



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

№ 6

Москва
Moscow
2023

Коллектив ФНКЦ РР — Лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2023 г.!

Председатель Правительства России М. В. Мишустин вручил директору Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФНКЦ РР) члену-корреспонденту РАН А. В. Гречко Премию Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

Это событие является уникальным для Российской медицинской науки, так как впервые в истории страны Государственная Премия вручена за комплексную работу в области реабилитации!

Коллектив ФНКЦ РР удостоен высокой награды за большой вклад в развитие российской медицины. За короткое время в центре была проделана уникальная работа:

- Разработан и реализован чёткий маршрутный алгоритм ранней нейрореабилитации пациентов, нуждающихся в протезировании жизненно важных функций.

- Впервые были валидированы межведомственные и разноуровневые методы эвакуации, спасения и восстановления пациентов в критическом состоянии. Впервые для данной категории пострадавших был обобщен и систематизирован опыт специализированных организаций Минобрнауки России, Минздрава России, Минобороны России, ФМБА и регионов страны.

- Разработаны и внедрены технологии этапного спасения и восстановления пациентов с мозговыми катастрофами на примере 10000 клинических случаев.

- Достигнута экономическая эффективность внедрённых организационно-клинических алгоритмов.

Лауреаты Премии:

Руководитель работы:

— А. В. Гречко, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФНКЦ РР.

Коллектив:

— А. Н. Кузовлев, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора-руководитель НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР;

— М. В. Петрова, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ РР;



— С. Н. Пузин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по науке ФНКЦ РР;

— Г. Е. Иванова, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный реабилитолог Минздрава России, главный редактор журнала «Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация» ФНКЦ РР;

— А. А. Яковлев, кандидат медицинских наук, заместитель директора-руководитель НИИ реабилитологии им. проф. Пряникова И. В. ФНКЦ РР;

— Д. Ф. Алиев, кандидат экономических наук, Первый проректор РГСУ;

— Е. Е. Ачкасов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Первого Московского государственного университета им. И. М. Сеченова;

— А. А. Белкин, доктор медицинских наук, профессор, директор Клиники Института Мозга (г. Екатеринбург), главный внештатный специалист по медицинской реабилитации в Уральском федеральном округе;

— Т. Ю. Сафонова, кандидат медицинских наук, главный врач Клиники Института Мозга (г. Екатеринбург).

*Поздравляем коллектив ФНКЦ РР
с заслуженной наградой и желаем новых свершений!*

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

OBŠAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
А. Н. КУЗОВЛЕВ, зам. гл. ред., д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
В. Т. ДОЛГИХ, зам. гл. ред., д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)
А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)
Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия)
Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)
А. М. ГОЛУБЕВ, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)
Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)
Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)
Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)
Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)
Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)
Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)
Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)
Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)
Arkady M. GOLUBEV, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)
Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)
Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

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

Контакты с редакцией:

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Цена свободная

Подписано в печать: 18.12.2023

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

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

Contacts:

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

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

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

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

Signed for printing: 18.12.2023

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

Сепсис-ассоциированные метаболиты
и их биотрансформация кишечной микробиотой
*Е. А. Черневская, М. Л. Гецина,
Р. А. Черпаков, Е. А. Сорокина,
А. К. Шабанов, В. В. Мороз,
Н. В. Белобородова*

4 Sepsis-Associated Metabolites
and Their Biotransformation by Intestinal Microbiota
*Ekaterina A. Chernevskaya, Mariya L. Getsina,
Rostislav A. Cherpakov, Ekaterina A. Sorokina,
Aslan K. Shabanov, Victor V. Moroz,
Natalia V. Beloborodova*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Прогноз выхода из вегетативного состояния
*Ю. И. Вайншенкер, Н. В. Цыган,
М. М. Одинак, И. В. Литвиненко*

13 Prognosis for Recovery from a Vegetative State
*Yulia I. Vainshenker, Nikolay V. Tsygan,
Miroslav M. Odinak, Igor V. Litvinenko*

Значимость кортикоспинальных,
ассоциативных и межполушарных трактов
в формировании посттравматического
гемипареза
*Э. Л. Погосбекян, Е. В. Шарова, Л. М. Фадеева,
М. В. Штерн, Е. В. Александрова,
Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин*

25 Significance of Corticospinal,
Associative and Inter-Hemispheric Tracts
for the Development of Posttraumatic Hemiparesis
*Eduard L. Pogosbekian, Elena V. Sharova,
Liudmila M. Fadeeva, Marina V. Shtern,
Evgenia V. Aleksandrova, Natalia E. Zakharova,
Igor N. Pronin*

Эволюция методики и новые протоколы
ультразвукового исследования легких
при COVID-19 пневмониях
*И. С. Щепарев, Б. А. Теплых,
Д. Н. Проценко, Д. В. Коцюбинский,
О. Ю. Бронов, Э. А. Баланюк*

39 Evolution of Techniques and New Protocols
for Lung Ultrasound Examination
in COVID-19 Pneumonia Patients
*Ivan S. Shcheparev, Boris A. Teplykh, Galina S. Kireeva,
Denis N. Protsenko, Denis V. Kotsyubinsky,
Oleg Yu. Bronov, Eleonora A. Balanyuk*

Применение устройства для сорбции
эндотоксина и цитокинов у ребенка
с сепсисом после трансплантатэктомии
(клиническое наблюдение)
*А. А. Еременко, Т. В. Марченко,
В. В. Никода, А. К. Зокоев,
Д. А. Скрипаленко*

48 Endotoxin and Cytokines Removal
with Adsorption Device in a Child
with Sepsis After Transplantectomy
(Case Report)
*Alexander A. Eremenko, Tatyana V. Marchenko,
Vladimir V. Nikoda, Alan K. Zokoev,
Danila A. Skripalenko*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

Влияние стрессоустойчивости
на экспрессию проаутофагического
белка Beclin-1 в миокарде
после экспериментального ушиба сердца
*Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева,
С. И. Мозговой, А. Н. Золотов,
А. В. Кононов*

54 Influence of Stress Resistance
on Myocardial Expression
of the Pro-Autophagic Protein Beclin-1
after Cardiac Contusion in Experimental Setting
*Evgenia I. Klyuchnikova, Olga V. Korpacheva,
Sergey I. Mozgovoy, Alexander N. Zolotov,
Alexey V. Kononov*

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

PROFESSIONAL EDUCATION

Комплексное обучение сердечно-легочной
реанимации иностранных студентов-медиков
*Феррейра С. Роша, С. А. Перепелица,
Ш. А. Народе, К. Ю. Корешкова,
А. М. Харер, К. С. Борате, Н. Р. Туклия*

62 Comprehensive Cardiopulmonary Resuscitation
Training for Foreign Medical Students
*Rocha Ferreira Samantha, Svetlana A. Perepelitsa,
Shraddha A. Narode, Karina Yu. Korshkova,
Aditi M. Harer, Komal S. Borate, Nirzara R. Tuklia*

Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой

Е. А. Черневская^{1*}, М. Л. Гецина¹, Р. А. Черпаков^{1,2},
Е. А. Сорокина¹, А. К. Шабанов^{1,2}, В. В. Мороз¹, Н. В. Белобородова¹

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

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

Для цитирования: Е. А. Черневская, М. Л. Гецина, Р. А. Черпаков, Е. А. Сорокина, А. К. Шабанов, В. В. Мороз, Н. В. Белобородова. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-4-12> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Екатерина Александровна Черневская, chea05@inbox.ru;
echernevskaya@fnkcr.ru

Резюме

Высокое содержание сепсис-ассоциированных ароматических микробных метаболитов (АММ) служит прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствует о прогрессировании полиорганной дисфункции и повышенном риске летального исхода у пациентов с сепсисом и септическим шоком. В данном исследовании проверили рабочую гипотезу, согласно которой причиной избытка сепсис-ассоциированных АММ в организме септического пациента является нарушение метаболизма (дисфункция) кишечной микробиоты.

Цель работы. Сравнить способность нормобиоты и патобиоты подвергать биотрансформации сепсис-ассоциированные метаболиты ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина на примере фенилмолочной кислоты (ФМК) и 4-гидроксифенилмолочной кислоты (4-ГФМК).

Материалы и методы. Образцы кишечного содержимого пациентов с септическим шоком ($n=10$, патобиота) и здоровых добровольцев ($n=9$, нормобиота) помещали в пробирки с универсальной тиогликолевой средой. В модельном эксперименте *in vitro* имитировали избыточное поступление сепсис-ассоциированных АММ в кишечник (например, из крови или очагов воспаления), добавляя ФМК или 4-ГФМК в клинически значимых концентрациях (по 25 мкМ) в пробирки с патобиотой и нормобиотой. После инкубации в термостате (37°C, 24 ч) сравнивали изменение концентраций АММ в образцах с патобиотой и нормобиотой. Для измерения концентрации метаболитов использовали ГХ-МС анализ.

Результаты. Спустя 24 ч после добавления 4-ГФМК или ФМК к нормобиоте регистрировали снижение концентрации этих метаболитов по сравнению с контролем. Добавление ФМК и 4-ГФМК к патобиоте, напротив, не приводило к снижению концентрации этих кислот спустя 24 ч. Концентрации ФМК ($p=0,002$) и 4-ГФМК ($p<0,001$) были статистически значимо выше в образцах патобиоты по сравнению с нормобиотой.

Заключение. Экспериментальным путем доказали, что при избыточной нагрузке сепсис-ассоциированными метаболитами (ФМК, 4-ГФМК) микробиота здоровых людей способна к их биотрансформации до конечных продуктов микробного метаболизма, в то время как у патобиоты септических пациентов эта функция утрачена. Тем самым подтверждается значимость дисфункции микробиоты в патогенезе сепсиса.

Ключевые слова: сепсис; патобиота; ароматические микробные метаболиты; фенилмолочная кислота; 4-гидроксифенилмолочная кислота; фенилпропионовая кислота; микробиота; биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sepsis-Associated Metabolites and Their Biotransformation by Intestinal Microbiota

Ekaterina A. Chernevskaya^{1*}, Mariya L. Getsina¹, Rostislav A. Cherpakov^{1,2},
Ekaterina A. Sorokina¹, Aslan K. Shabanov^{1,2}, Victor V. Moroz¹, Natalia V. Beloborodova¹

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

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

Summary

High concentration of sepsis-associated aromatic microbial metabolites (AMM) stands as a prognostically unfavorable factor, indicating the progression of multiple organ dysfunction and an increased risk of death in patients with sepsis and septic shock. This study is based on a hypothesis that excess of sepsis-associated AMM in patients with sepsis is caused by metabolic alterations (dysfunction) in the intestinal microbiota.

The aim of this study was to compare the potential of normobiota and pathobiota to bio-transform sepsis-associated metabolites of aromatic amino acids tyrosine and phenylalanine, such as phenyllactic acid (PhLA) and 4-hydroxyphenyllactic acid (4-HPhLA).

Materials and methods. Samples of intestinal contents of patients with septic shock ($N=10$, pathobiota) and healthy volunteers ($N=9$, normobiota) were placed in test tubes with the omnipurpose thioglycol medium. The clinical model of excessive inflow of sepsis-associated AMM into the intestine (for example, from blood or sites of inflammation) was reproduced in the *in vitro* experiment by adding PhLA or 4-HPhLA in clinically significant concentrations (25 mM) into each test tube with pathobiota and normobiota. After incubation in a thermostat (37°, 24 hours), AMM concentrations were measured in the samples with pathobiota and normobiota using GC-MS analysis.

Results. Concentration of AMM decreased within 24 hours in the tubes with normobiota after PhLA or 4-HPhLA were added. In the tubes with pathobiota, no decrease in AMM concentrations was documented after loading with PhLA or 4-HPhLA. Concentrations of PhLA ($P=0.002$) and 4-HPhLA ($P<0.001$) were statistically significantly higher in pathobiota samples compared to normobiota.

Conclusion. The *in vitro* experiment demonstrates that after excessive load with sepsis-associated metabolites (PhLA, 4-HPhLA), the microbiota of healthy people is capable to bio-transform such metabolites to the end products of microbial metabolism, while pathobiota of septic patients exhibits altered biotransformational potential. This data demonstrate that microbiota dysfunction may contribute to the pathogenesis of sepsis.

Keywords: sepsis; pathobiota; aromatic microbial metabolites; phenyllactic acid; 4-hydroxyphenyllactic acid; phenylpropionic acid; microbiota; biomarkers

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

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

Введение

Сепсис остается актуальной проблемой XXI в., продолжается интенсивный поиск новых возможностей патогенетической терапии для снижения частоты его развития и летальности [1–4]. Особый интерес представляют современные исследования кишечной микробиоты при критических состояниях, изучение ее роли в развитии септического процесса [5–7]. У пациентов с сепсисом наблюдаются выраженные нарушения таксономического состава кишечной микробиоты, увеличение проницаемости кишечной стенки, изменение иммунореактивности, развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов, в совокупности приводящие к метаболическим поломкам [8, 9]. Например, установлен факт значительного накопления в сыворотке крови метаболитов ароматических аминокислот фенилаланина и тирозина у пациентов с сепсисом разного генеза: при тяжелых пневмониях, заболеваниях органов брюшной полости, послеоперационных осложнениях в кардиохирургии и др. [6, 10]. Доказано, что наиболее часто высокие уровни таких ароматических микробных метаболитов (АММ), как фенилмолочная кислота (ФМК), 4-гидроксифенилмолочная кислота (4-ГФМК) и 4-гидроксифенилуксусная кислота (4-ГФУК) в сыворотке крови, коррелируют с тяжестью состояния и летальностью, что послужило основанием для введения термина «сепсис-ассоциированные метаболиты» для интерпретации этих соединений [11]. В проведенных ранее исследованиях показано, что ряд ароматических метаболитов имеют преимущественно

микробное происхождение [12–14]. Биотрансформация ароматических аминокислот происходит в кишечнике, в норме сотни видов бактерий здоровой микробиоты питаются промежуточными продуктами метаболизма, в результате в здоровом организме в системный кровоток поступают небольшие количества конечных продуктов микробного метаболизма, в основном, фенилпропионовая кислота (ФПК) и фенилуксусная кислота (ФУК) [15]. При сепсисе микробный метаболизм ароматических аминокислот реализуется не только в желудочно-кишечном тракте, но и в гнойно-воспалительных очагах, поэтому промежуточные продукты метаболизма в избытке поступают в кровоток, что приводит к повышению уровня циркулирующих сепсис-ассоциированных метаболитов, а именно, ФМК, 4-ГФМК, 4-ГФУК.

При метаболическом мониторинге пациентов с сепсисом показано, что высокий уровень ФМК и 4-ГФМК даже после хирургической санации гнойно-воспалительных очагов нередко не снижается, а даже нарастает, что в таких случаях сопровождается прогрессированием полиорганной недостаточности и имеет неблагоприятный прогноз для пациента. Нами высказано предположение, что причиной может служить метаболическая дисфункция микробиоты. В условиях, когда у септического пациента пул нормальных анаэробных бактерий истощен, не происходит полноценная биотрансформация ароматических аминокислот и их промежуточных метаболитов до конечных продуктов, что

способствует накоплению в организме сепсис-ассоциированных микробных метаболитов.

Представления о том, что одной из важных функций здоровой микробиоты является утилизация потенциально токсичных продуктов путем их биodeградации до конечных продуктов метаболизма в условиях функционирования нормального микробного сообщества в кишечнике здорового человека (нормобиота), положили в основу данного эксперимента. Согласно рабочей гипотезе исследования, микробиота септического пациента не способна выполнять функцию очищения организма от избытка сепсис-ассоциированных метаболитов, которые поступают из крови и/или образуются в просвете кишечника, и не подвергаются биотрансформации. Проверку гипотезы реализовали в эксперименте на модели *in vitro* путем культивирования кишечной микробиоты, с экзогенным внесением сепсис-ассоциированных метаболитов, имитируя их избыточное поступление в кишечник из крови или из очагов воспаления, и с последующим измерением продуктов метаболизма.

Цель работы — сравнить способность нормобиоты и патобиоты подвергать биотрансформации сепсис-ассоциированные метаболиты ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина на примере ФМК и 4-ГФМК.

Материал и методы

Исследуемый биоматериал для модельного эксперимента:

- сыворотка крови здоровых доноров ($n=48$) и пациентов с сепсисом ($n=10$);
- кишечное содержимое здоровых добровольцев ($n=9$) и пациентов с септическим шоком ($n=10$).

Характеристика пациентов с сепсисом. В исследование включили 10 пациентов (9 мужчин и 1 женщину), поступивших в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в декабре 2022 г., согласно следующим критериям.

Критерии включения:

- возраст старше 18 и менее 80 лет;
- сепсис;
- септический шок.

Критерий исключения:

- терминальное состояние с ожидаемой продолжительностью жизни менее 24 ч.

Пациенты поступили с диагнозами сочетанная травма ($n=6$), закрытая ЧМТ ($n=1$), нетравматическое субарахноидально-паренхиматозное внутрижелудочковое кровоизлияние ($n=1$), острая абдоминальная патология ($n=2$). Возраст пациентов составил 43 (34–60) года. У включенных в исследование пациентов преобладал пульмональный сепсис 60%, на долю абдоминального и смешанного (церебрально/пульмонального) приходилось по 20%. Все пациенты получали ИВЛ, комплексную интенсивную терапию, включая

комбинации антибиотиков, инотропную поддержку и др. Для определения биомаркеров сепсиса у всех пациентов брали образцы сыворотки крови. Для проведения эксперимента *in vitro* у всех пациентов однократно брали образцы кишечного содержимого.

