77–87. (in Russ)]. DOI: 10.17116/anesteziologya202006177.
27. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Knudson C.M., Chang K.C., Cobb J.P., Osborne D.F., Zollner K.M., et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol*. 1999; 162 (7): 4148–4156. PMID: 10201940.
28. Shelley O., Murphy T., Paterson H., Mannick J.A., Lederer J.A. Interaction between the innate and adaptive immune systems is required to survive sepsis and control inflammation after injury. *Shock*. 2003; 20 (2): 123–129. DOI: 10.1097/01.shk.0000079426.52617.00. PMID: 12865655.
29. Condotta S.A., Cabrera-Perez J., Badovinac V.P., Griffith T.S. T-cell-mediated immunity and the role of TRAIL in sepsis-induced immunosuppression. *Crit Rev Immunol*. 2013; 33 (1): 23–40. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2013006721. PMID: 23510024.
30. Li X., Zhu J., Zhong Y., Liu C., Yao M., Sun Y., Yao W., et al. Targeting long noncoding RNA-AQP4-AS1 for the treatment of retinal neurovascular dysfunction in diabetes mellitus. *EBioMedicine*. 2022; 77: 103857. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103857. PMID: 35172268.
31. Marchi R.D., Mathias C., Reiter G. A.K., de Lima R. S., Kuroda F., Urban C.A., de Souza R.L.R., et al. Association between SNP rs527616 in lncRNA AQP4-AS1 and susceptibility to breast cancer in a southern Brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2021; 44 (1): e20200216. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0216. PMID: 33721012.
32. Cipolla G.A., de Oliveira J.C., Salviano-Silva A., Lobo-Alves S.C., Lemos D.S., Oliveira L.C., Jucoski T.S., et al. Long non-coding RNAs in multifactorial diseases: another layer of complexity. *Noncoding RNA*. 2018; 4 (2): 13. DOI: 10.3390/ncrna4020013. PMID: 29751665.
33. Wang W., Yang N., Wen R., Liu C.-F., Zhang T.-N. Long noncoding RNA: regulatory mechanisms and therapeutic potential in sepsis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 563126. DOI: 10.3389/fcimb.2021.563126. PMID: 34055659.
34. Nicosia M., Lee J., Beavers A., Kish D., Farr G.W., McQuirk P.R., Pelletier M.F., et al. Water channel aquaporin 4 is required for T cell receptor mediated lymphocyte activation. *J Leukoc Biol*. 2023; qjad010. DOI: 10.1093/jleuko/qjad010. PMID: 36805947.
35. Da Silva I.V., Soveral G. Aquaporins in immune cells and inflammation: new targets for drug development. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (4): 1845. DOI: 10.3390/ijms22041845. PMID: 33673336.

Поступила 24.11.2022  
Принята 12.09.2023

## Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта

А. М. Тынтерова<sup>1\*</sup>, Е. М. Моисеева<sup>1</sup>, А. М. Голубев<sup>2</sup>, Н. Н. Шушарина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236041, Калининградская обл., г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

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

**Для цитирования:** А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, А. М. Голубев, Н. Н. Шушарина. Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 13–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2354> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, [antynterova@mail.ru](mailto:antynterova@mail.ru)

### Резюме

**Цель исследования** — оценка возможности использования показателей сывороточных концентраций оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ET-1) в качестве биомаркеров функционального исхода острого ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Обследовали 37 пациентов многопрофильного сосудистого центра с диагнозом ишемический инсульт. В зависимости от степени неврологического дефицита по NIHSS, пациентов разделили на две группы: 1-я группа – 20 пациентов с NIHSS <15 баллов; 2-я группа — 17 пациентов с NIHSS ≥15 баллов. В качестве критериев функционального исхода выбрали абсолютные значения NIHSS и степень инвалидизации по Модифицированной шкале Ранкина (mRS) путем вычисления разницы между показателями до и после базисного лечения. Лабораторное исследование включало количественное определение стабильных метаболитов NO и ET-1 в сыворотке крови пациентов при поступлении и на 10-й день госпитализации. Для статистической обработки данных использовали пакет программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы выявили статистически значимое снижение показателей NIHSS ( $p=0,0013$ ) и mRS ( $p<0,0001$ ), что характеризовало благоприятный функциональный исход. Во 2-й группе наблюдали регресс только неврологического дефицита по NIHSS ( $p=0,0012$ ). Изменения степени инвалидизации по mRS у пациентов этой группы были статистически незначимы. Выявили клинически значимое увеличение содержания ET-1 и незначительное изменение концентрации NO на 10-й день госпитализации у пациентов обеих групп. Для показателя NIHSS выявили значимую отрицательную корреляцию с первоначальными концентрациями ET-1: в 1-й группе —  $r=-0,82$ ,  $p=0,00023$ ; во 2-й группе —  $r=-0,55$ ,  $p=0,00075$ . Для показателя mRS у пациентов 1-й группы выявили отрицательную корреляцию с NO ( $r=-0,50$ ,  $p=0,00044$ ) и с ET-1 ( $r=-1,0$ ,  $p=0,0074$ ); у пациентов 2-й группы — положительную корреляцию с NO ( $r=0,55$ ,  $p=0,0023$ ) и ET-1 ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ).

**Заключение.** Мониторинг динамики показателей NO и ET-1 может быть использован для персонализированной оценки функционального исхода пациента с церебральной ишемией. Необходимо дальнейшее исследование и разработка прогностических математических моделей, направленных на верификацию маркеров эндотелиальной функции в качестве предиктивных показателей возможности восстановления пациента в остром периоде ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, оксид азота, эндотелин-1, биомаркеры

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

**Финансирование.** Исследование провели в рамках проекта «Приоритет 2030» Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта.

## The Role of Endothelinergic and Nitroxidergic Reactions in Predicting the Functional Outcome in Patients with Ischemic Stroke of Different Severity

Anastasia M. Tynterova<sup>1\*</sup>, Ekaterina M. Moiseeva<sup>1</sup>,  
Arkady M. Golubev<sup>1</sup>, Natalia N. Shusharina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University  
14 Alexander Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Kaliningrad region, Russia

## Summary

**The aim of this study** was to assess the value of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) serum concentrations as potential biomarkers for predicting the functional outcome in patients with acute ischemic stroke.

**Material and methods.** A total of 37 patients diagnosed with ischemic stroke and admitted to a multidisciplinary vascular center were included in the study. The patients were divided into two groups based on the severity of neurological deficits as determined by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Group 1 consisted of 20 patients with NIHSS scores <15, and Group 2 consisted of 17 patients with NIHSS scores ≥15. The functional outcome was assessed using the NIHSS absolute values and the degree of disability measured by the Modified Rankin Scale (mRS) by comparing the values before and after baseline treatment. Lab evaluation included quantitative assessment of stable NO and ET-1 metabolites in patient's serum at admission and on day 10 of hospital stay. The SPSS Statistics V23.0 for Windows software package, Python programming language, and Pandas and SciPy libraries were used for statistical data processing.

**Results.** Group 1 patients demonstrated a statistically significant decrease in NIHSS ( $P=0.0013$ ) and mRS ( $P<0.0001$ ) scores, which was indicative of a favorable functional outcome. Group 2 patients showed some recovery of only neurological deficit measured by NIHSS scale ( $P=0.0012$ ), changes in degree of disability by mRS were statistically insignificant. On Day10 of hospital stay, both groups showed a clinically significant increase in ET-1 content, and slight change in NO concentration. NIHSS score demonstrated a significant negative correlation with baseline ET-1 concentrations:  $R=-0.82$ ,  $P=0.00023$  — in Group 1;  $R=-0.55$ ,  $P=0.00075$  — in Group 2. Modified RS scores showed negative correlation with NO ( $R=-0.50$ ,  $P=0.00044$ ) and ET-1 ( $R=-1.0$ ,  $P=0.0074$ ) concentrations in Group 1, and positive correlation with NO ( $R=0.55$ ,  $P=0.0023$ ) and ET-1 ( $R=0.33$ ,  $P=0.04$ ) concentrations in Group 2.

**Conclusion.** Monitoring of NO and ET-1 serum concentrations provides valuable insights for personalized assessment of the anticipated functional outcome in patients with cerebral ischemia. Further research and the development of prognostic mathematical models are needed to validate the use of endothelial function markers as predictive indicators of patients' recovery potential during the acute phase of ischemic stroke

**Keywords:** ischemic stroke, nitric oxide, endotelein-1, biomarker

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

**Financing.** The study was conducted within the framework of «Priority 2030» project at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

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

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время остаются наиболее распространенной причиной смертности в мире, в структуре которой на долю острого нарушения мозгового кровообращения приходится 25% [1]. Ишемический инсульт (ИИ) является одной из главных причин инвалидизации, смертности и важнейшей социально-экономической проблемой [2]. Поиск предиктивных биомаркеров, отражающих клиническое течение и функциональный исход инсульта, остается актуальной задачей современной клинической медицины. Перспективными кандидатами в качестве таких биомаркеров являются оксид азота (NO) и эндотелин-1 (ET-1) [3]. ET-1 представляет собой многофункциональный пептид, обладающий цитокиноподобной активностью, который синтезируется почти всеми типами эндотелиальных клеток [4]. Повышенная продукция ET-1 характеризует эндотелиальную дисфункцию в ответ на ряд патологических процессов, включающих гипергликемию, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, дефицит эстрогенов, биохимические и механические раздражители [5, 6]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, которые демонстрируют долговременный и сильный вазокон-

стрикторный эффект ET-1 на сосуды головного мозга, его роль в патофизиологических механизмах церебральной ишемии до сих пор активно изучается [7, 8]. NO является сигнальной молекулой, также синтезируемой эндотелиальными клетками, обладающей сильным сосудорасширяющим и противовоспалительным эффектами, необходимыми для поддержания сосудистого гомеостаза [9]. Эндотелиальная дисфункция напрямую связана как со снижением продукции активных метаболитов NO, так и с изменением чувствительности эндотелиальных клеток к NO. Повышение продукции NO имеет место при многочисленных патологических процессах центральной нервной системы, включая острое нарушение мозгового кровообращения и нейродегенеративные заболевания [10]. Противоположные эффекты NO и ET-1, влияющие на регуляцию местного сосудистого тонуса, уравновешиваются в здоровых тканях и дисрегулируются при церебральной ишемии [11]. Таким образом, данные маркеры эндотелиальной дисфункции представляют особый интерес и могут быть использованы в качестве раннего предиктора гемореологических и гемостатических нарушений, сопровождающихся вазоконстрикцией, лейкоцитарной адгезией и активацией тромбоци-

тов [12]. Роль нитроксида азота и эндотелин-1 в регуляции вазомоторной функции эндотелия сосудов в остром периоде ИИ остается недостаточно исследованной [13], что обуславливает целесообразность изучения динамики концентраций стабильных метаболитов NO и ET-1 у пациентов с различной тяжестью ИИ. Перспективным также является разработка методов математического моделирования, позволяющих прогнозировать и объективизировать тяжесть и исходы инсульта.

Цель исследования — оценить возможность использования показателей сывороточных концентраций оксида азота и эндотелина-1 в качестве прогностических биомаркеров функционального исхода острого ишемического инсульта.

### Материал и методы

Проспективное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канга (Выписка из протокола заседания № 34 от 29.09.2022). В исследование включили 37 пациентов, госпитализированных в первичный сосудистый центр ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» с диагнозом ишемический инсульт. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Все субъекты исследования подписали 2 экземпляра Информированного согласия до проведения всех процедур, предусмотренных исследованием. С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14], провели клинико-диагностические об-

следования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. На момент госпитализации всем пациентам выполняли неврологический осмотр и стандартизированные методы обследования — транскраниальную доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму в 12 отведениях, общеклинический и биохимический анализ крови, пульсоксиметрию. Нейровизуализационные показатели оценивали по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При необходимости, в плановом порядке, дополнительное обследование включало МР-/КТ-ангиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, развернутую коагулограмму, обследование на наличие системных заболеваний, люмбальную пункцию. У всех пациентов при поступлении оценивали уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) и тяжесть инсульта в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS).

В зависимости от степени неврологического дефицита по NIHSS пациентов разделили на две группы, это позволило более точно стратифицировать обследованных и использовать клинические данные: 1-я группа — 20 пациентов с неврологическим дефицитом по NIHSS < 15 баллов. Исходный уровень NIHSS в группе составил 6 [2; 9] балла, что соответствовало умеренной степени тяжести. 2-я группа — 17 пациентов с неврологическими нарушениями по шкале NIHSS ≥ 15 баллов. Исходный уровень NIHSS пациентов составил 18 [15; 28] баллов, что соответствовало тяжелому ишемическому инсульту. Демографические характеристики групп представили в табл. 1.

**Таблица 1. Основные клинико-статистические характеристики церебрального ишемического инсульта у пациентов с различной тяжестью по NIHSS.**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	1-я группа, n=20	2-я группа, n=17	
<b>Демографические характеристики</b>			
Мужчины, n (%)	13 (65,0)	9 (52,9)	0,455
Женщины, n (%)	7 (35,0)	8 (47,1)	0,455
Средний возраст, лет	68,30±5,63	67,90±4,91	0,820
<b>Подтипы ишемического инсульта (критерии TOAST, % больных)</b>			
ИИ вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромботический)	30,0	29,4	0,968
ИИ вследствие кардиогенной эмболии (кардиоэмболический)	40,0	29,4	0,500
ИИ вследствие окклюзии мелких артерий (лакунарный)	30,0	35,3	0,731
ИИ неустановленной этиологии	0	5,9	0,271
<b>Коморбидная патология (% больных)</b>			
Атеросклероз (>50%)	35,0	64,7	0,0365
Сахарный диабет	30,0	17,6	0,0228
Фибрилляция предсердий	25,0	35,3	0,494
Гипертоническая болезнь	75,0	58,8	0,294
Повторный инсульт	25,0	17,6	0,586
<b>Клинические шкалы (баллы)</b>			
ШКГ	15,00±0,01	14,47±1,20	0,0617
mRS	2 [0; 4]	4 [2; 5]	<0,001*
NIHSS	6 [2; 9]	18 [15; 28]	<0,001*
<b>Лабораторные показатели</b>			
NO (ммоль/л)	0,001589±0,001	0,0016601±0,002	0,889
ET-1 (пг/мл)	25,02±8,36	24,90±8,62	0,966

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

Критериями включения в исследование являлись: клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу ишемический инсульт; возраст от 60 до 82 лет. Критерии исключения включали геморрагический инсульт и транзиторную ишемическую атаку.

В качестве критериев функционального исхода острого ишемического инсульта выбрали параметры основных клинических шкал: шкала тяжести инсульта NIHSS и степень инвалидизации по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS). Изменение состояния пациента обозначали абсолютными значениями и вычисляли разницу между значениями критериев NIHSS и mRS до и после базисного лечения.

Лабораторное исследование включало количественное определение стабильных метаболитов NO и эндотелина-1 ET-1 в сыворотке крови пациентов. Забор крови осуществляли при поступлении и на 10-й день госпитализации.

Для забора крови использовали пробирки BD Vacutainer® Plus Serum; объем забираемой венозной крови составлял 6 мл. Для определения NO и ET-1 методом конкурентного иммуноферментного анализа в сыворотке использовали наборы CEA482Hu Cloud-Clone Corp., Nitric Oxid Assay Kit A013-2-1 Cloud-Clone Corp.

Для статистической обработки данных использовали рекомендации [15], стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy.

Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей [ $Q1-Q3$ ].

Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал  $p < 0,05$ . Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони ( $p < 0,0125$ ).

Для оценки связи параметров функционального исхода с показателями лабораторной диагностики вычисляли коэффициент корреляции ( $r$ ). Значение « $r$ » находилось в промежутке от  $-1$  до  $1$ , где  $-1$  — это полная обратная зависимость,  $0$  — отсутствие ка-

кой-либо зависимости,  $1$  — полная прямая зависимость. Для оценки корреляции непрерывных значений, включающих признаки, исчисляемые в баллах, выбрали метод Фехнера, который использовали для вычисления коэффициентов корреляции в маленьких выборках:

$$r_f = \frac{n_a - n_b}{n_a + n_b},$$

где  $n_a$  — число совпадений знаков отклонений индивидуальных величин от среднего значения;  $n_b$  — число несовпадений.

Наличие корреляции между величинами подтверждалось, если коэффициент превышал пороговое значение по модулю  $0,2$ . Значимость показателя « $r$ » статистически подтверждали при помощи вычисления  $p$ -значения [16].

$$t = \frac{r \times \sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r^2}},$$

$$p\text{-value} = 2 \times P(T > t),$$

где  $r$  — коэффициент корреляции;  $n$  — объем выборки;  $P(T > t)$  — вероятность получить полученного значения  $t$  в распределении  $T$  со степенью свободы  $n - 2$ .

В качестве порога выбрали стандартное значение —  $0,05$ . Если  $p$ -значение было меньше  $0,05$ , считали, что значимость коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с  $p$ -значением выше  $0,05$  исключали из рассмотрения.

## Результаты

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна. На основе клинических и инструментальных методов обследования пациентов верифицировали подтипы ишемического инсульта (критерии TOAST), коморбидные состояния и показатели клинических шкал (табл. 1).

У пациентов 1-й группы, по сравнению со 2-й группой, чаще выявляли сахарный диабет, тогда как у пациентов 2-й группы основным коморбидным заболеванием, по данным транскраниальной доплерографии, являлся атеросклероз брахиоцефальных сосудов. Степень инвалидизации в соответствии с mRS у пациентов 1-й группы составила  $2 [0; 4]$  балла, что соответствовало умеренному нарушению жизнедеятельности, у пациентов 2-й группы —  $4 [2; 5]$  балла, что отражало выраженное нарушение жизнедеятельности и неспособность справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи. Пациенты 2-й группы,

**Таблица 2. Сравнительные характеристики лабораторных и клинических показателей при поступлении и на 10-й день госпитализации пациентов.**

Показатели	Значения показателей в группах				p
	1-я группа, n=20		2-я группа, n=17		
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	
NIHSS, баллы	6 [2; 9]	2,5 [0; 7]	18 [15; 28]	12 [4; 20]	$p_1=0,0013^*$ $p_2=0,0012^*$ $p_3<0,001^*$
mRS, баллы	2 [0; 4]	0,75 [0; 2]	4 [2; 5]	3,5 [2; 5]	$p_1<0,0001^*$ $p_2=0,214$ $p_3<0,001^*$
NO, ммоль/л	0,001589±0,001	0,001628±0,001	0,0016601±0,002	0,001330±0,001	$p_1=0,875$ $p_2=0,547$ $p_3=0,373$
ET-1, пг/мл	25,02±8,36	31,62±9,14	24,90±8,62	31,24±8,93	$p_1=0,018$ $p_2=0,0431$ $p_3=0,903$

**Примечание.** \* — статистически значимые отличия.  $p_1$  и  $p_2$  — отличия между параметрами на 1-й и 10-й дни госпитализации в 1-й группе и во 2-й группе, соответственно;  $p_3$  — отличия параметров между группами на 10-й день госпитализации.

по сравнению с 1-й, имели статистически значимое снижение показателей mRS и NIHSS ( $p<0,0001$ ). При оценке основных демографических и лабораторных показателей значимых различий не выявили.

Изменения концентраций NO, ET-1, показателей NIHSS и mRS на момент поступления и 10-й день госпитализации представили в табл. 2.

У пациентов 1-й группы выявили статистически значимое снижение показателей NIHSS ( $p=0,0013$ ) и степени инвалидизации по mRS ( $p<0,0001$ ), что характеризует благоприятный функциональный исход. Для пациентов 2-й группы был характерен только регресс неврологического дефицита по NIHSS ( $p=0,0012$ ). Изменения степени инвалидизации по mRS у пациентов этой группы были статистически незначимы. Анализ динамики NO и ET-1 выявил увеличение содержания ET-1 на 10-й день госпитализации у пациентов обеих групп.

Изменение концентраций NO у пациентов 1-й и 2-й групп не имело статистически значимых отличий (рис. 1).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исходным уровнем NO, ET-1 и показателями функционального исхода по шкалам mRS и NIHSS, установили связи различной силы и направленности.

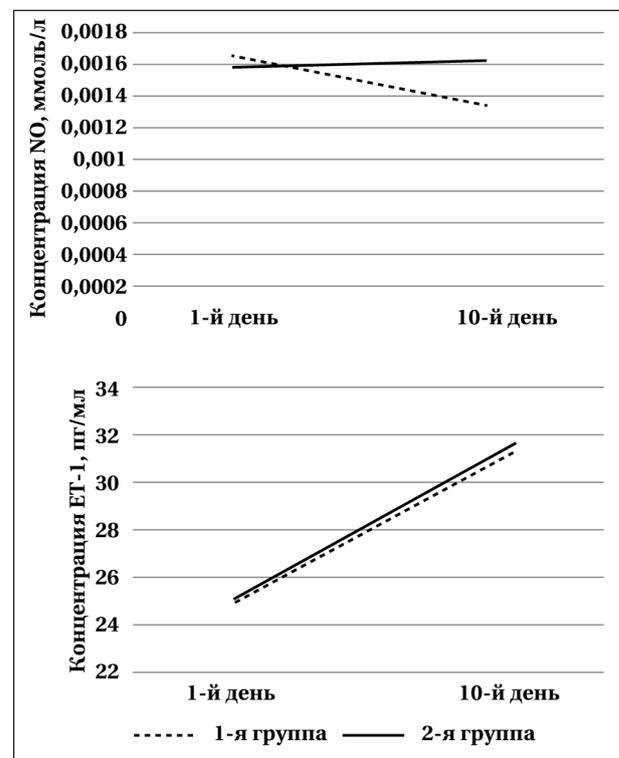
Наиболее значимую корреляцию выявили для показателя NIHSS с первоначальными концентрациями ET-1 у пациентов 1-й ( $r=-0,82$ ,  $p=0,00023$ ) и 2-й ( $r=-0,55$ ,  $p=0,00075$ ) групп и NO ( $r=0,50$ ,  $p=0,0036$ ) у пациентов 2-й группы (рис. 2, а).

При оценке связи выраженности инвалидизации пациента на момент поступления по mRS с концентрациями NO и ET-1 выявили отрицательную корреляцию как с NO ( $r=-0,50$ ,  $p=0,00044$ ), так и с ET-1 ( $r=-1,0$ ,  $p=0,0074$ ) у пациентов 1-й группы. Пациенты 2-й группы имели положительную корреляцию NO ( $r=0,55$ ,  $p=0,0023$ ) и ET-1 ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ) с показателями mRS (рис. 2, б).

## Обсуждение

Прогнозирование функционального исхода острого ишемического инсульта на основании предикторов различной модальности представляет собой неотъемлемую часть персонализированной медицины [17]. Оценка биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции наряду с показателями тяжести инсульта (NIHSS) и независимости пациента (mRS) является полезным инструментом поддержки принятия клинических решений в «менеджменте» острого ишемического инсульта [18].

В настоящей работе выявили более значимое снижение показателя независимости по



**Рис. 1.** Изменение сывороточной концентрации NO и ET-1 у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

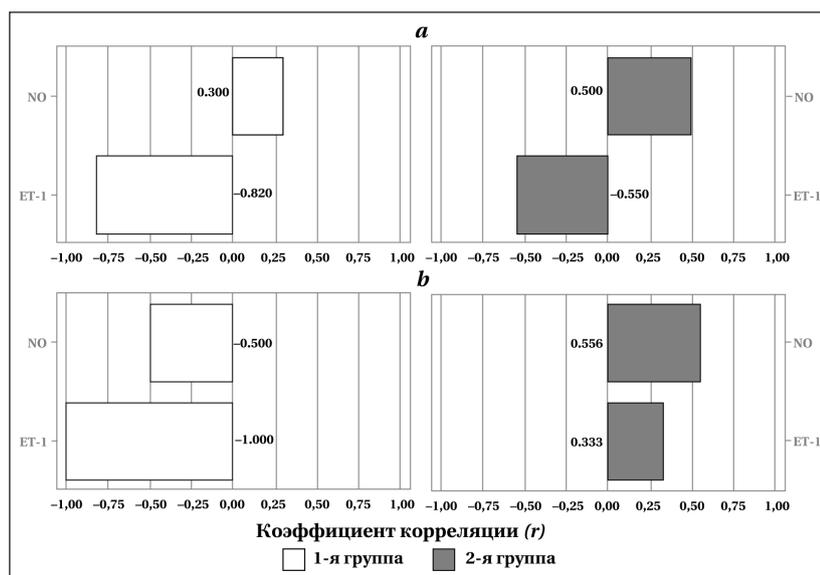


Рис. 2. Корреляция концентраций ET-1 (пг/мл) и NO (ммоль/л) с баллами NIHSS (a) и mRS (b) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

mRS у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом в сравнении с больными, имеющими умеренный неврологический дефицит по NIHSS. Полученные результаты соответствуют данным других исследований, которые отражают тесную взаимосвязь между показателями NIHSS и mRS и важность показателя тяжести ИИ в прогнозировании исходов функциональной инвалидности после инсульта [19–21]. Изменения параметров NIHSS и mRS предполагают благоприятный функциональный исход для пациентов с умеренной тяжестью ИИ. Для больных с тяжелым ИИ также выявили статистически значимое снижение параметров NIHSS, однако степень неврологического дефицита на 10-й день сохранялась высокой (12 [2; 20] баллов) и соответствовала умеренному нарушению жизнедеятельности по mRS (3,5 [2; 5] балла), что отражает незначительное функциональное улучшение и не может рассматриваться в качестве удовлетворительного прогноза.

У пациентов с ИИ концентрация циркулирующего эндотелина повышается, как относительно исходной, так и относительно таковой в нормальных условиях [22]. Анализ динамики лабораторных показателей выявил увеличение содержания ET-1 на 10-й день госпитализации по отношению к исходной концентрации у пациентов обеих групп. Данная экспрессия может быть обусловлена несколькими механизмами, лежащими в основе патогенеза ИИ — гипоксией, нейроиммунными процессами, гиперкоагуляцией и активацией тромбоцитов в зонах ишемии, которые непосредственно связаны с нарушением секреторной активности эндотелия сосудов [23]. С другой стороны, атеросклеротические сосудистые изменения также являются предикто-

рами эндотелиальной дисфункции и, соответственно, повышенной продукции ET-1 поврежденными эндотелиальными клетками [24–26].

У пациентов с умеренной тяжестью ИИ отмечали незначительный рост стабильных метаболитов NO, что характеризует сохранность компенсаторных механизмов, направленных на поддержание микроциркуляции и является показателем благоприятного прогноза в отношении функционального исхода [27]. Увеличение дефицита эндогенного NO у больных с тяжелым неврологическим дефицитом может быть обусловлено недостаточностью процессов деактивации перекисного окисления ли-

пидов и снижением антиоксидантной защиты, которые играют критическую роль в регуляции церебрального микрососудистого тонуса, и ведет к усугублению гипоксии [28, 29]. Высокая концентрация ET-1 в совокупности с дефицитом NO способствует сохранению и усугублению вазоконстрикторных реакций, прогрессированию неврологических нарушений и является предиктором неблагоприятного функционального исхода у пациентов с высоким показателем NIHSS [30].

Вне зависимости от степени тяжести инсульта выявили отрицательную корреляционную связь между исходным содержанием ET-1 и показателями неврологического дефицита по NIHSS. Несмотря на хорошо изученный вазоконстрикторный эффект ET-1, негативно влияющий на процессы восстановления, полученные результаты демонстрируют обратную зависимость и регресс неврологического дефицита на фоне значимого повышения ET-1.

Одним из возможных объяснений этому является аутокринно-паракринный механизм действия эндотелина-1 в невысоких концентрациях, приводящий к высвобождению из эндотелия вазоактивных факторов релаксации сосудов [31–33].

Другой механизм нейропротективного действия, способствующий регрессу неврологической симптоматики, также определяется опосредованным эффектом ET-1 и связан с ингибированием процессов апоптоза эндотелиальных клеток [34]. Положительная корреляция показателей NIHSS с концентрацией NO подтверждается рядом исследований, которые демонстрируют позитивное влияние свободных метаболитов NO на редукцию неврологической симптоматики путем реализации механизмов

вазодилатации и опосредованной нейропротекции [35, 36]. Повышение содержания NO и ET-1 у пациентов с умеренной тяжестью ишемического инсульта соответствует снижению показателей нарушения жизнедеятельности по шкале mRS и является показателем положительного функционального исхода по данному критерию.

Дискутабельным остается вопрос о влиянии экспрессии NO и ET-1 на повышение показателей mRS у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом, что отражает тенденцию к плохому функциональному восстановлению и инвалидизации пациента. Ограничением настоящего исследования является малая выборка пациентов, а также отсутствие контрольной группы.

## Заключение

Исследование нитроксидагических и эндотелинергических механизмов регуляции эн-

дотелиальной сосудистой функции и их роли в патогенезе ишемического инсульта представляет собой многообещающее направление. Оценка экспрессии и динамики показателей NO и ET-1 может быть использована в персонализированной оценке ожидаемого функционального исхода пациента в остром периоде ишемического инсульта.

Для более точной оценки предиктивных критериев функциональной инвалидности пациентов, перенесших инсульт, необходимо дальнейшее проведение исследований с расширением объема выборки и более длительным периодом наблюдения, с разработкой прогностических математических моделей, направленных на верификацию маркеров эндотелиальной функции в качестве предиктивных показателей возможности восстановления пациента в остром периоде ишемического инсульта.