Характеристика здоровых доноров. Образцы сыворотки крови здоровых доноров ($n=48$) получили из НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. Возраст доноров составил 39 (33–45) лет, из них — 35 мужчин и 13 женщин. У здоровых доноров отсутствовали клинические признаки острого воспаления и хронические заболевания печени и почек.

Определение биомаркеров воспаления и сепсиса в сыворотке крови. Количественное определение биомаркеров воспаления и сепсиса в сыворотке крови, таких как белок S100, ИЛ-6, NT-proBNP, прокальцитонин, проводили в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e411 (Roche, Базель, Швейцария). Для работы использовали наборы реагентов фирмы Roche Diagnostics: Elecsys S100/NT-proBNP/IL-6/PCT.

Состав микробиоты в образцах сыворотки крови оценивали с помощью тест-системы «Колонофлор». Качественный и количественный состав облигатных и условно-патогенных микроорганизмов микробиоты оценивали методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью тест-системы «Колонофлор-16 (биоценоз)» (АльфаЛаб, Россия). «Колонофлор 16 (биоценоз)» позволил выявить 23 показателя, включая 21 группу/видов микроорганизмов, общее бактериальное число.

Описание модели эксперимента *in vitro*. Образцы здоровой микробиоты кишечника или микробиоты пациентов с сепсисом помещали в питательную среду с добавлением одного из сепсис-ассоциированных метаболитов ФМК или 4-ГФМК. После 24 ч культивирования в термостате осуществляли оценку и сравнение качественно-количественного состава АММ.

Культивирование образцов кишечного содержимого осуществляли в тиогликолевой среде (ТГ среда) с добавлением ФМК или 4-ГФМК. Для создания *in vitro* условий роста факультативно-анаэробных и анаэробных бактерий использовали универсальную ТГ среду. Схему эксперимента для каждого образца кишечного содержимого показали на рис. 1. Изучение состава АММ проводили у здоровых добровольцев ($n=9$) и пациентов с сепсисом ($n=10$) до и после инкубации кишечного содержимого в ТГ среде с добавлением сепсис-ассоциированных микробных метаболитов в клинически значимых концентрациях (25 мкМ ФМК или 4-ГФМК) в течение 24 ч при 37°C. После инкубации пробирки с содержимым перемешивали, центрифугировали 1000 об/мин 10 мин, надосадочную жидкость замораживали при –20°C. Измерение концентрации метаболитов в кишечном содержимом здоровых добровольцев и пациентов с сепсисом до и после инкубации в ТГ среде проводили методом ГХ-МС анализа.

ГХ-МС анализ метаболитов в кишечном содержимом и в сыворотке крови. Анализ метаболитов проводили на ГХ-МС оборудовании, включающем газовый хроматограф GC-2010 Plus и масс-спектрометр GCMS-QP2020 (Shimadzu, Япония). Исследуемый образец подвергали двукратной экстракции диэтиловым эфиром с последующим упариванием досуха и дериватизацией сухого остатка N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамидом, полученный раствор разбавляли н-гексаном, и 2 мкл конечного раствора вводили в инжектор газового хроматографа. Для количественного анализа данных использовали относительные сигналы, рассчитанные как отношение площади пиков ТМС производных целевых соединений, к площади пика суррогатного внутреннего стандарта. Для представления результатов использовали концентрации, вычисленные по градуировочным графикам. Относительное содержание кислот в % рассчитали с помощью формулы:

$$\text{Отн. сод., \%} = 100 \times \left(\frac{\text{отн. сигн. опр. к-ты}}{\sum \text{отн. сигн. всех опр. к-т}} \right)$$

Статистический анализ. Полученные данные обработали статистически с применением программы Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 27. Описательную статистику представили в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (ИР, 25–75%). Для сравнительной межгрупповой оценки связанных выборок использовали критерий Т Вилкоксона. Для сравнительной межгрупповой оценки независимых выборок — критерий Манна–Уитни. Результаты статистического анализа считали значимыми при двустороннем $p < 0,05$, где p — вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы.

Результаты

Биомаркеры и метаболиты. Провели оценку тяжести состояния пациентов на момент включения в исследование по ряду шкал. Значения со-

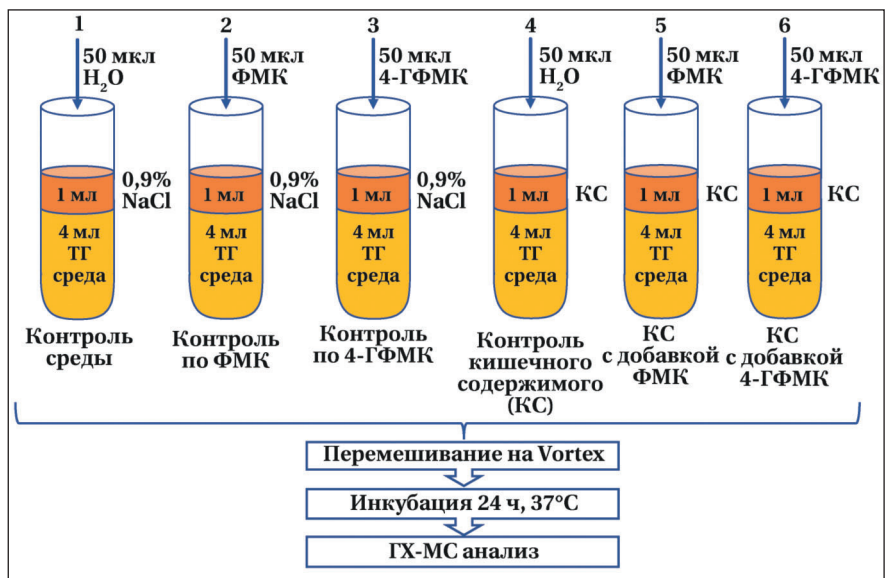


Рис. 1. Схема эксперимента.

Примечание. Ряд из 6-ти пробирок формировали для каждого образца кишечного содержимого (КС), всего было 19 рядов. В каждом ряду четыре контрольные пробирки 1) для учета фона ТГ среды без добавок; 2) и 3) для учета концентрации добавки сепсис-ассоциированных метаболитов ФМК или 4-ГФМК после инкубации без КС; 4) для учета фоновых значений метаболитов в КС без добавки; 5) и 6) две пробирки с КС и добавкой соответствующих сепсис-ассоциированных метаболитов ФМК или 4-ГФМК. После инкубации продукты метаболизма микробиоты в ТГ среде измеряли методом ГХ-МС анализа.

ставили по шкале APACHE II 30 (23–38), SOFA — 11 (9–15) баллов. Выявили многократное повышение маркеров воспаления и активности бактериального процесса, таких как ИЛ-6 и прокальцитонин, маркера сердечной недостаточности NT-proBNP и маркера повреждения головного мозга S100 (табл. 1), а также АММ (табл. 2).

Сумма концентраций трех сепсис-ассоциированных метаболитов, а именно: ФМК, 4-ГФМК и 4-ГФМК, у пациентов с сепсисом была повышена более чем в 6 раз по сравнению со здоровыми донорами. Микробные метаболиты, такие как фенилпропионовая кислота, 4-гидроксифенилпропионовая, гидроксibenзойная кислоты, выше нижнего предела количественного определения не обнаружили. Лишь в одном случае концентрация в сыворотке крови 4-гидроксифенилпропионовой кислоты составила 15,8 мкМ.

Профиль ароматических микробных метаболитов кишечного содержимого (рис. 2) отличался у здоровых добровольцев ($n=9$) и пациентов с сепсисом ($n=10$).

Основными метаболитами у здоровых добровольцев были ФПК и ФУК, их содержа-

Таблица 1. Биомаркеры сыворотки крови у пациентов с сепсисом, *Me* (ИР) ($n=10$).

Биомаркеры	Референсные значения	Результаты измерений
ИЛ-6, пкг/л	<7	235 (126–3320)
Прокальцитонин, нг/мл	<0,25	24 (10–49)
NT-proBNP, пг/мл	<125	1404 (728–31368)
S100, пг/мл	<0,1	0,47 (0,26–1,42)
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ)	<4	16 (7–47)

Таблица 2. Ароматические микробные метаболиты в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов с сепсисом, Me (ИР).

Метаболиты, мкМ/л	Значение концентрации в сыворотке крови, мкМ		p
	Доноры, n=48	Пациенты с сепсисом, n=10	
ФПК	<0,5 (<0,5–0,5)	<0,5	—
ФМК	<0,5	2,0 (1,0–2,3)	—
4-ГФПК	<0,5	<0,5	—
4-ГФУК	<0,5	2,1 (1,7–7,0)	—
4-ГФМК	1,3 (1,0–1,6)	4,6 (2,5–12,3)	<0,001
*Σ (ФМК, 4-ГФУК, 4-ГФМК)	1,9 (1,4–2,2)	12,9 (5,2–27,8)	<0,001

Примечание. *Σ (ФМК, 4-ГФУК, 4-ГФМК) — сумма трех концентраций клинически значимых сепсис-ассоциированных кислот, мкМ.

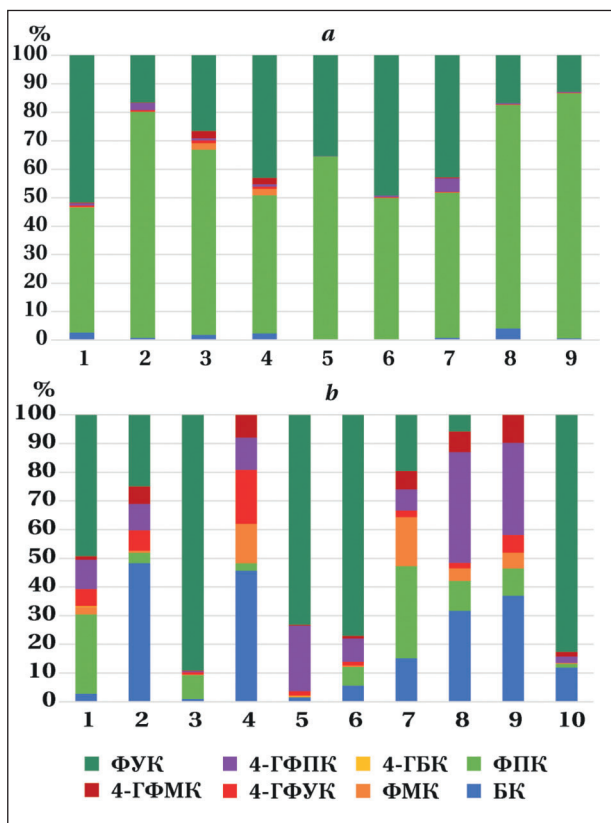


Рис. 2. Состав ароматических микробных метаболитов в кишечном содержимом по относительному содержанию кислот.

Примечание. а — у здоровых добровольцев (n=9); б — у пациентов с сепсисом (n=10).

ние в процентном отношении составляло 16–86% от общего количества определяемых метаболитов. Доля сепсис-ассоциированных ароматических метаболитов в норме не превышала 5%. Доля сепсис-ассоциированных фенольных метаболитов у пациентов с сепсисом была значительно выше по сравнению со здоровыми и составляла 40%.

Таксономический состав кишечного содержимого количественно оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. У пациентов с сепсисом выявили количественное увеличение так называемых «провоспалительных» микроорганизмов, таких как *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*; наблю-

далось многократное превышение коэффициента анаэробного дисбаланса (отношение *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii*), который составил 3750 (400–13750) при референсных значениях менее 100. Количество лактобацилл и бифидобактерий было также снижено относительно референсных значений более чем у 60% пациентов.

Изменение концентраций ароматических микробных метаболитов (АММ) в кишечном содержимом здоровых добровольцев и пациентов с сепсисом после инкубации. Медианы концентраций ароматических микробных метаболитов после инкубации показали на рис. 3. Контрольные измерения концентрации ФМК и 4-ГФМК после инкубирования в ТГ среде проводили без добавления кишечного содержимого. При добавлении 25 мкМ 4-ГФМК (рис. 3, б) или ФМК (рис. 3, с) к нормобиоте наблюдали снижение данных метаболитов спустя 24 ч, по сравнению с контролем (пробирка 3 и 2, соответственно) и повышение ФПК (0,028, *m*-Вилкоксона). Добавление ФМК и 4-ГФМК к патобиоте (рис. 3, е, ф) не приводило к снижению содержания этих кислот спустя 24 ч, ФПК в значениях выше нижнего предела количественного определения не определяли, за исключением двух случаев, когда концентрации ФПК составили 8 и 15 мкМ. Концентрации ФМК ($p=0,002$) и 4-ГФМК ($p<0,001$) были значимо выше, а ФПК ($p=0,003$) — ниже в образцах патобиоты по сравнению с нормобиотой.

Обсуждение

В эксперименте *in vitro* наблюдали снижение концентрации сепсис-ассоциированных ароматических микробных метаболитов под влиянием «здоровой» микробиоты кишечника и их накопление в среде с патобиотой пациентов с сепсисом, что свидетельствует в пользу гипотезы о важной роли микробиоты кишечника в биотрансформации микробных метаболитов, поддержании гомеостаза в норме, а также утрате этой функции при сепсисе.

Наряду с многократным превышением референсных значений маркеров воспаления и бактериальной инфекции (ИЛ-6, прокальцитонин), сердечной недостаточности (NT-proBNP)

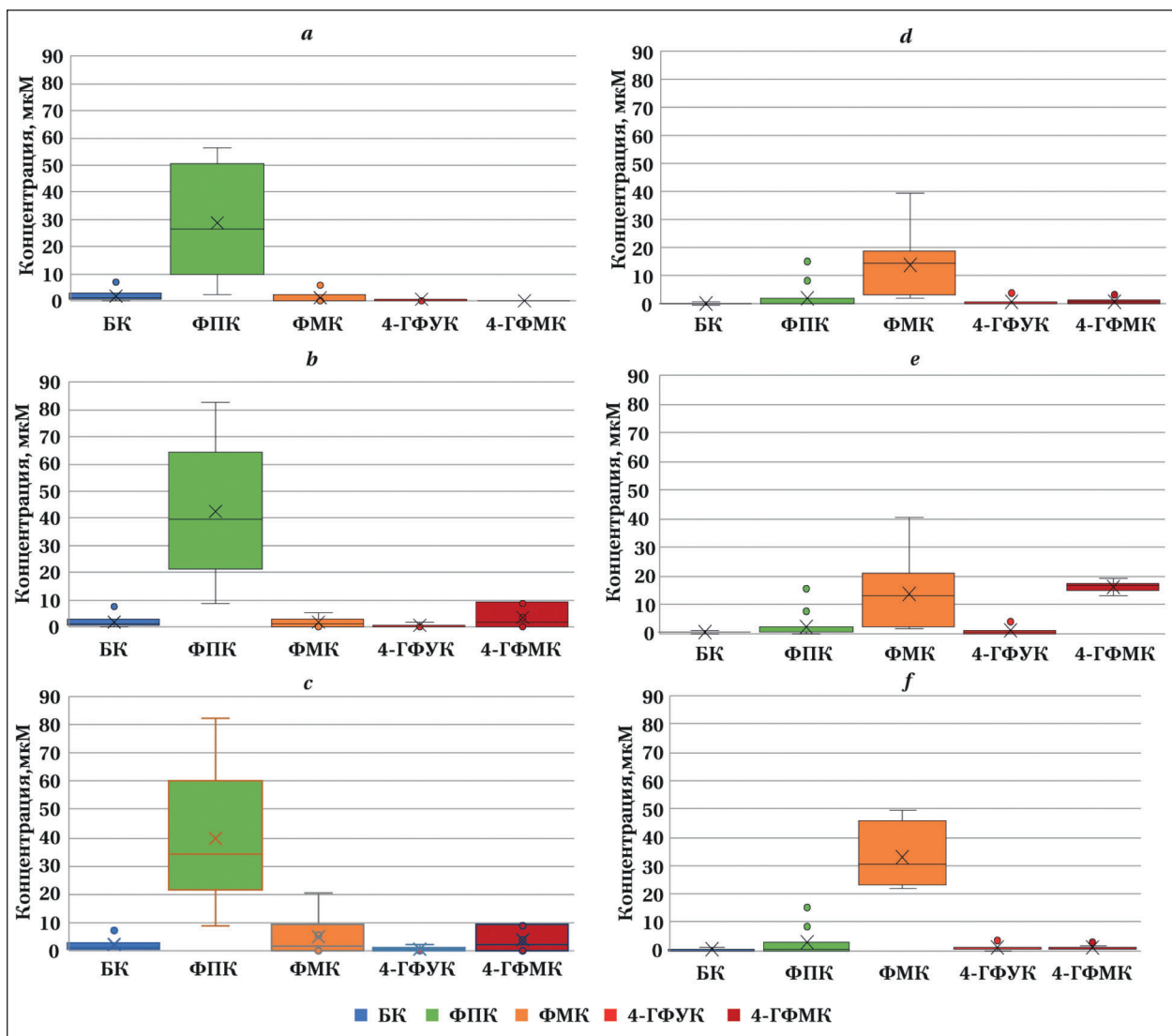


Рис. 3. Концентрация ароматических микробных метаболитов.

Примечание. Медиана (ИР, 25–75%) в «ТГ среде + нормобиота» и «ТГ среде + патобиота» после инкубации 24 ч; *a* и *d*: нормобиота и патобиота после инкубации без добавок сепсис-ассоциированных кислот; *b* и *f*: нормобиота и патобиота с добавкой 25 мкМ 4-ГФМК; *c* и *e*: нормобиота и патобиота с добавкой 25 мкМ ФМК.

и повреждения нервной системы (белок S100), отражающих тяжесть состояния пациентов и риск развития осложнений [16, 17], выявили практически семикратное превышение суммы концентраций трех сепсис-ассоциированных метаболитов в сыворотке крови, а именно ФМК, 4-ГФУК и 4-ГФМК. Ранее показано, что ФМК и 4-ГФМК являются метаболитами как аэробных, так и анаэробных бактерий, в том числе, наиболее частых возбудителей — грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (например, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) и грамположительных (например, *Staphylococcus aureus*) [13]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают биологическую активность данных метаболитов, в частности угнетение функции митохондрий, нейтрофилов и тромбоцитов, ингибирующий эффект на активность $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATF}$ -азы [11, 18,

19]. ФМК подавляла клеточную пролиферацию в культуре тканей печени поджелудочной железы и почек крыс и пролиферацию бактериальных культур [20]. Повышенный уровень 4-ГФУК ассоциировался с изменением бактериального метаболизма [21, 22], нарушением пути синтеза катехоламинов и развитием гемодинамических нарушений при сепсисе [10]. Концентрация другого метаболита, фенилпропионовой кислоты, одного из конечных продуктов микробного метаболизма, была значительно снижена или вовсе не обнаруживалась в крови пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми людьми. Данное наблюдение согласуется с тем, что в эксперименте только бактерии *Clostridium sporogenes* были способны к продукции ФПК [11, 23]. Также описана положительная корреляция одного из предшественников фенилпропионовой кислоты, 4-ГФПК, с

грамположительными бактериями (включая семейства *Christensenellaceae*, *Oscillospiraceae* и род *Ruminococcus*), которые относятся к представителям здорового микробиома [6]. Профиль ароматических микробных метаболитов в кишечнике не был идентичен профилю в сыворотке крови, но сохранялась тенденция: сепсис-ассоциированные метаболиты в норме не превышали 5%, в то время как их доля у пациентов с септическим шоком многократно увеличивалась и достигала 40%.

В основу данного исследования легло предположение, что нарушение состава микробиоты при сепсисе приводит к дисфункции микробиоты, а именно потере способности утилизировать избыток ароматических метаболитов. Действительно, культивирование клинически значимых концентраций 4-ГФМК или ФМК с нормобиотой сопровождалось снижением уровня этих метаболитов и повышением уровня ФПК по сравнению с исходным контролем, в то время как патобиота не обладала способностью к биотрансформации сепсис-ассоциированных метаболитов. Ранее *in vitro* достаточно подробно изучена биохимия катаболизма ароматических кислот кишечной палочкой [24, 25]. Зафиксировано, что *Escherichia coli* на питательных средах, где единственным источником углерода являются ароматические кислоты, в аэробных условиях сохраняет способность к росту благодаря ферментативному расщеплению фенольных кислот до простых соединений. Максимальная продукция ФМК и 4-ГФМК *in vitro* обнаружена у энтеробактерий и *Staphylococcus aureus*. Например, в суточной питательной среде при культивировании клебсиеллы происходило 60-кратное накопление 4-ГФМК и 100-кратное накопление ФМК по сравнению с контролем [12]. По-видимому, биотрансформация таких метаболитов как ФМК и 4-ГФМК, реализуется микробиотой здорового человека в условиях существующего биоразнообразия микроорганизмов, когда избыток метаболитов, образующихся в результате жизнедеятельности одних видов бактерий может метаболизироваться другими видами бактерий по принципу «конвейера», в результате образуя конечные продукты микробного метаболизма, например, такие как ФПК [11, 26].

Неспособность к дальнейшему метаболизму является следствием изменения состава и форм микроорганизмов в неблагоприятных условиях и массивной антибиотикотерапии. Количественная оценка таксономического состава кишечного содержимого пациентов методом ПЦР выявила анаэробный дисбаланс, увеличение «провоспалительных» и снижение «противовоспалительных» микроорганизмов,

что также отражено во многих работах, характеризующих состав микробиоты кишечника пациентов при сепсисе [6, 27, 28]. Известно, что состав микробиоты меняется в течение нескольких часов от развития критического состояния [29, 30]. Происходит превращение микробиома в патобиом с преобладанием крайне однообразных сообществ полирезистентных микроорганизмов [31–34]. Вклад в развитие метаболической дисфункции может вносить и распространение таких форм бактерий, как персистеры, временно неспособных к метаболической активности, что затрудняет их выявление традиционными микробиологическими методами [35, 36]. В условиях дефицита питательных веществ возможен практически полный переход всей популяции в состояние персистенции [37, 38], однако данный феномен не рассматривали.

В эксперименте показали, что избыток сепсис-ассоциированных кислот в кишечном содержимом здорового человека частично элиминируются нормобиотой, что приводит к снижению содержания (биотрансформации) этих кислот. Полученные результаты согласуются с концепцией МПР (потенциала метаболического взаимодействия), основанной на геномных метаболических реконструкциях, где показано, что микробные сообщества содержат метаболически взаимозависимые группы. Сотрудничающие группы могут эффективно использовать ограниченные ресурсы посредством обмена метаболитами, обеспечивая преимущество в выживании и позволяя сосуществовать в различных нишах по сравнению с ограниченными микробными сообществами [39]. Масштабное использование антибиотиков нарушает существующие метаболические связи и приводит к дисфункции микробного сообщества как единого органа. Сохранение биоразнообразия микробиоты является важной задачей, поскольку именно многообразие видов обеспечивает непрерывный процесс биотрансформации до конечных «полезных и безопасных» для макроорганизма микробных метаболитов.

Заключение

Накопление в крови сепсис-ассоциированных метаболитов происходит не только из-за их избыточного поступления из мест размножения бактерий (гноино-воспалительных очагов инфекции), но в значительной степени из-за неспособности микробиоты кишечника к метаболической биотрансформации этих соединений. Сравнение метаболомных профилей нормобиоты и патобиоты в эксперименте *in vitro* показало, что при нагрузке сепсис-ассо-

цированными метаболитами ФМК и 4-ГФМК микробиота здорового человека подвергает их биотрансформации до конечных продуктов микробного метаболизма, а патобиота септического пациента не способна выполнять эту функцию. Таким образом, наряду с другими признаками декомпенсации витальных функций, таких как дыхание, кровообращение, функционирование центральной нервной си-

стемы и др., при сепсисе имеет место нарушение метаболизма микробиоты, что вносит свой вклад в прогрессирование септического процесса и повышает риск летального исхода. Целенаправленное воздействие на микробиоту кишечника с целью устранения метаболической дисфункции может стать перспективным направлением в предупреждении сепсиса и лечении пациентов.

Литература

1. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.
2. Zhang Y.-Y., Ning B.-T. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6 (1): 407. DOI: 10.1038/s41392-021-00816-9. PMID: 34824200.
3. Быкова К.М., Саввина И.А., Бодарева Н.В., Забродская Ю.М. Патофизиологические аспекты и комплексная диагностика сепсис-ассоциированной энцефалопатии. Перспективы этиопатогенетической терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (4): 92–98. [Bykova K.M., Savvina I.A., Bodareva N.V., Zabrodskaia Yu.M. Pathophysiological aspects and complex diagnosis of sepsis-associated encephalopathy. Prospects for etiopathogenetic therapy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2022; (4): 92–98. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202204192.
4. Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Карзин А.В., Царенко С.В., Батурова В.Ю., Полупан А.А., Гутников А.И. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор). *Общая реаниматология.* 2023; 19 (2): 68–82. [Kovzel V.A., Davydova L.A., Karzin A.V., Tsarenko S.V., Baturova V.Yu., Polupan A.A., Gutnikov A.I. Methods of extracorporeal hemocorrection in sepsis (Review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (2): 68–82. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2282.
5. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C., Busch L.M., Kempker J.A., Kraft C.S., Martin G.S. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1. PMID: 32487252.
6. Chernevskaya E., Beloborodova N., Klimenko N., Pautova A., Shilkin D., Gusarov V., Tyakht A. Serum and fecal profiles of aromatic microbial metabolites reflect gut microbiota disruption in critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 312. DOI: 10.1186/s13054-020-03031-0. PMID: 32513224.
7. Xiao K., Sun Y., Song J., Li L., Mao W., Jiang C. Gut microbiota involved in myocardial dysfunction induced by sepsis. *Microb Pathog.* 2023; 175: 105984. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.105984. PMID: 36638851.
8. Wasyluk W., Zwolak A. Metabolic alterations in sepsis. *J Clin Med.* 2021; 10 (11): 2412. DOI: 10.3390/jcm10112412. PMID: 34072402.
9. Sun S., Wang D., Dong D., Xu L., Xie M., Wang Y., Ni T., et al. Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 127. DOI: 10.1186/s13054-023-04412-x. PMID: 36978107.
10. Beloborodova N.V., Sarshor Yu.N., Bedova A.Yu., Chernevskaya E.A., Pautova A.K. Involvement of aromatic metabolites in the pathogenesis of septic shock. *Shock.* 2018; 50 (3): 273–279. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001064. PMID: 29189605.
11. Beloborodova N.V. Serum aromatic microbial metabolites as biological markers in intensive care. In: Rajendram, R., Preedy, V.R., Patel, V.B. (eds.). *Biomarkers in trauma, injury and critical care.* Biomarkers in disease: methods, discoveries and applications. Springer, Cham. 2023; 13: 245–268. DOI: 10.1007/978-3-031-07395-3_64.
12. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека. *Биомедицинская химия.* 2011; 57 (1): 95–105. [Beloborodova N.V., Bairatov I.T., Olenin A.Iu., Fedotcheva N.I. Exometabolites of some anaerobic microorganisms of the human microflora. *Biomed Khim.* 2011; 57 (1): 95–105. (In Russ.)]. DOI: 10.18097/pbmc20115701095. PMID: 21516781.
13. Jenner A.M., Rafter J., Halliwell B. Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38 (6): 763–772. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.020. PMID: 15721987.
14. Russell W.R., Duncan S.H., Scobbie L., Duncan G., Cantlay L., Calder A.G., Anderson S.E., et al. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57 (3): 523–535. DOI: 10.1002/mnfr.201200594. PMID: 23349065.
15. Muñoz-González I., Jiménez-Girón A., Martín-Álvarez P.J., Bartolomé B., Moreno-Arribas M.V. Profiling of microbial-derived phenolic metabolites in human feces after moderate red wine intake. *J Agric Food Chem.* 2013; 61 (39): 9470–9. DOI: 10.1021/jf4025135. PMID: 24010549.
16. Saito Y., Sato T., Nomoto K., Tsuji H. Identification of phenol- and p-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. *FEMS Microbiol Ecol.* 2018; 94 (9): fty125. DOI: 10.1093/femsec/fty125. PMID: 29982420.
17. Gutiérrez-Díaz I., Fernández-Navarro T., Salazar N., Bartolomé B., Moreno-Arribas M.V., López P., Suárez A., et al. Could fecal phenylacetic and phenylpropionic acids be used as indicators of health status? *J Agric Food Chem.* 2018; 66 (40): 10438–10446. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b. PMID: 30227707.
18. Жиркова Е.А., Спиридонова Т.Г., Сачков А.В., Елисеенкова Е.А., Брыгин П.А., Никулина В.П., Кашолкина Е.А., с соавт. Биомаркеры воспаления при острой дыхательной недостаточности у пациентов с интубационной травмой. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (5): 23–29. [Zhirkova E.A., Spiridonova T.G., Sachkov A.V., Eliseenkova E.A., Brygin P.A., Nikulina V.P., Kasholkina E.A., et al. Biomarkers of inflammation in acute respiratory insufficiency in patients with intubation injury. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2022; (5): 23–29. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202303145.
19. Козлов И.А., Соколов Д.А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-проBNP 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.
20. Dwivedy A.K., Shah S.N. Effects of phenylalanine and its deaminated metabolites on Na⁺, K⁺-ATPase activity in synaptosomes from rat brain. *Neurochem Res.* 1982; 7 (6): 717–25. DOI: 10.1007/BF00965524. PMID: 6289150.

21. Zhu L., Shao Y.D., Wang J.Y., Lin D.L., Gu C.L., Li Y.H., Gu J.G., et al. Effect of beta-phenyl lactic acid on platelet aggregation, thrombosis, and plasma cAMP content. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1988; 9 (3): 249–251. PMID: 2850712.
22. Вахитова Т.Я., Чалисова Н.И., Ситкин С.И., Салль Т.С., Шалаева О.Н., Демьянова Е.В., Моругина А.С., с соавт. Низкомолекулярные компоненты метаболома крови регулируют пролиферативную активность в клеточных и бактериальных культурах. *Доклады академии наук*. 2017; 472 (4): 491–493. [Vakhitova T.Ya., Chalisova N.I., Sitkin S.I., Sall T.S., Shalaeva O.N., Demyanova E.V., Morugina A.S., et al. Low molecular weight components of the blood metabolome regulate proliferative activity in cell and bacterial cultures. *Reports of the Academy of Sciences*. 2017; 472 (4): 491–493. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0012496617010069. PMID: 28429257.
23. Martiin M., Gibello A., Fernaindez J., Ferrer E., Garrido-Pertierra A. Catabolism of 3- and 4-hydroxyphenylacetic acid by *Klebsiella pneumoniae*. *J Gen Microbiol*. 1991; 137 (3): 621–628. DOI: 10.1099/00221287-137-3-621. PMID: 1851804.
24. Calder P.C. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity — relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids*. 2004; 39 (12): 1147–1161. DOI: 10.1007/s11745-004-1342-z. PMID: 15736910.
25. Dodd D., Spitzer M.H., Van Treuren W., Merrill B.D., Hryckowian A.J., Higginbottom S.K., Le A., et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017; 551 (7682): 648–652. DOI: 10.1038/nature24661. PMID: 29168502.
26. Díaz E., Ferrández A., Prieto M.A., García J.L. Biodegradation of aromatic compounds by *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001; 65 (4): 523–569. DOI: 10.1128/MMBR.65.4.523-569.2001. PMID: 11729263.
27. Clarkson S.M., Giannone R.J., Kridelbaugh D.M., Elkins J.G., Guss A.M., Michener J.K. Construction and optimization of a heterologous pathway for protocatechuate catabolism in *Escherichia coli* enables bioconversion of model aromatic compounds. *Appl Environ Microbiol*. 2017; 83 (18): e01313–17. DOI: 10.1128/AEM.01313-17. PMID: 28733280.
28. Smith E.A., Macfarlane G.T. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *J Appl Bacteriol*. 1996; 81 (3): 288–302. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1996.tb04331.x. PMID: 8810056.
29. Liu Y., Guo Y., Hu S., Wang Y., Zhang L., Yu L., Geng F. Analysis of the dynamic changes in gut microbiota in patients with different severity in sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023; 23 (1): 614. DOI: 10.1186/s12879-023-08608-y. PMID: 37723420
30. Zhou Y., Luo Y., Wang X., Luan F., Peng Y., Li Y., Ma X., et al. Early gut microbiological changes and metabolomic changes in patients with sepsis: a preliminary study. *Int Microbiol*. 2023; 26 (4): 1131–1142. DOI: 10.1007/s10123-023-00363-z. PMID: 37145385.
31. Evans T., Ali U., Anderton R., Raby E., Manning L., Litton E. Lower gut dysbiosis and mortality in acute critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2023; 11 (1): 6. DOI: 10.1186/s40635-022-00486-z. PMID: 36732439.
32. Chanderraj R., Baker J.M., Kay S.G., Brown C.A., Hinkle K.J., Fergle D.J., McDonald R.A., et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J*. 2023; 61 (2): 2200910. DOI: 10.1183/13993003.00910-2022. PMID: 36229047.
33. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D., Ojetti V., Saviano A., Abenavoli L., Robba C., et al. Microbiome in critical care: an unconventional and unknown ally. *Curr Med Chem*. 2022; 29 (18): 3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056. PMID: 34525908.
34. Zaborin A., Smith D., Garfield K., Quensen J., Shakhsher B., Kade M., Tirrell M., et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio* 2014; 5 (5): e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14. PMID: 25249279.
35. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 396–425. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ya., Demyanova E.V. The microbiome, colon dysbiosis, and inflammatory bowel disease: that moment when function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 396–425. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
36. Zhang Z., Cheng L., Ning D. Gut microbiota and sepsis: bidirectional Mendelian study and mediation analysis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1234924. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1234924. PMID: 37662942.
37. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004; 305 (5690): 1622–1625. DOI: 10.1126/science.1099390. PMID: 15308767.
38. Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н. Молекулярные механизмы персистенции бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97 (3): 271–279. [Andryukov B.G., Lyapun I.N. Molecular mechanisms of persistence of bacteria. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology/ Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol*. 2020; 97 (3): 271–279. (In Russ.)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-10.
39. Orman M.A., Brynildsen M.P. Inhibition of stationary phase respiration impairs persister formation in *E. coli*. *Nat Commun*. 2015; 6: 7983. DOI: 10.1038/ncomms8983. PMID: 26246187.
40. Маркелова Н.Н., Тутельян А.В., Писарев В.М., Гапонов А.М. Некоторые закономерности формирования персистирующих форм клинических изолятов грамотрицательных бактерий. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018; 63 (7–8): 41–46. [Markelova N.N., Tutelyan A.V., Pisarev V.M., Gaponov A.M. Some regularities of persistent forms of clinical isolates of gram-negative bacteria formation. *Antibiotics and Chemotherapy/Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2018; 63 (7–8): 41–46. (In Russ.)].
41. Zelezniak A., Andrejev S., Ponomarova O., Mende D.R., Bork P., Patil K.R. Metabolic dependencies drive species co-occurrence in diverse microbial communities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112 (20): 6449–54. DOI: 10.1073/pnas.1421834112. PMID: 25941371.