## Литература

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale C. P., et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022; 8 (4): 377–382. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcac014. PMID: 35488372.
2. Owolabi M. O., Thrift A. G., Mahal A., Ishida M., Martins S., Johnson W. D., Pandian J., et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022; 7 (1): e74–e85. DOI: 10.1016/S2468-2667 (21)00230-9. PMID: 34756176.
3. Shaheryar Z.A., Khan M.A., Adnan C.S., Zaidi A.A., Hanggi D., Muhammad S. Neuroinflammatory triangle presenting novel pharmacological targets for ischemic brain injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 748663. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748663. PMID: 34691061.
4. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension*. 2019; 74 (6): 1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105. PMID: 31679425.
5. Голубев А.М. Модели ишемического инсульта (обзор). Общая реаниматология. 2020; 16 (1): 59–72. [Golubev A.M. Models of ischemic stroke (review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (1): 59–72. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72.
6. Mikhailova L.V., Belousova Y.D., Moiseeva E.M., Tsapkova A.A., Gazatova N.D., Plotnikova A.R., Rudev D.G., et al. Dynamics of endothelial function indexes in patients with post-Covid syndrome using a combination drug of ethylmethylhydroxyperidine succinate/vitamin B6. *Research Results in Pharmacology*. 2023; 9 (2): 21–26. DOI: 10.18413/rpharmacology.9.10023.
7. Cheng Y.-W., Li W.-J., Dou X.-J., Jia R., Yang H., Liu X.-G., Xu C.-B., et al. Role of endothelin-1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Mol Med Rep*. 2018; 18 (6): 5229–5236. DOI: 10.3892/mmr.2018.9513. PMID: 30272323.
8. Nishiyama S.K., Zhao J., Wray D.W., Richardson R.S. Vascular function and endothelin-1: tipping the balance between vasodilation and vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985). 2017; 122 (2): 354–360. DOI: 10.1152/jappphysiol.00772.2016 PMID: 27909229.
9. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (2): 307–321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815.
10. Teuari D., Sah A.N., Bauvari S., Nabavi S.F., Dehpour A.R., Shirooie S., Braidy N., et al. Role of nitric oxide in neurodegeneration: function, regulation, and inhibition. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19 (2): 114–126. DOI: 10.2174/1570159X18666200429001549. PMID: 32348225.
11. Gupta R.M., Libby P., Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: the Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 201–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.001 PMID: 31810569.
12. Tran N., Garcia T., Aniga M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states. *Am J Biomed Sci Res*. 2022; 15 (2): 153–177. PMID: 35072089.
13. Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M., Denisov E.N., Kolosova N.I. [Application of mathematical modeling methods in the evaluation of severity of ischemic stroke in patients with arterial hypertension]. [article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119 (12. Vyp. 2): 13–18. DOI: 10.17116/jnevro201911912213. PMID: 32207713.
14. Adams H. P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
15. Кузовлев А.Н., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Рыбова Е.В., Гончарова Д.Д., Переходов С.Н., Лихванцев В.В. Выбор метода статистического анализа. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (3): 88–93. [Kuzovlev A.N., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Rybova E.V., Goncharova D.D., Perehodov S.N., Likhvantsev V.V. Choosing the right statistical test. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 88–93. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103188.
16. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018; 18 (3): 91–93. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001. PMID: 30191186.
17. Shin S., Lee Y., Chang W.H., Sohn M.K., Lee J., Kim D.Y., Shin Y.-L., et al. Multifaceted assessment of functional outcome in survivors of first-time stroke. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (9): e2233094. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33094. PMID: 36149652.
18. Alaka S.A., Menon B.K., Brobbey A., Williamson T., Goyal M., Demchuk A.M., Hill M. D., et al. Functional outcome prediction in ischemic stroke: a comparison of machine learning algorithms and regression models. *Front Neurol*. 2020; 11: 889. DOI: 10.3389/fneur.2020.00889. PMID: 32982920.
19. Alauneh K.Z., Qawasmeh M.A., Raffee L.A., Al-Mistarehi A.H. Ischemic stroke demographics, clinical features and scales and their correlations: an exploratory study from Jordan. *Future Sci OA*. 2022; 8 (7): FSO809. DOI: 10.2144/foa-2022-0017. PMID: 36248068.
20. Chen W.-C., Hsiao M.-Y., Wang T.-G. Prognostic factors of functional outcome in post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121 (3): 670–678. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.07.009. PMID: 34303583.
21. Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Клыпа Т.В. Оценка и выявление предикторов эффективности ранней реабилитации пациентов в многопрофильном отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 1: 33–40. [Andreichenko S.A., Barchinin M.V., Klypa T.V. Evaluation and identification of predictors of the effectiveness of early rehabilitation of patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; 1: 33–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-33-40.
22. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *Biomol Concepts*. 2013; 4 (4): 335–347. DOI: 10.1515/bmc-2013-0004. PMID: 25436584.
23. Westphal L.P., Schweizer J., Fluri F., De Marchis G.M., Christ-Crain M., Luft A.R., Katan M. C-terminal-pro-endothelin-1 adds incremental prognostic value for risk stratification after ischemic stroke. *Front Neurol*. 2020; 11: 629151. DOI: 10.3389/fneur.2020.629151. PMID: 33584523.
24. Sapira V., Cojocar I.M., Lilio G., Grigorian M., Cojocar M. Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med*. 2010; 48 (4): 329–332. PMID: 21528761.
25. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский*

- алфавит. 2019; 4 (35): 28–33. [Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Medical Alphabet/Meditsinskiy Alfavit*. 2019; 4 (35): 28–33. (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-35 (410)-28-33.
26. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66 (1): 47–55. [Порухова Е.В., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2020; 66 (1): 47–55. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl12212. PMID: 33351312.
  27. Nash K.M., Schiefer I.T., Shah Z.A. Development of a reactive oxygen species-sensitive nitric oxide synthase inhibitor for the treatment of ischemic stroke. *Free Radic Biol Med*. 2018; 115: 395–404. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.027. PMID: 29275014.
  28. Chen Z.-Q., Mou R.-T., Feng D.-X., Wang Z., Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017; 7 (3): 194–203. DOI: 10.4103/2045-9912.215750. PMID: 29152213.
  29. Wieronska J.M., Cieslik P., Kalinowski L. Nitric oxide-dependent pathways as critical factors in the consequences and recovery after brain ischemic hypoxia. *Biomolecules*. 2021; 11 (8): 1097. DOI: 10.3390/biom11081097. PMID: 34439764.
  30. Patel S.D., Topiwala K., Oliver F.O., Saber H., Panza G., Mui G., Liebeskind D.S., et al. Outcomes among patients with Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a nationwide United States analysis. *Stroke*. 2021; 52 (12): 3970–3977. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034424. PMID: 34470494.
  31. Дремина Н., Шурыгин М., Шурыгина И. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (10–2): 210–214. [Dremina N., Shurygin M., Shurygina I. Endothelins under normal and pathological conditions. *International Journal of Applied and Fundamental Research/Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2016; (10–2): 210–214. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 26699325. EDN: WMGULD.
  32. Rapoport R.M., Merkus D. Endothelin-1 regulation of exercise-induced changes in flow: dynamic regulation of vascular tone. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 517. DOI: 10.3389/fphar.2017.00517. PMID: 29114220.
  33. Drawnel F.M., Archer C.R., Roderick H.L. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. *Br J Pharmacol*. 2013; 168 (2): 296–317. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02195.x. PMID: 22946456.
  34. Ranjan A.K., Gulati A. Sovateltide mediated endothelin B receptors agonism and curbing neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (6): 3146. DOI: 10.3390/ijms23063146. PMID: 35328566.
  35. Garry B.S., Ezra M., Rowland M.J., Westbrook J., Pattinson K.T. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment--from bench to bedside. *Exp Neurol*. 2015; 263: 235–243. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.10.017. PMID: 25447937.
  36. Narne P., Pandey V., Phanithi P.B. Role of nitric oxide and hydrogen sulfide in ischemic stroke and the emergent epigenetic underpinnings. *Mol Neurobiol*. 2019; 56 (3): 1749–1769. DOI: 10.1007/s12035-018-1141-6. PMID: 29926377.

Поступила 10.07.2023  
Принята 20.09.2023

## Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии

Н. В. Трембач<sup>1,2\*</sup>, М. А. Магомедов<sup>3,4</sup>, В. Г. Краснов<sup>3</sup>, Л. Ю. Черниенко<sup>3</sup>, С. Н. Шевырев<sup>3</sup>, А. С. Попов<sup>5</sup>, Е. В. Тютюнова<sup>6</sup>, С. Н. Ватутин<sup>7</sup>, А. А. Дмитриев<sup>1</sup>, В. В. Фишер<sup>8,9</sup>, Е. В. Волков<sup>8,9</sup>, И. В. Яцук<sup>9</sup>, В. Э. Хороненко<sup>10</sup>, М. М. Шеметова<sup>10</sup>, А. И. Грицан<sup>11,12</sup>, С. В. Сорсунов<sup>11,12</sup>, П. В. Дунц<sup>13</sup>, А. Ж. Баялиева<sup>14</sup>, А. М. Овезов<sup>15</sup>, А. А. Пивоварова<sup>15</sup>, Д. В. Мартынов<sup>16</sup>, О. А. Батигян<sup>16</sup>, К. М. Лебединский<sup>17,18</sup>, А. Н. Кузовлев<sup>18</sup>, Д. Э. Федунец<sup>1</sup>, Т. С. Мусаева<sup>1,2</sup>, Р. В. Вейлер<sup>1,2</sup>, И. Б. Заболотских<sup>1,2,18\*</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2 Минздрава Краснодарского края, Россия, 350012, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, к. 2

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

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

<sup>5</sup> Волгоградской государственной медицинский университет Минздрава России, Россия, 400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

<sup>6</sup> Волгоградская областная клиническая больница № 1 00081, Россия, Волгоградская область, г. Волгоград, Дзержинский район, ул. Ангарская, д. 13

<sup>7</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Россия, 400138, Волгоградская обл, г. Волгоград, Дзержинский р-н, ул. им. Землячки, д. 74

<sup>8</sup> Ставропольская краевая клиническая больница, Россия, 355029, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1

<sup>9</sup> Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>10</sup> НИИ онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

<sup>11</sup> Краевая клиническая больница, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

<sup>12</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Россия, 660022, Красноярский край, город Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>13</sup> Краевая клиническая больница № 2, Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55

<sup>14</sup> Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Россия, Республика Татарстан, 420064, г. Казань, Оренбургский Тракт, д. 138

<sup>15</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

<sup>16</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. д. 29

<sup>17</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>18</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** Н. В. Трембач, М. А. Магомедов, В. Г. Краснов, Л. Ю. Черниенко, С. Н. Шевырев, А. С. Попов, Е. В. Тютюнова, С. Н. Ватутин, А. А. Дмитриев, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, В. Э. Хороненко, М. М. Шеметова, А. И. Грицан, С. В. Сорсунов, П. В. Дунц, А. Ж. Баялиева, А. М. Овезов, А. А. Пивоварова, Д. В. Мартынов, О. А. Батигян, К. М. Лебединский, А. Н. Кузовлев, Д. Э. Федунец, Т. С. Мусаева, Р. В. Вейлер, И. Б. Заболотских. Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 21–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2328> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Никита Владимирович Трембач, [trembachnv@mail.ru](mailto:trembachnv@mail.ru), Игорь Борисович Заболотских, [pobeda\\_zib@mail.ru](mailto:pobeda_zib@mail.ru)

### Резюме

Значительное число пациентов, подвергающихся внесердечным операциям, получает терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), которые обычно назначают в качестве антигипертензивных препаратов и для лечения ХСН. В современных руководствах нет единого мнения о том, стоит ли отменять ИАПФ/БРА перед внесердечными операциями.

**Цель работы** — изучение вклада отмены ИАПФ/БРА в развитие послеоперационных осложнений у пациентов в абдоминальной хирургии по данным базы STOPRISK.

**Методы исследования.** В анализ включили данные 1945 пациентов базы данных STOPRISK, которых ретроспективно разделили на пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли за 24 ч до операции

( $n=471$ , 24,2%) и остальных пациентов ( $n=1474$ , 75,8%), у которых прием продолжался вплоть до оперативного вмешательства. Изучали 30-дневный исход — послеоперационные осложнения (острое повреждение почек, острый респираторный дистресс-синдром, несостоятельность анастомоза, аритмии, остановка кровообращения, кардиогенный отек легких, послеоперационный делирий, инфаркт миокарда, пневмония, парез кишечника, послеоперационное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, раневая инфекция) и летальность. В исследовании не оценивали частоту интраоперационной и послеоперационной гипотензии и гипертензии, применяли суррогатный показатель — частоту применения вазопрессоров. Не оценивали возобновление терапии ИАПФ/БРА в послеоперационный период.

**Результаты.** Наличие одного и более осложнения регистрировали у 113 пациентов (5,8%). Статистически значимыми были различия только в частоте послеоперационного делирия — он чаще встречался в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли за 24 часа до операции (1,06% против 0,27%,  $p=0,027$ ).

При проведении субанализа в подгруппе пациентов, где сопутствующие заболевания были представлены изолированной гипертонической болезнью, статистически значимых различий в исходах не отметили.

Субанализ у пациентов, в структуре сопутствующих заболеваний которых присутствовала хроническая сердечная недостаточность, показал большую частоту послеоперационного делирия в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли (2,68% против 0,6%,  $p=0,023$ ).

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что на риск развития послеоперационного делирия влияют возраст, вазопрессорная поддержка, отмена ИАПФ/БРА (площадь под кривой для модели составила 0,92 (0,90–0,93)).

**Заключение.** Частота отмены ИАПФ/БРА (24,2%) соотносится с мировыми данными.

В общей когорте отмена ИАПФ/БРА приводила к большей частоте развития послеоперационного делирия, субанализ в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью подтвердил эту закономерность, в группе же пациентов с гипертонической болезнью, отмена ИАПФ/БРА, не влияла на исход.

Наряду с гемодинамической нестабильностью и пожилым возрастом, отмена ИАПФ/БРА, вносит вклад в развитие послеоперационного делирия, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** *ангибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина II; послеоперационные осложнения; абдоминальная хирургия*

**Конфликт интересов.** В статью представили промежуточные результаты мультицентрового исследования общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии — STOPRISK». Ряд авторов возглавляет организации, проводящие исследования: К. М. Лебединский — президент ФАР; И. Б. Заболотских — первый вице-президент ФАР; А. И. Грицан — вице-президент ФАР; А. Н. Кузовлев — директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Регистрация исследования.** Исследование зарегистрировано в международной базе <https://clinicaltrials.gov> под эгидой общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (главный исследователь — И. Б. Заболотских), номер исследования NCT03945968.

## The Effect of ACE Inhibitors/ARBs Withdrawal on the Risk of Postoperative Complications in Abdominal Surgery

Nikita V. Trembach<sup>1,2\*</sup>, Marat A. Magomedov<sup>3,4</sup>, Vladislav G. Krasnov<sup>3</sup>, Larisa Yu. Chernienko<sup>3</sup>, Sergey N. Shevyrev<sup>3</sup>, Alexander S. Popov<sup>5</sup>, Elena V. Tyutyunova<sup>6</sup>, Sergey N. Vatutin<sup>7</sup>, Alexey A. Dmitriev<sup>1</sup>, Vasily V. Fisher<sup>8,9</sup>, Evgeniy V. Volkov<sup>8,9</sup>, Ivan V. Yatsuk<sup>9</sup>, Victoria E. Khoronenko<sup>10</sup>, Maria M. Shemetova<sup>10</sup>, Alexey I. Gritsan<sup>11,12</sup>, Sergey V. Sorsunov<sup>11,12</sup>, Pavel V. Dunts<sup>13</sup>, Ainagul Zh. Bayalieva<sup>14</sup>, Alexey M. Ovezov<sup>15</sup>, Alina A. Pivovarova<sup>15</sup>, Dmitry V. Martynov<sup>16</sup>, Olesya A. Batigyan<sup>16</sup>, Konstantin M. Lebedinsky<sup>17,18</sup>, Artem N. Kuzovlev<sup>18</sup>, Dmitry E. Fedunets<sup>1</sup>, Tatiana S. Musaeva<sup>1,2</sup>, Roman V. Veiler<sup>1,2</sup>, Igor B. Zabolotskikh<sup>1,2,18\*</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
4 Mitrofana Sedina Str., 350063 Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Area,  
6 Krasnykh Partizan Str., bldg 2, 350012 Krasnodar, Krasnodar Area, Russia

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

- <sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,  
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia
- <sup>5</sup> Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
1 Fallen Fighters Square, 400131 Volgograd, Volgograd region, Russia
- <sup>6</sup> Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1  
13 Angarskaya Str., 400081 Volgograd, Dzerzhinsky district, Volgograd region, Russia
- <sup>7</sup> City Clinical Emergency Hospital No. 25,  
74 Zemlyachki Str., 400138 Volgograd, Dzerzhinsky district, Volgograd region, Russia
- <sup>8</sup> Stavropol Regional Clinical Hospital,  
1 Semashko Str., 355029 Stavropol, Stavropol region, Russia
- <sup>9</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
310 Mira Str., 355017 Stavropol, Russia
- <sup>10</sup> P. A. Herzen Research Institute of Oncology,  
Branch of the National Medical Research Center for Radiology, Russian Ministry of Health,  
3 Botkinsky proezd 2<sup>nd</sup>, 125284 Moscow, Russia
- <sup>11</sup> Regional Clinical Hospital,  
3a Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Russia
- <sup>12</sup> Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
1 Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Russia
- <sup>13</sup> Regional Clinical Hospital No. 2,  
55 Russkaya Str., 690105 Vladivostok, Russia
- <sup>14</sup> Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan,  
138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
- <sup>15</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia
- <sup>16</sup> Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevsky Per., 344022 Rostov-on-Don, Russia
- <sup>17</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia
- <sup>18</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

## Summary

A significant proportion of patients undergoing non-cardiac surgery receive therapy with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARBs), which are usually prescribed for treatment of arterial hypertension and CHF. Current guidelines fail to provide clear consensus on whether it is worth discontinuing ACEi/ARBs before non-cardiac surgery.

**The aim** of this research was to assess the contribution of pre-op ACEi/ARBs withdrawal to the development of postoperative complications in patients after abdominal surgery using data from STOPRISK database.

**Materials and methods.** Data of 1945 patients from of the STOPRISK database was used for the analysis. Patients were retrospectively divided into two groups: first group ( $N=471$ , 24.2%) included patients subjected to ACEi/ARBs withdrawal 24 hours before surgery, second group ( $N=1474$ , 75.8%) included patients continuing on ACEi/ARBs therapy. The 30-day outcomes were analyzed — postoperative complications (acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, anastomosis failure, arrhythmias, circulatory arrest, cardiogenic pulmonary edema, postoperative delirium, myocardial infarction, pneumonia, ileus, postoperative bleeding, pulmonary embolism, acute cerebrovascular accident, wound infection) and mortality. We were not evaluating intraoperative and postoperative arterial hypotension and hypertension, we analyzed the use of vasopressors as a surrogate marker. ACEi/ARBs re-initiation after surgery was not evaluated.

**Results.** One or more post-operative complications were documented in 113 patients (5.8%). Only post-operative delirium was more common in patients (1.06% vs. 0.27%,  $P=0.027$ ) after ACEi/ARBs withdrawal 24 hours before surgery, the difference reached statistical significance.

Sub-analysis in the group of patients with arterial hypertension as the only comorbidity showed no statistically significant differences in the outcomes. Sub-analysis in the group of patients with CFH showed higher incidence of postoperative delirium after ACEi/ARBs withdrawal (2.68% vs. 0.6%,  $P=0.023$ ). The logistic regression analysis showed that the risk of developing postoperative delirium is influenced by age, vasopressor support, and ACEi/ARBs withdrawal (the area under the curve for the model was 0.92 (0.90–0.93)).

**Conclusion.** Rates of pre-op ACEi/ARBs withdrawal (24.2%) are consistent with published data. In the entire cohort, ACEi/ARBs withdrawal resulted in higher incidence of postoperative delirium, as well as in the subgroup of patients with CHF, while ACEi/ARBs withdrawal in the subgroup of patients with arterial hypertension had no influence on postop complications.

ACEi/ARBs withdrawal, along with hemodynamic instability and older age, contributes to the development of postoperative delirium, which is the subject of future research.

**Keywords:** *angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers; postoperative complications; abdominal surgery*

**Conflict of interest.** The article presents the interim results of a multicenter study of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists (FAR) «Concomitant diseases and stratification of risks of postoperative complications in abdominal surgery — STOPRISK». Some authors of this

paper head organizations conducting research: K. M. Lebedinsky — President of the FAR; I. B. Zabolotskikh — First Vice-President of the FAR; A. I. Gritsan — Vice-President of the FAR; A. N. Kuzovlev — Director of the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation (FSCC RR). The remaining authors declare no conflict of interest.

**Author contribution.** All authors meet all four ICMJE authorship criteria, and contributed to the conception of the article, acquisition and analysis of factual data, writing and editing the text of the article, revisiting and approving the final version for publication.

**Registration of the study.** The study was registered in the international database <https://clinicaltrials.gov> under the auspices of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (principal investigator I. B. Zabolotskikh), study number NCT03945968.

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

## Введение

Проблема безопасного проведения анестезии в абдоминальной хирургии остается актуальной, несмотря на постоянное совершенствование анестезиологических методов. Частота послеоперационных осложнений составляет 18–24% [1, 2].

Значительное число пациентов, подвергающихся внесердечным операциям, получает терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), которые обычно назначают в качестве антигипертензивных препаратов первой линии [3–5]. Кроме того, иАПФ/БРА также применяют для лечения пациентов с хронической дисфункцией левого желудочка и пациентов с диабетической нефропатией, у которых риск послеоперационных осложнений крайне высок [6]. Однако угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может вызвать гипотензию во время индукции анестезии, о чем свидетельствуют проведенные мета-анализы [7, 8]. Данные о вкладе ИАПФ/БРА в снижение артериального давления после индукции анестезии противоречивы и существуют работы, не обнаружившие этой закономерности [9]. Также противоречивы и данные о влиянии приема ИАПФ/БРА на развитие послеоперационных осложнений: от статистически значимого увеличения летальности и кардиальных осложнений при приеме ИАПФ/БРА перед операцией [3] до отсутствия влияния [8] и даже негативного влияния отмены препаратов на частоту развития осложнений вследствие развивающейся послеоперационной гипертензии [10]. Также известно, что РААС модулирует систему гемостаза, влияет на формирование капиллярной утечки, связанной с воспалением, и вносит вклад в патофизиологию коронарного атеротромбоза [11–13], так что ее блокирование в предоперационный период может непредсказуемо влиять на течение послеоперационного периода. Все это привело к тому, что в национальных европейских и североамериканских руководствах нет единого мнения о том, стоит ли отменять ИАПФ/БРА перед внесердечными операциями.

Целью работы — изучение вклада отмены ИАПФ/БРА на развитие послеоперационных

осложнений у пациентов в абдоминальной хирургии по данным базы STOPRISK.

## Материал и методы

**Сбор данных.** К моменту анализа промежуточных результатов получили данные о периоперационных показателях 6283 пациентов, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, из 32 центров 21 города, представляющих 8 федеральных округов, за период с 1 июля 2019 г. по 1 марта 2022 г. Отобрали 6195 пациентов, 88 пациентов исключили вследствие отсутствия необходимых для анализа данных (рис. 1).

Все центры до начала исследования получили одобрение локального этического комитета. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования (доступен на сайте ВИТ: <https://goo.su/5vL6oBI>) [14] предполагал сбор информации о всех пациентах, соответствующих критериям соответствия за выбранный день.

Критерии включения в субанализ: пациенты базы данных STOPRISK, длительное время получавшие иАПФ/БРА (3 мес. и более).

Критерии исключения: отмена ИАПФ/БРА менее, чем за 24 ч до оперативного вмешательства.

Изучаемую когорту ретроспективно разделили на группу пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись за 24 ч до операции и на группу пациентов, у которых прием продолжался вплоть до оперативного вмешательства.

**Вторичный анализ.** Из всех включенных окончательный анализ пациентов выделили группу исследуемых, в структуре сопутствующих заболеваний которых была зарегистрирована изолированная гипертоническая болезнь и группу с хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями. В каждой из указанных групп выделяли подгруппы по характеру назначения ИАПФ/БРА — отмена за 24 ч или продолжение приема (рис. 1).

**Целевые точки исследования.** Оценивали 30-дневную летальность и послеоперационные осложнения по классификации рабочей группы Европейского общества анестезиологов и Европейского общества по интенсивной терапии [15]:

- Острое повреждение почек.
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

- Несостоятельность анастомоза.
- Аритмии.
- Остановка кровообращения.
- Кардиогенный отек легких.
- Послеоперационный делирий (шкала ICU-SAM).
- Инфаркт миокарда.
- Пневмония.
- Парез кишечника.
- Послеоперационное кровотечение.
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).
- Раневая инфекция.

Также оценивали интраоперационную потребность в вазопрессорных препаратах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd) версия 19.1.3.

Данные с нормальным распределением (тест Колмогорова–Смирнова) представили в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, данные с распределением, отличным от нормального, представили в виде медианы (25–75 перцентили).

Исходные характеристики пациентов в разных группах и исходы сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  для дихотомических переменных (или точного теста Фишера при ожидаемой частоте события менее 10) и  $t$ -теста для независимых выборок в случае продолжающихся переменных с нормальным распределением, и Манна–Уитни — для переменных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения одной переменной на разных этапах исследования применяли дисперсионный анализ для повторных измерений.

Также провели логистический регрессионный анализ для оценки вклада факторов в развитие исхода (методом одновременного включения независимых переменных).

**Регистрация исследования.** Исследование зарегистрировано в международной базе <https://clinicaltrials.gov> под эгидой общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (главный исследователь — И. Б. Заболотских), номер исследования NCT03945968.

## Результаты

Из всех пациентов базы данных STOPRISK (6195 пациентов) сопутствующие заболевания зарегистрировали у 3492 пациентов (56,4%), при этом одно заболевание наблюдали у 1394 пациентов (22,5%), сочетание двух заболеваний — у 1052 пациентов (17,0%), трех заболеваний — у 606 пациентов (9,8%), четырех заболеваний — у 308

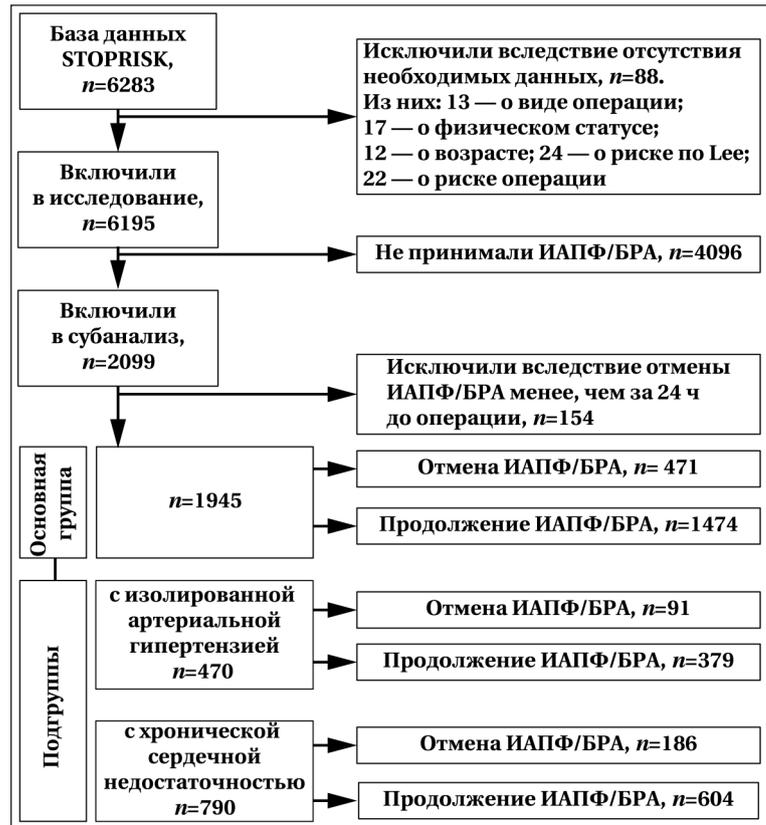


Рис. 1. Схема исследования.

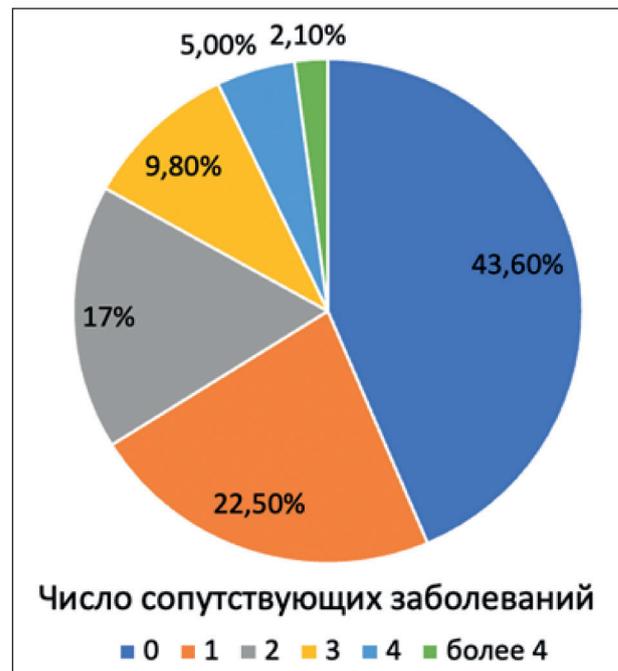


Рис. 2. Структура изучаемой когорты по количеству сопутствующих заболеваний.

пациентов (5,0%), и более 4 сопутствующих заболеваний выявили у 132 пациентов (2,1%) (рис. 2).

В структуре коморбидности у пациентов с одним СЗ доминировала гипертоническая болезнь (ГБ) — 78%, сахарный диабет (СД) на-

Таблица 1. Характеристика основной группы пациентов.

Параметры	Значения параметров			p
	Всего (n=1945)	ИАПФ/БРА		
		Отмена (n=471)	Продолжение (n=1474)	
Возраст, лет	63 (57–70)	64 (57–70)	63 (57–70)	0,94
<b>Операционный риск, %</b>				
Низкий	26,7	25,9	26,9	0,65
Средний	56,8	57,9	56,4	0,5
Высокий	13,1	14,6	12,6	0,25
ASA, класс	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,15
<b>Lee, баллы</b>	<b>1 (0–2)</b>	<b>1 (0–1)</b>	<b>1 (0–2)</b>	<b>0,0141</b>
Частота вазопрессорной поддержки, %	5,45	7,22	4,88	0,05

Таблица 2. Характеристика основной группы пациентов.

Параметры	Значения параметров			p
	Всего (n=1945)	ИАПФ/БРА		
		Отмена (n=471)	Продолжение (n=1474)	
Осложнения	5,8	7,4	5,3	0,09
ОПП	0,57	0,64	0,54	0,73
ОРДС	0,31	0,42	0,27	0,63
Несостоятельность анастомоза	1,03	0,64	1,15	0,43
Аритмии	0,62	1,06	0,47	0,17
Остановка кровообращения	0,26	0,21	0,27	1,0
<b>Послеоперационный делирий</b>	<b>0,46</b>	<b>1,06</b>	<b>0,27</b>	<b>0,042*</b>
Пневмония	1,39	1,27	1,42	1,0
Парез кишечника	1,7	2,34	1,49	0,22
Послеоперационное кровотечение	0,57	0,64	0,54	0,73
ТЭЛА	0,1	0	0,14	1,0
ОНМК	0,21	0,21	0,20	1,0
Раневая инфекция	0,87	1,27	0,75	0,26

**Примечание.** Здесь и в табл. 3, 4, 6: \* — различия статистически значимы (точный тест Фишера).

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с гипертонической болезнью.

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=91)	Продолжение (n=379)	
Возраст, лет	58 (48–63)	61 (54–66)	0,0027
<b>Операционный риск, %</b>			
Низкий	40,6	39,8	0,8
Средний	57,1	54,6	0,6
Высокий	1,1	0,8	0,7
ASA, класс	2 (2–2)	2 (2–3)	0,0162
<b>Lee, баллы</b>	<b>0 (0–1)</b>	<b>1 (0–1)</b>	<b>0,003*</b>
Вазопрессорная поддержка, %	3,3	1,8	0,41

блюдали у 6%, ИБС — у 4%, ХОБЛ и аритмии — у 3%, бронхиальную астму и ХБП — у 2%, ОНМК в анамнезе — у 1%, на долю других заболеваний приходилось 6%. В структуре коморбидности у пациентов с двумя СЗ преобладало сочетание ГБ с ХСН, ИБС или СД (более 80%); у пациентов с тремя СЗ — сочетание ГБ и ХСН с ИБС или СД (более 75%); у пациентом четырем и более СЗ — ГБ, ИБС и ХСН с СД, аритмиями, ХОБЛ, ХБП и ОНМК (более 70%).

В анализ включили результаты исследования у 1945 пациентов (рис. 1). 472 пациента принимали БРА, 1473 пациента — ингибиторы АПФ.

У 471 (24,2%) пациента препараты, влияющие на РААС, отменяли за 24 часа, у остальных прием был продолжен.

Сравнение исходных характеристик в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись, и в группе, где прием продолжался, представили в табл. 1. Пациенты, у которых ИАПФ/БРА от-

менялись, характеризовались меньшим баллом индекса Lee.

Осложнения зарегистрировали у 113 пациентов (5,8%). Частоту осложнений в целом и отдельных осложнений представили в табл. 2.

При проведении субанализа в подгруппе пациентов, где сопутствующие заболевания были представлены изолированной гипертонической болезнью отметили следующие тенденции: пациенты, у которых был продолжен прием ИАПФ/БРА, были старше, их физический статус по ASA и сердечно-сосудистый риск был выше (табл. 3). Отмена препаратов происходила у каждого пятого пациента. Тем не менее, статистически значимых различий в исходах не отметили, за исключением частоты раневой инфекции (в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА не отменяли, данное осложнение не регистрировали) (табл. 4). Следует отметить, что послеоперационные осложнения в этой группе составили 1,2%.

**Таблица 4. Осложнения в группе пациентов с гипертонической болезнью.**

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=91)	Продолжение (n=379)	
Осложнения	2,2	1,3	0,62
Несостоятельность анастомоза	0	0,5	1,0
Остановка сердца	0	0,26	1,0
Парез кишечника	0	0,52	1,0
<b>Раневая инфекция</b>	<b>2,2</b>	<b>0</b>	<b>0,007*</b>

**Таблица 5. Характеристика группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью.**

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=186)	Продолжение (n=604)	
Возраст, лет	68 (60–72)	66 (60–72)	0,5
<b>Операционный риск, %</b>			
Низкий	23,1	19,2	0,24
Средний	60,2	55,1	0,22
Высокий	16,1	21,02	0,14
ASA, класс	3 (2–3)	3 (2–3)	0,9
Lee, баллы	1 (1–2)	1 (1–2)	0,57
Вазопрессорная поддержка, %	11,3	6,8	0,06

**Таблица 6. Осложнения в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью.**

Параметры	Частота выявления параметра, %		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=186)	Продолжение (n=604)	
Осложнения	10,2	7,6	0,22
ОПП	1,07	1,32	1,0
ОРДС	1,07	0,66	0,63
Несостоятельность анастомоза	1,07	1,32	1,0
Аритмии	1,07	0,66	0,63
Остановка сердца	0,53	0,5	1,0
<b>Послеоперационный делирий</b>	<b>2,68</b>	<b>0,6</b>	<b>0,037*</b>
Пневмония	2,15	1,8	0,76
Парез кишечника	3,8	2,3	0,29
Послеоперационное кровотечение	0	0,8	0,59
ТЭЛА	0	0,3	1,0
ОНМК	0	0,5	1,0
Раневая инфекция, %	1,07	1,3	1,0

**Таблица 7. Параметры уравнения логистической регрессии.**

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Вазопрессорная поддержка (да/нет)	2,03364	0,71632	0,0045
Возраст (в годах)	0,075098	0,027042	0,0055
Отмена ИАПФ/БРА (да/нет)	1,52839	0,70570	0,0303
Константа	-16,33507	4,08762	0,0001

Субанализ у пациентов, в структуре сопутствующих заболеваний которых присутствовала хроническая сердечная недостаточность, показал, что отмена ИАПФ/БРА происходит в 23,5% случаев. По своим характеристикам подгруппы с отменой препаратов и с продолжением приема не отличались (табл. 5).

Что касается исходов, то в этой категории пациентов выявили большую частоту послеоперационного делирия в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись (табл. 6). Всего же осложнения встречали у 65 пациентов (8,2%).

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что на риск развития послеоперационного делирия влияли возраст, вазопрессорная поддержка, отмена ИАПФ/БРА. Коэффициенты уравнения представили в табл. 7 ( $p < 0,0001$ ,  $r^2 = 0,25$ , Тест Хосмера–Лемешова,  $\chi^2 = 4,39$ ,  $p = 0,82$ ).