Поступила 27.07.2023
Принята 31.10.2023

Прогноз выхода из вегетативного состояния

Ю. И. Вайншенкер^{1*}, Н. В. Цыган^{2,3,4},
М. М. Одинак², И. В. Литвиненко²

¹ Институт экспериментальной медицины,
Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
Россия, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

⁴ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

Для цитирования: Ю. И. Вайншенкер, Н. В. Цыган, М. М. Одинак, И. В. Литвиненко. Прогноз выхода из вегетативного состояния. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 13–24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-13-24> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Юлия Исааковна Вайншенкер, juliavajn@mail.ru

Резюме

Прогноз выхода из вегетативного состояния (ВС) во многом остается неразработанным.

Цель. Установить значимость прогноза выхода из ВС, сформированного при клиническом сопоставлении данных ПЭТ с 18 фтордезоксиглюкозой (ПЭТ18-ФДГ) и МРТ (СКТ).

Материалы и методы. Ретроспективно, в сплошной выборке из 39 больных, находившихся в ВС разной этиологии более 2 мес. от времени повреждения мозга (из них в хроническом ВС — 18 человек), анализировали результаты сопоставления данных ПЭТ и МРТ (СКТ) головного мозга, а также ряда других прогностических критериев и катамнеза через 6 мес. — 7 лет (CRS-R). Использовали попарное сравнение групп (уровень значимости $p < 0,05$) и, дополнительно, множественное сравнение для трех групп (поправка Бонферрони для трех групп, $p < 0,017$).

Результаты. Выделили три варианта нейровизуализационных сопоставлений: I — площадь функциональных нарушений превышала структурные, II — полное совпадение нарушений, III — смешанный. Вариант I (69% случаев) встречали чаще, чем II (18%), и чем III (13%), $p < 0,001$. Различий по этиологии, срокам ВС, баллам CRS-R, полу и возрасту пациентов, распределенных по вариантам этих сопоставлений, не установили. Исход при I варианте (все вышли из ВС) был лучше, чем при II и III вариантах, $p < 0,001$, а при III — лучше, чем при II (все остались в ВС), $p = 0,018$. В целом прирост общего балла CRS-R составил при варианте I — $12,1 \pm 4,46$ (4–19, [Me=12], $n=27$), при II — $0 \pm 1,54$ (–2–1, [0], $n=7$), при III — $5,20 \pm 4,09$ (1–10, [4], $n=5$). При варианте I улучшение было более выраженным у пациентов с нехроническим ВС, чем с хроническим ВС, $p = 0,003$.

Заключение. Клиническое сопоставление ПЭТ/МРТ (СКТ)-данных показало возможность прогнозировать выход из ВС в 87% случаев. Подтвержденный ретроспективно благоприятный прогноз (вариант I) составил 69%, неблагоприятный (вариант II) — 18%, причем независимо от других прогностических критериев, включая хроническое ВС. Это подтверждает правильность нейрофизиологического обоснования и целесообразность практического применения предлагаемого способа прогнозирования.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания; хроническое вегетативное состояние; выход из вегетативного состояния; прогнозирование; потенциал восстановления сознания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают признательность академику РАН С. В. Медведеву и всем сотрудникам Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, участвовавшим в обследовании и лечении пациентов.

Prognosis for Recovery from a Vegetative State

Yulia I. Vainshenker^{1*}, Nikolay V. Tsygan^{2,3}, Miroslav M. Odinak², Igor V. Litvinenko²

¹ Institute of experimental medicine,
12 Akad. Pavlov Str., 197376, Saint Petersburg, Russia

² Kirov Military Medical Academy,
6 Akad. Lebedev Str., 194044 Saint Petersburg, Russia

³ Konstantinov St. Petersburg Institute for Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 Orlova roshcha mkr., 188300 Gatchina, Leningrad region, Russia

⁴ National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 Akad. Kurchatova Sq., 123182 Moscow, Russia

Summary

The prognosis for recovery from a vegetative state (VS) remains underdeveloped.

Objective. To determine the feasibility of prognosis for recovery from a vegetative state based on clinical comparison of 18- fluorodeoxyglucose-PET (18FDG PET) and MRI (SCT) data.

Materials and methods. We compared and analyzed retrospectively cerebral PET and MRI (SCT) scans and relevant prognostic criteria (including revised coma recovery scale — CRS-R scores) prospectively during 6–84 months of follow-up in a cohort of 39 VS patients. All VS cases were of different etiologies, lasting for more than 2 months after brain damage (including 18 patients in chronic VS).

Pairwise comparison of groups was used (significance level $P < 0.05$) and multiple comparison for three groups with a Bonferroni correction at $P < 0.017$ was employed.

Results. Three patterns were identified when comparing 18FDG PET and MRI (SCT) neuro-images: pattern I — the area of functional alterations was larger than the area of structural damage, pattern II — complete matching of areas of structural and functional alterations, III — mixed pattern. Pattern I (69% of cases) was more common than patterns II (18%), and III (13%), $P < 0.001$. There were no differences in VS etiology, VC duration, CRS-R scores, patients' gender and age between the groups of patients each falling into one of patterns. The outcome in a group with pattern I patients (all of them recovered from VS) was better than in other two groups exhibiting patterns II or III, each, $P < 0.001$. In a group of patients with pattern III the recovery was better than in pattern II (all patients remained in VS), $P = 0.018$. The increases in the total CRS-R score values were as follows: 12.1 ± 4.46 ; $Me = 12$ (4–19), $N = 27$ (patients with a pattern I); 0 ± 1.54 (–2–1, $Me = 0$, $N = 7$ (patients with a pattern II); and 5.20 ± 4.09 ; $Me = 4$ (1–10), $N = 5$ (patients with a pattern III). Significant increases in neurological improvement were revealed in pattern I patients with non-chronic VS versus chronic VS, $P = 0.003$.

Conclusion. Clinical comparison of PET/MRI (SCT) data showed certain potential to predict patient's recovery from VS in 87% of cases. A retrospectively confirmed favorable prognosis in patients with pattern I was established in 69% cases, unfavorable (pattern II patients) was defined in 18% cases, regardless of other prognostic criteria, including chronic VS. Therefore, the data confirms the feasibility and clinical relevance of neurophysiological justification as a candidate approach for evaluating the prospect of recovering patients from VS.

Keywords: *chronic disorders of consciousness; chronic vegetative state; recovery from a vegetative state; prediction; potential for recovery of consciousness*

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

Acknowledgments. The authors are grateful to Academician of RAS Svyatoslav V. Medvedev and all staff members of IHB RAS who participated in the examination and treatment of the patients.

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

Введение

Значительные успехи экстренной медицины в лечении острых тяжелых повреждений головного мозга имеют, как оказалось, обратную сторону. С повышением выживаемости отмечен рост инвалидизации, включая наиболее тяжелые и все еще недостаточно понятные случаи — хронические нарушения сознания (ХНС) (*англ.* Prolonged disorders of consciousness) [1, 2]. Под ХНС, диагностируемым через 4 нед. от повреждения мозга, понимают первые этапы выхода из комы: вегетативное состояние (ВС) — восстановление бодрствования без признаков осознанности, а также состояние малого сознания (СМС) — появление минимальных признаков осознанных поведенческих реакций, по выраженности которых выделяют СМС- и СМС+. Следующий этап — выход из СМС (ВСМС) — появление функциональной коммуникации, уже не относится к ХНС [1, 3, 4].

ВС, как и любой этап выхода из комы, может оказаться финалом восстановления сознания, хотя дожитие пациента может продолжаться годами и десятилетиями, что влечет за собой множество медико-социальных, экономических, а также этических проблем [2, 4–6]. В этой связи прогнозирование исхода, особенно по части улучшения сознания, становится важнейшим вопросом [4, 6, 7]. За последние два де-

сятилетия достигнут значительный прогресс в диагностике, прогнозировании и содействии восстановлению сознания у пациентов с ХНС [8]. Однако при целом арсенале прогностических факторов и критериев, предложенных на основе фактически всех применяемых для изучения ХНС методов диагностики, многие из которых непрерывно усложняются [7–11], высокостепенного патогенетически и клинически обоснованного прогноза, как и лечения, не разработано [3, 4]. Ключевыми прогностическими критериями остаются клинко-эпидемиологические [4]. В значительной мере это обусловлено отсутствием общепризнанной нейрофизиологической концепции, объясняющей механизмы формирования ВС и выхода из него [12].

Несмотря на то, что эмпирический подход без опоры на патогенез может нивелировать прогностическую составляющую полученных данных [13], прорыв в вопросах прогнозирования ожидают от мультицентровых исследований, а также комплексного подхода, особенно с использованием методов неактивационной функциональной нейровизуализации [14–16]. Рассматривая ВС с позиции теории Н. П. Бехтерева об устойчивом патологическом состоянии (УПС) мозга, нами ранее [17] было предложено использовать сопоставление визуализируемых структурных (МРТ, СКТ) и функциональных

ПЭТ с 18 — фтордезоксиглюкозой (ПЭТ 18ФДГ) нарушений головного мозга для определения потенциала восстановления сознания. Притом, что этот параметр является основополагающим при формировании значимого прогноза [8], эффективность такого прогнозирования не была установлена.

Цель исследования — установить значимость прогноза выхода из ВС, сформированного при клиническом сопоставлении данных ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ).

Материал и методы

Выполнили ретроспективный анализ и сопоставление данных ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ), а также ряда известных прогностических факторов, критериев и катамнеза у пациентов с ХНС (ВС), в 2007–2016 гг. поступивших для комплексного пошагового обследования и лечения в отделении анестезиологии-реанимации на базе клиники Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН; INB RAS). Все виды обследования и лечение осуществляли при наличии письменного добровольного информированного согласия от родственников/опекунов пациентов. Протокол комплексных пошаговых исследований и лечения был одобрен Комитетом по Этике и Ученым Советом ИМЧ РАН.

Оценивали сплошную выборку из 39 пациентов в ВС, которым при первой госпитализации в ИМЧ РАН до начала специализированного лечения выполняли ПЭТ 18ФДГ и МРТ (или СКТ при противопоказаниях к МРТ) при уточненной оценке психоневрологического статуса, что принимали за исходные показатели.

Критерием невключения считали неизвестный катамнез. Катамнез оценивали через 6 мес. и далее (до 7 лет), определяя максимально достигнутый за этот период уровень сознания. Длительность одной госпитализации в ИМЧ РАН составляла не менее 1 мес. (1–3 мес.). Повторные госпитализации, в том числе неоднократно со всем комплексом обследований, имели место у 26 больных.

Распределение больных в ВС по этиологии, срокам, с выделением хронического ВС (при травматической этиологии >12 мес. от поражения мозга, при нетравматической >3 мес.), а также определение уровня и динамики сознания по пересмотренной шкале восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R), проводили в соответствии с международными требованиями и критериями, рекомендуемыми в РФ [1, 3, 4, 18].

Из 39 пациентов (женщин — 13, мужчин — 26; возраст $29,8 \pm 10,5$ лет (min 14 — max 54, $Me=27$), травматическое ВС (ВСт) установили у 23, нетравматическое (ВСнт) — у 16.

У 18 пациентов (ВСт — 9, ВСнт — 9) имело место хроническое ВС. При ВСт его фактические сроки со-

ставляли от 18 мес. до 10 лет от повреждения мозга, а при ВСнт — от 6 мес. до 5 лет.

У остальных — 21 пациент (ВСт — 14, ВСнт — 7), срок ВС составил >2 мес. (до 12 мес. при ВСт, до 3 мес. при ВСнт) от повреждения мозга; далее для четкости изложения его обозначили как нехроническое ВС.

Причиной ВСнт послужило гипоксическое, ишемическое, аноксическое повреждение мозга — у 13, воспалительное — у 2, токсическое — у 1 пациента. Черепно-мозговая травма у всех 23 пациентов с ВСт была тяжелой (ушиб головного мозга тяжелой степени с/без сдавления мозга у 23, диффузное аксональное повреждение II–III степени у 20), из них 17 перенесли различные нейрохирургические вмешательства. До госпитализации в ИМЧ РАН все 39 пациентов получали интенсивное лечение в специализированных стационарах не менее 2 мес. от момента повреждения мозга, а затем госпитализировались как по поводу развития жизнеугрожающих осложнений, так и для нерегулярных попыток реабилитации (реже). В остальное время пациенты находились дома или учреждениях по уходу. В первые 6 мес. ВС у всех больных регистрировали различные осложнения (гнойно-септические — у 39, синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности — у 39, гипертензионно-гидроцефальный синдром — у 17, эпилептический синдром — у 18 и прочее). У всех 18 пациентов в хроническом ВС по данным неоднократных МРТ (СКТ) отмечалась прогрессирующая атрофия мозгового вещества различной степени, в том числе захватывающая таламус, подкорковые ядра, мозжечок; об изменении (улучшении) сознания с момента выхода из комы по медицинским документам не сообщалось. Бензодиазепиновый тест [12] был проведен у 11 пациентов. На момент госпитализации в ИМЧ РАН состояние всех пациентов было тяжелым, витальные функции компенсированы.

МРТ проводили на томографах 1,5 Тесла (General Electric) — до 2009 г. и 3 Тесла (Philips Achieva 3T) — с 2009 г. Использовали импульсные последовательности: T2 ВИ (взвешенные изображения); T2 FLAIR ВИ; T1 ВИ нативное и, при необходимости, с контрастным усилением (Gadadiomide (Omniscan)). СКТ проводили на сканере Gemini TF Base (Philips, Голландия).

Для проведения ПЭТ 18ФДГ использовали ПЭТ томографы PC2048-15B (Scanditronix), Gemini TF Base (Philips).

Функциональное состояние мозга в его отдельных областях определяли по скорости метаболизма глюкозы (СМГ) с оценкой изображений в каждой серии исследований визуальным и полуколичественным методом. Если СМГ находилась в пределах физиологической вариабельности [19] определяли «норму», если СМГ выходила за рамки референтных значений (степень нарушения не учитывали) — «нарушение». Исследование проводили стандартно в одинаковых условиях. Соответствие (совпадение/несовпадение) областей структурных нарушений (МРТ,

СКТ) и функциональных нарушений (ПЭТ) в отдельных областях мозга проводили визуально. В частности, определяли области функциональных нарушений (ПЭТ) и области структурного поражения (МРТ 1,5Т или МРТ 3Т или СКТ), после чего сопоставляли их между собой с опорой на топографическую анатомию мозга. При этом, совпадение функциональных и структурных нарушений констатировали при совпадении анатомической локализации очага соответствующих нарушений (с точностью до частей отдельных структур — извилин, подкорковых ядер, ствола мозга, определяемых по общепринятым известным анатомическим ориентирам) и различии площади нарушений не более чем на 15–20%. В отдельных случаях (когда площадь нарушений была незначительна), для уточнения могли проводить совмещение изображений разных модальностей (так называемый Fusion) при помощи коммерческого программного обеспечения последнего поколения и количественное сопоставление площадей областей поражения, определяемых на ПЭТ и МРТ(СКТ) изображениях. В тех случаях, когда было возможно провести повторные (многократные) ПЭТ исследования, наличие динамики изменений метаболических нарушений между последовательными ПЭТ сканированиями констатировали при увеличении/снижении метаболизма, превышающем физиологическую вариабельность этого показателя для соответствующей структуры (обычно — 7–15% [19]) и/или изменении площади нарушения СМГ более чем на 20–25%.

Варианты лечения пациентов не учитывали. Лечение осуществляли с учетом клинической необходимости, что в целом согласуется с актуальными руководствами и рекомендациям [3, 4, 20, 21]. При этом дополнительно проводили диагностику и лечение маломанифестной инфекции [22], а при лечении генерализованной спастичности-дистонии приме-

няли высокодозную мультипаттерную ботулинотерапию (IncobotulinumtoxinA) [23].

Клинические данные анализировали с помощью системы Statistica for Windows V11.0 (Serie 0112, SN — AXA207F396330FA-5) Использовали непараметрические методы. Частотные показатели сравнивали с помощью критериев χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для оценки количественных параметров рассчитывали средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных (min–max), медианы [median], использовали описательную статистику (абсолютная и относительная частоты, соотношения). Количественные показатели сравнивали с помощью критериев Манна–Уитни, Вальда, медианного χ^2 . Все сравнения выполняли при попарном сравнении групп (значимыми считали отличия при $p < 0,05$). В качестве дополнительного подтверждения ряда закономерностей применяли множественное сравнение групп, используя поправку Бонферрони для трех групп, значимыми считали отличия при $p < 0,017$. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При клиническом сопоставлении данных ПЭТ и МРТ (СКТ) выделили 3 следующих варианта (без учета топики) повреждения мозга.

Вариант I: площадь области нарушения энергетического метаболизма превышала площадь области структурного повреждения. Наряду с грубым снижением (вплоть до отсутствия) метаболизма непосредственно в областях структурных повреждений, перифокально и/или в визуально сохранных областях мозга также имелись его нарушения различной степени (рис.).

Вариант II: площадь области нарушения энергетического метаболизма полностью со-

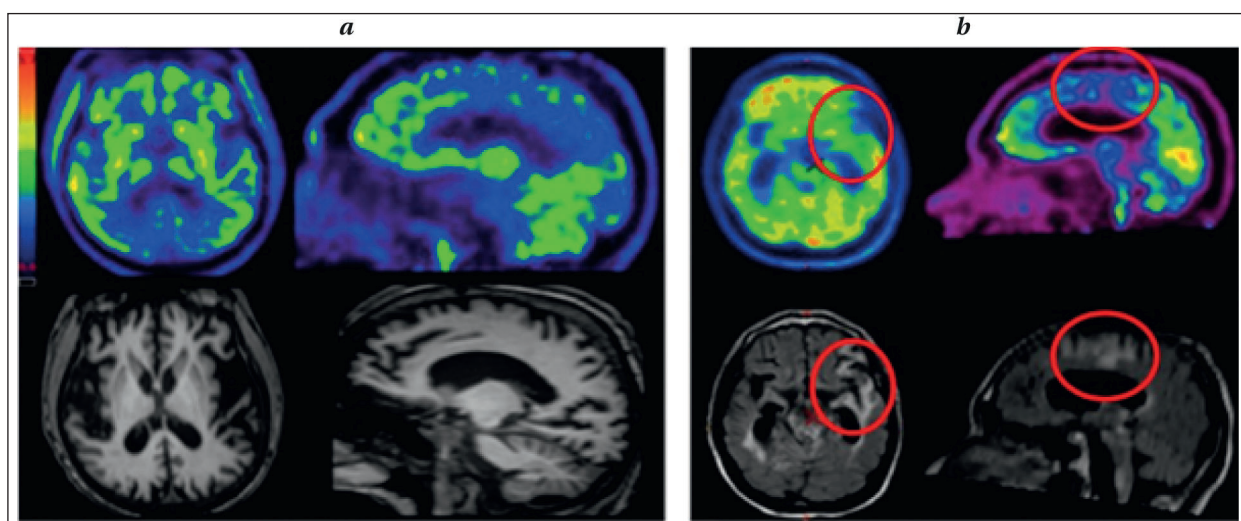


Рис. Стандартная оценка и сопоставление индивидуальных изображений ПЭТ 18ФДГ (верхний ряд) и МРТ / СКТ (нижний ряд) для формирования прогноза.

Примечание. *a* — вариант I (благоприятный прогноз): области сниженного метаболизма глюкозы (ПЭТ) значительно обширнее соответственных областей структурных повреждений (МРТ, Т1); *b* — вариант II (неблагоприятный прогноз): области сниженного метаболизма глюкозы (ПЭТ) совпадают с областями структурных повреждений (СКТ). В момент обследования оба пациента в хроническом травматическом ВС.

Таблица. Варианты ПЭТ / МРТ (СКТ) сопоставлений: встречаемость, характеристики и исходы ВС.

Показатели, ед. измерений	Значения показателей при вариантах сопоставлений, $n=39$			p		
	I	II	III	I / II	I / III	II / III
Встречаемость, n (%)	27 (69)	7 (18)	5 (13)	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017
Характеристика случаев ВС						
Пол (женщины : мужчины), n	9 : 18	2 : 5	2 : 3	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
Возраст, лет $M \pm \sigma$ (min–max), [Me]	30,44±9,85 (17–54), [27]	31,28±13,90 (15–54), [26]	24,40±9,15 (14–39), [23]	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
ВСнх : ВСх, n	14 : 13	4 : 3	3 : 2	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
ВСт : ВСнт, n	15 : 12	4 : 3	4 : 1	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
CRS-R, общий балл, $M \pm \sigma$ (min–max), [Me]	4,11±1,37 (1–6), [4]	4,0±0,82 (3–5), [4]	3,80±1,64 (2–6), [3]	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
Катамнез: Δ CRS-R, $M \pm \sigma$ (min–max) [Me]						
Все случаи ВС	12,1±4,46 (4–19), [12]	0±1,54 (–2–1), [0]	5,20±4,09 (1–0), [4]	<0,001; <0,017	<0,01; <0,017	<0,05; >0,017
ВСнх	14,28±4,45 (7–9), [15]	0,25±1,15 (–2–1), [0]	4,33±4,93 (1–10), [2]	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017
ВСх	9,77±3,19 (4–14), [11]	0,33±0,58 (0–1), [0]	6,50±3,53 (4–9), [6,5]	<0,001; <0,017	>0,05; >0,017	>0,05; >0,017
$p^{\text{ВСнх} / \text{ВСх}}$	<0,01	>0,05	>0,05*	—	—	—
Катамнез: максимальный уровень сознания						
Остались в ВС:	0 : 27	7 : 0	2 : 3	<0,001; <0,017	<0,001; <0,017	<0,05; >0,017*
Вышли из ВС все случаи ВС, n						
СМС- : СМС+ : ВСМС						
Все случаи ВС, n	7 : 14 : 6	0 : 0 : 0	2 : 1 : 0	н/п	н/п	н/п
ВСнх, n	1 : 8 : 5	0 : 0 : 0	1 : 0 : 0	н/п	н/п	н/п
ВСх, n	6 : 6 : 1	0 : 0 : 0	1 : 1 : 0	н/п	н/п	н/п

Примечание. ВС — вегетативное состояние; нх/х — нехроническое/хроническое; т/нт — травматическое/нетравматическое; СМС-/+ — состояние минимального сознания «минус/плюс»; ВСМС — выход из состояния минимального сознания; CRS-R — пересмотренная шкала восстановления после комы; Δ CRS-R — прирост общего балла CRS-R; н/п — не проводили. Уровень статистической значимости (p) при попарном сравнении групп: <0,001 — мощное различие; <0,01 — выраженное различие; <0,05 — различие; >0,05 — нет различия; >0,05* — тенденция к различию ($p=0,052$). Дополнительно с поправкой Бонферрони для трех групп: <0,017 — значимое различие; >0,017 — нет различия; >0,017* — тенденция к различию ($p=0,018$). Точные значения p представили в тексте.

ответствовала и/или была меньше площади структурных повреждений (рис.).

Вариант III (смешанный): в одних анатомических структурах нарушения соответствовали варианту I, а в других анатомических структурах — варианту II. Этот (III) вариант выделяли в случаях, не подпадающих под I и II варианты.

Встречаемость всех трех вариантов ПЭТ/МРТ (СКТ) сопоставлений, а также соответственные этим вариантам характеристики ВС с данными катамнеза по изменению сознания отразили в таблице.

Вариант I встречался значительно чаще, чем II ($p<0,001$) и III ($p<0,001$). Частота встречаемости II и III вариантов не различалась ($p=0,54$). При этом пациенты, отнесенные к различным вариантам сопоставлений, не различались по полу ($p=0,79$ и более), возрасту ($p=0,47$ и более), срокам ВС (нехроническое/хроническое) ($p=0,74$ и более), встречаемости ВС разной этиологии (травматическое/нетравматическое) ($p=0,29$ и более), общему баллу CRS-R ($p=0,88$ и более). Особенностью всех пациентов, имевших III вариант сопоставлений, явилась воспалительная эпилепсия.

Исход при I варианте (все вышли из ВС) был лучше, чем при II ($p<0,001$) и чем при III ($p<0,001$), а при III — лучше, чем при II (все остались в ВС), $p=0,018$.

Наилучший результат по приросту общего балла CRS-R также был при I варианте (по сравнению со II — $p<0,001$, по сравнению с III — $p=0,001$), наихудший — при II варианте (прирост общего балла меньше, чем при варианте III, $p=0,035$). Результаты при I варианте были лучше ($p<0,001$), чем при II, как при хроническом, так и при нехроническом ВС, а по сравнению с III вариантом — при нехроническом ВС ($p<0,001$).

У пациентов «в рамках» варианта I прирост общего балла CRS-R при исходно хроническом ВС, был меньше, чем при нехроническом ВС ($p=0,003$). «В рамках» варианта II прирост баллов в зависимости от сроков ВС не отличался ($p=0,84$), а «в рамках» варианта III намечалась тенденция с большим приростом в случаях хронического ВС ($p=0,052$).

При множественном сравнении групп с использованием поправки Бонферрони все параметры исхода у пациентов с I вариантом оказались лучше, чем у пациентов с II и III вариан-

том ($p < 0,017$). Худший исход при варианте II, относительно варианта III, регистрировали лишь как тенденцию ($p = 0,018$) по параметру «остались в ВС/вышли из ВС», который является для прогноза ключевым.

Соответственно, вариант I (69% пациентов) прогностически благоприятен. При попарном сравнении групп различия в исходах при варианте II (18% пациентов) и III (13% пациентов) оказались значимы, что косвенно подтверждала и установленная тенденция по ключевому показателю при множественном сравнении групп, при малочисленности наблюдений. Это позволило считать вариант II прогностически неблагоприятным (рис.), вариант III — неопределенным. С учетом вышесказанного, точность прогноза (благоприятный/неблагоприятный) фактически составила 87%, из них прогноз был благоприятным у 69% пациентов, неблагоприятным — у 18%, а оставался неопределенным — у 13%.

Динамику показателей ПЭТ в комплексе с некоторыми особенностями клинических изменений анализировали у 26 из 39 пациентов в ВС.

I вариант: продолженные наблюдения 21 пациентов (12 — ВСт, 9 — ВСнт) с улучшением сознания. У всех пациентов в динамике отмечали нормализацию энергетического метаболизма (ПЭТ), заключавшуюся в уменьшении площади нарушенного метаболизма (обычно вне зоны структурного повреждения) и/или степени нарушения СМГ. У 18 пациентов (хроническое и нехроническое ВС разной этиологии) ПЭТ-изменения регистрировали до/или одновременно с появлением поведенческих признаков осознанности. У одного из них, кроме того, сопоставили клинические и нейровизуализационные показатели, полученные по мере улучшения сознания, с посмертными морфологическими данными (острая сердечная смерть), что подробно представили отдельно [23]. У трех остальных пациентов (все в хроническом ВС разной этиологии), начальное улучшение СМГ не превышало уровень физиологической вариабельности, но стало очевидным уже после клинических изменений. У всех пациентов улучшение СМГ происходило не во всех областях мозга и не сразу. Поначалу, когда нарушения метаболизма сохранялись, улучшение этого показателя происходило постепенно, по мере улучшения сознания (в наших наблюдениях — при повторных курсах лечения). Если в динамике уровень сознания пациентов не менялся или даже ухудшался (по сравнению с предыдущим исследованием), СМГ не менялась, а иногда ухудшалась. Изменения энергетического метаболизма всех или части областей мозга проявлялись в динамике очаговой нев-

рологической симптоматики и/или электрофизиологических показателей [23].

II вариант: продолженные наблюдения 4 больных, оставшихся в ВС.

У 2 пациентов (ВСт) данные ПЭТ, как и уровень сознания, в динамике не изменились.

У третьего пациента (ВСт) отмечали эпизод минимального улучшения в виде появления неубедительной и транзиторной фиксации взгляда без изменений показателей ПЭТ. По настоянию родственников лечение прекратили, далее осуществляли только уход. Через год при контрольном исследовании уровень сознания соответствовал ВС. Имелась отрицательная динамика (относительно исходных данных) по шкале CRS-R с увеличением площади структурно-функционального повреждения.

У четвертой пациентки, находившейся при поступлении в ИМЧ РАН уже 5 лет в ВС, по данным анамнеза на этапе нехронического ВС имелись области мозга со снижением СМГ вне структурного повреждения. Результат бензодиазепиновой пробы предполагал благоприятный прогноз [12], что стало поводом инициации интенсивной фармакотерапии. При этом метаболизм мозга восстановился до нормы, сохраняясь таковым по результатам повторных ПЭТ. Однако ожидаемого улучшения сознания так и не произошло, вплоть до смерти пациентки.

III вариант: наблюдение 1 пациентки, поступившей в хроническом ВСт. В динамике площадь области сниженной СМГ уменьшилась, а сознание улучшилось до СМС-. В последующие три года дожития, несмотря на попытки лечения, уровень сознания и показатели ПЭТ не менялись.

Данные по состоянию энергетического метаболизма отдельных областей мозга в контексте настоящего исследования не рассматривали.

Представили результаты использования некоторых известных прогностических факторов и критериев. Из 18 больных с хроническим ВС, против ожидания, остались в этом состоянии лишь 17% (3 больных: ВСт — 1, ВСн — 2); причем у 100% (18/18) больных в хроническом ВС имелись признаки атрофии мозга, у 78% (14/18) отсутствовала или была крайне вялой реакция зрачков на свет, у 44% (8/18) имелся симптом «жующий кролик». По этиологии ВС значимых отличий также не установили: в ВС остались 22% (5/23) пациентов при ВСт и 25% (5/23) при ВСн, $p = 0,87$. Средний общий балл CRS-R сохранялся < 6 у всех 39 пациентов, причем без значимых различий между теми, кто в дальнейшем остался в ВС: $3,63 \pm 0,74$ (3–5, $Me = 3,5$, $n = 8$) и теми, кто восстановился до СМС и более значимо: $4,16 \pm 1,39$ (1–6, $Me = 4$, $n = 31$), $p = 0,21$. Прогноз по результатам бензодиазепиновой пробы (точно определенный у

10 из 11 пациентов) был неблагоприятным у 8 больных, но подтвердился лишь у одного (при варианте II); благоприятным — у 2, но подтвердился у одного (при варианте I).

Обсуждение

Большинство работ, касающихся прогнозирования исходов при ХНС (ВС), не выделяют отдельно критерии для функционального восстановления, возвращения к обычной жизни (что является стратегической целью реабилитации) и просто для выхода из ВС [4]. Мы же фокусировались на последнем — установлении потенциала для достижения хотя бы СМС, что расширяет возможности дальнейшего лечения.

Подчеркнем, исходные характеристики и анамнез обследованных пациентов в ВС в целом не отличались от известных из литературы [24]. Однако отметим некоторые их особенности, связанные со сроками и исходами ВС. Как известно, при ВС в сроки до 4 нед. от повреждения мозга прогноз на восстановление является «осторожным» (несмотря на то, что прогностически ВС менее благоприятно, чем СМС) [3, 4].

У обследованных больных длительность нарушения сознания превышала 2 мес., причем почти у половины из них имело место хроническое ВС, что существенно снижало их шансы на улучшение сознания [3, 4]. Более того, случаи хронического ВС соответствовали так называемому перманентному ВС (отсутствии динамики при хронических ВСт и ВСнт, продолжающихся свыше 6 и 3 мес., соответственно), крайне сомнительный выход из которого, в том числе, служит поводом к обсуждению целесообразности поддержания жизни таких пациентов [4].

Именно поэтому обращает на себя внимание достаточно высокий процент пациентов с улучшением сознания, что, с другой стороны, послужило опорной точкой для оценки точности предложенного способа прогнозирования. Сознание улучшилось у 77% (30/39) пациентов, причем при исходно нехроническом ВС — у 71% (15/21), а при хроническом ВС — у 83% (15/18). Такие результаты, как и доля подтвержденного благоприятного прогноза (благоприятный у 69%, неблагоприятный у 18%), позитивнее, чем у ряда других исследователей. Для сравнения, прогностическая значимость теста с бензодиазепином, по данным его разработчиков, подтверждалась в 76% случаев ВС, из них лишь в 28% прогноз был благоприятным [12]. По другим данным улучшение сознания следует ожидать лишь у 20% больных в хроническом ВС [5].

Травматическую этиологию ВС считают прогностически более благоприятной, чем нетравматическую (самая неблагоприятная — аноксическая) [4, 25]. По полученным данным,

частота выхода из ВС не зависела от этиологии повреждения мозга, что соответствует результатам недавнего многоцентрового исследования по выявлению предикторов краткосрочного исхода [15].

У всех пациентов имелись церебральные и экстрацеребральные осложнения в раннем и последующих периодах от повреждения мозга [4, 26]; у большинства оценка по шкале CRS-R составляла <6 баллов [18, 27]; у многих, особенно в хроническом ВС, наблюдался симптом «жующий кролик» и отсутствовала реакция зрачков на свет [24], что считается неблагоприятными клиническими прогностическими критериями. Притом, что клиническую оценку ХНС некоторые исследователи считают основополагающей для формирования прогноза [28], заметим, что даже отсутствие всех стволовых рефлексов при длительной постоянной ИВЛ не обязательный атрибут смерти мозга, более того, не исключает наличие осознанности (так называемый синдром «реактивного отсутствия бодрствования») [29].

При ВСт у всех имелись разнообразные структурные повреждения мозга, в том числе прогностически неблагоприятные — повреждение мозолистого тела, ствола (в том числе оральных отделов дорсолатерально) или лучистого венца, встречалось повреждение левой (доминантной) или обеих лобных долей [3]. При хроническом ВС (независимо от этиологии) у всех пациентов была выраженная атрофия мозга [30], иногда включающая таламус и мозжечок [25]. Все эти структурные изменения встречались, в том числе, у больных при варианте I нейровизуализационных сопоставлений, что соответственно, уменьшает их прогностическую ценность. Кроме того, как известно, области мозга, однозначно связанные с осознанностью, не выявлены [11, 29].