Отношение шансов для выявленных факторов представили в табл. 8.

Площадь под кривой для модели составила 0,92 (0,90–0,93) (рис. 3). Точка отсечения представлена значением  $> -5,04$  (чувствительность 100% (66,4–100%), специфичность 73,62% (70,4–76,7%)). Отношение шансов составило 159,2 (95% ДИ 9,2–2745,8,  $p = 0,0005$ ), частота послеоперационного делирия составила 4,1% в группе высокого риска (согласно выявленной точке отсечения) и 0% в группе низкого риска.

**Таблица 8. Отношение шансов выявленных факторов для риска послеоперационного делирия.**

Переменная	ОШ	95% ДИ
Применение вазопрессоров	7,6419	1,8770–31,1128
Возраст	1,0780	1,0223–1,1367
Отмена ИАПФ/БРА	4,6107	1,1563–18,3856

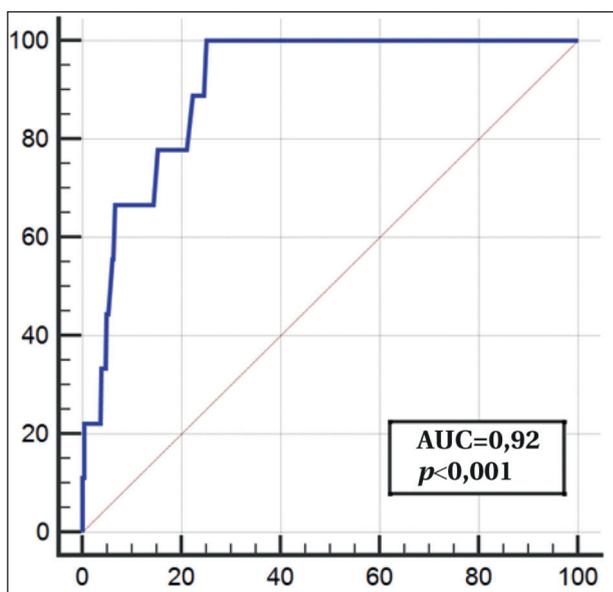


Рис. 3. ROC-кривая для уравнения логистической регрессии, отражающая его прогностическую ценность в оценке риска послеоперационного делирия.

### Обсуждение

Из всех пациентов (615) изучаемой когорты ИАПФ/БРА применяли у 33,9%, при этом в предоперационный период за 24 ч препараты отменяли в 24,2% случаев. Аналогичные данные получены в исследовании VISION, одном из самых крупных исследований, посвященных оценке влияния отмены ИАПФ/БРА на послеоперационные осложнения — ИАПФ/БРА применяли 32,6% пациентов, отменяли препараты в 25,9% случаев [3].

Не обнаружили статистически значимых различий в частоте осложнений в общей когорте пациентов, за исключением послеоперационного делирия. Удивительным представляется факт, что частота применения вазопрессоров была выше при отмене ИАПФ/БРА несмотря на то, что сердечно-сосудистый риск был у них ниже, а данные литературы свидетельствуют о том, что гипотензия чаще встречается при продолжении их приема [8], хотя этот факт подтверждается не всегда [9]. Субанализ показал, что полученные данные обусловлены закономерностями, полученными в подгруппе пациентов с хронической сердечной недостаточностью, поскольку в подгруппе с артериальной гипертензией статистически значимых различий не выявили, а частота осложнений была очень низкой.

Представляются интересными данные о меньшей частоте послеоперационного делирия в группе пациентов, получавших ИАПФ/БРА до операции (ОШ 4,6 (95: ДИ 1,15–18,38)). E. Farag и соавт. (2020) сравнили частоту послеоперационного делирия при внесердечных операциях и не обнаружили влияния отмены ИАПФ/БРА на

его развитие, однако, применение этих препаратов в послеоперационный период приводило к снижению частоты делирия [16], в том числе и после корректировки на исходные и интраоперационные факторы. Кроме того, у пациентов в группе, где препарат после операции не применяли, не только было больше случаев делирия, но и наблюдалось более раннее его начало (19 ч по сравнению с 64 ч). Таким образом, авторы предположили, что ИАПФ/БРА должны присутствовать в биологически значимых концентрациях для предотвращения делирия.

Предположение о защитном эффекте ИАПФ/БРА в профилактике делирия может быть объяснено особенностями функционирования ренин-ангиотензиновой системы. В частности, ангиотензин II обладает нейротоксическими эффектами, опосредованными его действием на рецептор ангиотензина I типа. С другой стороны, в литературе имеются данные о нейропротекторных эффектах альтернативной ренин-ангиотензиновой системы, которые опосредуются ангиотензином, ангиотензином III и ангиотензином IV [17]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента увеличивают содержание субстанции P в мозге, которая обычно разрушается ангиотензинпревращающим ферментом, который, в свою очередь, усиливает активность неприлизина [18], фермента, разрушающего  $\beta$ -амилоид [19]. Кроме того, ИАПФ усиливают выработку ангиотензина, который обладает нейропротекторным, противовоспалительным действием, и приводит к церебральной вазодилатации [17]. Негативные эффекты ангиотензина II на мозг в основном опосредованы его действием на рецептор ангиотензина IA подтипа и включают гипертензию, воспаление, повышенный окислительный стресс, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейротоксичность.

В литературе имеется ряд публикаций, свидетельствующих о том, что ангиотензин II также индуцирует выработку оксида азота и способствует росту аксонов за счет активации рецептора ангиотензина 2 типа и является важным фактором формирования центральной нервной системы [17, 20]. Использование блокаторов рецептора ангиотензина 1 типа усиливает стимуляцию ангиотензином II нейропротекторного рецептора ангиотензина 2 типа. В дополнение к их блокирующему действию на рецептор ангиотензина 1 типа, блокаторы рецепторов ангиотензина также индуцируют поляризацию микроглии, которая обладает противовоспалительным и нейропротекторным действием [21–23]. Указанные эффекты были продемонстрированы и в клинических работах. Терапия лозартаном по сравнению с ателололом у пожилых пациентов

с артериальной гипертензией значительно улучшает когнитивные функции, в частности, немедленную и отсроченную память [24]. Кроме того, применение лозартана у пациентов с артериальной гипертензией улучшает когнитивные функции, включая память, внимание/концентрацию, понимание, тревогу/депрессию, и межличностные отношения [25]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ингибирование классического пути ренин-ангиотензиновой системы и одновременная стимуляция альтернативных путей ренин-ангиотензиновой системы ИАПФ/БРА оказывают нейропротекторное и противовоспалительное действие, что может объяснить снижение частоты послеоперационного делирия.

Еще один возможный механизм, оказывающий влияние на риск послеоперационного делирия, — потенциальный нейропротективный эффект брадикинина [26], уровень которого повышается при применении ИАПФ.

Вклад таких факторов, как возраст и гемодинамическая нестабильность, в развитие послеоперационного делирия был также описан в литературе [27, 28].

Интересны данные о меньшей частоте раневой инфекции в группе пациентов после отмены ИАПФ/БРА. Известно влияние АПФ на иммунную систему и противовоспалительные эффекты ИАПФ [29], что может вносить свой вклад в риск инфекционных осложнений. Однако, не совсем понятно, насколько это влияние имеет значение при кратковременной отмене, и эта полученная закономерность требует дальнейшего изучения.

Тяжесть оперативного вмешательства может быть важным фактором, связанным с исходами после внесердечных операций у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА прекращения или продолжения приема АПФ/БРА. Предыдущие проспективные исследования [30–32] и ретроспективные обзоры [33, 34] описывают результаты для широкого спектра оперативных вмешательств — от минимально инвазивных до травматичных сосудистых операций. Их результаты свидетельствуют, что применение ИАПФ/БРА было связано с увеличением частоты артериальной гипотензии [30] и ОПП при операциях низкого риска [33, 34], однако влияние на летальность не было обнару-

жено [31]. С другой стороны, при крупных сосудистых операциях авторами было выявлено 5-кратное увеличение риска летальности [32]. В приведенном исследовании травматичность операции не оказывала влияния на исход, хотя, как показали данные предварительных результатов, этот фактор может оказывать влияние, но не имеет решающего значения [35].

**Ограничения исследования.** Проводимое исследование является наблюдательным, что не позволяет исключить влияние мотивов, по которым специалисты принимали решение об отмене ИАПФ/БРА.

В исследовании проводили анализ влияния отмены ИАПФ и БРА в одной группе, поскольку их влияние на риск гемодинамических инцидентов в течение анестезии схоже и чаще всего изучается совместно. С учетом того, что были выявлены неожиданные закономерности, окончательный анализ предполагается провести и в каждой группе отдельно.

В исследовании не оценивали частоту интраоперационной и послеоперационной гипотензии и гипертензии, применяли суррогатный показатель — частоту применения вазопрессоров. Не оценивали возобновление терапии ИАПФ/БРА в послеоперационный период.

Представленные данные являются промежуточными.

Полученные данные о возможностях влияния отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационного делирия нуждаются в валидации и проведении рандомизированных исследований.

## Заключение

Частота отмены ИАПФ/БРА у пациентов, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, составляла 24,2%.

В общей когорте отмена ИАПФ/БРА приводила к большей частоте развития послеоперационного делирия. Субанализ в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью подтвердил эту закономерность, в группе же пациентов с гипертонической болезнью отмена ИАПФ/БРА не влияла на исход.

Наряду с гемодинамической нестабильностью и пожилым возрастом, отмена ИАПФ/БРА, вносила вклад в развитие послеоперационного делирия, что требует дальнейшего изучения.

## Литература

1. *International Surgical Outcomes Study group.* Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (5): 601–609. DOI: 10.1093/bja/aew316.PMID: 27799174.
2. *Kim M., Wall M.M., Li G.* Risk stratification for major postoperative complications in patients undergoing intra-abdominal general surgery using latent class analysis. *Anesth Analg.* 2018; 126 (3): 848–857. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002345. PMID: 28806210.
3. *Roshanov P.S., Rochweg B., Patel A., Salehian O., Duceppe E., Belle-Côté E.P., Guyatt G.H., et al.* Withholding versus continuing an-

giotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017; 126 (1): 16–27. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001404. PMID: 27775997.

4. *Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Киров М.Ю., и др.* Perioperative ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 2020; (3): 5–16. [*Zabolotskikh I.B., Potievskaia V.I., Bautin A.E., Grigor'ev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., et al.* Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anaesthesiology and Re-*

- animatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2020; (3): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315].
5. *Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В.* Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 6–27. [Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20210316.
  6. *Козлов И.А., Соколов Д.А.* Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 4–12. [Kozlov I.A., Sokolov D.A. Assessment of the myocardial stress biomarker NT-proBNP in real clinical practice. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (1): 4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
  7. *Rosenman D.J., McDonald F.S., Ebbert J.O., Erwin P.J., LaBella M., Montori V.M.* Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008; 3 (4): 319–325. DOI: 10.1002/jhm.323. PMID: 18698608.
  8. *Hollmann C., Fernandes N.L., Biccari B.M.* A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018; 127 (3): 678–687. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002837. PMID: 29381513.
  9. *Yoon U., Setren A., Chen A., Nguyen T., Torjman M., Kennedy T.* Continuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the day of surgery is not associated with increased risk of hypotension upon induction of general anesthesia in elective noncardiac surgeries. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (2): 508–513. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.005. PMID: 32029371.
  10. *Lee S.M., Takemoto S., Wallace A.W.* Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality: a cohort study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Anesthesiology*. 2015; 123 (2): 288–306. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000739. PMID: 26200181.
  11. *Ereso A.Q., Ramirez R.M., Sadjadi J., Cripps M.W., Cureton E.L., Curran B., Victorino G.P.* Angiotensin II type 2 receptor provides an endogenous brake during inflammation-induced microvascular fluid leak. *J Am Coll Surg*. 2007; 205 (4): 527–533. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.026. PMID: 17903725.
  12. *Gromotowicz-Poplawska A., Stankiewicz A., Kramkowski K., Gradzka A., Wojewodzka-Zeleznikowicz M., Dzieciol J., Szemraj J., et al.* The acute prothrombotic effect of aldosterone in rats is partially mediated via angiotensin II receptor type 1. *Thromb Res*. 2016; 138: 114–120. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.008. PMID: 26709040.
  13. *Da Silva A.R., Fraga-Silva R.A., Stergiopoulos N., Montecucco F., Mach F.* Update on the role of angiotensin in the pathophysiology of coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45 (3): 274–287. DOI: 10.1111/eci.12401. PMID: 25586671.
  14. *Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Мусаева Т.С., Дуниц П.В., Голубцов В.В., Григорьев Е.В., Грицан А.И., и др.* Национальное многоцентровое проспективное обсервационное исследование «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений» — STOPRISK: протокол исследования. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022; (4): 24–35. [Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Musaeva T.S., Dunts P.V., Golubtsov V.B., Grigoriev E.V., Gritsan A.I., et al. National multicenter prospective observational study «The role of concomitant diseases in postoperative complications risk stratification — STOPRISK»: study protocol. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; (4): 24–35. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-24-35.
  15. *Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M.J., Pelosi P., Leva B., et al.* Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (2): 88–105. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118. PMID: 25058504.
  16. *Farag E., Liang L., Mascha E.J., Ezell J., Maheshwari K., Esa W.A.S., et al.* Association between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and postoperative delirium. *Anesthesiology*. 2020; 133 (1): 119–132. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003329. PMID: 32349070.
  17. *Farag E., Sessler D.I., Ebrahim Z., Kurz A., Morgan J., Ahuja S., Maheshwari K., et al.* The renin-angiotensin system and the brain: new developments. *J Clin Neurosci*. 2017; 46: 1–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.055. PMID: 28890045.
  18. *Ohrui T., Tomita N., Sato-Nakagawa T., Matsui T., Maruyama M., Niwa K., Arai H., et al.* Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; 63 (7): 1324–1325. DOI: 10.1212/01.wnl.0000140705.23869.e9. PMID: 15477567.
  19. *Carson J.A., Turner A.J.* Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metalloproteinases? *J Neurochem*. 2002; 81 (1): 1–8. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00855.x. PMID: 12067222.
  20. *Mogi M., Li J.M., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Iwai M., Horiuchi M.* Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension*. 2006; 48 (1): 141–148. DOI: 10.1161/01.HYP.0000229648.67883.f9. PMID: 16769992.
  21. *Cassis P., Conti S., Remuzzi G., Benigni A.* Angiotensin receptors as determinants of life span. *Pflugers Arch*. 2010; 459 (2): 325–332. DOI: 10.1007/s00424-009-0725-4. PMID: 19763608.
  22. *Labandeira-Garcia J.L., Rodriíguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Rodríguez-Pallares J., Lanciego J.L., Guerra M.J.* Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: implications for aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 129. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00129. PMID: 28515690.
  23. *Xu Yuan, Xu Yazhoi., Wang Yurong, Wang Yunjie, He L., Jiang Z., Huang Z., et al.* Telmisartan prevention of LPS-induced microglia activation involves M2 microglia polarization via CaMKK $\beta$ -dependent AMPK activation. *Brain Behav Immun*. 2015; 50: 298–313. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.07.015. PMID: 26188187.
  24. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Derosa G., Pasotti C., Fogari E., Preti P.* Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003; 17 (11): 781–785. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001613. PMID: 14578918.
  25. *Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S., Manzo G., Grieco M., Rainone A.C., Iarussi D., et al.* Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999; 12 (11 Pt 1): 1130–1134. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00156-9. PMID: 10604491.
  26. *Noda M., Kariura Y., Pannasch U., Nishikawa K., Wang L., Seike T., Ifuku M., et al.* Neuroprotective role of bradykinin because of the attenuation of pro-inflammatory cytokine release from activated microglia. *J Neurochem*. 2007; 101 (2): 397–410. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04339.x. PMID: 17402969.
  27. *Bramley P., McArthur K., Blayney A., McCullagh I.* Risk factors for postoperative delirium: an umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2021; 93: 106063. DOI: 10.1016/j.ijsu.2021.106063. PMID: 34411752.
  28. *Jiang X., Chen D., Lou Y., Li Z.* Risk factors for postoperative delirium after spine surgery in middle- and old-aged patients. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (5): 1039–1044. DOI: 10.1007/s40520-016-0640-4. PMID: 27766513.
  29. *Oosthuizen D., Sturrock E.D.* Exploring the impact of ACE inhibition in immunity and disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022; 2022: 9028969. DOI: 10.1155/2022/9028969. PMID: 36016727.
  30. *Kheterpal S., Khodaparast O., Shanks A., O'Reilly M., Tremper K.K.* Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy combined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22 (2): 180–186. DOI: 10.1053/j.jvca.2007.12.020. PMID: 18375317.
  31. *Turan A., You J., Shiba A., Kurz A., Saager L., Sessler D.I.* Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2012; 114 (3): 552–560. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182416faf. PMID: 22253266.
  32. *Railton C.J., Wolpin J., Lam-McCulloch J., Belo S.E.* Renin-angiotensin blockade is associated with increased mortality after vascular surgery. *Can J Anaesth*. 2010; 57 (8): 736–744. DOI: 10.1007/s12630-010-9330-4. PMID: 20524103.
  33. *Ishikawa S., Griesdale D.E.G., Lohser J.* Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg*. 2012; 114 (6): 1256–1262. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824e2d20. PMID: 22451594.
  34. *Nielson E., Hennrikus E., Lehman E., Mets B.* Angiotensin axis blockade, hypotension, and acute kidney injury in elective major orthopedic surgery. *J Hosp Med*. 2014; 9 (5): 283–288. DOI: 10.1002/jhm.2155. PMID: 24464761.
  35. *Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Магомедов М.А., Краснов В.Г., Черниченко Л.Ю., Шевырев С.Н., Попов А.С. с соавт.* Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; (4): 12–27. [Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Magomedov M.A., Krasnov V.G., Cherniyenko L.Yu., Shevrev S.N., Popov A.S., et al. Possibilities of preoperative assessment of the risk of an adverse outcome after abdominal surgery: preliminary results of the multicenter STOPRISK study. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; (4): 12–27. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.

Поступила 09.03.2023  
Принята 06.09.2023

## Восприимчивость к инфузионной нагрузке на фоне регионарной анестезии после коронарного шунтирования на работающем сердце

К. В. Паромов<sup>1\*</sup>, Д. А. Волков<sup>1,2</sup>, М. Ю. Киров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Воловевич, Россия, 163001, Архангельская область, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1  
<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 163069, Архангельская область, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51

**Для цитирования:** К. В. Паромов, Д. А. Волков, М. Ю. Киров. Восприимчивость к инфузионной нагрузке на фоне регионарной анестезии после коронарного шунтирования на работающем сердце. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 31–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2352> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Константин Валентинович Паромов, kp-82@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Оценить влияние блокады нервов фасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), и эпидуральной анестезии на восприимчивость к инфузионной нагрузке после коронарного шунтирования на работающем сердце.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включили 45 пациентов, поровну распределенных на 3 группы соответственно методикам анестезии: общей анестезии в комбинации с ESPB (OA+ESPB), общей анестезии и эпидуральной анестезии (OA+ЭА) и анестезии без использования регионарных методик (OA). После транспортировки пациента из операционной и в конце первых послеоперационных суток оценивали восприимчивость к инфузионной нагрузке с помощью динамических и ортостатических проб. На первом этапе проводили тесты с пассивным подъемом ног (PLR) и стандартным инфузионным болюсом, на втором этапе — дополнительно оценивали изменения параметров гемодинамики при вертикализации. К респондерам относили пациентов с приростом сердечного индекса (СИ) >10% после PLR-теста и >15% после теста с инфузионным болюсом.

**Результаты.** Согласованность результатов в тестах PLR и с инфузионным болюсом для групп OA+ESPB, OA+ ЭА и OA на первом этапе составила 0,53 (95% ДИ 0,12–0,94), 0,68 (95% ДИ 0,30–1,00) и 0,61 (ДИ 0,24–0,99), на втором этапе — 0,70 (0,32–1,00), 0,84 (95% ДИ 0,55–1,00) и 0,82 (95% ДИ 0,47–1,00), соответственно. Распределение респондеров не имело межгрупповых различий. При вертикализации динамика СИ не отличалась между группами, ассоциации изменений СИ при вертикализации с предшествующим PLR тестом не выявили. Динамика тропонина Т и NT-proBNP не отличалась между группами.

**Заключение.** Методики регионарной анестезии (ESPB или ЭА) значимо не влияют на восприимчивость к инфузионной терапии в послеоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце.

**Ключевые слова:** регионарная анестезия; эпидуральная анестезия; коронарное шунтирование; восприимчивость к инфузионной терапии; ортостатические реакции

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

## Responsiveness to Infusion Load under Regional Anesthesia after Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Konstantin V. Paromov<sup>1\*</sup>, Dmitry A. Volkov<sup>1,2</sup>, Mikhail Y. Kirov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Volosevich City Clinical Hospital No.1, 1 Suvorova Str., 163001 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia  
<sup>2</sup> Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, 51 Troitsky prospect, 163069 Arkhangelsk, Russia

### Summary

**Objective.** To evaluate the effect of erector spinae plane block (ESPB) and epidural anesthesia on responsiveness to infusion load after coronary bypass surgery on a beating heart.

**Materials and methods.** A prospective randomized single-center study included 45 patients who were grouped into 3 equal arms based on anesthesia techniques: general anesthesia in combination with ESPB (GA+ESPB), general anesthesia and epidural anesthesia (GA+EA) and general anesthesia without regional techniques (GA). Patient's response to volume loading was assessed using dynamic and orthostatic tests after transfer from the operating room and at the end of the first postoperative day. Passive leg raise (PLR) and standard bolus injection tests were done at the first stage; changes in hemodynamic parameters during verticalization were additionally evaluated at the second stage. Patients with >10% cardiac index (CI) increase after PLR test and >15% increase after bolus injection test were categorized as responders.

**Results.** The concordance of obtained results in PLR and bolus injection tests for the GA+ESPB, GA+ EA and GA groups at the first stage was 0.53 (95% CI 0.12–0.94), 0.68 (95% CI 0.30–1.00) and 0.61 (CI 0.24–0.99), at the second stage — 0.70 (0.32–1.00), 0.84 (95% CI 0.55–1.00) and 0.82 (95% CI 0.47–1.00), respectively. There were no differences in distribution of responders between the groups. CI dynamics did not differ between the groups during verticalization, and there were no associations of CI changes during verticalization with the preceding PLR test results. The dynamics of troponin T and NT-proBNP did not differ between the groups.

**Conclusion.** Methods of regional anesthesia (SPB or EA) do not significantly affect the responsiveness to infusion therapy in the postoperative period after coronary bypass surgery on a beating heart.

**Keywords:** regional anesthesia; epidural anesthesia; coronary bypass surgery; responsiveness to infusion therapy; orthostatic reactions

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

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

## Введение

Оценка восприимчивости к инфузионной нагрузке долгое время остается краеугольным камнем реаниматологии, поскольку инфузионная терапия является ключевым методом оптимизации гемодинамики и перфузии и должна проводиться по показаниям, с адекватной оценкой эффективности [1]. Традиционно для оценки эффектов инфузионной терапии используются динамические тесты. Один из них — тест со стандартным инфузионным болюсом (7 мл/кг) [2, 3], однако его особенностью является необратимость, что повышает риск гипергидратации и тканевого отека [4]. Достойной альтернативой данному тесту служит тест с пассивным подъемом ног (PLR-тест), гемодинамический эффект которого эквивалентен инфузии 300–500 мл кристаллоидного раствора. Помимо обратимости, у PLR-теста высокие показатели чувствительности и специфичности, что обеспечивает хорошую прогностическую значимость восприимчивости к инфузионной терапии [5]. Другие динамические тесты, включая мини-инфузионный болюс, конечно-эспираторный окклюзионный тест и оценку вариабельности плетизмограммы, недостаточно точны, особенно при наличии спонтанного дыхания пациента [6].

Кроме динамических тестов для оценки эффектов инфузионной терапии могут использоваться статические и динамические показатели преднагрузки. В отличие от динамических показателей, включающих вариации ударного объема, пульсового давления и плетизмограммы, статические показатели не показали себя надежными критериями оценки волемического статуса, однако центральное венозное давление (ЦВД) остается ценным критерием наполнения правого желудочка [7]. При этом следует помнить, что правожелудочковая недостаточность является ограничивающим фактором, влияющим на точность динамических методов оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке, и должна учитываться при их проведении [8].

Скорость адаптации сердечно-сосудистой системы к изменению положения тела в основном определяется активностью вегетативной нервной системы. Так, при нарушении хронот-

ропного или вазомоторного ответа на активацию барорецепторов изменение положения тела проявляется ортостатическими реакциями [9]. Вместе с тем, в настоящее время не предложено единого метода диагностики ортостатической гипотензии. Для ее косвенной оценки предложены тест с поднятием головного конца кровати или активное вставание [10]. Гемодинамические эффекты вертикализации эквивалентны снижению преднагрузки на 500–1000 мл за счет депонирования крови в нижних конечностях, отделах спланхической и легочной циркуляции [11]. В кардиохирургии использование методов регионарной анестезии, которые могут влиять на целый ряд показателей гемодинамики, увеличивает частоту ортостатических реакций до 33% [12]. Тем не менее, степень влияния регионарных методик анестезии, включая блокаду нервов фасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), на восприимчивость к инфузии после операций на сердце остается предметом дискуссий [13].

Цель работы — оценить влияние блокады нервов фасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), и эпидуральной анестезии на восприимчивость к инфузионной нагрузке после коронарного шунтирования на работающем сердце.

## Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава РФ (г. Архангельск) — протокол № 03/04-20 от 29.04.2020.

Одноцентровое пилотное проспективное рандомизированное контролируемое исследование пациентов с плановым аортокоронарным шунтированием (АКШ) на работающем сердце в условиях анестезии севофлураном выполнили на базе Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич Архангельской области. «Ослепления» пациента или исследователя не проводили. Рандомизацию пациентов методом конвертов с соотношением 1:1:1 осуществляли по следующим группам:

1) комбинация общей анестезии (ОА) севофлураном с блокадой нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), на уровне Th5 введением 0,5% ропивакаина

20 мл в интраоперационном периоде и последующей продленной инфузией 0,2% ропивакаина после АКШ (группа ОА+ЕСРВ);

2) комбинация общей анестезии севофлураном с эпидуральной анестезией (ЭА) 0,75% ропивакаином 10–14 мл на уровне Th2–4 и последующей продленной инфузией 0,2% ропивакаина (группа ОА+ЭА);

3) общая анестезия севофлураном без использования регионарной анестезии (группа ОА).

Критериями включения были наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 и не более 70 лет, планируемое изолированное АКШ на работающем сердце, фракция выброса более 40% и устойчивый синусовый ритм.

Критериями исключения служили отказ от участия в исследовании, отказ от регионарной анестезии (ЭА или ЕСПВ), инфаркт миокарда в течение предшествующих 30 сут, тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких (>II стадии GOLD, необходимость постоянной терапии ингаляционными кортикостероидами), хроническая болезнь почек IV и V стадии, неудовлетворительный контроль течения сахарного диабета (фракция гликированного гемоглобина более 8%), ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>. Интраоперационную конверсию на искусственное кровообращение или несостоятельную регионарную анестезию расценивали как критерии пострандомизационного исключения пациента из исследования.

При поступлении в операционную пациентам группы ОА+ЕСРВ выполняли катетеризацию периферической вены (Vasofix Braunule, BBraun, Германия) и лучевой артерии (Arteriofix, BBraun, Германия). В положении на боку при УЗИ-навигации (Philips CX-50, США) осуществляли катетеризацию нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, на уровне поперечного отростка Th5 (Perifix, BBraun, Германия), с двух сторон, катетер проводили краниально на расстояние 4–5 см от кончика иглы. Через установленный катетер болюсно вводили 0,5% раствор ропивакаина из расчета 20 мл на каждую сторону. После индукции анестезии (пропофол 1–2 мг/кг, фентанил 2–3 мкг/кг, пипекурония бромид 0,08 мкг/кг) проводили интубацию трахеи и ИВЛ (Datex Ohmeda Aespire View, GE Carestation 650, GE Healthcare technologies, США) с дыхательным объемом 6 мл/кг и параметрами, необходимыми для поддержания сатурации более 96% и нормокапнии. В условиях анестезии пациентам выполняли катетеризацию правой внутренней яремной вены (Intradyn F8, BBraun, Германия) с последующей катетеризацией легочной артерии (Corodyn TDF7, BBraun, Германия). Поддержание анестезии осуществляли севофлураном

на уровне МАС 0,7–1,5. В послеоперационном периоде анальгезию обеспечивали постоянным введением 0,2% ропивакаина со скоростью 5–12 мл/ч до момента перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В группе ОА+ЭА до индукции анестезии выполняли катетеризацию эпидурального пространства (Perifix, BBraun, Германия) срединным доступом, на уровне Th2–Th3 или Th3–Th4. Поддержание анестезии в интраоперационном периоде обеспечивали севофлураном 0,7–1,5 МАС. Формирование анальгетического компонента анестезии осуществляли дробным введением ропивакаина 0,75% в объеме 10–14 мл. Послеоперационную анальгезию обеспечивали постоянным введением ропивакаина 0,2% со скоростью 3–6 мл/ч и фентанила 4–10 мкг/ч.

В группе ОА индукцию анестезии и интубацию трахеи проводили по той же схеме. Поддержание анестезии интраоперационно обеспечивали севофлураном 0,7–1,5 МАС, анальгетический компонент анестезии поддерживали введением фентанила 2–3 мкг/кг/ч.

Интраоперационная инфузия включала сбалансированные растворы в объеме 1000 мл у всех пациентов. Препаратом первой линии для коррекции периоперационной гипотензии был норадrenalин в дозе до 0,2–0,3 мкг/кг/мин. При недостаточном гемодинамическом эффекте (среднее артериальное давление (АДср) менее 65 мм рт. ст.) рассматривали подключение добутамина 5–7 мкг/кг/мин или изменение хирургической тактики, в частности — конверсию на искусственное кровообращение. Первые двое суток послеоперационного периода проходили в ОРИТ. Оптимизация инфузионной терапии при этом осуществлялась на усмотрение лечащего врача, исходя из состояния пациента.

В исследование включили 48 пациентов, которым в плановом порядке выполнили АКШ на работающем сердце в период с мая 2020 г. по февраль 2023 г. (рис. 1). После исключения по одному пациенту



Рис. 1. Блок-схема организации исследования.

Примечание. ОА — общая анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия; ЕСПВ (erector spinae plane block) — блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник.

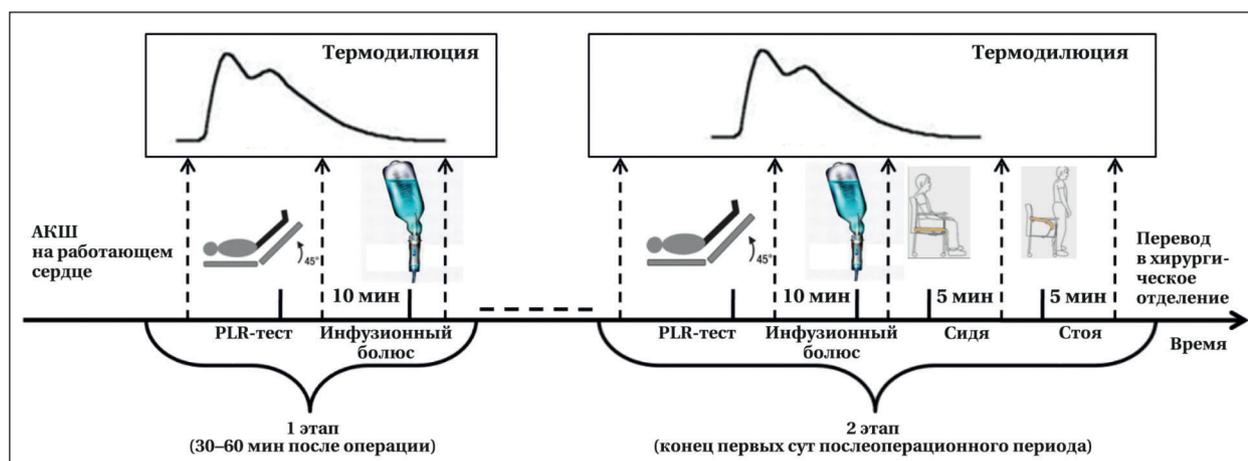


Рис. 2 Последовательность термодиллюционных измерений в тестах на восприимчивость к инфузионной нагрузке и при вертикализации.

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; PLR — тест с пассивным подъемом ног.

из каждой группы в анализ включили 45 пациентов (37 мужчин и 8 женщин).

Показатели АДср, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЦВД, среднего давления в легочной артерии (ДЛАср), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечного индекса (СИ), индекса ударного объема (ИУО), индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (мониторы Nihon Kohden, Япония) оценивали сразу после транспортировки пациента из операционной в ОРИТ и на следующий послеоперационный день при переводе пациента в кардиохирургическое отделение. На обоих этапах исследования определяли показатели газового состава артериальной и венозной крови, а также динамику тропонина Т и NT-proBNP в первые сутки послеоперационного периода в сравнении с предоперационным значением.