Ряд факторов, считающихся благоприятными, например, молодой возраст [4, 25] и специализированное лечение в раннем периоде [31] реализовались только при варианте I, хотя встречались с одинаковой частотой при всех вариантах, в том числе при варианте II. Это дает основание полагать, что они могут быть более значимы для прогноза выживания или длительности дожития, чем неврологического восстановления.

Соответственно тому, что нарушения сознания определяют преимущественно функциональные, а не структурные нарушения мозга [32], предложено множество нейрофизиологических критериев прогноза, сформированных на электрофизиологических показателях, данных ПЭТ и функциональной МРТ [7, 8, 10, 12, 13]. Проанализировав данные литературы, можно прийти к заключению, что по большей

части благоприятным при ВС считают обнаружение паттернов, более ожидаемых при СМС и ВСМС. Их выявление может иметь диагностическое значение (с учетом высокого риска ошибочного клинического диагноза ВС [1, 3, 4, 18]), или служить предиктором выхода из ВС, отражая начавшийся (спонтанно или под воздействием определенных проб) [33] процесс реорганизации устойчиво нарушенного функционального состояния мозга [34].

Как недавно было установлено, нейрофизиологические показатели в целом предсказывали переход от ВС к СМС лучше, чем от ВС/СМС к ВСМС. Однако их значимость для прогноза все же часто не подтверждалась [35]. Например, не подтвердили свою «благоприятность» Р300 (вызванные потенциалы мозга) [35, 15] и активационные паттерны фМРТ — классические с точки зрения неврологии [35]. Электрофизиологические показатели, неэффективность анализа некоторых показана нами ранее, не оценивали [23], но заметим, что неблагоприятный прогноз бензодиазепиновой пробы [12] у пациентов с вариантом I не подтвердился.

Притом, что рассмотренные общеизвестные прогностические критерии оказались малосущественны для предсказания выхода из ВС при варианте I, следует подчеркнуть, что по большей части они ориентированы на достаточно короткий период от времени повреждения мозга, в то время как маркеры позднего восстановления не идентифицированы [7]. С другой стороны, поскольку при варианте I степень восстановления из нехронического ВС была больше, чем из хронического ВС, то не исключено, что все известные из литературы критерии (или часть из них) могут быть существенны для прогноза степени восстановления сознания и/или функционального восстановления. Это предположение, отвечающее современным запросам [4], требует дальнейшего изучения с набором данных при проведении патогенетически обоснованной терапии.

Подавляющее большинство пациентов, особенно при хроническом ВС, при улучшении сознания достигали лишь уровня СМС; однако факт перехода из ВС в СМС увеличивает не только вероятность дальнейшего восстановления, но доступность лечения [4, 36]. Считаем, что улучшение сознания пациентов (особенно при хроническом/перманентном ВС) было связано с используемыми лечебными подходами, которые, как и прогнозирование, обоснованы с позиции теории Н. П. Бехтеревой об устойчивом патологическом состоянии мозга (УПС). Доказательства эффективности этих методов были изложены ранее [22, 23].

При рассмотрении ВС с позиции указанной теории [17, 37], оно представляется результатом

активации защитной реакции мозга, которая, стабилизовавшись, перешла в новое качество — УПС. Не затрагивая механизмы, которые этому способствовали, подчеркнем: УПС не может быть разрушено, а лишь дестабилизировано и разбалансировано, что клинически (у пациентов в ВС) отражается в переходе на следующий уровень сознания, который, в свою очередь, представляет собой новое УПС и так далее. Визуализация областей мозга с нарушением функционального состояния вне структурных повреждений — свидетельство УПС — означает наличие потенциала для улучшения сознания, что прогностически благоприятно (вариант I), а отсутствие таких областей (вариант II) соответствует неблагоприятному прогнозу. Выделение III варианта связано с тем, что ПЭТ чувствительный, но неспецифичный метод исследования [1, 19], поэтому в дальнейшем, в том числе при соответствующем лечении, III вариант трансформировался в I или II.

Опора на вышеуказанные представления принципиальна. При попарном сравнении групп различия в исходах у пациентов всех вариантов нейровизуализационных сопоставлений оказались значимыми. Между тем, с формальной точки зрения значимо выделение только благоприятного варианта I, хотя это само по себе очень существенно, принимая во внимание преобладающее число пациентов с таким вариантом. Ключевой показатель (выход из ВС) не различался при вариантах II и III при межгрупповом сравнении с использованием поправки Бонферрони, что проявилось лишь в виде выраженной тенденции, и, вероятно, было обусловлено малочисленностью подобных пациентов.

Все это, принимая во внимание теорию Н. П. Бехтеревой об УПС, особенности метода ПЭТ и подтвержденный катамнез, позволило нам считать вариант II прогностически неблагоприятным, а вариант III — неопределенным.

В доступной литературе не нашли аналогов предлагаемому прогнозированию, равно как и его результатам, свидетельствующим о неутраченном (часто нереализованном) потенциале для улучшения сознания в большинстве случаев ВС. При увеличении числа наблюдений встречаемость всех трех вариантов прогноза может измениться. Однако с учетом известных сведений об энергетическом метаболизме головного мозга при ХНС, принципиальных изменений, очевидно, ожидать не следует.

Обычно нарушения энергетического метаболизма (ПЭТ) при ВС описывают, как более обширные по площади и более грубые, по сравнению с таковыми при СМС, а при СМС — более обширные, по сравнению с ВСМС [1, 12]. По мере

улучшения сознания происходит уменьшение площади областей нарушенного метаболизма вплоть до границ зоны структурного поражения (при сопоставлении с МРТ) [38]. Фактически это «обычное» описание соответствует варианту I, что косвенно подтверждает его частую встречаемость (по нашим данным — 69%). Напротив, имеются лишь отдельные упоминания о случаях подтвержденного ВС, при которых, против ожидания, метаболизм в коре головного мозга представлялся достаточно сохранным [1, 32], что соответствовало сравнительно более редкому варианту II (18%).

«Необычные» случаи ВС (при варианте II), дают основание полагать, что сохранный метаболизм мозга (ПЭТ) не доказывает наличие сознания, и объяснимы особенностью нейропластичности мозга [32]. Однако сведений об «обычной» нейропластичности (при варианте I) в литературе недостаточно.

С учетом пошагового наблюдения пациентки, отнесенной к варианту I (случай смерти при улучшении сознания с нейроморфологическим исследованием) [23] можно предположить, что «обычно» улучшение сознания сопровождается активацией аксоногенеза и, так называемого, функционального нейрогенеза с появлением единичных новообразованных клеток в тех областях мозга, где происходит функциональное улучшение (клинически и по данным ПЭТ). При варианте II, если активация нейрогенеза и аксоногенеза происходит, то вероятнее всего является aberrантной. Это нуждается в дальнейших исследованиях, однако указанные структурно-функциональные изменения, выявленные при варианте I, не противоречат теории об УПС, а лишь расширяют сферу ее применения.

С клинической позиции важно отметить следующее. Благоприятный прогноз (потенциал восстановления сознания) может остаться не реализованным или даже перейти в разряд неблагоприятных по многим причинам, в том числе при неадекватной терапии, что демонстрировал анамнез наших пациентов.

Многие пациенты, достигшие ВСМС, оставались грубо инвалидизированными, особенно при выходе из хронического многолетнего ВС. Как и по данным зарубежных исследований разных лет [24, 39], это было обусловлено, в том числе, «медицинской запущенностью».

При наличии целого ряда неврологических осложнений и сопутствующих заболеваний [40], пациенты в ХНС часто страдают от недостаточной паллиативной помощи, неадекватной реабилитации и даже сегрегации при лечении хронических заболеваний [39, 41]. Это не способствует как улучшению общего состояния пациентов, так и улучшению сознания.

В связи с этим, несмотря на отсутствие общепринятого подхода к лечению ВС, считаем целесообразным выделить пациентов в ВС с I и III вариантами (благоприятный и неопределенный прогноз независимо от сроков ВС) в «целевую группу» для адекватного наблюдения и проведения обоснованных лечебных мероприятий.

С учетом благоприятного прогноза, включение варианта I в «целевую группу» не требует объяснения. Вместе с тем, включение в эту группу варианта III, несмотря на неопределенность прогноза, также оправдано. Хотя, с одной стороны, вариант III встречался по нашим данным лишь у 5 пациентов. У 3-х из них сознание улучшилось, и они вышли из ВС: двое достигли уровня СМС (-), один — СМС (+). К сожалению, лишь у одного из этих трех пациентов выполнялись повторные исследования ПЭТ при улучшении и прекращении улучшения сознания за годы дожития. С другой стороны, у всех пациентов с вариантом III имелась воспалительная эпилепсия, что также могло отразиться на изменении показателей метаболизма в момент ПЭТ-исследования [22].

Представленное сопоставление ПЭТ/МРТ (СКТ)-данных показало фактическую возможность прогнозировать выход из ВС в 87% случаев: благоприятный прогноз — 69% (вариант I), неблагоприятный (II) — 18%, причем независимо от других факторов и критериев. При этом анализ функциональных и структурных патологических изменений мозга, в отличие от ряда известных работ [1, 14], был проведен на основе стандартной оценки индивидуальных изображений ПЭТ и МРТ/СКТ, используемых при комплексной рутинной диагностике.

Использование сканеров различных моделей для оценки как структурных, так и функциональных изменений в головном мозге пациентов не влияет на валидность используемой полуквантитативной оценки взаимоотношения между объемами структурных и функциональных поражений головного мозга [42–44]. Такой подход, учитывая вариабельность локализации и объема поражения мозга у пациентов в ВС [1, 12], позволяет существенно облегчить трансляционный аспект исследований.

Заметим, что по современным требованиям функциональная нейровизуализация фактически обязательна (наряду со стандартизированной клинической оценкой и методами на основе ЭЭГ) при обследовании пациентов с ХНС [18]. При этом ПЭТ 18 ФДГ считают одним из наиболее информативных исследований при изучении функционального состояния мозга [1, 12, 14].

Немаловажны и следующие факторы: все необходимые томографы уже широко распро-

странены, МРТ и СКТ взаимозаменяемы (при наличии противопоказаний к МРТ), а визуальное сопоставление данных не представляет сложности. Для сравнения, модель на основе неактивационной фМРТ с аналогичной точностью (88%), прогнозирующая возможность восстановления сознания в течение года, реализуема лишь при отсутствии противопоказаний к МРТ, при условии незначительных (менее 30%) структурных повреждений мозга и, кроме того, опирается на три главных эпидемиологических критерия (этиология, сроки, возраст) [16].

Ограничения. Мы не можем утверждать, что сформированные критерии прогноза распространятся на более ранний период ВС (до 2 мес. с момента поражения мозга) и не знаем, останется ли неблагоприятный прогноз (вариант II) таковым при развитии медицинских технологий.

В данном исследовании не оценивали значимость критериев, сформированных на основе неактивационной фМРТ, лабораторных данных, а также, с учетом разнообразия клинических показателей (осложнения, лечение, питание и прочее), не изучали вероятные сроки улучшения сознания.

Заключение

По результатам стандартной оценки и сопоставления индивидуальных изображений

ПЭТ 18ФДГ и МРТ (СКТ) головного мозга, используемых при комплексной рутинной диагностике ХНС, рассматривая ВС с позиции теории Н. П. Бехтерева об устойчивом патологическом состоянии мозга, определили 3 прогностических варианта нейровизуализационных сопоставлений, отражающих потенциал для выхода из ВС со сроком >2 мес. от поражения мозга. Вариант I — площадь функциональных нарушений превышает структурные, прогноз благоприятный (69% случаев); вариант II — полное совпадение этих нарушений, прогноз неблагоприятный (18%); III — «смешанный», прогноз неопределенный (13%).

Ретроспективная оценка прогноза на основании вариантов нейровизуализационных сопоставлений показала, что он позволил прогнозировать выход из ВС в 87% случаев (69% и 18% — вариант I и II, соответственно), причем независимо от других прогностических критериев, включая хроническое ВС.

С учетом патофизиологической обоснованности, доступности и простоты оценки, целесообразно применение ПЭТ/МРТ (СКТ) прогнозирования на практике с выделением пациентов в ВС с I и III вариантами в «целевую группу» для активного наблюдения и проведения клинически и патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

Литература

1. Пирадов М.А. (ред.) Хронические нарушения сознания. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Горячая линия-Телеком; 2021: 288. [Piradov M.A. (ed.) Chronic disorders of consciousness. 2nd ed., revised and updated M.: Hotline-Telecom; 2020: 288. (in Rus.)]. DOI: 10. 25780/006. ISBN 978-5-9912-0856-7.
2. Schnakers C., Monti M.M. Towards improving care for disorders of consciousness. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (8): 405–406. DOI: 10.1038/s41582-020-0358-y. PMID: 32273598
3. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018; 91 (10): 450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
4. Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness following sudden onset brain injury: National clinical guidelines. Report of a working party 2020. London: RCP; 2020: 200. ISBN 978-1-86016-793-5. URL: <https://bit.ly/38rdU5q> (accessed on/ дата обращения: 12.12.2021).
5. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D., Whyte J., Ashman E.J., Ashwal S., Barbano R., et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018; 91 (10): 461–470. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
6. Fins J.J., Bernat J.L. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology.* 2018; 91 (10): 471–475. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005927. PMID: 30089621.
7. Estraneo A., Trojano L. Prognosis in disorders of consciousness. In: Schnakers C., Laureys S. (ed.) Coma and disorders of consciousness, second edition. Cham: Springer International Publishing; 2018: 17–36. DOI: 10.1007/978-3-319-55964-3_2. ISBN: 978-3-319-55964-3
8. Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D., Greer D.M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology.* 2021; 17 (3): 135–156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.1.
9. Bagnato S., D'Ippolito M.E., Boccagni C., De Tanti A., Lucca L.F., Nardone A., Salucci P., et al. Sustained axonal degeneration in prolonged disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021; 11 (8): 1068. DOI: 10.3390/brainsci11081068. PMID: 34439687.
10. Comanducci A., Boly M., Claassen J., De Lucia M., Gibson R.M., Juan E., Laureys S., et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. *Clinical Neurophysiol.* 2020; 131 (11): 2736–2765. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.015. PMID: 32917521.
11. Snider S.B., Edlow B.L. MRI in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* 2020; 33 (6): 676–683. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000873. PMID: 33044234.
12. Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., с соавт. Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии.

37. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Ме-

- дицина; 1978: 240. [Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Stable pathological condition in brain diseases. L.: Medicine; 1978: 240. (in Russ.)].
38. Aubinet C., Murphy L., Bahri M.A., Larroque S.K., Cassol H., Annen J., Carrière M., et al. Brain, behavior, and cognitive interplay in disorders of consciousness: a multiple case study. *Front Neurol.* 2018; 9: 665. DOI: 10.3389/fneur.2018.00665. PMID: 30154755.
 39. Fins J.J., Wright M.S., Bagenstos S.R. Disorders of consciousness and disability law. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (8): 1732–1739. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.02.008. PMID: 32753147.
 40. Zhang B., Huang K., Karri J., O'Brien K., DiTommaso C., Li S. Many faces of the hidden souls: medical and neurological complications and comorbidities in disorders of consciousness. *Brain Sci.* 2021; 11 (5): 608. DOI: 10.3390/brainsci11050608. PMID: 34068604.
 41. Goss A. L., Creutzfeldt C.J. Prognostication, ethical issues, and palliative care in disorders of consciousness. *Neurologic Clinics.* 2022; 40 (1): 59–75. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.08.005. PMID: 34798975.
 42. Guo H., Song X., Vidorpe R., Zhang Y., Chen W., Zhang N., Schmidt M. H., et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Evaluation of common structural brain changes in aging and Alzheimer disease with the use of an MRI-based brain atrophy and lesion index: a comparison between T1WI and T2WI at 1.5T and 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35 (3): 504–512. DOI: 10.3174/ajnr.A3709. PMID: 23988753.
 43. Wittens M.M.J., Allemeersch G.-J., Sima D.M., Naeyaert M., Vanderhasselt T., Vanbinst A.-M., Bult N., et al. Inter- and intra-scanner variability of automated brain volumetry on three magnetic resonance imaging systems in Alzheimer's disease and controls. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 746982. DOI: 10.3389/fnagi.2021.746982. PMID: 34690745.
 44. Souvatzoglou M., Ziegler S. I., Martinez M. J., Busch R., Dzewas G., Schwaiger M., Bengel F. Standardised uptake values from PET/CT images: comparison with conventional attenuation-corrected PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34 (3): 405–412. DOI: 10.1007/s00259-006-0196-1. PMID: 16953402.

Поступила 26.12.2022
Принята 15.09.2023

Значимость кортикоспинальных, ассоциативных и межполушарных трактов в формировании посттравматического гемипареза

Э. Л. Погосбекян^{1,2*}, Е. В. Шарова¹, Л. М. Фадеева²,
М. В. Штерн³, Е. В. Александрова², Н. Е. Захарова², И. Н. Пронин²

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 54

² Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко Минздрава России,
Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Э. Л. Погосбекян, Е. В. Шарова, Л. М. Фадеева, М. В. Штерн, Е. В. Александрова, Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин. Значимость кортикоспинальных, ассоциативных и межполушарных трактов в формировании посттравматического гемипареза. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 25–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-25-38> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Эдуард Леонидович Погосбекян, epogosbekyan@nsi.ru

Резюме

Нарушения двигательной активности относятся к числу наиболее распространенных последствий тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Исследование патофизиологических механизмов этих нарушений важно, как с теоретической точки зрения, так и в плане совершенствования нейрореабилитационных подходов.