После транспортировки в ОРИТ на фоне продолжения седации пропофолом в дозе 1–2 мг/кг/час для достижения синхронизации с аппаратом ИВЛ при уровне седации по шкале RASS — 2–3 балла всем пациентам выполняли тесты оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке: в первую очередь — PLR-тест и через 10 мин после него — тест со стандартным инфузионным болюсом (500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора в течение 5 мин). В конце первых послеоперационных сут, перед переводом пациента из ОРИТ, повторяли эти тесты с последующей оценкой гемодинамических эффектов при вертикализации пациента, для чего измеряли СИ, ЧСС и ИУО в положении сидя в кровати, а затем — в положении стоя. Термодиллюционные измерения проводили после 5-минутного периода стабилизации положения при постоянной оценке субъективного комфорта на фоне мониторинга витальных функций (рис. 2).

Пациентов считали респондерами к инфузионной нагрузке при увеличении СИ более чем на 10%

от исходного значения при выполнении PLR-теста и более 15% — при тесте с инфузионным болюсом.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS v 21.0 (SPSS Inc, США) и Python 3.11.0 (Пакеты: Numpy 1.24.1, Pandas 1.5.2, Matplotlib 3.6.2). Нормальность распределения данных оценивали критерием Шапиро–Уилка. При нормально распределенных данных для межгруппового сравнения использовали дисперсионный анализ, при смещенном распределении — тест Краскела–Уоллиса. Внутригрупповые изменения оценивали с помощью теста Вилкоксона с поправкой Бонферрони при множественном сравнении. Взаимосвязь категориальных переменных оценивали с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона. Согласованность между динамическими тестами определяли с помощью коэффициента каппы-Коэна. Применяли двусторонние критерии уровней значимости. Данные представили в виде «среднее значение (стандартное отклонение)» ( $M$  ( $SD$ )) в случае нормального распределения или «медиана (межквартильный интервал)» ( $Me$  ( $IQR$ )) для смещенного распределения. Категориальные переменные представили в виде частот. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среднее значение возраста пациентов составило 61,2 (6,7) лет, индекса массы тела — (27,3 (0,4) кг/м<sup>2</sup>), функционального класса сердечной недостаточности — (2,0 (0,4)), предоперационного риска по шкале Euroscore II — (1,1 (0,6)%). Все показатели не отличались между группами. Индекс ревазуляризации составил в среднем 2,4. Интраоперационная инфузия была регламентирована заранее, в послеоперационном периоде различий по объему инфузии и гидробалансу не выявили (табл. 1).

При поступлении в ОРИТ, после выполнения тестов оценки восприимчивости к инфу-

Таблица 1. Периоперационные характеристики пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах			p
	ОА+ЕСРВ	ОА+ЭА	ОА	
<b>Предоперационный статус</b>				
Возраст, лет	60,1 (4,8)	60,7 (8,0)	62,7 (7,3)	0,53
Доля мужчин, %	73	80	93	0,35
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,2 (2,8)	28,2 (4,3)	27,1 (3,0)	0,41
Eugoscore II, %	1,07 (0,73)	0,85 (0,43)	1,34 (0,77)	0,06
ФК СН (NYHA)	2,0 (0,2)	2,0 (0,3)	2,0 (0,1)	0,47
<b>Интраоперационный период</b>				
Длительность операции, мин	174,3 (18,2)	178,3 (31,8)	179,8 (28,8)	0,85
Интраоперационный гидробаланс, мл	612,0 (206,0)	641,3 (262,1)	648,0 (159,9)	0,89
<b>Послеоперационный период</b>				
Гидробаланс в первые сутки, мл	336,0 (615,6)	599,3 (570,9)	630,7 (382,5)	0,26
Инфузия за первые сутки ПОП, мл	1700 (25)	1700 (200)	1700 (500)	0,72
NT-проBNP нг/мл	398,9 (275,4)	642,0 (1183,0)	725,4 (1121,8)	0,65
Тропонин Т, пг/мл	179,6 (161,0)	199,2 (109,6)	243,5 (250,3)	0,62

**Примечание.** ПОП — послеоперационный период, NT-проBNP — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида. ФК СН (NYHA) — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 2. Изменения сердечного индекса в ходе тестов на восприимчивость к инфузионной терапии и ортостатических проб.

Период	Показатель	Значения показателей в группах			p
		ОА+ЕСРВ	ОА+ЭА	ОА	
Поступление в ОРИТ	СИ <sub>покой</sub>	2,40 (0,54)	2,22 (0,67)	2,16 (0,58)	0,521
	СИ <sub>PLR</sub>	2,53 (0,58)	2,44 (0,70)	2,44 (0,66)	0,914
	p*	0,048	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>	
	СИ <sub>ИБ</sub>	2,82 (0,70)	2,59 (0,83)	2,35 (0,47)	0,203
	p*	<b>0,005</b>	<b>0,011</b>	0,055	
Конец первых суток	СИ <sub>покой</sub>	2,47 (0,34)	2,78 (0,65)	2,58 (0,44)	0,243
	СИ <sub>PLR</sub>	2,61 (0,47)	2,94 (0,71)	2,83 (0,59)	0,291
	p*	0,169	0,026	0,026	
	СИ <sub>ИБ</sub>	2,73 (0,45)	2,97 (0,62)	2,64 (0,41)	0,193
	p*	<b>0,007</b>	0,064	0,277	
	СИ <sub>сидя</sub>	2,75 (0,50)	3,20 (0,83)	2,83 (0,53)	0,152
	p*	0,029	0,172	0,035	
	СИ <sub>стоя</sub>	2,24 (0,41)	2,59 (0,61)	2,62 (0,65)	0,151
	p*	0,173	0,391	0,934	

**Примечание.** СИ — сердечный индекс; PLR — тест с пассивным подъемом ног; ИБ — тест с инфузионным болюсом. \* — при сравнении с показателем в покое.

зионной терапии, отмечали значимое увеличение СИ: после PLR-теста рост СИ наблюдали в группах ОА+ЭА и ОА, после инфузионного болюса — в группах ОА+ЕСРВ и ОА+ЭА (табл. 2). К концу первых сут СИ значимо повышался только при проведении теста с инфузионным болюсом в группе ОА+ЕСРВ за счет прироста ИУО ( $p=0,004$ ), (рис. 3). Это может быть объяснено как разной степенью выраженности гемодинамических эффектов у различных регионарных методик, так и различиями в гемодинамических эффектах методов оценки восприимчивости к инфузионной терапии.

При анализе параметров, которые определяют СИ, в группе ОА+ЕСРВ отметили прирост ЧСС при вертикализации ( $p=0,001$ ) (рис. 3). Это может указывать на состоятельность барорецепторного рефлекса на фоне использования ЕСРВ [21]. Godfrey et al. также обнаружили большую значимость повышения ЧСС по сравнению с ударным объемом при проведении PLR-теста [6].

Значимой межгрупповой разницы как при PLR-тесте, так и при проведении теста с инфу-

зионным болюсом, при анализе восприимчивости к инфузионной нагрузке не получили. Так, на основании PLR-теста сразу после операции, респондерами в группах ОА+ЕСРВ, ОА+ЭА и ОА оказались соответственно 7 (47%), 10 (67%) и 9 (60%) пациентов ( $p=0,53$ ), а на основании теста с инфузионным болюсом — 4 (27%), 7 (47%) и 7 (47%) пациентов ( $p=0,43$ ). Отсутствие межгрупповых различий в восприимчивости к инфузионной терапии подтверждает ранее полученные данные [14]. Кроме того, не наблюдали значимых различий показателей ДЛАСр, ДЗЛА, ИССС и ЛСС в группах.

Согласованность тестов PLR и с инфузионным болюсом в группах ОА+ЕСРВ, ОА+ЭА и ОА составила, соответственно 0,53 (95% ДИ 0,12–0,94), 0,68 (95% ДИ 0,30–1,00) и 0,61 (ДИ 0,24–0,99). Одинаковую восприимчивость к инфузионной нагрузке на основании двух тестов встречали у 9–11 пациентов из каждой группы, что составило 80 % в общей когорте. Это говорит об ограниченной согласованности тестов PLR и тестов с инфузионным болюсом сразу после АКШ и необходимости осторожной интерпре-

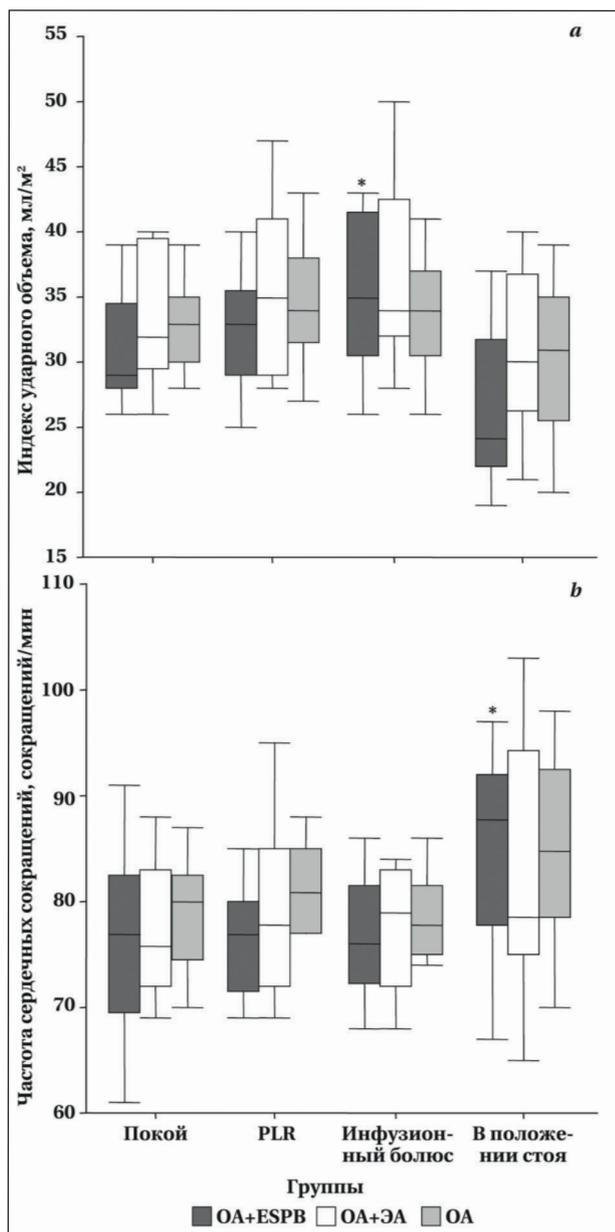


Рис. 3. Индекс ударного объема (а) и частота сердечных сокращений (b) в конце первых послеоперационных суток. **Примечание.** Здесь и на рис. 4: \* —  $p < 0,05$  в сравнении со значением в покое внутри группы.

тации их результатов на данном этапе. На основании различных методов оценки СИ рядом исследователей показана умеренная корреляция изменений СИ при выполнении тестов PLR и с инфузионным болюсом [15]. В нашем исследовании в конце первых послеоперационных суток согласованность тестов возросла и составила в группах OA+ESPВ, OA+ЭА и OA, соответственно, 0,70 (0,32–1,00), 0,84 (95% ДИ 0,55–1,00) и 0,82 (95% ДИ 0,47–1,00). Количество респондеров к инфузионной терапии в группах при этом составило 6 (40%), 4 (27%) и 5 (33%) при тесте с пассивным подъемом ног ( $p=0,74$ ) и 4 (27%), 3 (20%) и 4 (27%) при тесте с инфузионным бо-

люсом ( $p=0,89$ ). Одинаковую восприимчивость к инфузионной нагрузке в двух тестах встречали у 14 пациентов группы OA+ESPВ, 14 пациентов группы OA+ЭА и 14 пациентов группы OA, т. е. у 95% пациентов общей когорты.

Сокращение числа респондеров к первым суткам после АКШ может быть закономерным следствием положительного послеоперационного баланса. Так, при анализе внутригрупповой динамики число респондеров в тесте с инфузионным болюсом за первые послеоперационные сутки сократилось с 18 до 3 без межгрупповых различий. С другой стороны, оказалось, что из 27 нереспондеров сразу после операции, несмотря на положительный послеоперационный баланс, 8 пациентов (18%) стали респондерами к инфузионной терапии к концу первых послеоперационных суток. Вероятно, это обусловлено эффектом реваскуляризации миокарда и оптимизацией инотропной и люотропной функции левого желудочка, переводом на спонтанное дыхание и регрессом правожелудочковой дисфункции [16], а также улучшением тканевой перфузии на фоне инфузионной терапии [17]. Вместе с тем, гемодинамические эффекты инфузионной терапии, которую проводили всем пациентам в послеоперационном периоде, зачастую носят преходящий характер [18]. Так, отмечено, что даже у респондеров СИ начинает снижаться уже через 60 минут после проведения инфузионного болюса [19], а через 120 мин волемиический эффект инфузии кристаллоидного раствора нивелируется полностью [20]. При этом гемодинамические эффекты инфузионной терапии могут быть пролонгированы на фоне вазопрессорной поддержки, которая уменьшает емкость венозной системы [21].

Хотя статические показатели, в частности ЦВД, не показали себя в качестве надежного критерия преднагрузки [3], динамика ЦВД может отражать выраженность правожелудочковой дисфункции [7]. Так, Vlahakes et al. продемонстрировали, что после сведения перикарда и изменения преднагрузки при операциях на сердце, повышение давления в левом и правом желудочке перестает иметь линейную зависимость, что снижает потенциал оптимизации преднагрузки правого желудочка для увеличения производительности левых отделов сердца [22]. При конкордантных изменениях на фоне теста с пассивным подъемом ног во всех группах последующий инфузионный болюс привел к повышению ЦВД только в группах с использованием ЭА и ESPВ (рис. 4). Ряд авторов действительно указывают на снижение систолической функции правого желудочка при использовании методик регионарной анестезии, в частности, ЭА [23], в то же время эти результаты неодно-

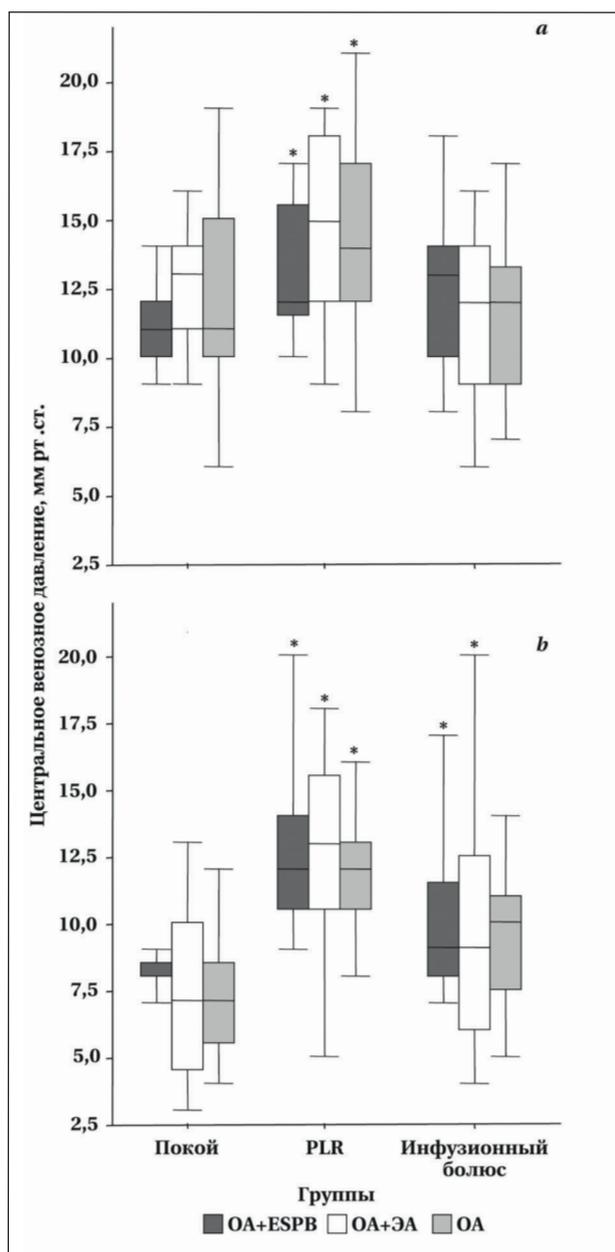


Рис. 4. Значения центрального венозного давления в группах при поступлении в ОРИТ (а) и в конце первых послеоперационных суток (б).

значны [24]. Так, Cooke et al. обнаружили, что гемодинамический эффект инфузии будет максимальным именно у тех пациентов, у кого после инфузионного болюса не нарастает ЦВД при повышении АДср и СИ [25]. При этом следует отметить возможное ограничение PLR-теста, повышающего ЦВД. Актуально и то, что среди нереспондеров к динамическим тестам могут встречаться пациенты, у которых в ответ на инфузионный болюс происходит снижение производительности сердца более, чем на 15% [25], это особенно нежелательно в кардиохирургии.

Отсутствие межгрупповой разницы значений СИ к концу первых суток послеоперационного периода при вертикализации пациентов

свидетельствует о незначительном вкладе исследуемых методик регионарной анестезии на грудном уровне, в частности ЭА и ESPB, на степень дизавтономии [26]. Дискомфорт при вертикализации возникал у 15 пациентов также без межгрупповых различий, при этом два пациента (по одному из групп ОА и ОА+ESPB) отказались от проведения ортостатической пробы ввиду низкой толерантности. Хотя эффект вертикализации эквивалентен дегидратации 500–1000 мл [24], мы не зафиксировали значимых изменений СИ и ИУО, отметив лишь увеличение ЧСС в положении сидя ( $p=0,004$ ) и стоя ( $p=0,001$ ); это подчеркивает сложность механизмов адаптации к изменению объема циркулирующей крови, которые сложно предсказать.

К ограничениям оценки динамики СИ в тестах PLR и при вертикализации стоит отнести то, что между этими тестами проводили тест с инфузионным болюсом, обладающий необратимым самостоятельным эффектом на волевический статус, а кумулятивный гемодинамический эффект трех тестов малопредсказуем.

При оценке динамики газового состава крови и тропонина Т межгрупповых различий не получили, «вираж» тропонина составил 14,6 (10,3), 14,3 (11,5) и 11,2 (12,1) раз, соответственно, для групп ОА+ЭА, ОА и ОА+ESPB ( $p=0,92$ ). Концентрация NT-проBNP в конце первых послеоперационных суток превышала предоперационные значения, соответственно, в 4,3 (3,6), 2,9 (2,3) и 2,9 (1,8) раз ( $p=0,27$ ), при этом параметры послеоперационного гидробаланса не различались между группами. Таким образом, использование эпидуральной анестезии и ESPB не приводит к избыточному миокардиальному повреждению, а нейрогуморальные маркеры систолической или диастолической дисфункции показали конкордантную динамику, обусловленную периоперационным хирургическим стрессом.

Следует отметить, что ограничением исследования являлся его пилотный характер без предварительного расчета статистической мощности. Это требует проведения дополнительных исследований с расширением объема выборки пациентов.

## Заключение

Использование ЭА и ESPB при АКШ на работающем сердце приводит к повышению ЦВД при выполнении теста с инфузионным болюсом в конце первых суток послеоперационного периода. Различий в степени выраженности ортостатических реакций между группами не выявили. При вертикализации на фоне использования ESPB повышается ЧСС, при этом не отмечается изменений сердечного выброса и ударного объема.

Таким образом, применение методик регионарной анестезии значимо не влияет на восприимчивость к инфузионной терапии после коронарного шунтирования и не приводит к усугублению периоперационного миокардиального повреждения или дисфункции. В послеоперационном периоде коронарного шунтирования отмечается умеренная согласованность

PLR-теста и теста с инфузионным болюсом, с последующим увеличением согласованности к концу первых послеоперационных суток, что свидетельствует о возможности оценки восприимчивости к инфузионной нагрузке при поступлении в ОРИТ лишь с помощью теста с инфузионным болюсом.

## Литература

- Cecconi M., Hofer C., Teboul J.L., Pettila V., Wilkman E., Molnar Z., Rocca G.D., et al. FENICE Investigators; ESICM Trial Group. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (9): 1529–1537. DOI: 10.1007/s00134-015-3850-x. PMID: 26162676.
- Saleh A.S. Is the concept of fluid responsiveness evidence-based? *Intensive Care Med.* 2016; 42 (7): 1187–1188. DOI: 10.1007/s00134-016-4306-7. PMID: 27143023.
- Carsetti A., Cecconi M., Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 21 (5): 388–394. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000240. PMID: 26348418.
- Messina A., Calabrò L., Pugliese L., Lulija A., Sopuch A., Rosalba D., Morengi E., et al. Fluid challenge in critically ill patients receiving haemodynamic monitoring: a systematic review and comparison of two decades. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-022-04056-3. PMID: 35729632.
- Monnet X., Teboul J.-L. Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (12): 790. DOI: 10.21037/atm-2020-hdm-18. PMID: 32647715.
- Волков Д.А., Киров М.Ю. Физиологические основы целенаправленной инфузионной терапии в кардиохирургии (обзор). *Журн. мед-биол. исследований.* 2023. 11 (1): 108–121. [Volkov D.A., Kirov M.Yu. Physiological bases of goal-directed fluid therapy in cardiac surgery (Review). *J. Med. Biol. Res. Zhurnal Med Biol Issledovaniy.* 2023. 11 (1): 108–121 (In Russ.)]. DOI 10.37482/2687-1491-Z133.
- Monteagudo-Vela M., Tindale A., Monguió-Santin E., Reyes-Copa G., Panoulas V. Right ventricular failure: current strategies and future development. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 998382. DOI: 10.3389/fcvm.2023.998382. PMID: 37187786.
- Ranucci M., Pazzaglia A., Tritapepe L., Guarracino F., Lupo M., Salandin V., Del Sarto P., et al. Fluid responsiveness and right ventricular function in cardiac surgical patients. A multicenter study. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2009; 1 (1): 21–29. PMID: 23439246.
- Дороговцев В.Н., Янкевич Д.С., Парфенов А.Л., Скворцов А.Е., Котельникова А.В. Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Общая Реаниматология.* 2019; 15 (5): 61–73. [Dorogovtsev V.N., Yankevich D.S., Parfenov A.L., Skvortsov A.E., Kotelnikova A.V. Sensitivity of the baroreceptors and the state of the autonomic nervous system in patients with chronic impairment of consciousness due to severe brain damage. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2019; 15 (5): 61–73. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-61-73.
- Ali A., Ali N.S., Waqas N., Bhan C., Iftikhar W., Sapna E., Jitidhar E., et al. Management of orthostatic hypotension: a literature review. *Cureus.* 2018; 10 (8): e3166. DOI: 10.7759/cureus.3166. PMID: 30357001.
- Hale G.M., Valdes J., Brenner M. The Treatment of primary orthostatic hypotension. *Ann Pharmacother.* 2017; 51 (5): 417–428. DOI: 10.1177/1060028016689264. 2017. PMID: 28092986.
- Hanada M., Tawara Y., Miyazaki T., Sato S., Morimoto Y., Oikawa M., Niwa H., et al. Incidence of orthostatic hypotension and cardiovascular response to postoperative early mobilization in patients undergoing cardiothoracic and abdominal surgery. *BMC Surg.* 2017; 17 (1): 111. DOI: 10.1186/s12893-017-0314-y. PMID: 29183368.
- Jo Y.Y., Jung W.S., Kim H.S., Chang Y.J., Kwak H.J. Prediction of hypotension in the beach chair position during shoulder arthroscopy using pre-operative hemodynamic variables. *J Clin Monit Comput.* 2014; 28 (2): 173–178. DOI: 10.1007/s10877-013-9512-z. PMID: 24048688.
- Волков Д.А., Паромов К.В., Киров М.Ю. Влияние высокой торакальной эпидуральной анестезии на чувствительность пациентов к инфузионной терапии в коронарной хирургии: проспективное рандомизированное контролируемое исследование. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (6): 35–42. [Volkov D.A., Paromov K.V., Kirov M.Yu. Influence of high thoracic epidural anesthesia on response to infusion therapy in coronary artery bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2021; (6): 35–42. (In Russ., In Engl.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202106135.
- Elwan M.H., Roshdy A., Elsharkawy E.M., Eltahan S.M., Coats T.J. Can passive leg raise predict the response to fluid resuscitation in ED? *BMC Emerg Med.* 2022; 22 (1): 172. DOI: 10.1186/s12873-022-00721-6. PMID: 36289475.
- Slobod D., Assanangkornchai N., Alhazza M., Mettasittigorn P., Magder S. Right ventricular loading by lung inflation during controlled mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205 (11): 1311–1319. DOI: 10.1164/rccm.202111-2483OC. PMID: 35213296.
- Pranskunas A., Koopmans M., Koetsier P.M., Pilvinis V., Boerma E.C. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (4): 612–619. DOI: 10.1007/s00134-012-2793-8. PMID: 23263029.
- McIlroy D.R., Kharasch E.D. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesth Analg.* 2003; 96 (6): 1572–1577. DOI: 10.1213/01.ANE.0000061460.59320.B0. PMID: 12760977.
- Nunes T.S.O., Ladeira R.T., Bafi A.T., de Azevedo L.C.P., Machado F.R., Freitas F.G.R. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care.* 2014; 4: 25. DOI: 10.1186/s13613-014-0025-9. PMID: 25593742.
- Gondos T., Marjanek Z., Ulakcsai Z., Szabó Z., Bogár L., Károlyi M., Gartner B., et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolemic patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (9): 794–800. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833b3504. PMID: 20520555.
- Adda I., Lai C., Teboul J.-L., Guerin L., Gavelli F., Monnet X. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 302. DOI: 10.1186/s13054-021-03711-5. PMID: 34419120.
- Vlahakes G.J. Right ventricular failure after cardiac surgery. *Cardiol Clin.* 2012; 30 (2): 283–289. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.010. PMID: 22548818.
- Wink J., Steendijk P., Tsonaka R., de Wilde R.B.P., Friedericy H.J., Braun J., Veering B.T., et al. Biventricular function in exercise during autonomic (thoracic epidural) block. *Eur J Appl Physiol.* 2021; 121 (5): 1405–1418. DOI: 10.1007/s00421-021-04631-6. PMID: 33615388.
- Волков Д.А., Паромов К.В., Еремеев А.В., Киров М.Ю. Применение эпидуральной анестезии в коронарной хирургии: за и против. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2020; 2: 86–95. [Volkov D.A., Paromov K.V., Eremeev A.V., Kirov M.Yu. The use of epidural anesthesia in coronary surgery: pro and contra. Review. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2020; 2: 86–95. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-2-86-95.
- Cooke K., Sharvill R., Sondergaard S., Aneman A. Volume responsiveness assessed by passive leg raising and a fluid challenge: a critical review focused on mean systemic filling pressure. *Anaesthesia.* 2018; 73 (3): 313–322. DOI: 10.1111/anae.14162. PMID: 29171669.
- Mathias C.J., Owens A., Iodice V., Hakim A. Dysautonomia in the Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders - with a focus on the postural tachycardia syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021; 187 (4): 510–519. DOI: 10.1002/ajmg.c.31951. PMID: 34766441.

Поступила 15.06.2023  
Принята 29.09.2023

## Спирометрические и структурно-функциональные изменения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В. С. Шабает\*, И. В. Оразмагомедова, В. А. Мазурок, А. В. Березина,  
А. Е. Баутин, Л. Г. Васильева, Д. А. Александрова

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

*Для цитирования:* В. С. Шабает, И. В. Оразмагомедова, В. А. Мазурок, А. В. Березина, А. Е. Баутин, Л. Г. Васильева, Д. А. Александрова. Спирометрические и структурно-функциональные изменения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 39–45. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2344> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Виталий Сергеевич Шабает, shabaev\_vitaliy@mail.ru

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить структурно-функциональные изменения аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Материалы и методы.** Провели проспективное наблюдательное исследование на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова у 118 испытуемых: 49 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и 69 — здоровых людей (контрольная группа). Критериями включения пациентов в группу с ХСН служило наличие ХСН II–IV функционального класса по NYHA. Критериями исключения — заболеваний органов системы дыхания, морбидного ожирения, заболеваний органов брюшной полости, анемии.

Структурное (толщину) и функциональное (индекс утолщения и экскурсию) состояние диафрагмы во время спокойного и глубокого вдоха/выдоха оценивали с помощью ультразвукового аппарата, параметры функции внешнего дыхания — с помощью аппарата искусственной вентиляции при самостоятельном дыхании через маску.

**Результаты.** Пациенты с ХСН были старше 59,0 лет (53,0; 70,0) против 25,0 (24,0; 26,0) в контрольной группе,  $p=0,000001$ , имели большую массу тела — 82,0 (73,0; 95,0) против 68,5 (55,0; 84,0) кг,  $p=0,000005$  и индекс массы тела 28,4 (24,3; 31,3) против 21,8 (19,9; 24,0) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,000001$ , но не различались в росте 173,0 (166,0; 179,0) против 170,0 (165,0; 183,0) см,  $p=0,97$ .

У пациентов с ХСН выявили меньший максимальный объем вдоха — 3000,0 (2300,0; 4000,0) против 3684,1 (3392,5; 4310,8) мл,  $p=0,0006$  и генерируемое дыхательными мышцами отрицательное давление — «силу вдоха»: 43,1 (–56,7; –33,0) против 53,5 (–58,8; –50,9) мБар,  $p=0,000082$ , соответственно. Диафрагма у пациентов с ХСН была значимо толще (мм) при спокойном и глубоком дыхании по сравнению со здоровыми испытуемыми: толщина на высоте спокойного вдоха составила справа 3,0 (2,2; 3,6)/1,9 (1,5; 2,2),  $p<0,001$ ; слева 3,0 (2,4; 3,5)/1,7 (1,4; 2,0),  $p=0,000001$ ; толщина в конце спокойного выдоха справа — 2,2 (1,8; 2,9)/1,5 (1,2; 1,7),  $p=0,000001$ ; слева — 2,0 (1,7; 2,5)/1,4 (1,2; 1,5),  $p=0,000001$ ; толщина на высоте глубокого вдоха справа — 5,1 (4,4; 6,1)/4,4 (3,6; 5,1),  $p=0,0005$ , слева 4,9 (4,2; 6,2)/3,7 (3,1; 4,8)  $p=0,000007$ , соответственно. Индекс утолщения при глубоком дыхании был меньше в исследуемой группе, чем в контрольной: справа 131,1 (82,5; 181,8) против 190,9 (150,0; 240,0),  $p=0,000004$ ; слева 148,8 (112,5; 190,3) против 175,2 (130,7; 227,7),  $p=0,03$ , соответственно. Экскурсия в покое была более выражена у пациентов с ХСН, чем у здоровых: справа 2,3 (1,6; 2,8) против 1,7 (1,5; 1,9),  $p=0,0001$ ; слева 1,8 (1,5; 2,2) против 1,5 (1,3; 1,9),  $p=0,03$ , соответственно.

**Заключение.** Хроническая сердечная недостаточность вносит вклад в развитие структурно-функциональных нарушений диафрагмы.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; ультразвуковое исследование диафрагмы; диафрагма; функция внешнего дыхания; функция диафрагмы; диафрагмальная дисфункция

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

## Morphological and Functional Alterations of Respiratory Muscle Performance and Spirometry Parameters in Patients with Congestive Heart Failure

Vitaliy S. Shabaev\*, Indira V. Orazmagomedova, Vadim A. Mazurok, Aelita V. Berezina,  
Andrei E. Bautin, Lyudmila G. Vasilyeva, Daria A. Aleksandrova

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia,  
2 Akkuratova Str., 197341 Petersburg, Russia

## Summary

**The purpose of the study.** To identify structural changes and functional modifications in respiratory muscle performance in patients with congestive heart failure.

**Materials and methods.** We conducted prospective observational study at the V. A. Almazov National Medical Research Center involving 118 subjects: 49 patients with congestive heart failure (CHF-group) and 69 healthy people (control group). NYHA functional classes of II to IV were taken as inclusion criteria in the CHF group, and respiratory diseases, abdominal pathology, morbid obesity, and anemia — as exclusion criteria.

Ultrasound imaging was used to assess the structural (thickness) and functional (thickening and excursion indices) diaphragmatic impairments during quiet (resting) and deep breathing. Facemask spirometry was used to assess pulmonary function.

**Results.** Patients with CHF were on average older than 59.0 years (53.0; 70.0) vs. 25.0 years (24.0; 26.0) in the control group,  $P=0.000001$ , had excessive body weight — 82.0 (73.0; 95.0) vs. 68.5 (55.0; 84.0) kg,  $P=0.000005$  and higher body mass index — 28.4 (24.3; 31.3) vs 21.8 (19.9; 24.0) kg/m<sup>2</sup>,  $P=0.000001$ , but did not differ in height 173.0 (166.0; 179.0) vs. 170.0 (165.0; 183.0) cm, 0.97.

Lower maximum inspiratory volume (MIV): 3000.0 (2300.0; 4000.0) vs. 3684.1 (3392.5; 4310.8) ml,  $P=0.0006$ , and negative inspiratory force (NIF) measured as max negative pressure generated by the respiratory muscles: 43.1 (–56.7; –33.0) vs. 53.5 (–58.8; –50.9) mBar,  $P=0.000082$ , respectively were found in patients with CHF. The diaphragm was significantly thicker (mm) in patients with CHF during quiet (eupnea) and deep breathing compared to healthy subjects. The thickness at the end of quiet inspiration was 3.0 (2.2; 3.6)/1.9 (1.5; 2.2) in the right hemi-diaphragm,  $P<0.001$ ; and 3.0 (2.4; 3.5)/1.7 (1.4; 2.0) — in the left,  $P=0.000001$ ; thickness at the end of quite expiration — 2.2 (1.8; 2.9)/1.5 (1.2; 1.7) in the right dome,  $P=0.000001$ ; and 2.0 (1.7; 2.5)/1.4 (1.2; 1.5) — in the left,  $P=0.000001$ . Thickness at the end of deep in spiration was 5.1 (4.4; 6.1)/4.4 (3.6; 5.1) in the right dome,  $P=0.0005$ , and 4.9 (4.2; 6.2)/ 3.7 (3.1; 4.8) — in the left,  $P=0.000007$ . The diaphragm thickening index during deep breathing was lower in the CHF group than in the control group: 131.1 (82.5; 181.8) vs. 190.9 (150.0; 240.0) in the right dome,  $P=0.000004$ ; and 148.8 (112.5; 190.3) vs. 175.2 (130.7; 227.7) — in the left,  $P=0.03$ , respectively.

Diaphragmatic excursions during quiet breathing were larger in patients with CHF than in healthy controls: 2.3 (1.6; 2.8)/1.7 (1.5; 1.9),  $P=0.0001$  and 1.8 (1.5; 2.2)/1.5 (1.3; 1.9),  $P=0.03$  of the right and left domes, respectively.

**Conclusion.** Congestive heart failure contributes to the development of structural and functional impairments of the diaphragm.

**Keywords:** congestive heart failure; ultrasound examination of the diaphragm; diaphragm; external respiration; diaphragm function; diaphragmatic dysfunction

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

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

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), среди прочего, приводит к мышечной дисфункции [1–3], в частности, описаны нарушения работы дыхательной мускулатуры [2, 4, 5] вплоть до развития вентиляционных расстройств [5]. Дисфункция респираторных мышц рассматривается как симптом полиорганной недостаточности при прогрессировании ХСН [1] и ассоциируется с усилением одышки, снижением переносимости физической нагрузки и, наконец, расценивается как предиктор ранней смерти [1, 6–9].

Нарушение работы диафрагмы, как самой активной респираторной мышцы, представляет интерес для анестезиологов-реаниматологов, так как предрасполагает к пролонгации нахождения в отделении интенсивной терапии [10–12], а также может обуславливать выбор метода респираторной поддержки [10, 13]. Между тем современные рекомендации по предоперационной оценке респираторной функции у пациентов с ХСН ограничиваются аускультацией легких [14].

По мнению ряда исследователей, знание особенностей функционального состояния аппарата внешнего дыхания, и диафрагмы в частности, особенно актуально при ХСН, т. к. может в перспективе определять стратегию веде-

ния пациентов в отделении интенсивной терапии, в т. ч. выбор параметров неинвазивной и инвазивной вентиляции легких [5, 10, 15].

При том, что респираторные нарушения при ХСН известны довольно хорошо [2, 4, 5], диафрагмальная дисфункция, особенно оцененная посредством ультразвукового исследования, изучена недостаточно.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с ХСН как для научной, так и для практической сферы медицины критических состояний.

Цель — выявить структурно-функциональные изменения состояния аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

## Материал и методы

На базе Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова в период с 05.2022 по 12.2022 провели одномоментное проспективное описательное исследование нарушений структурного и функционального состояния аппарата внешнего дыхания у пациентов с ХСН. Исследование соответствовало Хельсинской декларации 2000 г. и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания от 30.04.2022).

Критериями включения пациентов в группу с ХСН служило наличие ХСН II–IV функционального класса по NYHA.

Критериями исключения — наличие заболеваний органов системы дыхания, морбидного ожирения, заболеваний органов брюшной полости, анемии (содержание гемоглобина менее 120 г/л).

В исследование включили 118 испытуемых (рис.): 49 пациентов с ХСН и 69 здоровых добровольцев. В группу с ХСН — 11 женщин и 38 мужчин: средний возраст составил  $58,7 \pm 13,5$  лет, масса тела —  $84,7 \pm 18,3$  кг, рост —  $172,8 \pm 8,6$  см, ИМТ —  $28,3 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>, страдающие ХСН не менее года с момента установления диагноза. Среди всех пациентов ХСН недостаточность кровообращения II ФК была установлена у 20 человек, III ФК — у 15, IV ФК — у 14. Все они находились в стабильном состоянии и получали комбинированное лечение: иАПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, статины. Пациенты с нарушениями ритма сердца (фибрилляцией предсердий) принимали оральные антикоагулянты.

В контрольную группу включили 39 добровольцев женского пола и 30 — мужского, их средний возраст составил  $25,0 \pm 2,1$  лет, масса тела —  $68,56 \pm 15,62$  кг, рост —  $173,4 \pm 10,7$  см, ИМТ —  $22,54 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) диафрагмы и оценку параметров внешнего дыхания проводили в положении лежа с приподнятым на 30° головным концом кровати — основным положением пациентов в палатах отделения реанимации. Структурное (толщину — Т) и функциональное (экскурсию — Э; индекс сокращения — ИУ) состояние диафрагмы во время спокойного и глубокого вдоха/выдоха оценивали с помощью ультразвукового аппарата Philips CX50 (Philips Ultrasound, Inc, США). В окончательный анализ включали ультразвуковые параметры, полученные у пациентов только при хорошей визуализации диафрагмы.

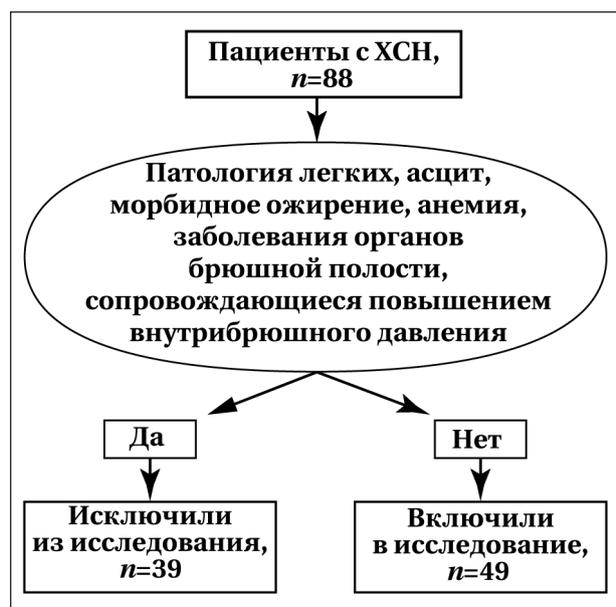


Рис. Схема включения пациентов с ХСН в исследование.

Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью аппарата искусственной вентиляции легких Dräger Evita Infinity V500, Германия, в режиме неинвазивной вентиляции легких. На аппарате устанавливали постоянное положительное давление = 0 мБар, без поддержки давлением, фракцию кислорода на вдохе = 0,21.

Фиксировали дыхательные объемы при спокойном ( $DO_{сп}$ ) и максимально глубококом ( $DO_{гд}$ ) дыхании, время вдоха и выдоха. О «нейрореспираторном драйве» и силе дыхательной мускулатуры судили на основании P0.1 — величине отрицательного давления в дыхательных путях в первые 100 мсек самостоятельной дыхательной попытки пациента при окклюзии дыхательного контура и минимального давления в дыхательных путях при вдохе из герметично закрытого контура — максимального усилия на вдохе — Negative Inspiratory Force (NIF). С учетом того, что NIF традиционно используется как предиктор готовности к самостоятельному дыханию с порогом успешности отлучения от ИВЛ при значениях меньше  $-25$  –  $-30$  мБар, взятых по модулю [16], превышение этих значений приняли за показатель слабости дыхательной мускулатуры.

Насыщение гемоглобина кислородом оценивали с помощью пульсоксиметра.

Собранные данные обработали статистически с помощью программы STATISTICA-10 и внешнего пакета анализа Real Statistics Resource Pack, дополняющего стандартные возможности Microsoft Excel.

На этапе планирования с помощью опции Power Analysis программы STATISTICA-10 рассчитали, что для достижения 80% мощности необходимо включение в выборку не менее 100 испытуемых.

После проведения пилотного исследования расчеты показали минимально необходимое количество испытуемых — 28 человек в исследуемой группе. В конечном итоге в исследование включили 49 человек, что обеспечивало мощность, равную 0,9.

Пилотное исследование провели в соответствии с методологией полного исследования с целью подтверждения теоретической предпосылки — диафрагма отличается у пациентов с ХСН; выявления на раннем этапе показателей с наибольшим отличием; определения включения минимально-необходимого количества испытуемых. Сначала выявили наиболее отличающиеся показатели + толщину диафрагмы, набрав минимально необходимое для статистических расчетов количество наблюдений по критерию Манна–Уитни — 3 здоровых и 5 пациентов с ХСН. Далее увеличили группы до 10 каждую и провели расчет выборки для полного исследования. После получения результатов и статистической обработки на начальном этапе, продолжили исследование в полном объеме.

Характер распределения оценивали посредством критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Данные представили в виде медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$ ;  $Q3$ ). Значимыми различия принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Полученные результаты представили в табл. 1–6.

Как видно из табл. 1, пациенты с ХСН были старше, имели большие массу тела и ИМТ. Как видно из табл. 2, у пациентов с ХСН регистрировали большую ЧД, меньшие показатели времени вдоха, выдоха,  $DO_{гд}$  и силы вдоха. Кроме того, у больных ХСН выявили меньшее насыщение гемоглобина кислородом, хотя показатели  $SpO_2$  оставались в референсном диапазоне.

Как видно из табл. 3, диафрагма у пациентов с ХСН была значимо толще при спокойном и глубоком дыхании, тогда как индекс утолщения, напротив, — меньше при глубоком дыхании.

Как видно из табл. 4, во время спокойного дыхания более значимое смещение диафрагмы отмечали у пациентов с ХСН, тогда как при глубоком дыхании отличий не выявили. Визуализация диафрагмы слева была не всегда осуществима, что объясняет меньшее число испытуемых, включенных в статистическую обработку.

Как видно из табл. 5, время кранио-каудального (сокращение) и каудально-краниального (расслабление) движения диафрагмы при спокойном и глубоком дыхании у пациентов с ХСН было меньшим, чем у здоровых испытуемых.

Как видно из табл. 6, скорость кранио-каудального и каудально-краниального смещения

**Таблица 1. Антропометрические показатели исследуемых групп, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые, n=69	Пациенты с ХСН, n=49	
Возраст, лет	25,0 (24,0; 26,0)	59,0 (53,0; 70,0)	0,000001*
Масса тела, кг	68,5 (55,0; 84,0)	82,0 (73,0; 95,0)	0,000005*
Рост, см	170,0 (165,0; 183,0)	173,0 (166,0; 179,0)	0,97
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,8 (19,9; 24,0)	28,4 (24,3; 31,3)	0,000001*

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела. \* — статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

**Таблица 2. Оценка параметров функции внешнего дыхания, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые, n=69	Пациенты с ХСН, n=49	
Частота дыхательных движений	13 (11; 15)	15 (13; 17,5)	0,0009*
$DO_{сд}$ , мл	560,0 (493,5; 678,0)	548,0 (450,0; 666,0)	0,37
Время вдоха, с	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,4)	0,0001*
Время выдоха, с	3,0 (2,5; 3,7)	2,8 (2,3; 3,1)	0,008*
$DO_{гд}$ , мл	3684,1 (3392,5; 4310,8)	3000,0 (2300,0; 4000,0)	0,0006*
$SpO_2$ , %	99 (99; 99)	97,4 (97,0; 98,0)	0,000001*
P0.1, мБар	-2,1 (-3,0; -1,5)	-1,3 (-1,8; -0,9)	0,000003*
Максимальная сила вдоха, мБар	-53,5 (-58,8; -50,9)	-43,1 (-56,7; -33,0)	0,000082*

**Примечание.**  $DO$  — дыхательный объем. Для табл. 2, 4–6: сд — спокойное дыхание; гд — глубокое дыхание. P0.1 (occlusion pressure at 100 ms) — снижение давления в дыхательных путях в первые 100 мс. \* — статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

**Таблица 3. Оценка толщина диафрагмы, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые, n=69	Пациенты с ХСН, n=49	
$T_{с-вд}$ , справа, мм	1,9 (1,5; 2,2)	3,0 (2,2; 3,6)	0,000001*
$T_{с-вд}$ , справа, мм	1,5 (1,2; 1,7)	2,2 (1,8; 2,9)	0,000001*
$T_{г-вд}$ , справа, мм	4,4 (3,6; 5,1)	5,1 (4,4; 6,1)	0,0005*
$T_{г-вд}$ , справа, мм	1,1 (1,0; 1,4)	1,7 (1,3; 1,9)	0,000001*
$T_{с-вд}$ , слева, мм	1,7 (1,4; 2,0)	3,0 (2,4; 3,5)	0,000001*
$T_{с-вд}$ , слева, мм	1,4 (1,2; 1,5)	2,0 (1,7; 2,5)	0,000001*
$T_{г-вд}$ , слева, мм	3,7 (3,1; 4,8)	4,9 (4,2; 6,2)	0,000007*
$T_{г-вд}$ , слева, мм	1,1 (0,9; 1,2)	1,6 (1,3; 2,0)	0,000001*
TF <sub>с-вд</sub> , справа, %	27,8 (20,0; 35,0)	30,4 (17,9; 44,8)	0,38
TF <sub>г-вд</sub> , справа, %	190,9 (150,0; 240,0)	131,1 (82,5; 181,8)	0,000004*
TF <sub>с-вд</sub> , слева, %	23,6 (18,3; 33,0)	40,9 (28,5; 59,8)	0,000002*
TF <sub>г-вд</sub> , слева, %	175,2 (130,7; 227,7)	148,8 (112,5; 190,3)	0,03*

**Примечание.** T — толщина; TF (thickening fraction) — индекс утолщения; с — спокойный; г — глубокий; вд. — вдох; выд. — выдох. \* — статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

**Таблица 4. Оценка смещения диафрагмы (экскурсии) в см, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые	Пациенты с ХСН	
Число испытуемых	69	49	—
$E_{сд}$ , справа	1,7 (1,5; 1,9)	2,3 (1,6; 2,8)	0,0001*
$E_{гд}$ , справа	6,9 (6,0; 8,0)	6,9 (5,8; 9,1)	0,67
Число испытуемых	29	34	—
$E_{сд}$ , слева	1,5 (1,3; 1,9)	1,8 (1,5; 2,2)	0,03*
Число испытуемых	29	26	—
$E_{гд}$ , слева	6,0 (5,3; 6,9)	5,8 (4,5; 7,3)	0,41

**Примечание.** E (excursion) — экскурсия. \* — статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

**Таблица 5. Временные показатели смещения (экскурсии) диафрагмы в сек, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые	Пациенты с ХСН	
Число испытуемых	69	49	
L <sub>Сокр./сд</sub> , справа	1,4 (1,1; 1,7)	1,2 (1,0; 1,4)	0,029*
L <sub>Рассл./сд</sub> , справа	1,4 (1,2; 1,4)	1,1 (0,9; 1,4)	0,003*
L <sub>Сокр./гд</sub> , справа	2,2 (1,9; 2,8)	1,9 (1,5; 2,3)	0,001*
L <sub>Рассл./гд</sub> , справа	2,4 (2,0; 2,7)	1,8 (1,2; 2,6)	0,00002*
Число испытуемых	29	34	
L <sub>Сокр./сд</sub> , слева	1,4 (1,1; 1,6)	1,2 (1,0; 1,4)	0,02*
L <sub>Рассл./сд</sub> , слева	1,4 (1,1; 1,7)	1,0 (0,9; 1,4)	0,007*
Число испытуемых	29	26	
L <sub>Сокр./гд</sub> , слева	2,2 (1,8; 2,8)	1,9 (1,5; 2,3)	0,08
L <sub>Рассл./гд</sub> , слева	2,4 (2,0; 2,7)	1,8 (1,2; 2,6)	0,01*

**Примечание.** L (Length) — продолжительность; Сокр. — сокращения; Рассл. — расслабление. \* — статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ , критерий Манна–Уитни)

**Таблица 6. Скоростные показатели смещения (экскурсии) диафрагмы в см/сек, медиана (Q1; Q3).**

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Здоровые испытуемые	Пациенты с ХСН	
Число испытуемых	69	49	
R <sub>Сокр./сд</sub> , справа	1,0 (0,8; 1,3)	1,8 (1,3; 2,3)	0,000001*
R <sub>Рассл./сд</sub> , справа	1,1 (0,9; 1,4)	1,8 (1,3; 2,3)	0,000001*
R <sub>Сокр./гд</sub> , справа	3,3 (2,4; 4,5)	2,7 (1,2; 3,4)	0,7
R <sub>Рассл./гд</sub> , справа	2,9 (2,0; 3,5)	3,4 (2,7; 5,2)	0,001*
Число испытуемых	29	34	
R <sub>Сокр./сд</sub> , слева	1,2 (0,9; 1,7)	1,7 (1,3; 2,3)	0,03*
R <sub>Рассл./сд</sub> , слева	1,3 (0,9; 1,8)	1,7 (1,3; 2,3)	0,02*
Число испытуемых	29	26	
R <sub>Сокр./гд</sub> , слева	2,6 (2,2; 3,0)	2,7 (1,9; 4,0)	0,7
R <sub>Рассл./гд</sub> , слева	2,8 (2,1; 2,9)	3,3 (2,0; 4,1)	0,08

**Примечание.** L (Length) — продолжительность; Сокр. — сокращения; Рассл. — расслабление. \* — статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ , критерий Манна–Уитни)

диафрагмы с обеих сторон при спокойном вдохе была выше в группе пациентов с ХСН. При глубоком дыхании во время выдоха у них быстрее смещалась только правая половина диафрагмы; слева наблюдали лишь тенденцию к более быстрому смещению.

### Обсуждение

Диафрагма наряду с миокардом — практически непрерывно работающая мышца, что объясняет значительный объем потребления ею кислорода [17] и определяет значительную чувствительность к избыточной или недостаточной нагрузке, а также — к доставке кислорода [18]. ХСН приводит к снижению доставки кислорода, в том числе и к респираторным мышцам, в частности — к диафрагме [5]. Полученные данные отражают значимое отличие практически всех показателей, как спирометрической оценки внешнего дыхания, так и ультразвуковых характеристик структурно-функционального состояния диафрагмы у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми людьми.

Выявленное меньшее насыщение гемоглобина кислородом у больных ХСН явилось ожидаемым результатом [19]. Повышенная ЧД при спокойном дыхании в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью позволяла компенсировать сниженный дыхательный объем [20]. Однако при глубоком дыхании выявили более выраженные структурные и ско-

ротно-временные нарушения, что демонстрирует снижение резервов работы аппарата внешнего дыхания [19, 20–22], вероятно, вследствие динапении [21, 22], и формирования рестриктивного типа дыхательной недостаточности при ХСН [19, 22, 23].

Сила респираторных мышц на вдохе была значимо слабее в группе больных ХСН. P0.1 рассматривается в качестве показателя респираторного драйва, что не вполне эквивалентно собственно силе дыхательной мускулатуры [22, 24], поэтому его трактовка требует осторожности. Исследователи не находят изменений P0.1 у пациентов с ХСН [22, 23], что в определенной степени подтверждается и полученными данными: несмотря на то, что P0.1 у пациентов с ХСН было значимо меньше (по модулю), чем у здоровых, в абсолютном исчислении параметр не выходил за рамки референсного диапазона, что может трактоваться как отсутствие выраженных нарушений нейрореспираторного драйва. Выявленное снижение модульных значений NIF у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми было ожидаемо и согласуется с данными других исследований [1, 21, 22, 25].

Ультразвуковые структурные (толщина) показатели диафрагмы были значимо больше у пациентов с ХСН с обеих сторон, как при спокойном, так и максимально глубоком вдохе и выдохе. Это не согласуется с результатами J. Spiesshoefer et al. [25], где отличий по толщине

диафрагмы в конце спокойного выдоха у здоровых людей и пациентов ХСН выявлено не было; толщина диафрагмы при глубоком дыхании, напротив, у здоровых оказалась больше [25]. В свою очередь, M. Miyagi et al. [21], отмечали большую толщину диафрагмы у пациентов с более низкой фракцией левого желудочка, что согласуется с результатами настоящего исследования.

J. Spiesshoefer et al. показали, что при спокойном дыхании индекс утолщения диафрагмы у пациентов с ХСН меньше, чем у здоровых испытуемых [25]. Полученные данные согласуются с этим заключением, однако только при максимально глубоком вдохе, причем при визуализации как правой, так и левой половины диафрагмы. В целом, сравнивать величину утолщения диафрагмы достаточно проблематично, т. к. ее расчет может проводиться по разным формулам [25, 26].

Предположение о том, что экскурсия диафрагмы в группе пациентов с ХСН снизится, вне зависимости от глубины дыхания, не подтвердилось [27]. Амплитуда движения диафрагмы при спокойном дыхании не отличалась у здоровых испытуемых и пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса, тогда как при глубоком дыхании — у пациентов со сниженной фракцией была значимо ниже [25].

Полученные данные отличаются от приведенных выше результатов: экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании и справа и слева была значимо больше в группе пациентов с ХСН, чем в контрольной группе, тогда как при глубоком дыхании — не различалась значимо между группами. Возможно, что для поддержания эффективного дыхательного объема в покое пациенты с ХСН уже выполняют относительно большую работу, т. е. у них возрастает «метаболическая и физиологическая цена» дыхания.

Скоростно-временные показатели экскурсии диафрагмы изучены мало. Авторы ранее упомянутого исследования [25] не выявили изменений скорости смещения диафрагмы при спокойном вдохе у больных с ХСН. По нашим данным, в группе ХСН время смещения диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном и глубоком дыхании с обеих сторон уменьшалось, а скорость, соответственно, увеличивалась.

Выявленное повышение временно-скоростных характеристик на вдохе может объясняться не улучшенной работой диафрагмы, а «включением» вспомогательных инспираторных мышц, а также редукцией возможности «удерживать вдох» за счет динапении — снижения мышечной силы при сохраненной мышечной массе. Повышение временно-скоростных характеристик на выдохе может объясняться повышением эластической тяги легких.

Все изменения в работе аппарата внешнего дыхания при ХСН, предположительно, носили компенсаторный характер и объясняются рядом патофизиологических механизмов. Хроническая сердечная недостаточность за счет формирования интерстициального отека легких приводит к повышению эластической тяги (т. е. снижению податливости) легких и ригидности грудной клетки [25, 28]. Вероятно, эти изменения приводят к повышению нагрузки на диафрагму на вдохе из-за необходимости преодоления сниженной легочной податливости, что в итоге обуславливает развитие ее гипертрофии.

Однако эти предположения не согласуются с данными литературы, где изучение аутопатов диафрагмы показало снижение массы мышечной ткани и замещение ее соединительной и жировой [29]. Другое предположение состоит в том, что диафрагма увеличивается за счет отека. Как бы то ни было, имеющиеся в литературе данные [5, 6, 8, 25, 27] противоречивы, ограничены малыми выборками и указаниями на необходимость расширения исследований в этом направлении.

Наше исследование имело ряд ограничений — во-первых, пациенты с ХСН были старше и имели большую массу тела. Таким образом, нельзя утверждать, что полученные результаты обусловлены только наличием ХСН. Во-вторых, все пациенты находились в относительно компенсированном состоянии, тогда как наибольших изменений спирометрических и ультразвуковых показателей, вероятно, следует ожидать при наличии очевидной дыхательной недостаточности. Наконец, функциональный класс — достаточно динамический критерий тяжести пациентов ХСН, и изменение функциональной характеристики пациента за короткий период времени может сказываться на получаемых результатах.

## Заключение

Анатомо-физиологические обоснования позволяют предполагать, что хроническая сердечная недостаточность вносит вклад в развитие структурно-функциональных нарушений в работе основной дыхательной мышцы — диафрагмы. Ее утолщение, изменение амплитуды кранио-каудального и каудально-краниального смещения, скоростно-временных показателей отражают снижение функциональных резервов аппарата внешнего дыхания.

Уменьшается сила мышечного сокращения, что приводит к снижению дыхательного объема и, как следствие, повышению частоты дыхательных движений — т. е. паттерн дыхания меняется в сторону более поверхностного и учащенного.

Такое изменение респираторного паттерна, характерное в целом для больных хронической сердечной недостаточностью, дает основание

предположить, что выявленные структурно-функциональные отличия параметров работы диафрагмы также являются скорее результатом

ХСН, нежели возраста. Уточнение вклада ХСН в функционирование диафрагмы требует дальнейших исследований.

## Литература

1. Швайко С.Н. Клиническое значение диагностики дисфункции респираторной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2006; 4: 69–74. [Shvayko S.N. Clinical relevance of detecting the respiratory muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald/ Rossiyskiy Medico-Biologicheskii Vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova*. 2006; 4: 69–74. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 9445463 EDN: HYSBUJ.
2. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., Chua T.P., Clark A.L., Webb-Peploe K.M., Harrington D., et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349 (9058): 1050–1053. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07015-8. PMID: 9107242.
3. Coats A.J. The «muscle hypothesis» of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996; 28 (11): 2255–2262. DOI: 10.1006/jmcc.1996.0218. PMID: 8938579.
4. Meyer F.J., Zugck C., Haass M., Otterspoor L., Strasser R.H., Kübler W., Borst M. M. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95 (4): 333–342. DOI: 10.1007/s003950070053. PMID: 11005589.
5. McParland C., Krishnan B., Wang Y., Gallagher C.G. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146 (2): 467–472. DOI: 10.1164/ajrccm/146.2.467. PMID: 1489142.
6. Соломонова Л.Н., Сторожак Г.В., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Светлаков В.И. Состояние системы внешнего дыхания у пациентов с ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2006: 88–94. [Solomonova L.N., Storozhak G.V., Gendlin G.E., Melekhov A.V., Svetlakov V.I. The respiratory function state in patients with CHF. *Russian Journal of Cardiology/ Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2006: 88–94. (in Russ.)].
7. Nishimura Y., Maeda H., Tanaka K., Nakamura H., Hashimoto Y., Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest*. 1994; 105 (2): 355–359. DOI: 10.1378/chest.105.2.355. PMID: 8306727.
8. Daganou M., Dimopoulou I., Alivizatos P.A., Tzelepis G.E. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic heart failure: comparison between ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 1999; 81 (6): 618–620. DOI: 10.1136/hrt.81.6.618. PMID: 10336921.
9. Enright P.L., Kronmal R.A., Manolio T.A., Schenker M.B., Hyatt R.E. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149 (2Pt1): 430–438. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306041. PMID: 8306041.
10. Паромов К.В., Свицкий Д.А., Киров М.Ю. Лечение дисфункции диафрагмы в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства: обзор литературы и клинический случай. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022; 3: 57–68. [Paromov K.V., Svirskii D.A., Kirov M.Yu. Treatment option for diaphragm dysfunction after cardiac surgery: a review and a clinical case. *Ann Crit Care/ Vestnik Intensiivnoy Terapii im A.I. Saltanova*. 2022; 3: 57–68. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-57-68.
11. Lu Z., Xu Q., Yuan Y., Zhang G., Guo F., Ge H. Diaphragmatic dysfunction is characterized by increased duration of mechanical ventilation in subjects with prolonged weaning. *Respir Care*. 2016; 61 (10): 1316–1322. DOI: 10.4187/respcare.04746. PMID: 27682813.
12. Бабаев М.А., Быков Д.Б., Бирг Т.М., Выжигина М.А., Еременко А.А. ИВЛ-индуцированная дисфункция диафрагмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (3): 82–103. [Babaev M.A., Bykov D.B., Birg T.M., Vyzhigina M.A., Eremenko A.A. Ventilator-induced diaphragm dysfunction (review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (3): 82–103. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-82-103.
13. Урясьев О. М., Глотов С. И., Пономарева И. Б., Алмазова Е. В., Жукова Л. А., Алексеева Е. А. Дисфункция диафрагмы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (3): 317–322. [Uryasev O.M., Glotov S.I., Ponomareva I.B., Almazova E.V., Zhukova L.A., Alekseeva E.A. Dysfunction of the diaphragm. *Medical News of North Caucasus/ Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 17 (3): 317–322 (in Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17079.
14. Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трембач Н.В. Периперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (3): 6–27. [Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskiy K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 6–27. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20210316
14. Ухолькина Г.Б. Оксигенотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции COVID-19. *PMЖ*. 2020; 11: 14–18. [Ukholkina G.B. Oxygen therapy for cardiovascular diseases and COVID-19 infection. *RMJ*. 2020; 11: 14–18. (in Russ.)].
15. Vu P.H., Tran V.D., Duong M.C., Cong Q.T., Nguyen T. Predictive value of the negative inspiratory force index as a predictor of weaning success: a cross-sectional study. *Acute Crit Care*. 2020; 35 (4): 279–285. DOI: 10.42666/acc.2020.00598. PMID: 33423439.
16. Poole D.C., Sexton W.L., Farkas G.A., Powers S.K., Reid M.B. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29 (6): 738–754. DOI: 10.1097/00005768-199706000-00003. PMID: 9219201.
17. Schepens T., Dres M., Heunks L., Goligher E.C. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (1): 77–85. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000578. PMID: 30531536.
18. Шулькина С.Г., Коротаева А.Э., Овсянникова А.В. Использование пульсоксиметра для ранней диагностики нарушений сатурации крови кислородом у больных с ХСН. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015; 8–3 (39): 128–130. [Shulkina S.G., Korotaeva A.E., Ovsyannikova A.V. The use of pulse oximeter for early diagnosis of blood oxygen saturation disorders in patients with CHF. *International Research Journal/ Mezhdunarodny Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2015; 8–3 (39): 128–130. (in Russ.)].
19. Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В., Грачев С.П., Бабченко П.К. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с хронической сердечной недостаточностью. *PMЖ*. 2004; 15: 912–917. [Shilov A.M., Melnik M.V., Chubarov M.V., Grachev S.P., Babchenko P.K. Pulmonary ventilation disorders in patients with congestive heart failure. *RMJ*. 2004; 15: 912–917. (in Russ.)].
20. Miyagi M., Kinugasa Y., Sota T., Yamada K., Ishisugi T., Hirai M., Yanagihara K., et al. Diaphragm muscle dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2018; 24 (4): 209–216. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.12.004. PMID: 29289723.
21. Meyer F.J., Borst M. M., Zugck C., Kirschke A., Schellberg D., Kübler W., Haass M. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001; 103 (17): 2153–2158. DOI: 10.1161/01.cir.103.17.2153. PMID: 11331255.
22. Kee K., Naughton M.T. Heart failure and the lung. *Circ J*. 2010; 74 (12): 2507–2516. DOI: 10.1253/circj.10-0869. PMID: 21041971.
23. Шурьгин И.А. Искусственная вентиляция легких как медицинская технология. М.: Издательский дом БИНОМ; 2020: 630. ISBN 978-5-6042641-1-9 [Shurygin I.A. Mechanical ventilation as a medical technology. Moscow: BINOM Publishing House; 2020: 630. ISBN 978-5-6042641-1-9. ISBN 978-5-6042641-1-9 (in Russ.)].
24. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H.J., Bengel P., Schütt K., Nofer J.-R., Spieker M., et al. Heart failure results in inspiratory muscle dysfunction irrespective of left ventricular ejection fraction. *Respiration*. 2021; 100 (2): 96–108. DOI: 10.1159/000509940. PMID: 33171473.
25. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 86–92. [Neklyudova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Therapeutic Archive/ Terapevticheskii Arkhiv*. 2019; 91 (3): 86–92. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129.
26. Andriopoulou M., Dimaki N., Kallistratos M.S., Chamodra E., Jahaj E., Vassiliou A.G., Giokas G., et al. Skeletal muscle alterations and exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction patients: ultrasonography assessment of diaphragm and quadriceps. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24 (4): 729–731. DOI: 10.1002/ehfj.2462. PMID: 35229401.
27. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я. А. Нарушение системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019; 59 (S2): 15–24. [Begrambekova Yu.L., Karanadze N.A., Orlova Ya.A. Alterations of the respiratory system in heart failure. *Cardiology/ Kardiologiya*. 2019; 59 (S2): 15–24. (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2626.
28. Арутюнов А. Г., Ильина К. В., Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Пчелин В. В., Кулагина Н. П., Токмин Д. С., с соавт. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019; 59 (1): 12–21. [Arutyunov A.G., Ilyina K.V., Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Pchelin V.V., Kulagina N.P., Tokmin D.S., et al. Morphofunctional features of the diaphragm in patients with chronic heart failure. *Cardiology/ Kardiologiya*. 2019; 59 (1): 12–21 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.2625.

Поступила 19.08.2023  
Принята 16.05.2023

## Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких

Р. А. Ибадов<sup>1</sup>, Д. М. Сабиров<sup>2</sup>, О. Д. Эшонходжаев<sup>1</sup>,  
С. Х. Ибрагимов<sup>1\*</sup>, Г. М. Азизова<sup>1</sup>, Т. Б. Угарова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Узбекистан, 100007, г. Ташкент, р-н Мирзо Улугбек, ул. Паркентская, д. 51

**Для цитирования:** Р. А. Ибадов, Д. М. Сабиров, О. Д. Эшонходжаев, С. Х. Ибрагимов, Г. М. Азизова, Т. Б. Угарова. Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 46–52. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2320> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Сардор Хамдамович Ибрагимов, [dr.sardor.ibragimov@gmail.com](mailto:dr.sardor.ibragimov@gmail.com)

### Резюме

**Цель.** Выявление факторов риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (ВАТ) у больных, которые находились на пролонгированной искусственной вентиляции легких (ПИВЛ).