Цель исследования — выявление корреляции степени выраженности правостороннего посттравматического гемипареза с комплексными характеристиками фракционной анизотропии сегментов МТ, КСТ и НЛЗ на разных стадиях развития травматической болезни (острый, подострый и отдаленный периоды).

Материал и методы. Наблюдали 43 пациента с ЧМТ (28 мужчин и 15 женщин в возрасте от 13 до 59 лет, средний возраст — 28±9 лет). У 40 пациентов диагностировали тяжелую ЧМТ с диффузным аксональным повреждением, у трех — ЧМТ средней степени тяжести. Каждому пациенту выполняли динамическое клиничко-неврологическое обследование с оценкой текущего уровня сознания по шкале CRS-R и нарушений движений по пятибалльной шкале правостороннего гемипареза. В периодах: до 1 мес., от 1 до 6 мес., от 6 до 12 мес. после получения ЧМТ пациентам проводили диффузионно-тензорную МРТ, трактографию и измеряли ФА. Тракты МТ, КСТ и НЛЗ делили сеткой измерений, для каждого сегмента вычисляли корреляции между ФА и баллами правостороннего гемипареза.

Результаты. Получили корреляции ($p < 0,05$) ФА с выраженностью гемипареза не только специфичных к движению отделов КСТ, но и ряда зон МТ и НЛЗ. В раннем периоде ЧМТ значимо коррелировали сегменты как контралатеральной, так и ипсилатеральной гемипарезу стороны КСТ. Выявили значимые отличия ФА в зонах МТ и КСТ между двумя группами пациентов с разной успешностью восстановления двигательных функций: на всех этапах после ЧМТ у пациентов с успешным восстановлением ФА была выше.

Заключение. Результаты исследования информативны для изучения патофизиологических механизмов формирования посттравматических двигательных нарушений и выбора тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: ЧМТ; трактография; гемипарез; фракционная анизотропия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование работы. Работу выполнили в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг.

Significance of Corticospinal, Associative and Inter-Hemispheric Tracts for the Development of Posttraumatic Hemiparesis

Eduard L. Pogosbekian^{1,2*}, Elena V. Sharova¹, Liudmila M. Fadeeva²,
Marina V. Shtern³, Evgenia V. Aleksandrova², Natalia E. Zakharova², Igor N. Pronin²

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS,
54 Butlerova Str., 117485 Moscow, Russia

² N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia,
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Motor disorders are among the most common consequences of severe craniocerebral injury (traumatic brain injury — TBI). Deeper insights into pathophysiological mechanisms of these disorders is important both from a theoretical point of view and in terms of improving neurorehabilitation approaches.

The aim of the study was to investigate the correlation of right-sided posttraumatic hemiparesis severity with composite characteristics of fractional anisotropy (FA) in the segments of the corpus callosum (CC), corticospinal tract (CST) and the inferior fronto-occipital fasciculus (IFO) at different stages of traumatic disease (acute, subacute and long-term periods).

Material and methods. Cases of 43 patients with TBI were analyzed (28 men and 15 women aged 13 to 59 years, mean age 28 ± 9 years). Forty patients were diagnosed with severe TBI with diffuse axonal damage, three patients had moderate severity TBI. Long-term follow up included continuous clinical and neurological examination with evaluation of patient's level of consciousness using the CRS-R scale, and the degree of motor deficits in right-sided hemiparesis using a five-point scale. During three post-TBI periods (up to 1 month, from 1 to 6 months, and from 6 to 12 months), patients were examined using diffusion tensor MRI (DTI), tractography and FA. Motor, cortico-spinal tracts and IFO were divided by measurement grid, correlations between FA and scores of right-sided hemiparesis were calculated for each segment.

Results. FA correlations ($P < 0.05$) with the severity of hemiparesis were established not only for CST motor-specific segments, but also for some CC and IFO segments. In the early period of TBI significant correlations with hemiparesis severity were found not only in the contralateral CST segments, but also in the ipsilateral ones. Significant differences in FA in the related CC and CST segments were found between the groups with good and limited motor recovery: at all stages after TBI, FA was higher in patients with successful recovery.

Conclusion. The results of the study provide better insight into pathophysiological mechanisms of post-traumatic motor disorders development, therefore favoring optimization of therapeutic strategies.

Keywords: TBI; tractography; hemiparesis; fractional anisotropy

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

Financing of the study. The study was conducted within the Ministry of Education and Science of the Russian Federation state assignment for 2021–2023.

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

Введение

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ), сопряженная с множественным повреждением корковых и подкорковых образований, а также проводящих путей головного мозга, относится к числу наиболее распространенных форм церебральной патологии [1, 2]. Почти у 75% пострадавших выявляются расстройства двигательной сферы: снижение мышечной силы (парезы конечностей), повышение мышечного тонуса, нарушения координации. Двигательный дефицит является одним из наиболее значимых и ведущих факторов посттравматической инвалидизации [3]. В этой связи исследование патофизиологических механизмов формирования двигательных нарушений, а также системных церебральных стратегий их компенсации после черепно-мозговой травмы относится к числу актуальных не только в научном аспекте, но и в контексте совершенствования нейрореабилитационных подходов.

В серии предыдущих работ исследовали фМРТ ответы при самостоятельном и пассивном выполнении (с помощью другого человека) сжимания-разжимания пальцев руки в кулак здоровыми людьми, а также пациентами с разной степенью право- и левостороннего гемипареза после ЧМТ [4–7]. Показали не только стереотипность и воспроизводимость двигательного фМРТ ответа при выполнении этой моторной пробы в норме (связанной главным образом с активностью кортикоспинального

тракта), но нарастание его диффузности по мере усиления выраженности двигательного дефекта в форме гемипареза. Анализ включения в этот ответ нетипичных для нормы корковых и подкорковых образований головного мозга при патологии в сопоставлении с топографической нейроанатомией двигательной системы позволил сформулировать гипотезу о том, что, наряду с моторной корой ипсилатерального движения полушария [8], в качестве «функциональных дублеров» при посттравматическом гемипарезе могут выступать непиримидные тракты и подкорковые образования, составляющие экстрапиримидную систему [9, 10]. Развитием этих представлений стало исследование коннективностей фМРТ в рамках функциональной двигательной системы — с включением в качестве «зон интереса» связанных с движением лобных и моторных корковых областей, а также значительного числа подкорковых ядер и мозжечка [11]. Выявили, что по мере нарастания степени гемипареза ослабевают функциональные связи фМРТ в системе кортикоспинального тракта (КТ) [12], но усиливаются некоторые коннективности сети лобно-мостового. Повышение уровня двухсторонних кортикальных моторных и палеостриарных связей при выраженном гемипарезе также может рассматриваться в числе возможных механизмов компенсации двигательных расстройств [11].

Однако все представленные выше данные базируются на результатах анализа функцио-

нальных показателей. Вместе с тем, широко известна определяющая роль проводящих путей головного мозга, и, в первую очередь, КСТ, в обеспечении произвольного движения человека [13]. Многочисленные современные исследования подтверждают связь состояния этого тракта с наличием и выраженностью гемипареза после инсульта или ЧМТ с помощью методов нейровизуализации [14, 15]. Наряду с этим данные трактографии последних лет расширяют традиционные представления, выявляя значимость в формировании произвольного движения в норме и при патологии мозолистого тела (МТ) [16, 17], а также нижних лобно-затылочных трактов (НЛЗ) [18, 19].

В этой связи настоящее исследование направлено на уточнение значимости состояния КСТ, МТ и НЛЗ трактов в выраженности посттравматического гемипареза. При этом, учитывая современные нейрофизиологические представления о фазном течении нейротравмы [20] и ее периодизации [3], целесообразной представляется оценка значимости указанных трактов в разные сроки после ЧМТ.

Анализ литературы выявляет вариативность подходов к анализу состояния трактов. Возможна оценка усредненных значений ФА [21], что в некоторых статьях называют трактометрией. Иногда исследователи рассматривают значения ФА в отдельных участках белого вещества, размеченных вручную [22]. Более точную оценку состояния белого вещества можно провести, оценивая профили ФА вдоль трактов [23, 24] или используя алгоритм TBSS [25] и схожие с ним методы [26], где тракты испытуемых проецируются на «скелет» белого вещества, а затем вычисляется повоксельная статистика для исследуемых групп. Полагаем, что метод оценки профилей вдоль трактов не подходит для изучения МТ, так как эта структура имеет большое количество ответвлений в разных частях головного мозга, и для нее не корректно использовать понятия «начало» и «конец» тракта. Метод повоксельного анализа TBSS не адекватен для измерений у пациентов с тяжелой ЧМТ, так как у них зачастую наблюдаются сильные деформации головного мозга вследствие оперативного вмешательства, гидроцефалии и повышенного внутричерепного давления. Отек, геморрагии, диффузное аксональное повреждение — все это делает невозможным создание корректного «скелета» белого вещества у пациентов с тяжелой травмой и дальнейший групповой анализ.

Авторы работы [27] для каждого пациента создавали маску, исключая области отека после инсульта при анализе методом TBSS. Такой подход, возможно, позволит проводить групповой анализ пациентов с ЧМТ, но он исключит из статистики наиболее поврежденные области белого вещества, представляющие интерес.

Поэтому в представленной работе было решено использовать нестандартный, разработанный авторами алгоритм деления исследуемых трактов на сегменты и последующего их анализа.

Цель работы — выявление корреляции степени выраженности правостороннего посттравматического гемипареза с комплексными характеристиками фракционной анизотропии сегментов МТ, КСТ и НЛЗ на разных стадиях развития травматической болезни (острый, подострый и отдаленный периоды).

Материал и методы исследования

Исследование проводили в Отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко Минздрава России.

Исследование являлось наблюдением, ретроспективным: анализировали данные, полученные в период с сентября 2011 г. по январь 2020 г. Пациентов обследовали в остром (до 1 мес.), подостром (от 1 до 6 мес.) и отдаленном (от 6 до 12 мес.) периодах после ЧМТ.

Основную группу наблюдений составили 43 пациента с ЧМТ (28 мужчин и 15 женщин в возрасте от 13 до 59 лет, средний возраст — 28 ± 9 лет).

Все пациенты перенесли ЧМТ с вариативным поражением головного мозга и находились на лечении в отделении нейротравмы НМИЦ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко Минздрава РФ. У 40 из них диагностировали тяжелую травму мозга с диффузным аксональным повреждением (ДАП); еще у трех — закрытую ЧМТ средней степени тяжести. Данные по видам повреждений при травме привели в табл. 1.

Таблица 1. Характер повреждений при ЧМТ.

Виды повреждений	Число пациентов
ДАП	25
ДАП+СДГ	9
ДАП+очаговые ушибы	6
ЧМТ без видимых на МРТ повреждений мозга	3

Примечание. СДГ — субдуральная гематома.

При первичном поступлении в стационар тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ) [28] (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов с ЧМТ по тяжести состояния при поступлении.

Показатели														
Значения показателей														
Баллы ШКГ	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Число пациентов	1	6	3	6	4	1	5	0	1	0	0	0	3	

Таблица 3. Распределение пациентов по выраженности правостороннего гемипареза в разные периоды наблюдения.

Баллы правостороннего гемипареза	Количество исследований в разные периоды		
	Острый	Подострый	Отдаленный
1 — грубый гемипарез (едва заметные сокращения мышц)	14	3	4
2 — выраженный гемипарез	2	9	3
3 — умеренный гемипарез	2	4	4
4 — легкий гемипарез	2	3	4
5 — движения в полном объеме и практически нормальная сила при внешнем противодействии	7	5	12

Примечание. Выраженность гемипареза согласно [31].

Через шесть месяцев после получения травмы степень восстановления пациентов оценивали по шкале исходов Глазго (ШИГ) [29]: состояние десяти пациентов оценили в 5 баллов, одиннадцати — в 4 балла, одиннадцати — в 3 балла, десяти — в 2 балла, одного — в 1 балл.

У каждого пациента провели комплексное динамическое клинико-неврологическое обследование с оценкой текущего уровня сознания по шкале CRS-R [30], а также выраженности нарушения движений по пятибалльной шкале степени гемипареза [31], согласно которой самому грубому гемипарезу соответствуют низкие баллы (1–2), а его отсутствию — 5.

Критерием включения пациентов в настоящее исследование было отсутствие гемипареза или наличие правостороннего гемипареза после получения ЧМТ, выраженность которого может в значительной степени определять качество жизни человека в дальнейшем.

Критерии исключения:

- 1) отказ пациента или его законного представителя подписать информированное согласие на участие в исследовании,
- 2) невозможность проведения МРТ исследования из-за имплантов, датчика внутричерепного давления, брекетов, клипс и т. д.,
- 3) тяжесть состояния: неустойчивая гемодинамика, повышенное АД, декомпенсированная сердечная недостаточность, наличие острых инфекционных заболеваний и т. д.
- 4) смерть пациента в течение года после получения ЧМТ.

Данные о выраженности правостороннего гемипареза в ходе наблюдения представили в табл. 3.

У каждого пациента с ЧМТ проводили диффузионно-тензорное МРТ исследование (ДТИ). В остром периоде его выполнили у 28 человек (по одному разу). В подостром периоде — у 22 пациентов, 4 из которых обследовали по два раза — с разницей между датами обследований от 8 до 77 дней. В отдаленном периоде сканировали 20 пациентов, 7 из которых — по два раза, одного — трижды (с разницей между датами обследований от 120 до 511 дней). Число пациентов, которых сканировали хотя бы по одному разу в остром, подостром и отдаленном периодах — 8; только в остром и подостром — 4; только в подостром и отдаленном — 6; только в остром и отдаленном — 3; только в остром — 14; только в подостром — 5; только в отдаленном — 4.

Контролем для ДТИ пациентов являлись данные подобного однократного исследования 22 здоровых добровольцев (14 мужчин и 8 женщин в возрасте от 21 до 55 лет, средний возраст — 30 ± 10 лет).

Сканирование выполняли на томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл (3.0 T Signa HDxt, General Electric США) и восьмиканальной головной катушкой по протоколу диффузионно-тензорной МРТ (ДТИ). Протокол включал в себя рутинные МР-изображения в режимах T1, T2, T2 FLAIR (T2 с подавлением сигнала от воды), градиентного эха (T2*, 2D, 3D или SWAN), DWI (диффузионно-взвешенные), по которым диагностировали очаги травматического повреждения или интракраниальные скопления крови. Диффузионно-тензорную МРТ в протоколе ДТИ проводили с использованием эхо-планарной импульсной последовательности «Спиновое Эхо» (SE EPI) со следующими параметрами: TR=8000 мс, T_{Еmin}=96 мс, 33 направления диффузионных градиентов, диффузионный вес $b=0,1000$ с/мм², два повтора, матрица реконструкции 256×256; толщина среза/зазор 4/0 мм, поле обзора 240 мм, размер вокселя 1,9×1,9×4 мм³, продолжительность исследования — 3 мин 40 с в одной проекции.

Схему используемого оригинального алгоритма анализа диффузионных МР изображений представлена на рис. 1.

Важно отметить, что в ходе клинико-ДТИ сопоставлений учитывали уровень локализации сегмента того или иного тракта, на который приходится выявленное значение показателя корреляции: стволый, подкорковых ядер и корковый (рис. 2). Наибольший интерес представляли корреляции порядка 0,6 и выше, которые и принимали к рассмотрению.

Для отдельных локализаций сегментов трактов выполняли групповое непараметрическое сравнение значений ФА по тесту Вилкоксона и с помощью ROC-анализа в программе Matlab. Пациентов делили на две группы по выраженности правостороннего гемипареза на момент окончания лечения. Те пациенты, у кого его оценивали в два балла или меньше, попали в первую группу (условно «не восстановившиеся»), остальные — во вторую («восстановившиеся»).

Данные ДТИ группы контроля привлекали на некоторых этапах анализа: при создании шаблонного каркаса, а также статистической оценки показателей.

Для ряда выбранных сегментов трактов со значимой корреляцией между ФА и степенью гемипареза строили диаграмму «ящички с усами». На ней отображали распределения значений фракционной анизотропии между группами пациентов, «восстановившихся» и «не восстановившихся» в отдаленном периоде ЧМТ. Кроме

того, на диаграммах представили распределение ФА соответствующего тракта (или его сегмента) в группе здоровых добровольцев. С помощью ROC-анализа вычислили и нанесли на диаграмму оптимальное значение ФА, разграничивающее группы «восстановившихся» и «не восстановившихся» пациентов.

Результаты

При визуальном совмещении анализируемые тракты всех пациентов и здоровых добровольцев достаточно точно совпали с шаблонным изображением, с помощью которого выполняли разметку на зоны измерений, поэтому никого из испытуемых не пришлось исключать из исследования из-за погрешностей алгоритма сбора данных.