**Материалы и методы.** Оценили ретроспективно частоту развития ВАТ, провели факторный анализ клинических и демографических характеристик 724 пациентов, находившихся на ПИВЛ (более 48 ч) в отделении реанимации и интенсивной терапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В. Вахидова за период 2018–2022 гг. Средний возраст пациентов составил 52,4±3,3 (от 18 до 81) лет. Диагноз ВАТ устанавливали на основании клинических признаков (температура тела >38°C, лейкоцитоз >12000/мл, или лейкопения <4000/мл, появление гнойных эндотрахеальных выделений или изменение характера мокроты), рентгенологических (отсутствие новых или прогрессирующих инфильтратов) и микробиологических (полиморфноядерные лимфоциты с бактериями или без них, умеренный или выраженный рост колоний потенциально патогенного микроорганизма) критериев. Профилактика ВАТ включала в себя: применение бактериальных фильтров и увлажнение дыхательной смеси; селективную деконтаминацию пищеварительного тракта; регуляцию давления в трахеальной манжетке; санацию полости рта. Лечение ВАТ включало антимикробные препараты внутривенно и/или ингаляционно, бронходилататоры, бронхо- и муколитики.

**Результаты.** Установили, что частота развития ВАТ с течением времени снизилась с 24,7 до 10,1% ( $\chi^2=9,52$ ;  $p=0,003$ ) при неизменной частоте использования ИВЛ. Частота развития наиболее тяжелого течения ВАТ (геморрагического катарально-гнойного) также постепенно снизилась с 44,7 до 14,3% ( $\chi^2=4,53$ ;  $p=0,034$ ). Продолжительность пребывания пациентов с ВАТ на ИВЛ и в ОРИТ постепенно сократилась с 202,1±6,15 ч до 125,3±7,81 ч ( $t=7,73$ ;  $p<0,0001$ ) и с 9,7±0,25 сут до 6,6±0,3 сут ( $t=7,94$ ;  $p<0,0001$ ), соответственно. В группе пациентов с ВАТ ( $n=122$ ) в отличие от больных без ВАТ ( $n=602$ ) частота встречаемости ХОБЛ, как сопутствующей соматической патологии, была выше — 22,9 и 10,6%, соответственно ( $p<0,001$ ). Определили, что в развитии тяжелых форм трахеобронхитов ведущую роль чаще играла грамотрицательная флора: *Acinetobacter* spp. — в 24% случаев, *Klebsiella pneumoniae* — в 11,6%, *Pseudomonas aeruginosa* — 13,0%, *Escherichia coli* — 10,6%, а также *Staphylococcus aureus* — в 5,3%, *Enterococcus* spp. — в 2,2% и грибы рода *Candida* — в 17,0%. Выявили ряд предикторов тяжелого течения ВАТ: возраст старше 60 лет (ОШ=2,28; 95% ДИ 1,0–4,9), SAPS II более 40 баллов (ОШ=5,9; 95% ДИ 2,6–13,8), продолжительность ИВЛ более 144 часов (ОШ=5,4; 95% ДИ 1,8–16,7) и наличие злокачественной хирургической патологии (ОШ=2,83; 95% ДИ 1,2–6,9).

**Заключение.** Снижение частоты развития ВАТ, сокращение длительности применения механической вентиляции легких и пребывания пациентов в реанимации свидетельствуют об адекватности профилактики и лечения ВАТ в исследуемом периоде. Выявленные факторы, ассоциированные с развитием ВАТ, и предикторы тяжелого течения ВАТ могут стать основой для формирования группы риска.

**Ключевые слова:** пролонгированная искусственная вентиляция легких; вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; факторы риска

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

## Risk Factors for the Development and Severe Course of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation

Ravshan A. Ibadov<sup>1</sup>, Djurabay M. Sabirov<sup>2</sup>, Otabek D. Eshonkhodjaev<sup>1</sup>,  
Sardor Kh. Ibragimov<sup>1</sup>, Gavkhar M. Azizova<sup>1</sup>, Tatyana B. Ugarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician V.Vakhidov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery,  
10 Kichik Halka Yuli Str., 100115, Tashkent, Chilanzar district, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup> Center for the development of professional qualification of medical workers,  
51 Parkent Str., 100007 Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Republic of Uzbekistan

## Summary

**Objective.** Identification of risk factors for the development and severe course of ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) in patients on prolonged mechanical ventilation (PMV).

**Methods.** VAT incidence rate in the intensive care unit of Academician V. Vakhidov Republican Scientific and Practical Medical Center for Surgery for the period 2018–2022 was evaluated retrospectively in 724 patients who were on PMV (more than 48 hours). Patients' clinical and demographic characteristics were subjected to factor analysis. Mean age was 52.4±3.3 (18–81) years. VAT was diagnosed based on clinical signs (fever >38°C, leukocytosis >12 000 cttls/ml, or leukopenia <4 000 cells/ml, purulent endotracheal secretions, or conversion to purulent), radiological (no progression of existing or emergence of new pulmonary infiltrates) and microbiological (polymorphonuclear lymphocytes with or without bacteria, moderate-to active growth of colonies of potentially pathogenic microorganisms) criteria. VAT prophylaxis was based on the use of bacterial filters and humidification of the respiratory gas; selective decontamination of the digestive tract; regulation of pressure in the tracheal cuff; sanitation of the oral cavity. Treatment of VAT included antimicrobial drugs administered i/v and/or inhalational, bronchodilators, expectorants and mucolytics.

**Results.** VAT incidence rate decreased over time from 24.7% to 10.1% ( $\chi^2=9.52$ ;  $P=0.003$ ) with invariable practice of ventilator support. The incidence of the most severe VAT (hemorrhagic catarrhal purulent) also gradually decreased from 44.7% to 14.3% ( $\chi^2=4.53$ ;  $P=0.034$ ). The duration of PMV and ICU stay in patients with VAT gradually decreased from 202.1±6.15 hours to 125.3±7.81 hours ( $t=7.73$ ;  $P<0.0001$ ), and from 9.7±0.25 days to 6.6±0.3 days ( $t=7.94$ ;  $P<0.0001$ ), respectively. In patients with VAT ( $N=122$ ), in contrast to patients without VAT ( $N=602$ ), the incidence of concomitant COPD was higher — 22.9% vs 10.6%, respectively ( $P<0.001$ ). Gram-negative flora was the leading cause for development of severe tracheobronchitis, including *Acinetobacter* spp. — in 24% of cases, *Klebsiella pneumoniae* — in 11.6%, *Pseudomonas aeruginosa* — in 13.0%, *Escherichia coli* — 10.6%. Less frequently were isolated *Staphylococcus aureus* — in 5.3%, *Enterococcus* spp. — in 2.2% and *Candida fungi* — in 17.0%. The following predictors of severe VAT were identified: age over 60 years (OR=2.28; 95% CI 1.0–4.9), SAPS II > 40 scores (OR=5.9; 95% CI 2.6–13.8), duration of mechanical ventilation >144 hours (OR=5.4; 95% CI 1.8–16.7) and the presence of malignant neoplasms (OR=2.83; 95% CI 1.2–6.9).

**Conclusion.** Decrease in VAT incidence rates, reduced duration of mechanical ventilation and ICU stay are indicative of adequate VAT prevention and treatment strategies within the analyzed period. Factors associated with VAT development and predictors of severe VAT can be used for identification of high risk patients.

**Keywords:** prolonged mechanical ventilation; ventilator-associated tracheobronchitis; risk factors

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

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

## Введение

Трахеобронхит является одним из наиболее частых вентилятор-ассоциированных осложнений. Он характеризуется признаками респираторной инфекции без появления рентгенологических инфильтратов у пациентов, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких (ПИВЛ) в течение не менее 48 ч [1–4].

В последнее десятилетие несколько эпидемиологических исследований показали, что вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) является предшественником вентилятор ассоциированной пневмонии (ВАП). ВАТ имеет опосредованное влияние на летальность, но при его развитии увеличиваются расходы на лечение пациентов, связанные с продолжительностью их пребывания в палате интенсивной терапии, использованием антибиотиков и продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5–8].

На сегодняшний день большое количество наблюдательных исследований показали связь неадекватного лечения или отсутствия лечения ВАТ с последующим развитием ВАП, однако рандомизированных контролируемых исследований с обоснованием преимуществ лечения ВАТ не проводилось [1, 7, 9, 10].

При этом известно, что применение комбинированной мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей, включая подвязочное пространство, позволяет снизить риск развития ВАП, но не влияет на общую частоту различных вентилятор-ассоциированных инфекционных событий [11].

В мировой клинической практике активно проводится целый ряд фундаментальных научных исследований и множество клинических испытаний, направленных на изучение патофизиологических аспектов и дифференциальных признаков ВАТ, исследуются характерные

особенности морфогенеза трахеобронхиального дерева при этом осложнении [4, 5, 12–15].

Многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (RETAS)», выполненное под эгидой Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», показало, что у пациентов с ОНМК при развитии ВАТ и ВАП увеличивается продолжительность ИВЛ, время отлучения от респиратора и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, частота отрицательных исходов лечения. Наиболее распространенными возбудителями ВАП при ОНМК являются *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [16].

Исследования, проведенные в период пандемии COVID-19, показали, что у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 на фоне ИВЛ чаще развивалась внутрибольничная инфекция, что негативно влияло на исход заболевания. Более чем в половине случаев возбудителями инфекции являлись резистентные штаммы грамотрицательных палочек [17].

Обобщение клинического материала может помочь пониманию патофизиологических аспектов развития ВАТ и внести вклад в лечение данного осложнения.

Цель исследования — выявление факторов риска развития и тяжелого течения ВАТ у больных, которые находились на ПИВЛ.

## Материал и методы

Структуру и частоту развития ВАТ анализировали ретроспективно по клиническим отчетам отделения хирургической реанимации и интенсивной терапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии им. акад. В. Вахидова с 2018 по 2022 гг. В исследование включили случаи ВАТ, развившиеся у пациентов, находившихся на ИВЛ более 48 ч, и подходящие под диагностические критерии ВАТ.

Диагноз ВАТ устанавливали на основании следующих клинических признаков, рентгенологических и микробиологических критериев:

- температура  $>38^{\circ}\text{C}$ , количество лейкоцитов  $>12000/\text{мкл}$ , или лейкопения (количество лейкоцитов  $<4000/\text{мкл}$ ) в сочетании с появлением гнойных эндотрахеальных выделений или изменением характера мокроты;

- отсутствие новых или прогрессирующих инфильтратов;

- выявление при окрашивании эндотрахеального аспирата по Граму полиморфоядерных нейтрофилов с бактериями или без них, и умеренный или выраженный рост колоний потенциально патоген-

ного микроорганизма при полуколичественном анализе культуры эндотрахеального аспирата.

Пациентов исключали из исследования в случаях выявления:

- выраженной иммуносупрессии (количество лейкоцитов  $<1000/\text{мкл}$  или количество нейтрофилов  $<50/\text{мкл}$ );

- ВАП без предварительных критериев ВАТ.

Макроскопическую картину состояния слизистой трахеи и бронхов изучали с помощью стационарного видеотрахеобронхоскопа, с последующей цифровой обработкой и архивацией полученных данных. Видеотрахеобронхоскопия позволяла минимизировать частоту принятий единоличных решений, расширяла возможности коллективной визуализации, учета клинического течения и объективного влияния применяемых способов санационной бронхоскопии на эффективность лечения ВАТ.

Лечение ВАТ включало антимикробные препараты внутривенно и/или ингаляционно, бронходилататоры, бронхо- и муколитики. При ингаляционном способе введения предпочтение отдавали препаратам из группы аминогликозидов и полимиксину.

Профилактика ВАТ включала в себя: применение бактериальных фильтров и увлажнение дыхательной смеси; селективную деконтаминацию пищеварительного тракта (введение антибактериальных препаратов в назоинтестинальный зонд); регуляцию давления в трахеальной манжетке; санацию полости рта.

Накопление, коррекцию, систематизацию исходной информации и полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали  $t$ -критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Номинальные данные сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## Результаты

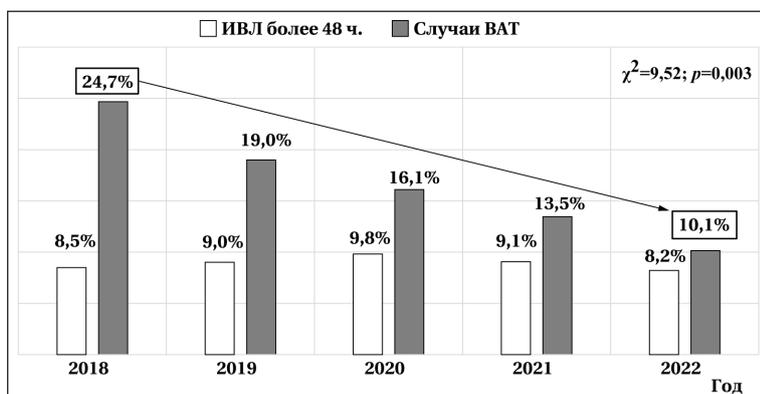
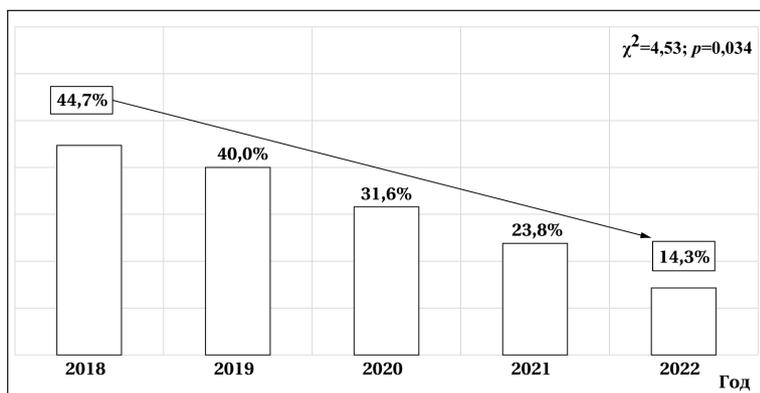
Всего за исследуемый период времени (2018–2022 гг.) ИВЛ получали 8170 пациентов, при этом в ПИВЛ (более 48 ч) нуждались 724 больных, у которых в 16,9% (122 из 724) случаев диагностировали ВАТ (табл. 1).

Частота развития ВАТ (рис. 1) с течением времени значимо снижалась с 24,7% (38 из 154) до 10,1% (14 из 138) за 4 года при неизменной частоте использования ИВЛ у пациентов ОРИТ ( $\chi^2=9,52$ ;  $p=0,003$ ).

Оценили частоту развития наиболее тяжелого течения ВАТ — геморрагического ката-

**Таблица 1. Количественные показатели пациентов, поступивших на ИВЛ за период исследования с 2018 по 2022 г.**

Период исследования, год	Число пациентов			Частота развития ВАТ, %
	на ИВЛ	на ИВЛ > 48 ч	с ВАТ	
2018	1814	154	38	24,7
2019	1752	158	30	19,0
2020	1202	118	19	16,1
2021	1722	156	21	13,5
2022	1680	138	14	10,1
2018–2022	8170	724	122	16,9

**Рис. 1. Частота развития ВАТ и применения ИВЛ в период исследования.****Рис. 2. Частота случаев геморрагического катарально-гнойного ВАТ в период исследования.****Таблица 2. Частота выделения микроорганизмов в различные годы.**

Вид микроба	Количество идентификаций за год				
	2018	2019	2020	2021	2022
<i>Streptococcus</i> spp.	1				
<i>Enterococcus</i> spp.		2		1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	1		1
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	1		1	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	10	6	11	4	8
<i>Alcaligenes</i> spp.		1			
<i>Enterobacter cloacae</i> /сем			1		1
<i>Esherichia coli</i>	2	2	2	3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1	7		1
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	2	2	3
<i>Proteus mirabilis</i>					
<i>Proteus vulgaris</i>					
<i>Serratia marcesens</i>	2			1	
Грибы р. <i>Candida</i> spp.					
<i>Candida albicans</i>	4	1	5	2	
<i>Candida glabrata</i>	2	1		2	
<i>Candida kruseii</i>	1			1	
<i>Candida tropicalis</i>					
Плесневые грибы					
Всего	24	23	29	17	17

рально-гнойного. Этот показатель в аналогичные сроки также постепенно значимо снизился с 44,7% (17 случаев из 38 всех ВАТ в 2018 г.) до 14,3% (2 случая из 14 всех ВАТ в 2022 г.) ( $\chi^2=4,53$ ;  $p=0,034$ ), (рис. 2).

Необходимо отметить, что случаи ВАТ с тяжелым течением вычленили на основании бронхоскопической картины, клинических, лабораторных и микробиологических данных. При этом на начальных стадиях развития трахеобронхита бронхоскопия позволяла выявить эрозивный процесс в слизистой трахеобронхиального дерева, умеренное количество слизисто-гнойной мокроты. Прогрессирование воспаления сопровождалось эрозивно-геморрагическими явлениями с появлением сливных геморрагических эрозий стенки трахеи, тромбов на дне слизистой бронхов и геморрагической мокроты.

Структуру ведущих возбудителей ВАТ детализировали в табл. 2.

Чаще в развитии тяжелых форм трахеобронхитов ведущую роль играла грамотрицательная флора: *Acineto-*

*bacter* spp. — в 24% случаев, *Klebsiella pneumoniae* — в 11,6%, *Pseudomonas aeruginosa* — 13,0%, *Escherichia coli* — 10,6%, а также *Staphylococcus aureus* — в 5,3%, *Enterococcus* spp. — в 2,2% и грибы рода *Candida* — в 17,0%.

Все выделенные из трахеи штаммы обладали высокой резистентностью к антибиотикам почти всех групп. Исключение составляли полимиксин, ванкомицин и линезолид, и в некоторых случаях — имипенем, меропенем и амикацин. Грибы рода *Candida* обладали высокой устойчивостью к антимикотикам в 90,0% случаев.

Во все периоды исследования время механической вентиляции определяли, как сумму времени ИВЛ через интубационную и трахеостомическую трубку (если имела место трахеостомия).

Продолжительность пребывания пациентов с ВАТ на ИВЛ с 2018 г. по 2022 г. постепенно сократилась с 202,1±6,15 часов до 125,3±7,81 часов ( $t=7,73$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 3).

Минимальная длительность ИВЛ за все 4 года наблюдения составила 96 ч, максимальная — 368 ч.

Ожидаемо сократилась также и длительность пребывания пациентов с ВАТ в ОРИТ в те же сроки, с 9,7±0,25 сут до 6,6±0,3 сут ( $t=7,94$ ;  $p<0,0001$ ) (рис. 4).

Провели анализ клинических и демографических характеристик (табл. 3) пациентов, получавших ИВЛ более 48 часов ( $n=724$ ). У пациентов с ВАТ ( $n=122$ ), в отличие от больных без ВАТ ( $n=602$ ), частота встречаемости ХОБЛ, как сопутствующей соматической патологии, была выше — 22,9% (28 из 122) и 10,6% (64 из 602), соответственно ( $p<0,001$ ).

Кроме того, у пациентов с ВАТ выявили большие: среднюю балльную оценку по шкале SAPS II ( $p<0,001$ ), продолжительность ИВЛ

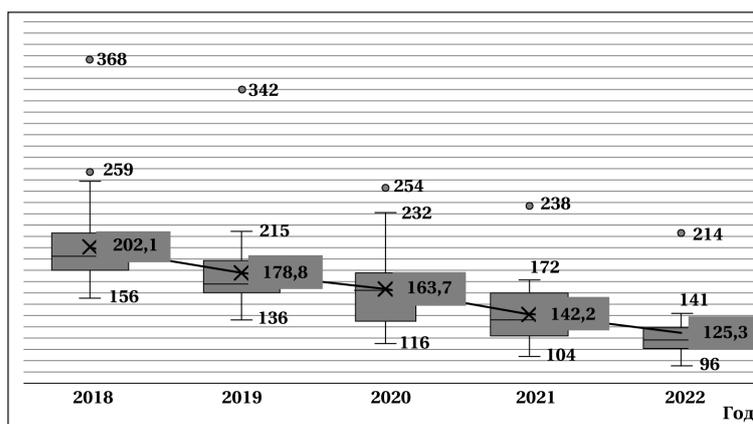


Рис. 3. Длительность ИВЛ при ВАТ, часы.

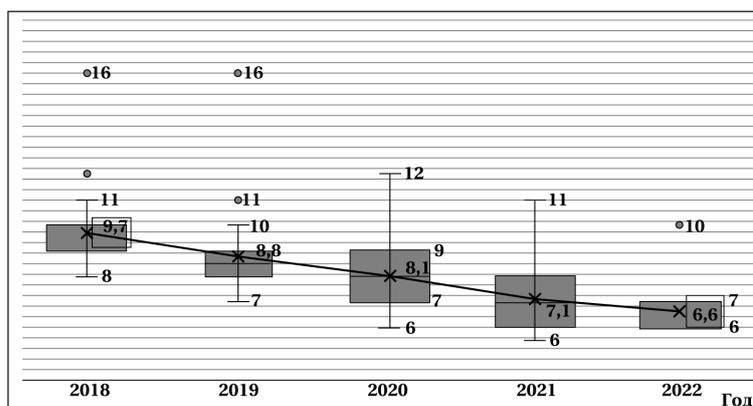


Рис. 4. Длительность пребывания пациентов с ВАТ в ОРИТ, сутки.

( $p<0,001$ ), частоту выполнения трахеостомии ( $p<0,001$ ) и продолжительность пребывания больных в ОРИТ ( $p<0,001$ ).

Выявили ряд предикторов тяжелого течения ВАТ: возраст старше 60 лет, мужской пол, исходно тяжелое соматическое состояние и оценка по шкале SAPS II более 40 баллов (рис. 5).

Выполнение кардиохирургических и сосудистых вмешательств, зачастую обуславливающее необходимость длительной ИВЛ, как и наличие сопутствующих хронических заболеваний легких, не имело значимого влияния на развитие и прогрессирование ВАТ.

Таблица 3. Клинические и демографические характеристики пациентов с ВАТ, либо без ВАТ, получавших ИВЛ более 48 ч.

Показатель, ед. изм.	Значения показателей		p
	Пациенты с ВАТ, n=122	Пациенты без ВАТ, n=602	
Средний возраст, $M\pm m$ (диапазон), лет	52,4±3,3 (18–81)	54,8±3,6 (22–74)	0,623
Мужской пол, n (%)	76 (62,3%)	398 (66,1%)	0,482
Хирургическая патология сердечно-сосудистой системы, n (%)	54 (44,3%)	277 (46,0%)	0,724
Хирургическая патология легких, n (%)	12 (9,8%)	56 (9,3%)	0,854
ХОБЛ, n (%)	28 (22,9%)	64 (10,6%)	<0,001
Злокачественное заболевание, n (%)	26 (21,3%)	107 (17,8%)	0,429
Средний балл по шкале SAPS II, $M\pm m$ (диапазон)	38,9±1,6 (11–81)	24,4±1,2 (11–56)	<0,001
Продолжительность ИВЛ, $M\pm m$ (диапазон), ч	171,3±5,6 (96–368)	102,7±8,5 (56–172)	<0,001
Трахеостомия, n (%)	52 (42,6%)	64 (10,6%)	<0,001
Продолжительность пребывания в ОРИТ, $M\pm m$ (диапазон), сут	8,4±0,4 (5–16)	4,7±0,3 (3–14)	<0,001

Таблица 4. Одномерный факторный анализ риска развития ВАТ тяжелой степени.

Показатель, n (%)	Степень тяжести ВАТ		ОШ	95% ДИ
	Тяжелая, n=42	Легкая и средняя, n=80		
Возраст старше 60 лет	22 (52,4)	26 (32,5)	2,28	1,0–4,9
Злокачественное заболевание	14 (33,3)	12 (15,0)	2,83	1,2–6,9
SAPS II более 40 баллов	32 (76,2)	28 (35,0)	5,9	2,6–13,8
Продолжительность ИВЛ более 144 ч	38 (90,5)	51 (63,8)	5,4	1,8–16,7

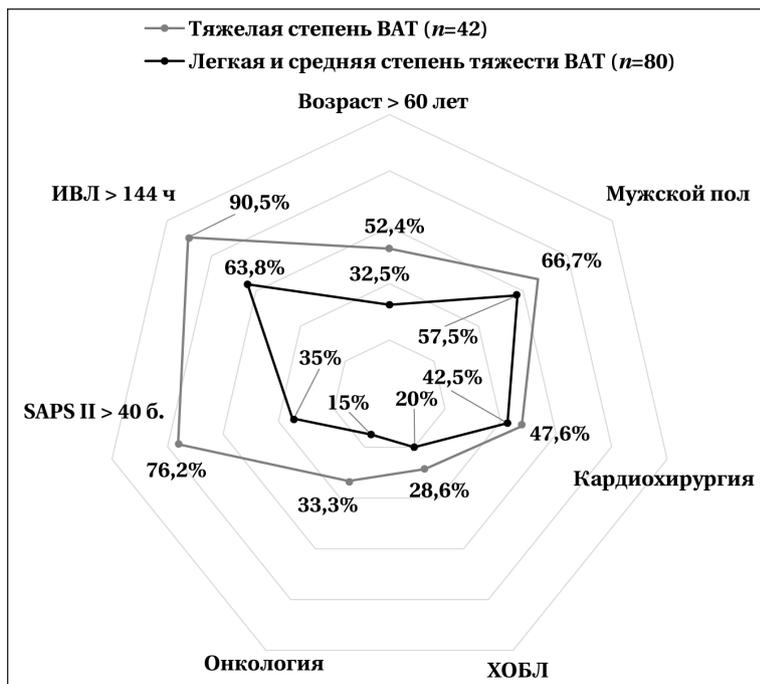


Рис. 5. Сравнение частоты выявленных факторов риска тяжелого течения ВАТ.

При этом длительность ИВЛ более 144 ч значительно влияла на частоту развития тяжелой формы ВАТ.

Полученные при анализе факторов риска развития ВАТ тяжелой степени данные показали, что наиболее значимую связь фактора и исхода показали такие предикторы, как возраст старше 60 лет, SAPS II более 40 баллов, продолжительность ИВЛ более 144 ч и наличие злокачественной хирургической патологии (табл. 4).

### Обсуждение

В клинической практике принято различать госпитальные инфекции нижних дыхательных путей, возникшие вне ОРИТ либо в ОРИТ, что в зачатую связано с конфликтом интересов при постановке диагноза. Однако, клинические исследования у больных с подобными осложнениями вне ОРИТ ограничены из-за субъективности диагностических подходов и ограничений микробиологической верификации [18, 19].

Согласно данным литературы, частота ВАТ оценивается примерно в 11,5%. Наиболее ча-

стыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и метицилин-устойчивый *Staphylococcus aureus*, инфекция при этом может быть и полимикробной [20].

Антимикробная терапия у пациентов с ВАТ может не улучшить показатели летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ или длительности ИВЛ, но обычно связана со снижением частоты развития последующей ВАП [20].

С точки зрения большинства клиницистов антибактериальная терапия должна быть целенаправленной и основываться как на принципах комбинированного и деэскалационного подхода, так и на микробиологическом определении чувствительности выделенного у больного возбудителя к антибиотикам *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что в интенсивной терапии больных с ВАТ необходимо учитывать преобладание в этиологической структуре грамотрицательной полирезистентной микрофлоры и высокий риск присоединения грибковой флоры.

Средняя частота развития ВАТ за 5 лет исследования составила 16,9%, однако с течением времени она снизилась с 24,7 до 10,1%, несмотря на увеличение количества высокотехнологичных объемных хирургических вмешательств, зачастую требующих применения продленной механической ИВЛ.

### Заключение

Снижение частоты развития ВАТ, сокращение длительности применения механической вентиляции легких и пребывания пациентов в реанимации свидетельствуют об адекватности профилактики и лечения ВАТ в исследуемом периоде. Выявленные факторы, ассоциированные с развитием ВАТ, и предикторы тяжелого течения ВАТ могут стать основой для формирования группы риска.

### Литература

1. Ярошецкий А.И., Резепов Н.А., Мандель И.А., Колоярцева Н.В., Васильева С.О., Непогодин В.С., Валуева Е.А. с соавт. Влияние ингаляции амикацина на эффективность лечения вентилятор-

ассоциированной пневмонии и вентилятор-ассоциированного трахеобронхита, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой. Сравнительное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63 (1): 61–68. [Yaroshetskiy A.I., Rezerpov N.A., Mandel I.A., Koloyartseva N.V., Vasilieva S.O., Nepogodin V.S.,

- Valueva E.A., et al. The Effect of amikacin inhalation on the effectiveness of the treatment of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated tracheobronchitis caused by multiple drug resistant gram-negative flora. A comparative study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018; 63 (1): 61–68. (in Russ.)). DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-61-68.
2. Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 69–84. [Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Inhaled antibiotics in reanimatology: Problem state and development prospects (Review). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (5): 69–84. (in Russ.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84.
  3. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC Annual Epidemiological Report for 2016; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-report-2019.pdf>.
  4. Martin-Loeches I., Rodriguez A.H., Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (5): 347–352. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000535. PMID: 30063491.
  5. Martin-Loeches I., Povoa P., Rodriguez A., Curcio D., Suarez D., Mira J.-P., Cordero M.L., et al. TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (11): 859–868. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00326-4. PMID: 26472037.
  6. Phu V.D., Nadjm B., Duy N.H.A., Co D.X., Nguyen Thi Hoang Mai N.T.H., Trinh D.T., Campbell J., et al. Ventilator-associated respiratory infection in a resource-restricted setting: impact and etiology. *J Intensive Care*. 2017; 5: 69. DOI: 10.1186/s40560-017-0266-4. PMID: 29276607.
  7. Nseir S., Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26 (3): 212–214. DOI: 10.5935/0103-507x.20140033. PMID: 25295816.
  8. Gupta R., Malik A., Rizvi M., Ahmed M., Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017; 9: 47–50. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.12.016. PMID: 28288860.
  9. Craven D.E., Hudcova J., Craven K.A., Scopa C., Lei Y., et al. Antibiotic treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: to treat or not to treat? *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20 (5): 532–541. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000130. PMID: 25051351.
  10. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., Napolitano L.M., et al. Executive Summary: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (5): 575–582. DOI: 10.1093/cid/ciw504. PMID: 27521441.
  11. Лалин К.С., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Влияние мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; 3: 66–81. [Larin K.S., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M. Yu. Impact of multizonal decontamination of upper respiratory tract on incidence of ventilator-associated pneumonia: multicenter randomized pilot study. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; 3: 66–81. (in Russ.)). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-66-81.
  12. Nseir S., Pompeo C.D., Pronnier P., Beague S., Onimus T., Saulnier F., Grandbastien B., et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2002; 20 (6): 1483–1489. DOI: 10.1183/09031936.02.00012902. PMID: 12503708.
  13. Nseir S., Martin-Loeches I., Makris D., Jaillette E., Karvouniaris M., Valles J., Zakynthinos E., et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2014; 18 (3): R129. DOI: 10.1186/cc13940. PMID: 24958136.
  14. Karvouniaris M., Makris D., Manoulakas E., Zygoulis P., Mantzarlis K., Triantaris A., Chatzi M., et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34 (8): 800–808. DOI: 10.1086/671274. PMID: 23838220.
  15. Agrafiotis M., Siempos I.I., Falagas M.E. Frequency, prevention, outcome and treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2010; 104 (3): 325–336. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.001. PMID: 20205347.
  16. Еришов В.И., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., с соавт. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: инфекционные осложнения при искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; (1): 19–25. [Ershov V.I., Belkin A.A., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lebedinskii K.M., Leiderman I.N., et al. Russian multicenter observational clinical study «Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS)»: infectious complications of mechanical ventilation. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2023; (1): 19–25. (In Russ., In Engl.)). DOI: 10.17116/anaesthesiology202301119.
  17. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А., Голобокова Я.Б. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (1): 4–10. [Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., Mandel I.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Golobokova Y.B. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (1): 4–10. (in Russ.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10.
  18. Davis J. A second breadth: hospital-acquired pneumonia in Pennsylvania, nonventilated versus ventilated patients. *Pa Patient Saf Advis*. 2018; 15 (3): 1–12.
  19. Stenlund M., Sjö Dahl R., Pia Yngman-Uhlin R.N. Incidence and potential risk factors for hospital-acquired pneumonia in an emergency department of surgery. *Int J Qual Health Care*. 2017; 29 (2): 290–294. DOI: 10.1093/intqhc/mzx018. PMID: 28339769.
  20. Koulenti D., Tsigou E., Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36 (11): 1999–2006. DOI: 10.1007/s10096-016-2703-z. PMID: 27287765.

Поступила 22.02.2023  
Принята 28.09.2023

## Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом (экспериментальное исследование)

О. Л. Романова<sup>1,2\*</sup>, М. Л. Благодоров<sup>1</sup>, П. Г. Джувалыков<sup>1,2</sup>,  
В. И. Торшин<sup>1</sup>, А. В. Ершов<sup>3</sup>, Е. Х. Баринов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> НИИ морфологии человека им. акад. А. П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского  
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

<sup>3</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, П. Г. Джувалыков, В. И. Торшин, А. В. Ершов, Е. Х. Баринов. Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 53–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2337> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: О. Л. Романова, [olgpharm@yandex.ru](mailto:olgpharm@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования:** оценить динамику гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном либо сочетанием баклофена с этанолом.

**Материалы и методы.** Эксперимент провели на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель. Животных распределили на 7 равных групп ( $n=5$ ), препараты вводили через назогастральный зонд: 1-я, 3-я и 5-я группы — крысы, получавшие баклофен в виде монопрепарата в дозе 85 мг/кг; 2-я, 4-я и 6-я группы — крысы, получавшие баклофен в той же дозе и этанол из расчета 7 мл/кг 40 % об. этанола, контрольная группа — крысы, не получавшие ни баклофена, ни этанола. Животных всех групп выводили из эксперимента путем смещения шейных позвонков под наркозом (хлоролаза) через 3 ч (группы 1, 2), через 4,5 ч (группы 3, 4) и через 24 ч (группы 5, 6 и контрольная). Образцы ткани легких исследовали методом световой микроскопии. Для множественного сравнения между группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения — непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом поправки Бонферони.

**Результаты.** В легких крыс контрольной группы патологических изменений не отмечали. При изолированном введении баклофена, или его комбинации с этанолом развились расстройства кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки (МАП), альвеолы, «сладж»-феномен), эмфизема, ателектазы и дистелектазы, развивался отек. Толщина МАП во всех экспериментальных группах отличалась от контроля. Критерий Краскела–Уоллиса подтвердил наличие отличий:  $H=748$ ,  $p=0,00001$ . При этом толщина МАП в группе 1 была на 44,2% ( $p=0,00052$ ) ниже, чем в группе контроля, а в остальных группах — наоборот — выше: в группе 2 — на 57,6% ( $p=0,00038$ ), в группе 3 — на 99% ( $p=0,00001$ ), в группе 4 — в 2,2 раза ( $p=0,00001$ ), в группе 5 — в 2,1 раз ( $p=0,00001$ ), в группе 6 — в 2,5 раза ( $p=0,00001$ ). От 3 к 4,5 ч после введения баклофена наблюдали увеличение толщины МАП в 3,6 раз ( $p=0,00001$ ), а от 4,5 к 24 ч — статистически значимого различия не наблюдали ( $p=0,99$ ). Через 3 часа после совместного введения баклофена и этанола наблюдали увеличение толщины МАП в 2,8 раз ( $p=0,00001$ ) по сравнению с изолированным введением баклофена. Толщина МАП через 4,5 ч после введения баклофена и этанола была выше по сравнению с 3-м часом на 41,8% ( $p=0,00001$ ), а через 24 ч выше, чем через 4,5 ч на 11,8% ( $p=0,87$ ). Через сутки после введения баклофена и этанола толщина МАП была на 21,7% выше ( $p=0,0011$ ), чем после введения баклофена как монопрепарата. Диаметр альвеол в группе 1 был на 69,4% больше ( $p=0,00001$ ) по сравнению с группой контроля, в группе 2 — на 14,3% ( $p=0,43$ ), в группе 3 — на 55% ( $p=0,00004$ ), в группе 4 — на 26,3% ( $p=0,002$ ), в группе 5 (баклофен, 24 ч) — на 45% ( $p=0,0003$ ), в группе 6 (баклофен и этанол, 24 ч) — на 43,3% ( $p=0,0004$ ). После совместного введения баклофена и этанола наблюдали незначительный рост диаметра альвеол. Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола диаметр альвеол был на 32,5% ниже ( $p=0,003$ ), чем после введения баклофена без этанола, через 4,5 ч — на 18,5% ( $p=0,062$ ), через 24 ч — на 1,2% ( $p=0,99$ ), то есть различия нивелировались.

**Заключение.** Сочетанное воздействие баклофена и этанола вызывало более выраженные изменения в легких по сравнению с отдельным воздействием баклофена. Комплекс патологических изменений в легких достиг наибольшей выраженности к 24 ч, что подтверждено результатами морфометрического исследования. Данные о морфологических изменениях в легких вместе с результатами химического исследования могут быть использованы для диагностики отравлений баклофеном и его сочетанием с этанолом.

**Ключевые слова:** баклофен; этанол; легкие; гистологические изменения; морфологические изменения; отравление

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

## Overtime Histological Changes in the Lungs after Intoxication with Baclofen Alone or in Combination with Ethanol (Experimental Study)

Olga L. Romanova<sup>1,2\*</sup>, Mikhail L. Blagonravov<sup>1</sup>, Pavel G. Dzhuvalyakov<sup>1,2</sup>, Vladimir I. Torshin<sup>1</sup>, Anton V. Ershov<sup>3</sup>, Evgeniy Kh. Barinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery 3 Tsyurupa Str., 107031 Moscow, Russia

<sup>3</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

### Summary

**The aim of the study** was to evaluate the overtime histological changes in the lungs after intoxication with baclofen alone or in combination with ethanol.

**Materials and methods.** The experiment was carried out on 35 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks. The animals were split into 7 equal groups ( $n=5$ ); test drugs were administered via nasogastric tube: rats from Groups 1, 3 and 5 were treated with baclofen at 85 mg/kg; rats from Groups 2, 4 and 6 received similar dose of baclofen and 40% alcohol by volume at a dose of 7 ml/kg; control group rats were not administered with any drugs. Animals of all groups were removed from the experiment by cervical dislocation under anesthesia (chlorolase) after 3 hours (Groups 1, 2), 4.5 hours (Groups 3, 4) and after 24 hours (Groups 5, 6, and the controls). Lung tissue samples were examined by light microscopy. The nonparametric Kruskal–Wallis test was used for multiple comparisons between the groups, and nonparametric Mann–Whitney test with Bonferroni correction was used for pairwise comparison.

**Results.** Light microscopy showed no pathological changes in the lungs of the Control group animals. Baclofen alone, or in combination with ethanol caused significant circulatory disorders (venular and capillary fullness, hemorrhages in the interalveolar septa (IAS) and alveoli, sludge phenomenon), emphysema, atelectasis and distelettasis, and pulmonary edema. IAS thickness in rats from all experimental groups was different from that in animals from the Control group, all differences confirmed by the Kruskal–Wallis test:  $H=748$ ,  $P=0.00001$ .

In Group 1 animals IAS was 44.2% thinner ( $P=0.00052$ ) vs the control Group, while in all remaining experimental groups it was, on the contrary, thicker: in Group 2 — 57.6% increase in thickness ( $P=0.000038$ ), in Group 3 — 99% ( $P=0.00001$ ), in Group 4 — 2.2-fold increase ( $P=0.00001$ ), in Group 5 — 2.1-fold ( $P=0.00001$ ), in Group 6 — 2.5-fold increase ( $P=0.00001$ ). Most significant increase in IAS thickness (6-fold,  $P=0.00001$ ) occurred within the period from 3 to 4.5 hours after administration of baclofen, while within the period from 4.5 to 24 hours no statistically significant increase occurred ( $P=0.99$ ). Co-administration of baclofen and ethanol caused 2.8-fold ( $P=0.00001$ ) increase in IAS thickness after 3 hours as compared to the effects of baclofen only. IAS thickness at 4.5 hours after baclofen and ethanol co-administration increased by additional 41.8% as compared to thickness at 3 hours ( $P=0.00001$ ). IAS became 11.8% thicker at 24 hours vs 4.5 hours ( $P=0.87$ ). At 24 hours IAS was 21.7% ( $P=0.0011$ ) thicker after baclofen and ethanol co-administration vs baclofen alone. The alveoli size increased by 69.4% ( $P=0.00001$ ) in Group 1 animals vs the Control group, by 14.3% ( $P=0.43$ ) — in Group 2, by 55% ( $P=0.00004$ ) — in Group 3, by 26.3% ( $P=0.002$ ) — in Group 4, by 45% ( $P=0.0003$ ) — in Group 5 (baclofen, 24 h), by 43.3% ( $P=0.0004$ ) — in Group 6 (baclofen and ethanol, 24 h). Co-administration of baclofen and ethanol initially caused a slight increase in alveoli size, but 3 hours later there was a visible shrinkage in the diameter of alveoli by 32.5% ( $P=0.003$ ) vs baclofen mono, 4.5 hours later — by 18.5% ( $P=0.062$ ), and 24 hours later — by 1.2% ( $P=0.99$ ), that is, the differences were leveled.

**Conclusion.** The combined effects of baclofen and ethanol induce more severe alterations in pulmonary tissue compared to baclofen alone. The pathological changes in the lungs reached their maximum by 24 hours, which confirmed by morphometric assessment. Morphological changes in pulmonary tissue alongside with established chemical properties of the two agents can be used to diagnose cases of intoxication either with baclofen alone or in combination with ethanol.

**Keywords:** baclofen; ethanol; lungs; histological changes; morphological changes; intoxication

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

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

### Введение

Одна из ведущих причин насильственной смерти на сегодняшний день — отравления [1–3]. Часто встречаются отравления мышечным релаксантом баклофеном [4–6]. С химической точки зрения он отличается от других веществ этого класса и является  $\beta$ - $p$ -хлорфенильным

производным ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [7–9]. Баклофен является рецептурным препаратом и доступен в пероральной и интратекальной форме [7, 8].

Баклофен в пероральной форме показан для лечения тяжелой мышечной спастичности, при рассеянном склерозе, опухолях, травмах, инфек-

ционных заболеваниях спинного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения и менингите. Изучалась эффективность баклофена у пациентов с алкоголизмом [10–14] и наркоманией [14]; в ряде исследований показана эффективность баклофена при церебральном параличе [15, 16].

Баклофен обладает значительным психоактивным эффектом [17–20]. За счет этого он находит широкое применение среди наркозависимых лиц, преимущественно молодого возраста [21]. С целью достижения наркотического эффекта дозы баклофена увеличивают в разы — до 6–14 таблеток. При этом препарат часто сочетают со слабоалкогольными напитками. В этом случае наркотическое опьянение наступает примерно через полчаса. Его основные симптомы: тошнота и рвота, головокружение, нарушение координации движений, сонливость, невнятная речь [17–20].

При значительной передозировке баклофеном наблюдается развитие острых отравлений, которые могут закончиться смертью [18, 20, 22]. Специфического антидота при отравлении этим препаратом нет [23].

Во всех случаях, подозрительных на отравление баклофеном, необходима дифференциальная диагностика с другими отравлениями для наиболее эффективного проведения последующей реабилитации. Всестороннее понимание механизмов процессов, происходящих в организме на различных стадиях отравления этим препаратом, поможет оказать своевременную помощь данной категории пациентов. В случае смертельного отравления баклофеном необходимо провести химико-токсикологическое исследование для установления непосредственной причины смерти [18, 22].

Согласно данным литературы, одним из органов-мишеней при отравлениях баклофеном являются легкие [24]. Сочетанное действие баклофена и этанола на легкие изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить динамику гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном либо комбинацией баклофена с этанолом.

## Материал и методы

В эксперимент включили 35 половозрелых (20 недель) крыс-самцов линии Wistar массой 290–350 г. Животных распределили на 7 групп (по 5 крыс в каждой).

Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [25].

Баклофен, либо его комбинацию с этанолом вводили животным под общим наркозом (хлоролаза) через желудочный зонд.

Выделили следующие группы животных:

- контрольная ( $n=5$ ) — животные, не получавшие ни баклофена, ни этанола, длительность эксперимента 24 ч.
- 1-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 3 ч.
- 2-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 3 ч.
- 3-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 4,5 ч.
- 4-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 4,5 ч.
- 5-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 24 ч.
- 6-я группа ( $n=5$ ) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% об. этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 24 часа.

После введения препаратов животных выводили из наркоза и оставляли в виварии со свободным доступом к воде, но без пищи. Через 3, 4,5 и 24 ч проводили эвтаназию животных путем смещения шейных позвонков под наркозом (хлоролаза). Вскрывали грудную полость, легкие извлекали и помещали в 10% нейтральный формалин, а затем заключали в парафин. Срезы легких толщиной 5 мкм наносили на предметные стекла, окраску проводили согласно общепринятой методике гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали при увеличении  $\times 400$ . Использовали микроскоп Nikon E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S. Оценивали появления признаков нарушения кровообращения (артериальное, венозное и капиллярное полнокровие, «сладж»-феномен, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, альвеолы), наличие ателектазов, дистелектазов и эмфиземы, секрет в просвете бронхиол, слущивание в их просвет эпителия, утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека. Для оценки статистической значимости появления того или иного гистологического признака применяли критерий Фишера. Наличие гистологического признака считали статистически значимым, если его отмечали в 4 или 5 случаях в одной группе и ни в одном случае в другой. Далее проводили морфометрическое исследование образцов ImageScope 12.0. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок. Проводили по 30 измерений у каждого животного, таким образом, в каждой группе выборка включала по 150 измерений. Анализ полученных данных на вид распределения с помощью критерий Шапиро-Уилка установил, что распределение признаков в вариационном ряду отличается от нормального, в связи с чем данные представили как медиану, нижний и верхний квартиль:  $Me$  ( $QL$ ;  $QH$ ). Для множе-

ственного сравнения между группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения — непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони. Количество пар сравнений составило 13, критический уровень значимости — 0,0038. Для проведения статистической обработки полученных данных использовали программы «Microsoft Excel», «Statistica 12.0» [26, 27].

## Результаты

В легких крыс контрольной группы патологических изменений не отмечали.

Данные, полученные при исследовании легких животных группы 1, подтверждают результаты экспериментов, проведенных нами ранее [6]. В легких животных группы 1 отмечали нарушения кровообращения (венозное и капиллярное полнокровие), появление эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, клеточной реакции, утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека (рис. *a*)

Данные, полученные при исследовании легких животных группы 2, также подтверждают результаты экспериментов, проведенных нами ранее [6]. Помимо гистологических изменений, описанных выше для группы 1, в бронхах животных этой группы наблюдали на-

личие секрета и слущивание эпителия в просвет бронхиол (рис. *b*).

В группе 3 к характерным признакам можно отнести появление артериального, венозного и капиллярного полнокровия, появление сладжа и кровоизлияний в МАП, чего не отмечали ни в группе контроля, ни в группе 1, ни в группе 2 (рис. *c*). Кроме того, в этой группе ателектазы, дистелектазы, утолщение МАП за счет отека, появление участков эмфиземы с истонченными МАП.

Через 4,5 ч после введения комбинации баклофена и этанола отмечали развитие нарушений кровообращения (венозного, капиллярного, артериального полнокровия, сладжей, кровоизлияний в МАП). Наблюдали также появление ателектазов и дистелектазов (рис. *d*), эмфиземы (в очагах которой МАП истончены), наличие секрета в бронхиолах и слущивание эпителия в бронхиолы. Появление всех этих гистологических изменений было статистически значимыми. Появлялись единичные кровоизлияния в альвеолы, чего не было ни в группе 1, ни в группе 2.

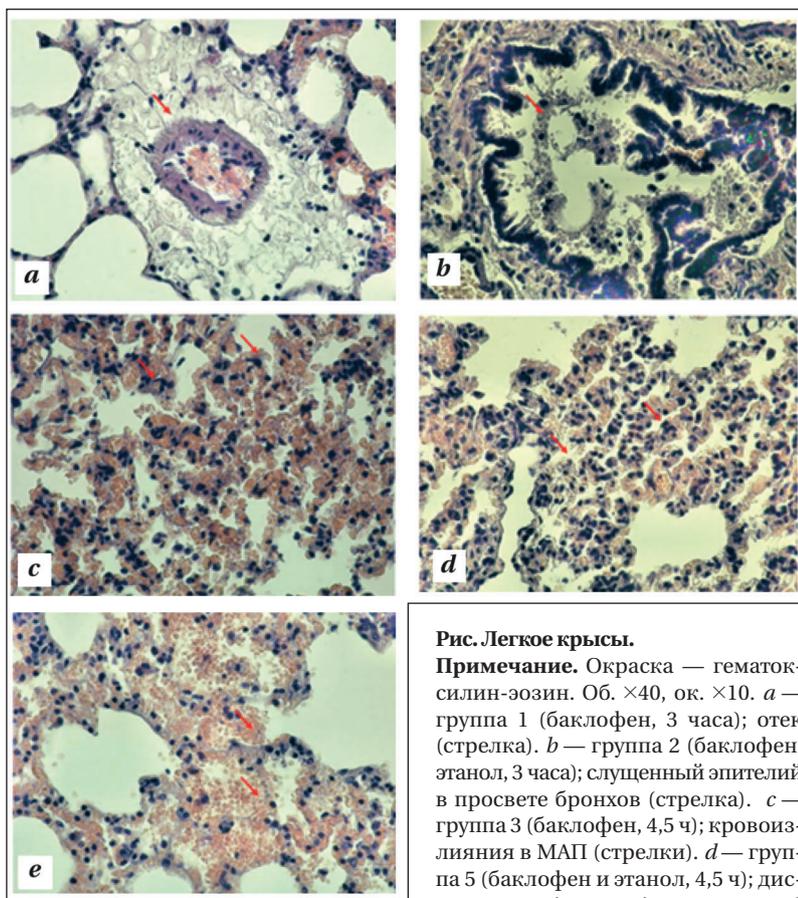
В группе 5 наблюдали развитие венозного, артериального полнокровия, сладжей, кровоизлияний в МАП. Отмечали наличие ателектазов и дистелектазов, утолщение МАП за счет отека,

появление эмфиземы. Появление всех вышеуказанных признаков было статистически значимо. Наблюдали появление единичных кровоизлияний в альвеолы.

В группе 6 характерная гистологическая картина была представлена появлением венозного, капиллярного и артериального полнокровия, кровоизлияний в МАП и в альвеолы (рис. *e*). В легких животных этой группы развивалась эмфизема. Кроме того, наблюдали утолщение МАП за счет отека. В бронхиолах отмечали наличие секрета; наблюдали слущивание эпителия в просвет бронхов. Секрет в просвете бронхов и слущивание эпителия в просвет бронхов наблюдали только в группах, получавших и баклофен, и этанол (группы 2, 4, 6), но не отмечали в группах, получавших баклофен как монопрепарат (группы 1, 3, 5).

Данные морфометрического исследования легких после введения баклофена и его комбинации с этанолом представили в табл.

Из табл. видно, что толщина МАП во всех экспериментальных



**Рис. Легкое крысы.**

**Примечание.** Окраска — гематоксилин-эозин. Об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$ . *a* — группа 1 (баклофен, 3 часа); отек (стрелка). *b* — группа 2 (баклофен, этанол, 3 часа); слущенный эпителий в просвете бронхов (стрелка). *c* — группа 3 (баклофен, 4,5 ч); кровоизлияния в МАП (стрелки). *d* — группа 5 (баклофен и этанол, 4,5 ч); дистелектазы (стрелки). *e* — группы 6 (баклофен, этанол, 24 ч); кровоизлияния в альвеолы (стрелки).

группах отличалась от контроля. Критерий Краскела–Уоллиса подтвердил наличие отличий:  $H=748$ ,  $p=0,00001$ . При этом толщина МАП в группе 1 была на 44,2% ( $p=0,00052$ ) ниже, чем в группе контроля, а в остальных группах — наоборот — выше: в группе 2 — на 57,6% ( $p=0,000038$ ), в группе 3 — на 99% ( $p=0,00001$ ), в группе 4 — в 2,2 раза ( $p=0,00001$ ), в группе 5 — в 2,1 раз ( $p=0,00001$ ), в группе 6 — в 2,5 раза ( $p=0,00001$ ). От 3 к 4,5 ч после введения баклофена наблюдали увеличение толщины МАП в 3,6 раз ( $p=0,00001$ ). Статистически значимых различий толщины МАП к 4,5 и 24 ч не наблюдали ( $p=0,99$ ). Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола наблюдали увеличение толщины МАП в 2,8 раз ( $p=0,00001$ ) по сравнению с изолированным введением баклофена. Толщина МАП через 4,5 ч после введения баклофена и этанола была выше, чем через 3 ч, на 41,8% ( $p=0,00001$ ), а через 24 ч выше, чем через 4,5 ч на 11,8% ( $p=0,87$ ). Через сутки после введения баклофена и этанола толщина МАП была на 21,7% выше ( $p=0,0011$ ), чем после введения баклофена как монопрепарата.

Диаметр альвеол в группе 1 (был на 69,4% больше ( $p=0,00001$ ) по сравнению с группой контроля, в группе 2 — на 14,3% ( $p=0,43$ ), в группе 3 — на 55% ( $p=0,00004$ ), в группе 4 — на 26,3% ( $p=0,002$ ), в группе 5 (баклофен, 24 ч) — на 45% ( $p=0,0003$ ), в группе 6 (баклофен и этанол, 24 ч) — на 43,3% ( $p=0,0004$ ). После совместного введения баклофена и этанола наблюдали незначительный рост диаметра альвеол. Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола диаметр альвеол был на 32,5% ниже ( $p=0,003$ ), чем после введения баклофена как монопрепарата, через 4,5 ч — на 18,5% ( $p=0,062$ ), через 24 ч — на 1,2% ( $p=0,99$ ), то есть различия нивелировались.

### Обсуждение

При введении баклофена происходит снижение тонуса скелетных мышц, в том числе межреберных. При чрезмерном их расслаблении происходит затруднение дыхания и последующее развитие гипоксии [4, 7]. Известно, что баклофен является селективным агонистом ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, но в достаточно высоких дозах может вызывать и стимуляцию ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол с последующим развитием спазма и затруднением дыхания. Кроме того, показано, что при стимуляции этих рецепторов возрастает сосудисто-тканевая проницаемость [28]. В экспериментах на животных нами было обнаружено, что у крыс, получавших баклофен изолированно (группы 3, 5) и комбинацию баклофена с этанолом (группы 2, 4, 6), толщина

**Таблица. Толщина межальвеолярных перегородок (МАП) и диаметра альвеол после введения баклофена и его комбинации с этанолом, Me (LQ; HQ).**

Группы	Значения показателей	
	Толщина МАП, мкм	Диаметр альвеол, мкм
Контрольная	7,7 (6,2; 9,3)	41,5 (35,2; 51,6)
1	4,3 (3,8; 5,1) <sup>к</sup>	70,2 (54,0; 86,3) <sup>к</sup>
2	12,2 (10,5; 13,9) <sup>к,1</sup>	47,4 (37,6; 56,3) <sup>1</sup>
3	15,4 (13,6; 17,9) <sup>к,2</sup>	64,3 (55,6; 75,0) <sup>к,2</sup>
4	17,3 (14,9; 19,9) <sup>к,2,3</sup>	52,4 (45,2; 60,2) <sup>к</sup>
5	15,9 (13,9; 18,4) <sup>к,2,3</sup>	60,1 (52,1; 70,6) <sup>к</sup>
6	19,4 (15,3; 22,8) <sup>к,2,3,4</sup>	59,4 (50,1; 69,3) <sup>к</sup>
	12 (9,8%)	3259 (53,3%)

**Примечание.** Различия статистически значимы по отношению: <sup>к</sup> — к контролю; <sup>1</sup> — к группе 1; <sup>2</sup> — к группе 2; <sup>3</sup> — к группе 3; <sup>4</sup> — к группе 4 при  $p < 0,0038$  (критерий Манна–Уитни).

МАП была статистически значимо выше, чем в группе контроля (за исключением группы 1), возможно из-за стимуляции ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов под действием субтоксической дозы баклофена и развития гипоксии [29, 30].

Таким образом, во всех группах, получавших сочетание баклофена и этанола (2, 4, 6), толщина МАП была статистически значимо выше, чем в группах, получавших баклофен в виде монопрепарата. Это подтверждает гипотезу о наличии суммарного негативного эффекта баклофена и этанола на структуры аэрогематического барьера. В результате увеличивается вероятность нарушения диффузии кислорода и развития более тяжелой формы гипоксии.

### Заключение

При изолированном введении миорелаксанта баклофена либо его комбинации с этанолом развивались расстройства кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, кровоизлияния в МАП, альвеолы, сладж), эмфизема, ателектазы и дистелектазы. В условиях нарастающей гипоксии увеличивалась сосудисто-тканевая проницаемость и развивался отек. Сочетанное воздействие баклофена и этанола вызывало более выраженные изменения в легких (так, слушивание эпителия в просвет бронхов и появление секрета в них наблюдали только в группах животных, получавших комбинацию баклофена и этанола). Комплекс патологических изменений в легких имел определенную динамику, достигая наибольшей выраженности к 24 ч, что подтверждено результатами морфометрического исследования.

Данные о морфологических изменениях в легких могут быть экстраполированы на экспериментальный материал и, впоследствии, вместе с результатами химического исследования, использованы для диагностики отравлений баклофеном и его сочетанием с этанолом.

## Литература

1. Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Клычникова Е.В., Евсеев А.К., Поцверка М.М., Белова М.В., Тазина Е.В., Шабанов А.К., Кузовлев А.Н. Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 38–44. [Simonova A.Yu., Ilyashenko K.K., Klychnikova E.V., Evseev A.K., Potshverka M.M., Belova M.V., Tazina E.V., Shabanov A.K., Kuzovlev A.N. Parameters of the blood oxidant/antioxidant system in elderly patients with acute poisoning. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (3): 38–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-38-44. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-38-44.
2. Синенченко А.Г., Батоцыренов Ч.Б., Лодягин А.Н., Синенченко Г.И., Коваленко А.Л. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 42–48. [Sinichenchenko A.G., Batotsyrenov C.B., Lodyagin A.N., Sinichenchenko G.I., Kovalenko A.L. Delirium in acute poisoning with 1,4-butanediol and its correction. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (6): 42–48. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-42-48.
3. Romanova O.L., Chauhan M., Blagoravov M.L., Kislov M.A. Ershov A.V., Krupin K.N. Baclofen (fun drug) and ethanol combined poisoning in humans: A histopathology and morphometry model. *J Forensic Leg Med*. 2022; 90: 102373. DOI: 10.1016/j.jflm.2022.102373. PMID: 35671675.
4. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.). Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011; edited 2020. ISBN: 0-853-69473-7.
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоравов М.Л., Гошкоев В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 27–35. [Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev M.A., Blagoravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathological changes in the liver during acute exposure to clozapine and its combination with ethanol (experimental study). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 27–35. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35.
6. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоравов М.Л., Еришов А.В. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 37–44. [Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev M.A., Blagoravov M.L., Ershov A.V. Lung histopathology in baclofen intoxication. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (2): 37–44. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.
7. Baclofen monograph for professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019. <https://www.drugs.com/monograph/baclofen.html>.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74. [Mashkovsky M.D. Medicinal products. 17<sup>th</sup> ed. Moscow: New Wave/Novaya Volna; 2019: 73–74].
9. Gablofen (Baclofen). FDA full prescribing information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2021. <https://fda.report/DailyMed/00d3e846-dd92-448d-9ab8-6a07be823cc1>.
10. Liu J., Wang L.N. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 11. Art. No.: CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub6. Accessed 28 May 2023. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008502.pub6/full#CD008502-abs-0006>.
11. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56 (4): 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781. PMID: 28874088.
12. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., et al. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled pharmacofMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507. PMID: 30217552.
13. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., et al. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlorthalidoxepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601.
14. Bareli T., Ahdoot H.L., Ben Moshe H., Barnea R., Warhaftig G., Gspan I., Maayan R., et al. Novel opipramol-baclofen combination alleviates depression and craving and facilitates recovery from substance use disorder—an animal model and a human study. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 788708. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.788708. PMID: 35002647.
15. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., et al. Pharmacogenomic variability of oral baclofen clearance and clinical response in children with cerebral palsy *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441. PMID: 28867665.
16. Lake W., Shah H. Intrathecal baclofen infusion for the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2019; 30 (2): 203–209. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.002. PMID: 30898271.
17. Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016; 35 (2): 169–170. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003. PMID: 26667597.
18. Дукова О.А., Покровский А.А., Мелентьев А.Б., Краснов Е.А., Суворова Е.В., Ефремов А.А. Смертельное отравление баклофеном. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015; 58 (1): 35–39. [Dukova O.A., Pokrovskij A.A., Melent'ev A.B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A.A. Lethal intoxication with baclofen. *Forensic Medical Examination/Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2015; 58 (1): 35–39. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39.
19. Pelerin J.-M., Fristot L., Gibaja V., Revol B., Gillet P., Lima-Tournebize J. Non-medical use of baclofen: a case series and review of the literature. *Therapie*. 2023; S0040-5957 (23)0035-5. DOI: 10.1016/j.therap.2023.02.007. PMID: 36922285.
20. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F., Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003. PMID: 31685412.
21. Drevin G., Briet M., Ghamraoui S., Beloncle F., Abbara C. Baclofen overdose following recreational use in adolescents and young adults: a case report and review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2020; 316: 110541. DOI: 10.1016/j.forsciint.2020.110541. PMID: 33096455.
22. Beraha E., Bodewits P., van den Brink W., Wiers R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Rep*. 2017; bcr-2016218714. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714. PMID: 28495786.
23. Ghannoum M., Berling I., Lavergne V., Roberts D.M., Galvao T., Hoffman R.S., Nolin T.D., et al. EXTRIP workgroup. Recommendations from the EXTRIP workgroup on extracorporeal treatment for baclofen poisoning. *Kidney Int*. 2021; 100 (4): 720–736. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.014. PMID: 34358487.
24. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen systemic toxicity: experimental histopathological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. DOI: 10.1177/0960327117712369. PMID: 28565970.
25. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the Protection of Animals used for scientific purposes. St. Petersburg: Rus-LASA NP «Association of Specialists Working with Laboratory Animals». <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
26. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998: 459. [Glants S.A. Primer of biostatistics. Trans. from English M.: Praktika; 1998: 459].
27. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах*. 2020. 2 (63): 95–105. [Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medical Almanac/Meditinsky Almanah*. 2020. 2 (63): 95–105 (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 43118612. EDN: UCXVIX.
28. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends Pharmacol Sci*. 1993; 14 (1): 26–29. DOI: 10.1016/0165-6147 (93)90110-6. PMID: 8382886.
29. Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr. R.A., et al. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. DOI: 10.1152/ajplung.00287.2007. PMID: 18408071.
30. Denora N, Laquintana V, Lopodota A, Serra M, Dazzi L, Biggio G, Pal D., et al. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenylimidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–1324. DOI: 10.1007/s11095-007-9255-y. PMID: 17404814.

Поступила 15.04.2023  
Принята 04.07.2023

## Дестабилизация организованной структуры фибрилляции желудочков при реперфузии

М. И. Гурьянов<sup>1,2\*</sup>, П. К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., стр. 7–9

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России,

Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., стр. 2–4

**Для цитирования:** М. И. Гурьянов, П. К. Яблонский. Дестабилизация организованной структуры фибрилляции желудочков при реперфузии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 59–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2338> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Марат Ильич Гурьянов, [mgurianov@yandex.ru](mailto:mgurianov@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования** — изучить влияние реперфузии на организованную частотно-амплитудную структуру фибрилляции желудочков (ФЖ) сердца собаки.

**Материалы и методы.** Провели 4 опыта на 8 собаках. В каждом опыте изолированное сердце одной собаки перфузировали кровью второй (поддерживающей) собаки. В 4 опытах на изолированном искусственно перфузируемом сердце выполнили 6 эпизодов 3-минутной ишемии и 10-минутной реперфузии сердца при ФЖ (1–2 эпизода ишемии-реперфузии в одном опыте). Каждому эпизоду 3-минутной ишемии при ФЖ предшествовала 10-минутная перфузия сердца при ФЖ. Регистрировали электрограмму желудочков при ФЖ. Проводили частотно-амплитудный (спектральный) анализ 1-секундных отрезков электрограммы и определяли удельный вес (в %) осцилляций частотой 0,5–15 Гц в 10-секундных отрезках электрограммы в 6 эпизодах перфузии, ишемии и реперфузии при ФЖ ( $M \pm m$ ,  $n=60$ ). Стабильная частотно-амплитудная структура ФЖ при перфузии служила контролем, с которым сравнивали частотно-амплитудную структуру ФЖ при ишемии и реперфузии. Сравнение параметров ФЖ при перфузии, ишемии и реперфузии проводили по непараметрическому критерию Welch в среде «The R Project for Statistical Computing».

**Результаты.** При перфузии сердца при ФЖ, служившей контролем, осцилляции частотой 9–10 Гц доминировали в частотно-амплитудной структуре ФЖ. В первые 30 сек ишемии частота и амплитуда доминирующих осцилляций ФЖ статистически значимо не изменялась по сравнению с контролем при перфузии сердца до ишемии при ФЖ. На 3-й мин ишемии частота доминирующих осцилляций снижалась до 6,5–7,5 Гц, а удельный вес осцилляций — до 26%. На 1-й мин реперфузии частота доминирующих осцилляций возрастала до 13,5–14,5 Гц, но удельный вес осцилляций оставался сниженным до 26%, как на 3-й мин ишемии. На 2-й мин реперфузии частота доминирующих осцилляций снижалась до 9,5–10,5 Гц, а удельный вес доминирующих осцилляций возрастал до 33%. Частота и амплитуда доминирующих осцилляций стабилизировалась на 3–10-й мин реперфузии — осцилляции частотой 9–10 Гц составляли 32–33% спектральной мощности.

**Заключение.** Реперфузия при ФЖ характеризуется транзиторной дестабилизацией организованной структуры ФЖ на 1-й мин реперфузии. Организованная структура ФЖ стабилизируется на 2–10-й мин реперфузии. Перфузию сердца при искусственно вызванной ФЖ можно использовать вместо кардиоплегии во время длительной кардиохирургической операции, это может повысить устойчивость оперируемого сердца к ишемии и предотвратить реперфузионные осложнения.

**Ключевые слова:** фибрилляция желудочков; перфузия сердца; ишемия сердца; реперфузия сердца; организованная частотно-амплитудная структура фибрилляции

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

## Destabilization of the Organized Structure of Ventricular Fibrillation During Reperfusion

Marat I. Gurianov<sup>1,2\*</sup>, Peter K. Yablonsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University,

7–9 Universitetskaya nab., 199034 St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia,

2–4 Ligovskiy pr., 191036 St. Petersburg, Russia

### Summary

**Aim:** to study the effect of reperfusion on the organized frequency-amplitude structure of ventricular fibrillation (VF) in the dog heart.

**Materials and methods.** We conducted 4 experiments on 8 dogs. In each experiment, the isolated heart of one dog was perfused with the blood of the second (supporting) dog. In 4 experiments on an isolated artificially

perfused heart, 6 episodes of 3 min ischemia and 10 min reperfusion of the heart were performed in VF (1–2 episodes of ischemia-reperfusion in one experiment). Each episode of 3 min ischemia in VF was preceded by a 10 min perfusion of the heart in VF. Ventricular electrogram was recorded during VF episodes. A frequency-amplitude (spectral) analysis of 1 sec segments of the electrogram was performed, and the proportion (in %) of 0.5–15 Hz frequency oscillations in 10 sec segments of the electrogram was determined in 6 episodes of perfusion, ischemia and reperfusion in VF ( $M \pm m$ ,  $N=60$ ). The VF frequency-amplitude structures during ischemia and reperfusion were compared with the stable VF frequency-amplitude structure during perfusion taken as the control. The nonparametric Welch criterion in the «The R Project for Statistical Computing» software environment was used to compare the VF parameters during perfusion, ischemia and reperfusion.

**Results.** 9–10 Hz frequency oscillations dominated in the VF frequency-amplitude structure during heart perfusion, taken as the control. In the first 30 sec of ischemia, the frequency and amplitude of the dominant oscillations did not significantly change vs VF control obtained during cardiac perfusion. A decrease of dominant oscillations frequency up to 6.5–7.5 Hz, and of the proportion of oscillations — up to 26% was documented at the 3<sup>rd</sup> min of ischemia. At the 1<sup>st</sup> min of reperfusion, the frequency of dominant oscillations increased to 13.5–14.5 Hz, but the proportion of oscillations remained reduced to 26%, as at the 3<sup>rd</sup> min of ischemia. At the 2<sup>nd</sup> min of reperfusion, the frequency of dominant oscillations decreased to 9.5–10.5 Hz, and the proportion of dominant oscillations increased to 33%. The frequency and amplitude of the dominant oscillations stabilized at 3–10 min of reperfusion: oscillations at 9–10 Hz frequency accounted for 32–33% of the spectral power.

**Conclusion.** Reperfusion in VF is characterized by transient destabilization of VF organized structure at the 1<sup>st</sup> min of the procedure. VF organized structure regains stabilization within 2–10 min of reperfusion. Cardiac perfusion in intentionally induced VF can be used instead of cardioplegia during major cardiac surgery to boost cardiac resistance to ischemia and prevent or reduce reperfusion complications.

**Keywords:** *ventricular fibrillation; cardiac perfusion; cardiac ischemia; cardiac reperfusion; organized frequency-amplitude structure of fibrillation*

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

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

## Введение

Фибрилляция желудочков (ФЖ) — фатальная аритмия сердца и наиболее частая причина внезапной сердечной смерти — основной причины смертности во многих странах, включая Россию [1, 2], поэтому она продолжает оставаться актуальной проблемой. ФЖ рассматривают как турбулентный процесс [3, 4], при котором, однако, выявлена организованная активность как при картировании, отражающем локальную активность при ФЖ [5, 6], так и при анализе электрокардиограммы, отражающей глобальную активность ФЖ [7].

Нами показано, что ФЖ характеризуется стабильной организованной активностью при перфузии сердца собаки, что подтверждает доминирование осцилляций частотой 9–10 Гц, которые занимают всего 1/10 диапазона частот 0,5–15 Гц, но содержат более 1/3 спектральной мощности [8]. Частотно-амплитудные параметры ФЖ собаки применимы к человеку, так как частота ФЖ собаки близка к ее частоте у человека [9].

При ФЖ в условиях ишемии сердца снижается организованная активность ФЖ и вместе с этим снижается вероятность успешной дефибрилляции [5–7]. Поэтому восстановление перфузии миокарда — необходимая предпосылка для восстановления ритма сердца при дефибрилляции. Организованная активность ФЖ, сниженная под влиянием ишемии, должна восстанавливаться при реперфузии сердца, что должно повышать вероятность успешной дефибрилляции.

Но реперфузия приводит к реперфузионным осложнениям, включая нарушения ритма сердца [10]. Поэтому можно предположить, что возможны реперфузионные осложнения при ФЖ, включая дестабилизацию организованной частотно-амплитудной структуры ФЖ.

Несмотря на то, что ФЖ и реперфузия являются актуальными проблемами, изучению ФЖ при реперфузии посвящены единичные работы. На изолированном искусственно перфузируемом сердце, выделенном у пациентов с кардиомиопатией, которым было пересажено донорское сердце, доминирующая частота ФЖ снижалась от 4,9 до 3,6 Гц при 200-секундной ишемии и возрастала до 4,7 Гц при 120-секундной реперфузии [11]. Но функциональная активность нежизнеспособного (замененного донорским) сердца не может отражать активность жизнеспособного сердца.

При ФЖ, искусственно спровоцированной во время кардиохирургической операции, доминирующая частота ФЖ возрастала от 5,3 до 6,4 Гц при 30-секундной перфузии, снижалась до 4,7 Гц при 150-секундной ишемии и возрастала до 7,1 Гц при 30-секундной реперфузии [12]. В работах [11, 12] интервал реперфузии был меньше, чем интервал ишемии, что на наш взгляд, недостаточно для восстановления организованной частотно-амплитудной структуры ФЖ при реперфузии. В работе [11] не указана доминирующая частота ФЖ при перфузии, с которой сравнивали динамику ФЖ при ишемии и реперфузии, а в работе [12] доминирующая

частота ФЖ была непостоянной при 30-секундной перфузии до ишемии при ФЖ. Кроме того неясно, как характеризовать частотно-амплитудную структуру ФЖ по одной, хотя бы и доминирующей частоте ФЖ.

Таким образом, реперфузионные осложнения при ФЖ, включая дестабилизацию организованной частотно-амплитудной структуры ФЖ при реперфузии, в доступных нам работах не изучены [11, 12]. Дестабилизация организованной структуры ФЖ при реперфузии может снижать вероятность успешной дефибрилляции.

Цель работы — изучить влияние реперфузии на организованную частотно-амплитудную структуру ФЖ сердца собаки.

### Материал и методы

Провели 4 опыта на 8 беспородных собаках обоего пола весом 20–30 кг в соответствии с рекомендациями Международного комитета по работе с лабораторными животными, поддержанных ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Проводили премедикацию: подкожно вводили атропина сульфат (0,1 мг/кг) и через 10 мин внутримышечно вводили золетил (20–30 мг/кг) (VIRBAC S.A., Франция). Через 5–10 минут после введения золетила собаку брали на операционный стол. Под внутривенным тиопенталовым наркозом (10–15 мг/кг начальная доза и 4–7 мг/кг ежедневно) проводили искусственную вентиляцию легких и выделяли сердце из грудной клетки. Канюлировали аорту и перфузировали коронарные артерии сердца кардиоплегическим раствором «Кустодиол» (Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Германия). Затем подключали перфузию сердца кровью поддерживающей собаки которой проводили искусственную вентиляцию легких под тиопенталовым наркозом. Интервал от кардиopleгии до подключения перфузии не превышал 10 мин. Известно, что ишемия обратима без повреждения структуры и функции сердца при подключении перфузии до 10 мин кардиopleгии [13]. Артериальная кровь поступала в аорту изолированного сердца из бедренной артерии поддерживающей собаки. Перфузионное давление в аорте составляло 90–100 мм рт. ст., что приводило к закрытию аортального клапана и ретроградной перфузии коронарных артерий сердца кровью поддерживающей собаки. Венозную кровь из предсердий изолированного сердца возвращали в бедренную вену поддерживающей собаки. Проводили гепаринизацию (500 МЕ/кг — начальная доза и 150 МЕ/кг ежедневно) для предотвращения тромбообразования. Сердце находилось в закрытой камере, в которой поддерживали температуру 37°C.

В 4 опытах на изолированном искусственно перфузируемом сердце выполнили 6 эпизодов 3-минутной ишемии и 10-минутной реперфузии сердца при ФЖ

(1–2 эпизода ишемии-реперфузии в одном опыте). Каждому эпизоду 3-минутной ишемии при ФЖ предшествовала 10-минутная перфузия сердца при ФЖ.

Для получения ишемии при ФЖ ставили зажим на аортальную трубку, питающую изолированное сердце, а снятие зажима приводило к реперфузии при ФЖ.

Регистрировали электрограмму желудочков при перфузии, ишемии и реперфузии сердца при ФЖ от биполярных электродов в правом и левом желудочках на кардиографе «Кардиотехника-ЭКГ-8» (Инкарт, СПб), при частоте оцифровки 1000 Гц.

ФЖ вызывали частой электрической стимуляцией сердца от биполярных электродов в верхушке левого желудочка. Патологические изменения на электрограммах сердца до ФЖ не выявили.

Провели частотно-амплитудный (спектральный) анализ электрограмм при перфузии, ишемии и реперфузии сердца при ФЖ методом быстрого преобразования Фурье в диапазоне частот 0,5–15 Гц, который является наилучшим методом для определения частотно-амплитудных параметров ФЖ [14].

Выполнили спектральный анализ 1-секундных отрезков электрограммы и определили удельный вес (в %) осцилляций частотой 0,5–15 Гц в 10-секундных отрезках электрограммы, в 6 эпизодах перфузии, ишемии и реперфузии при ФЖ ( $M \pm m$ ,  $n=60$ ). Стабильная частотно-амплитудная структура ФЖ при перфузии служила надежным контролем, с которым сравнивали частотно-амплитудную структуру ФЖ при ишемии и реперфузии.

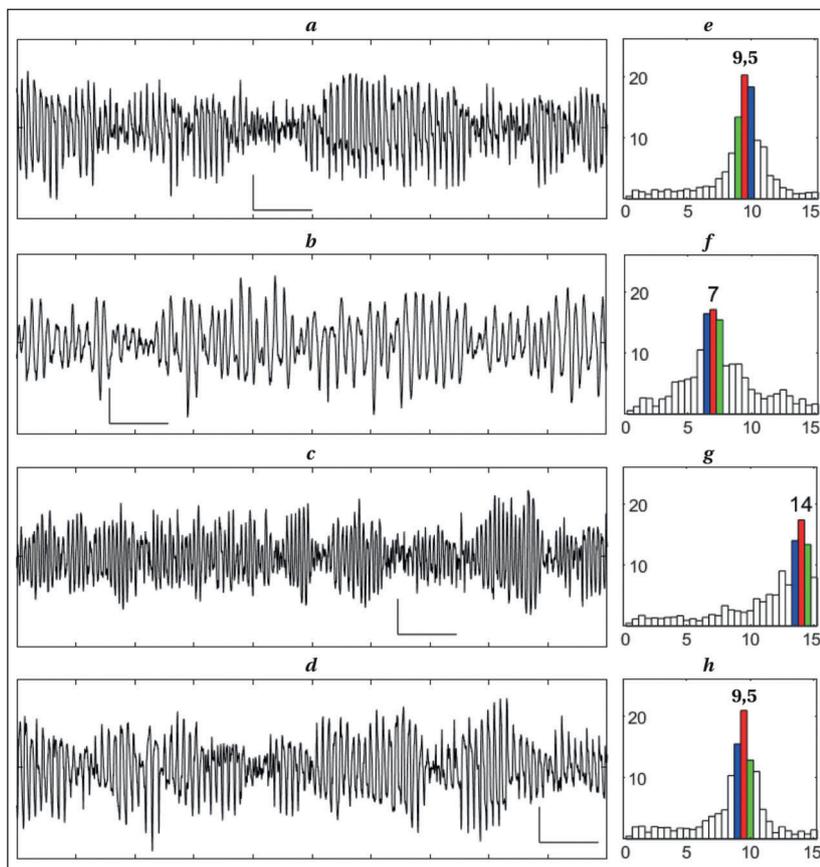
Параметры ФЖ при перфузии, ишемии и реперфузии сравнивали по непараметрическому критерию Welch в среде «The R Project for Statistical Computing» [15]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Осцилляции частотой 9–10 Гц доминировали на электрограмме и спектрограмме при перфузии сердца при ФЖ (рис. 1, *a, e*). Осцилляции частотой 6,5–7,5 Гц доминировали на 3-й минуте ишемии при ФЖ (рис. 1, *b, f*). Осцилляции частотой 13,5–14,5 Гц доминировали на 1-й мин реперфузии (рис. 1, *c, g*), а осцилляции частотой 9–10 Гц — на 10-й мин реперфузии при ФЖ (рис. 1, *d, h*).

Доминантную частотно-амплитудную структуру на электрограммах и спектрограммах при ишемии и реперфузии сердца при ФЖ (рис. 1) отразили на рис. 2. При перфузии сердца в условиях ФЖ, что служило контролем, осцилляции частотой 9–10 Гц составляли 32% спектральной мощности и доминировали в частотно-амплитудной структуре ФЖ (рис. 2, *a*).

В первые 30 сек ишемии частота и амплитуда доминирующих осцилляций ФЖ статистически значимо не изменились по сравнению с контролем при перфузии сердца при ФЖ ( $p=0,08$ ) (рис. 1, *b*). На 3-й мин ишемии частота



**Рис. 1.** Электрограммы сердца собаки.

**Примечание.** *a* — при перфузии; *b* — на 171-180-й секундах ишемии; *c, d* — на 51–60 и 581–590-й сек реперфузии сердца при ФЖ, соответственно; *e–h* — спектрограммы электрограмм. Калибровка электрограмм: 2 мВ; 1 с. На спектрограммах: по оси абсцисс — частота, Гц; по оси ординат — амплитуда, мВ.

доминирующих осцилляций ФЖ снизилась до 6,5–7,5 Гц ( $p=0,001$ ), а удельный вес доминирующих осцилляций — до 26% ( $p=0,005$ ) (рис. 2, *c*), что отражает 20-процентное снижение удельного веса по сравнению с контролем при перфузии сердца при ФЖ.

На 1-й минуте реперфузии частота доминирующих осцилляций ФЖ возросла до 13,5–14,5 Гц ( $p=0,001$ ), при этом удельный вес доминирующих осцилляций оставался сниженным до 26%, как и на 3-й мин ишемии (рис. 2, *d*). На 2-й мин реперфузии частота доминирующих осцилляций снизилась до 9,5–10,5 Гц ( $p=0,002$ ), при этом удельный вес доминирующих осцилляций возрос до 33% ( $p=0,001$ ), (рис. 2, *e*).

На 3–10-й мин реперфузии частота амплитуда доминирующих осцилляций ФЖ стабилизировалась — осцилляции частотой 9–10 Гц содержали 32–33% спектральной мощности (рис. 2, *f, g*).

### Обсуждение

Выявили доминантную частотно-амплитудную структуру ФЖ при ишемии и реперфузии

на фоне ФЖ, что указывает на организованную активность ФЖ. Но динамика ФЖ при ишемии, когда ишемии при ФЖ предшествовала перфузия сердца при ФЖ, отличалась от динамики ФЖ сердца *in situ*, когда ишемии при ФЖ предшествуют координированные сокращения сердца. ФЖ сердца *in situ* характеризуется быстрой динамикой при ишемии, так как уже в первые 10–15 сек ишемии на фоне ФЖ начинают снижаться доминирующая частота и организованность ФЖ [16, 17], а на 3-й мин ишемии доминирующая частота ФЖ снижается на 5–6 Гц, при этом организованная активность ФЖ снижается в 2 раза [5–7].

Частотно-амплитудная структура ФЖ была стабильной в первые 30 сек ишемии при ФЖ, а на 3-й мин ишемии частота доминирующих осцилляций снижалась всего на 2,5 Гц (рис. 2). Если удельный вес доминирующих осцилляций ФЖ использовать как количественный параметр организованной активности ФЖ, то организованная активность ФЖ снижалась всего на 20% на 3-й мин ишемии.

Приведенные факты позволяют предположить, что перфузия сердца при ФЖ повышает устойчивость организованной частотно-амплитудной структуры ФЖ к ишемии.

Реперфузия после 3-минутной ишемии характеризовалась мощной транзиторной дестабилизацией организованной частотно-амплитудной структуры ФЖ, что подтверждает 2-кратное, от 7 до 14 Гц, повышение доминирующих частот ФЖ и 20-процентное снижение организованной активности на 1-й мин реперфузии при ФЖ (рис. 2). Для восстановления и стабилизации частотно-амплитудной структуры ФЖ нужно не менее 2–3 мин реперфузии при ФЖ. На наш взгляд, транзиторную дестабилизацию организованной активности на 1-й мин реперфузии следует рассматривать как реперфузионное осложнение, так как такая дестабилизация может провоцировать рефибрилляцию в первые 30–60 сек реперфузии после дефибрилляции. Можно предположить, что компрессии грудной клетки, проводимые в течение 1 мин при сердечно-легочной реанимации, дестабилизируют активность ФЖ, что неблагоприятно для де-

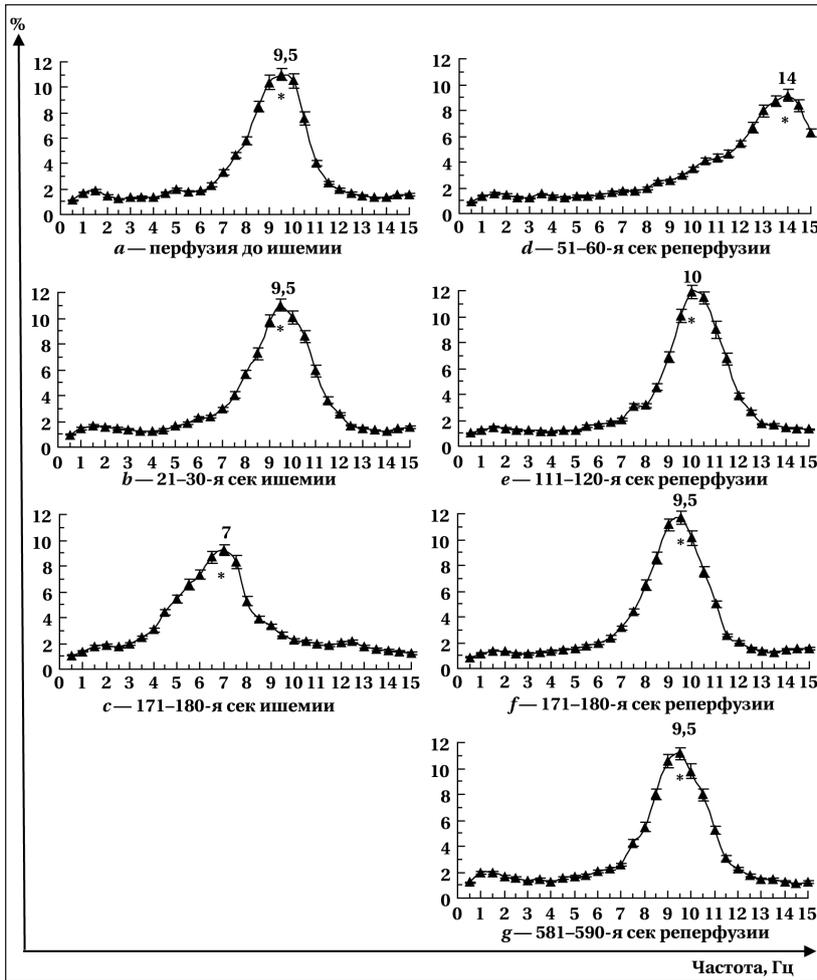


Рис. 2. Удельный вес осцилляций частотой 0,5–15 Гц.

Примечание. а — при перфузии; б — на 1-3-й мин ишемии; в-г — на 1-10-й минутах реперфузии сердца собаки при фибрилляции желудочков.  $M \pm m$ ,  $n=60$ ; \* —  $p < 0,01$  при сравнении трех частот с наибольшим удельным весом с остальными частями.

фибрилляции, а компрессии грудной клетки, проводимые более длительно, в течение 2–3 мин, стабилизируют активность ФЖ и способствуют успеху дефибрилляции.

По-видимому, организованная структура ФЖ становится более устойчивой к ишемии после перфузии при ФЖ из-за возрастания АТФ в миокарде при перфузии при ФЖ, так как при ФЖ расходуется в 10 раз меньше энергии, чем при координированных сокращениях [13]. Повышение частоты осцилляций на 1-й мин реперфузии при ФЖ указывает на возрастание синтеза АТФ, что указывает на ускорение реакций окислительного фосфорилирования и возрастание потока электронов, проходящих по дыхательной цепи митохондрий [18, 19]. Но пропускная способность дыхательной цепи не безгранична, и импульсное возрастание потока высокоэнергетических электронов может привести к замедлению движения электронов по дыхательной цепи при реперфузии, что опасно тепловым по-

вреждением железно-серных центров и цитохромов дыхательной цепи. Можно полагать, что повреждение коферментов дыхательной цепи лежит в основе реперфузионного повреждения сердца *in situ*, а повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий и другие механизмы реперфузионного поражения миокарда [20, 21] являются следствием предполагаемого нами первичного поражения дыхательной цепи митохондрий в первые 30–60 сек реперфузии.

Исходя из результатов работы, перфузию сердца при искусственно вызванной ФЖ можно предложить использовать при длительных кардиохирургических операциях, что может повысить устойчивость сердца к ишемии и предотвратить реперфузионные осложнения, что благоприятно повлияет на течение операции и послеоперационное восстановление сердца. Для «поддержания» оперируемого сердца используют кардиоплегию, но при кардиоплегии сердце страдает от ишемии и реперфузии [22, 23], причем защите миокарда от ишемии и реперфузии при кардиоплегии посвящен ряд работ [24, 25].

Следует отметить, что проблема перфузии сердца в условиях искусственно вызванной ФЖ при кардиохирургических операциях нуждается в дальнейшем изучении. Приведенные результаты получены на изолированном сердце собаки, перфузируемом кровью поддерживающей собаки, а в кардиохирургической клинике перфузируют сердце человека *in situ* с использованием аппарата искусственного кровообращения и мембранного оксигенатора.

Следует также отметить, ограничением исследования явилось отсутствие контрольной группы сердец с тем же периодом наблюдения, но без применения ишемии-реперфузии. Контролем в опыте служили электрограммы сердца, сделанные исходно (до ишемии-реперфузии). Исходные значения показателей ФЖ — это общепринятый контроль при изучении ФЖ при ишемии и реперфузии [5, 6, 11, 12].

Вокруг синусового и предсердно-желудочкового узла локализованы сотни парасимпатических ганглиев и десятки тысяч нейро-

нов, влияющих на ритм и проводимость сердца [26]. Нервная ткань чувствительна к ишемии и реперфузии [27], а ишемическое и реперфузионное поражение нервных тканей сердца при использовании кардиоплегии опасно нарушением ритма и проводимости сердца.

Перфузия оперируемого сердца, используемая вместо кардиоплегии при искусственно вызванной ФЖ, может защитить не только миокард, но и нервные ткани сердца.

## Литература

1. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., Голухова Е.З., Бабочкин В.Е. Березницкая В.В., Васичкина Е.С., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (7): 128–189. [Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Nemiuschiy N.M., Golukhova E.Z., Babokin V.E., Bereznietskaya V.V., Vasichkina E.S., et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology/Rossiyskiy Kardiologicheskyy Zhurnal*. 2021; 26 (7): 128–189. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
2. Narayan S.M., Wang P.J., Daubert J.P. New concepts in sudden cardiac arrest to address an intractable epidemic: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (1): 70–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.083.
3. Jenkins E.V., Dharmapranj D., Schopp M., Quah J.X., Tiver K., Mitchell L., Xiong F., et al. The inspection paradox: An important consideration in the evaluation of rotor lifetimes in cardiac fibrillation. *Front Physiol*. 2022; 13: 920788. DOI: 10.3389/fphys.2022.920788. PMID: 36148313.
4. Rappel W.-J. The physics of heart rhythm disorders. *Phys. Rep.* 2022; 978: 1–45. DOI: 10.1016/j.physrep.2022.06.003. PMID: 36843637.
5. Huang J., Dossdall D.J., Cheng K.-A., Li L., Rogers J.M., Ideker R.E. The importance of Purkinje activation in long duration ventricular fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (1): e000495. DOI: 10.1161/jaha.113.000495. PMID: 24584738.
6. Venable P.W., Taylor T.G., Shibayama J., Warren M., Zaitsev A.V. Complex structure of electrophysiological gradients emerging during long-duration ventricular fibrillation in the canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299 (5): H1405–H1418. DOI: 10.1152/ajpheart.00419.2010. PMID: 20802138.
7. Гурьянов М.И. Организованная частотная структура электрокардиограммы при длительном развитии фибрилляции желудочков сердца в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (3): 37–48. [Guryanov M.I. Organized frequency structure of electrocardiogram during long-duration ventricular fibrillation under experimental conditions. *Modern Technologies in Medicine/Sovrem Tekhnologii Med*. 2016; 8 (3): 37–48. (in Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.04.
8. Гурьянов М.И., Пусев Р.С., Гурьянова Н.М., Харитоновна Е.А., Яблонский П.К. Организованная структура фибрилляции желудочков собаки при перфузии сердца в длительном эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2021; 12 (3): 26–30. [Guryanov M.I., Pusev R.S., Guryanova N.M., Kharitonova E.A., Yablonsky P.K. Organized structure of ventricular fibrillation during prolonged heart perfusion in dogs. *Modern Technologies in Medicine/Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 12 (3): 26–30. (in Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2020.12.3.03. PMID: 34795976.
9. Noujaim S.F., Berenfeld O., Kalifa J., Cerrone M., Nanthakumar K., Aienza F., Moreno J., et al. Universal scaling law of electrical turbulence in the mammalian heart. *PNAS/Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (52): 20985–20989. DOI: 10.1073/pnas.0709758104. PMID: 18093948.
10. van der Weg K., Prinzen F.W., Gorgels A.P. Editor's Choice-Reperfusion cardiac arrhythmias and their relation to reperfusion-induced cell death. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019; 8 (2): 142–152. DOI: 10.1177/2048872618812148. PMID: 30421619.
11. Masse S., Farid T., Dorian P., Umaphathy K., Nair K., Asta J., Ross H., et al. Effect of global ischemia and reperfusion during ventricular fibrillation in myopathic human hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (6): H1984–H1991. DOI: 10.1152/ajpheart.00101.2009. PMID: 19820201.
12. Bradley C.P., Clayton R.H., Nash M.P., Mourad A., Hayward M., Paterson D.J., Taggart P. Human ventricular fibrillation during global ischemia and reperfusion: paradoxical changes in activation rate

и wavefront complexity. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4 (5): 684–691. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.961284. PMID: 21841193.

13. Gebhard M.-M., Bretschneider H.J., Schnabel P.A. Cardioplegia principles and problems. In: *Physiology and pathophysiology of the heart. Developments in cardiovascular medicine*. vol 90. Springer, Boston, MA; 1989: 655–668. DOI: 10.1007/978-1-4613-0873-7\_32.

14. Oñate B.C.P., Meseguer M.F.-M., Carrera E.V., Muñoz S.J.J., Alberola A.G., Álvarez J.L.R. Different ventricular fibrillation types in low-dimensional latent spaces. *Sensors (Basel)*. 2023 (5); 23; 2527. DOI: 10.3390/s23052527. PMID: 36904731.

15. The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. Дата обращения 27.04.2023/ accessed 27.04.2023.

16. Haissaguerre M., Cheniti G., Hocini M., Sacher F., Ramirez F.D., Cochet H., Bear L., et al. Purkinje network and myocardial substrate at the onset of human ventricular fibrillation: implications for catheter ablation. *Eur Heart J*. 2022; 43 (12): 1234–1247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab893. PMID: 35134898.

17. Meo M., Denis A., Sacher F., Duchâteau J., Cheniti G., Puyo S., Bear L., et al. Insights into the spatiotemporal patterns of complexity of ventricular fibrillation by multilead analysis of body surface potential maps. *Front Physiol*. 2020; 11: 554838. DOI: 10.3389/fphys.2020.554838. PMID: 33071814.

18. Marin W., Marin D., Ao X., Liu Y. Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia-reperfusion injury (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 47 (2): 485–499. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4823. PMID: 33416090.

19. Nelson D.L., Cox M.M. Oxidative phosphorylation and photophosphorylation. In: *Lehninger principles of biochemistry*. W.H. Freeman and Company; 2014: 707–772.

20. Zhao T., Wu W., Sui L., Huang Q., Nan Y., Liu J., Ai K., et al. Reactive oxygen species-based nanomaterials for the treatment of myocardial ischemia reperfusion injuries. *Bioact Mater*. 2022; 7: 47–72. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.06.006. PMID: 34466716.

21. Davidson S.M., Adameová A., Barile L., Cabrera-Fuentes H.A., Lazou A., Pagliaro P., Stensløkken K.-O., et al. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury. *J Cell Mol Med*. 2020; 24 (7): 3795–3806. DOI: 10.1111/jcmm.15127. PMID: 32155321.

22. Krasniqi L., Ipsen M.H., Schroder H.D., Hejblø E.K., Rojek A.M., Kjeldsen B.J., Riber P. Stone heart syndrome after prolonged cardioplegia induced cardiac arrest in open-heart surgery — a pilot study on pigs. *Cardiovasc Pathol*. 2022; 60: 107427. DOI: 10.1016/j.carpath.2022.107427. PMID: 35436604.

23. Aass T., Stangeland L., Moen C.A., Solholm A., Dahle G.O., Chambers D.J., Urban M., et al. Left ventricular dysfunction after two hours of polarizing or depolarizing cardioplegic arrest in a porcine model. *Perfusion*. 2019; 34 (1): 67–75. DOI: 10.1177/0267659118791357. PMID: 30058944.

24. Nakai C., Zhang C., Kitahara H., Shults C., Waksman R., Molina E.J. Outcomes of del Nido cardioplegia after surgical aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2023; 71 (9): 491–497. DOI: 10.1007/s11748-023-01914-x. PMID: 36843184.

25. Abigail W., Aboughdir M., Mahub S., Ahmed A., Harky A. Myocardial protection in cardiac surgery: how limited are the options? A comprehensive literature review. *Perfusion*. 2021; 36 (4): 338–351. DOI: 10.1177/0267659120942656. PMID: 32736492.

26. Zandstra T.E., Notenboom R.G.E., Wink J., Kiës P., Vliegen H.W., Egorova A.D., Schalij M.J., et al. Asymmetry and heterogeneity: part and parcel in cardiac autonomic innervation and function. *Front Physiol*. 2021; 12: 665298. DOI: 10.3389/fphys.2021.665298. PMID: 34603069.

27. Savchuk O.I., Skibo G.G. Characteristics of nervous tissue after modeling of focal cerebral ischemia in rats at different periods of reperfusion. *Reports of Morphology*. 2018; 24 (3): 58–64. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(3)-09.

Поступила 17.04.2023

Принята 22.08.2023

## ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ СТАТЬИ

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
<b>Ограничения</b>	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий: <ul style="list-style-type: none"><li>— название статьи;</li><li>— ФИО всех авторов;</li><li>— аффилиации всех авторов;</li><li>— идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID);</li><li>— текст всех разделов статьи;</li><li>— таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием;</li><li>— библиографию;</li><li>— информацию о конфликте интересов;</li><li>— информацию о финансировании исследования;</li><li>— благодарности (по желанию авторов);</li><li>— вклад авторов (желательно).</li></ul>
<b>Информация на титульной странице</b>	
Объем статьи	Оригинальная статья — около 40 000 знаков с пробелами. Краткое сообщение — не более 2500 слов. Обзор, мета-анализ — 25000–40000 знаков с пробелами.
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 с редакцией	Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.
<b>Структура текста статьи и библиография</b>	
Резюме (объем, разделы)	250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.
Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме)	1–3 тезиса в графической или текстовой форме (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 3; обзор — до 8
Ссылки	Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Количество: оригинальная статья — 25–45; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120.
<b>Форматирование</b>	
Шрифт	Times New Roman, 12. Выделение разделов — полужирный шрифт.
Интервалы и отступы	Межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1, 25 см.
Поля	2,5 см со всех сторон.
Нумерация страниц	В правом нижнем углу.



[preclinical.confreg.org](http://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](mailto:preclinical@confreg.org)



**СМЕШАННЫЙ  
ФОРМАТ**