Наиболее высокие показатели корреляции между выраженностью правостороннего гемипареза и ФА сегментов исследуемых трактов для острого периода ЧМТ представили в табл. 4. Для разных сегментов левого кортикоспинального тракта (ведущего в обеспечении произвольной двигательной активности правой руки)



Рис. 1. Этапы анализа данных ДТИ.

Примечание. Красным цветом обозначили этапы, в которых использовали данные с МРТ пациентов; зеленым — только с МРТ здоровых добровольцев; синим — только шаблона MNI152; оранжевым — клинические данные оценки состояния пациентов. Пояснения к этапам:

1. Коррекция диффузионных изображений включала в себя: коррекцию артефактов Гиббса, удаление теплового шума, коррекцию артефактов вихревых токов с помощью программ FSL eddy (<http://fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) и Mrtrix3 (<https://www.mrtrix.org/>).

2. Вычисление трактов всей головы выполняли методом HARDI CSD [32] в программе Mrtrix3 с настройками по умолчанию и критерием остановки вычислений — нахождение 10 млн волокон. Также в Mrtrix3 выполняли параметрические карты фракционной анизотропии.

3. Построение в TrackVis (<http://trackvis.org/>) трактов для каждого испытуемого: кортикоспинального (КСТ), нижнего лобно-затылочного (НЛЗ), мозолистого тела (МТ). Объединение этих трактов обозначили термином «каркас» — эти тракты соединяют краевые участки мозга по трем ортогональным направлениям — межполушарному, лобно-затылочному и корково-стволовому. При этом в тракте МТ условно выделяли 7 отведений на основании результатов предыдущих исследований [33, 34].

4. Создание усредненного «каркаса» выполняли с помощью скрипта antsMultivariateTemplateConstruction2 из программного пакета ANTs (<http://stnava.github.io/ANTs/>).

5. Шаблонное изображение T1 в пространстве MNI152 поворачивали на такой угол, чтобы передняя и задняя комиссура находились на одном срезе в аксиальной проекции.

6, 7, 8. Корегистрацию усредненного «каркаса» на шаблонное изображение T1 выполняли с помощью аффинных и нелинейных преобразований, использовали утилиту antsRegistrationSyN.sh из программного пакета ANTs. Корегистрацию «каркасов» пациентов на усредненное по группе здоровых добровольцев изображение выполняли с помощью той же утилиты. Сетка измерений, разделяющая тракты на сегменты, состояла из ячеек размером $18 \times 18 \times 18$ мм³. Центральную часть МТ, ограниченную параллелепипедом размером $5 \times 2 \times 3$ ячеек, учитывали, как один блок измерений, если анализировали одно из семи отведений МТ.

9, 11. Сбор и сохранение усредненных значений ФА по сегментам трактов, а также статистический анализ выполняли в программе Matlab R2018b (<http://www.mathworks.com/>). Для каждого сегмента тракта сохраняли по два вектора значений — усредненные значения ФА данного сегмента тракта каждого пациента и оценки правостороннего гемипареза. По этим векторам вычисляли ранговую корреляцию по Спирмену. В таблицу с итоговыми корреляциями вносили только те значения, где уровень значимости с поправкой на множественные значения соответствовал $p < 0,05$. В поправке учитывали суммарное количество анализируемых сегментов каждого тракта (порядка 100). Ячейки сегментов трактов, для которых получали статистически значимые корреляции, отображали на шаблонном T1 изображении.

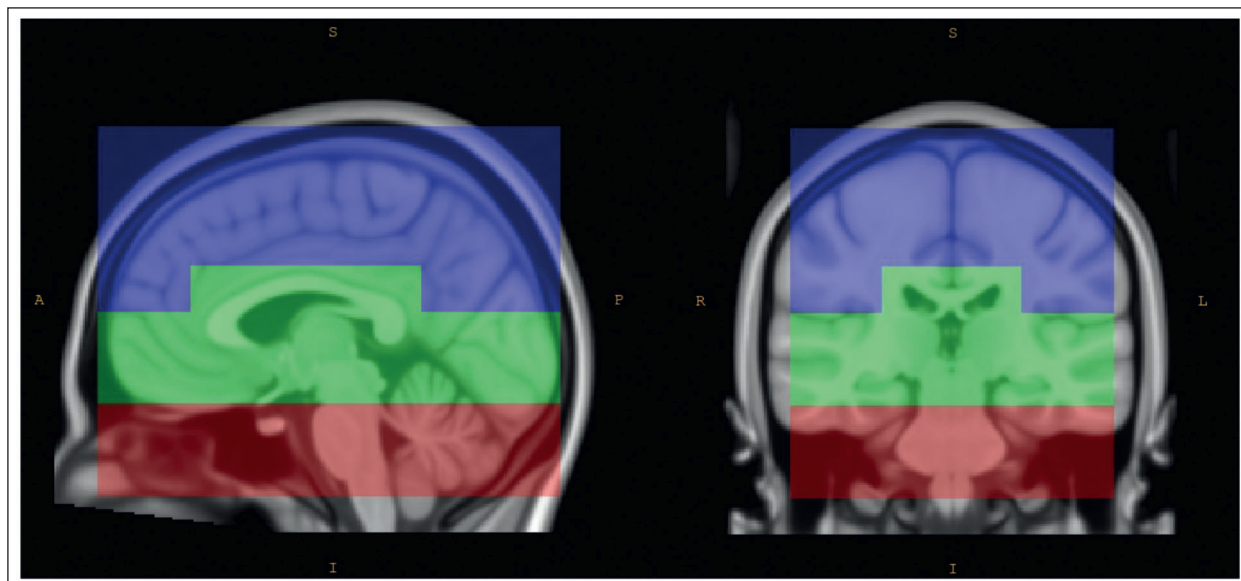


Рис. 2. Три уровня анатомического расположения клинико-ДТИ корреляций: стволовый (красный), подкорковых ядер (зеленый) и корковый (синий).

значения коэффициента корреляции (r) колебались от 0,61 до 0,64, отражая умеренный уровень сопряженности этих параметров. Причем, они касались как коркового (в зоне парацентральной доли), так и подкоркового (в области

таламуса, хвостатого ядра) сегментов левого КСТ (рис. 3, I).

Вместе с тем, более значимые корреляции со степенью гемипареза (от 0,66 до 0,86) обнаружили для отдельных сегментов мозолистого

Таблица 4. Корреляция выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией для сегментов различных трактов в остром периоде ЧМТ.

Название тракта	ФА: мин.–макс. среднее	Полушарие	Уровень	$r(p)$	95% ДИ корреляции: мин.–макс.	Прилегающие к сегменту тракта
Валик МТ	0,22–0,54 0,37±0,09	левое	подкорковых ядер	0,86 (2×10^{-7})	0,68–0,93	Верхняя височная извилина Боковой желудочек Надкраевая извилина
МТ	0,22–0,54 0,37±0,09	левое	подкорковых ядер	0,86 (4×10^{-7})	0,67–0,93	Верхняя височная извилина Боковой желудочек
МТ	0,16–0,39 0,31±0,05	левое	корковый	0,69 (0,00014)	0,33–0,85	Задняя часть средней лобной извилины Верхняя лобная извилина
Передняя часть МТ	0,16–0,40 0,31±0,05	левое	корковый	0,68 (0,00018)	0,32–0,85	Задняя часть средней лобной извилины Верхняя лобная извилина
Валик МТ	0,27–0,54 0,37±0,08	правое	подкорковых ядер	0,66 (0,0005)	0,24–0,87	Верхняя височная извилина Боковой желудочек Нижняя теменная извилина
КСТ левый	0,32–0,63 0,45±0,08	левое	корковый	0,64 (0,0020)	0,21–0,84	Парацентральная долька Задняя часть поясной извилины
КСТ левый	0,36–0,69 0,58±0,09	левое	подкорковых ядер	0,62 (0,0009)	0,27–0,82	Таламус
КСТ левый	0,31–0,6 0,47±0,08	левое	корковый	0,61 (0,0010)	0,23–0,81	Боковой желудочек Хвостатое ядро
КСТ правый	0,30–0,67 0,53±0,10	правое	подкорковых ядер	0,60 (0,0012)	0,24–0,82	Миндалевидное тело Вентральный промежуточный мозг Гиппокамп

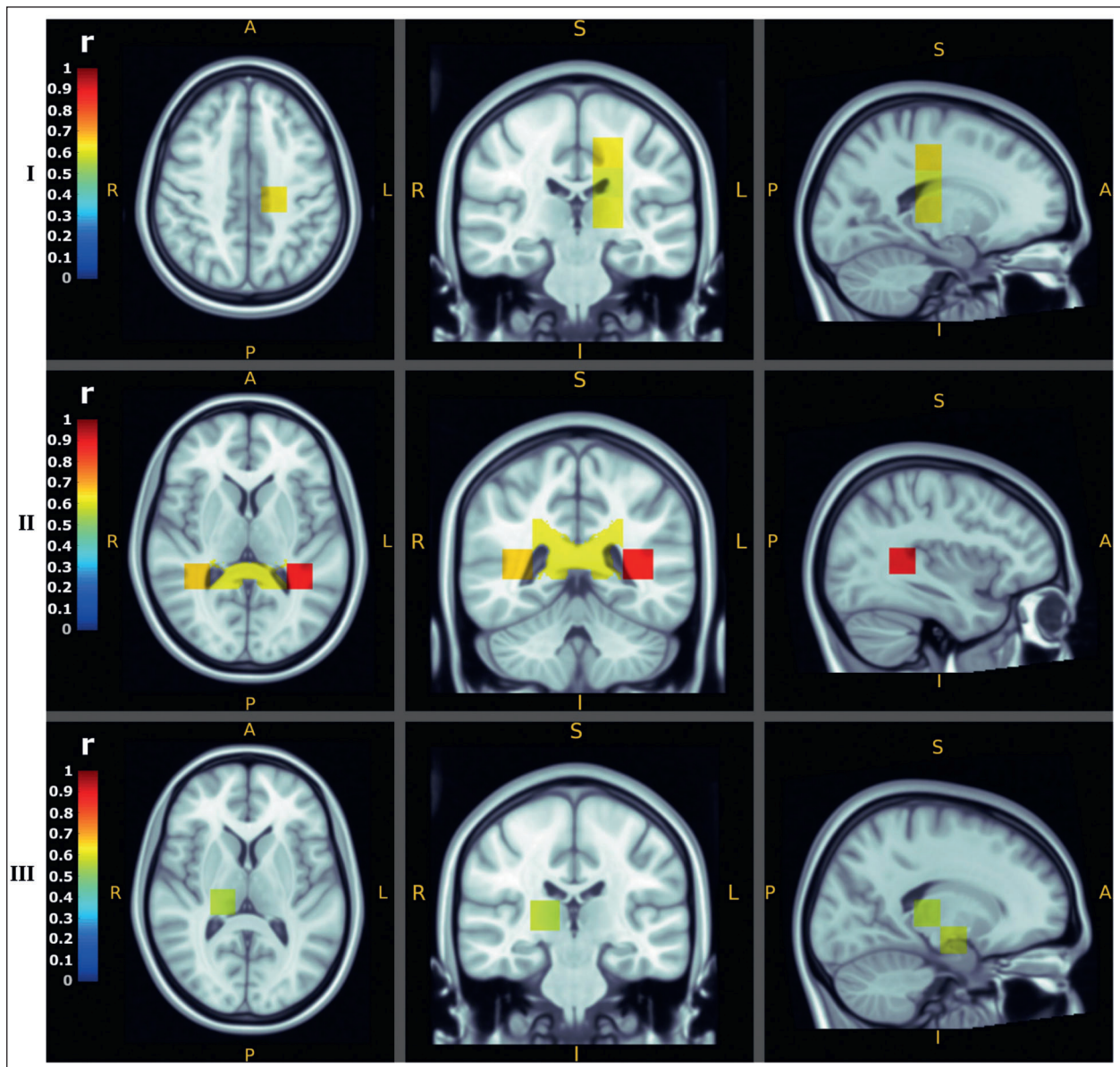


Рис. 3. Зоны корреляции выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией сегментов левого КСТ (I), валика мозолистого тела (II) и правого КСТ (III) в остром периоде ЧМТ.

Примечание. Для рис. 3–5: цветовая шкала слева отражает значения коэффициента корреляции.

тела, а также МТ в целом (табл. 4). Относительно низкие значения r касались валика МТ справа (0,66) — в области бокового желудочка и нижней теменной извилины, а также передней части МТ слева (0,68) — в области верхней лобной извилины (0,68). Наиболее значимую корреляцию (0,86) выявили для валика МТ слева, расположенного у бокового желудочка и верхней надкраевой извилины. Превосходящие значения r касались подкорковых фрагментов МТ.

Кроме того, следует отметить наличие корреляции около 0,6 между степенью правостороннего гемипареза и ФА подкорковых сегментов ипсилатерального гемипарезу правого КСТ (табл. 4, рис. 3, III).

В подостром периоде ЧМТ количество корреляций выраженности гемипареза с данными

ДТИ, превышавших значение 0,6 (табл. 5), было существенно меньше по сравнению с острым периодом (табл. 4); их значения варьировали от 0,6 до 0,71. При этом лишь один показатель касался коркового сегмента левого КСТ (рис. 4, I), еще два — подкорковых сегментов передней части и особенно — валика МТ. Наряду с ними выявили отсутствующую ранее сопряженность степени гемипареза с состоянием центрального сегмента левого нижнего лобно-затылочного тракта, прилежащего к гиппокампу (рис. 4, II).

В отдаленном периоде ЧМТ корреляция степени гемипареза с состоянием проводящих путей становилась менее выраженной: максимальные значения r не превышали 0,68 и колебались в основном в пределах от 0,53 до 0,58

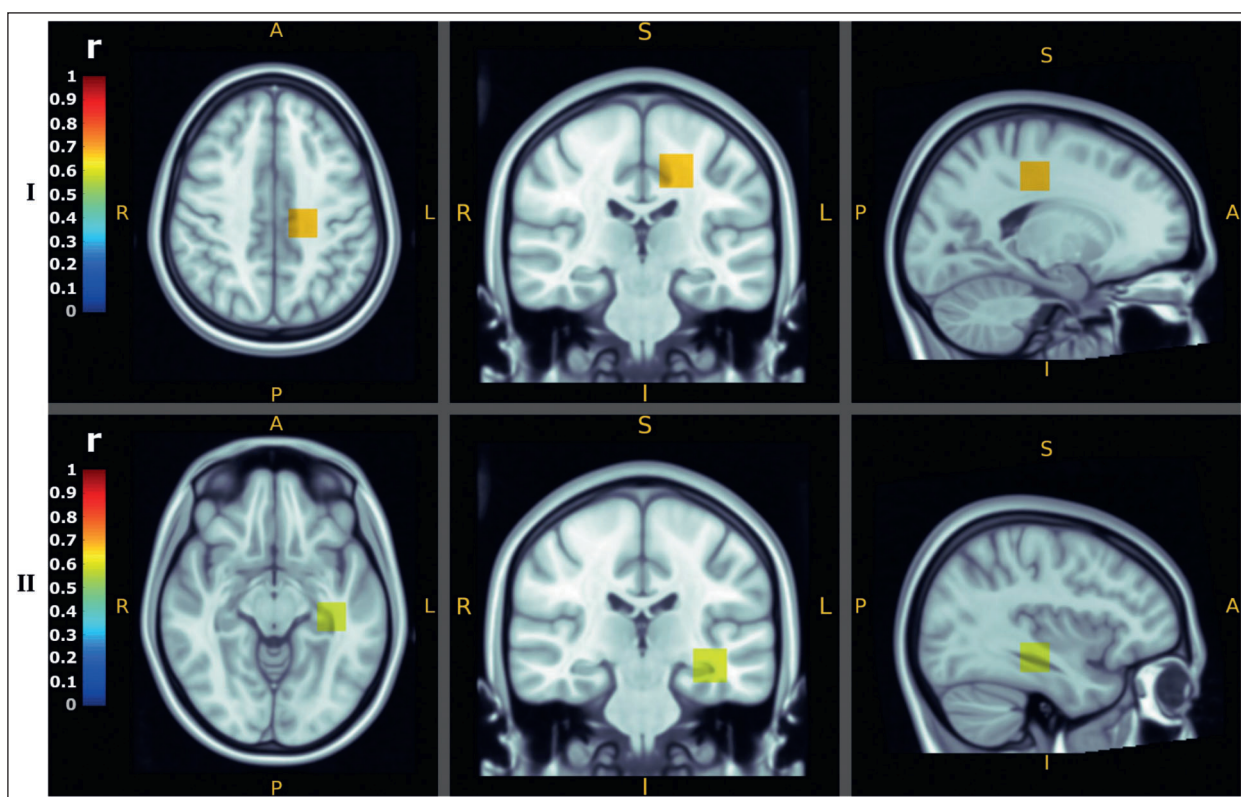


Рис. 4. Зоны корреляции выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией сегментов левого КСТ (I) и левого НЛЗ тракта (II) в подостром периоде ЧМТ.

Таблица 5. Корреляции выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией сегментов различных трактов в отдаленном периоде ЧМТ.

Название тракта	Полушарие	Уровень	r	Прилегающие к сегменту тракта
МТ	правое	корковый	0,68	Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины Задняя часть поясной извилины
Передняя часть МТ	—	подкорковых ядер	0,58	Передняя часть поясной извилины
Средняя часть МТ	правое	корковый	0,58	Передняя часть поясной извилины Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины
НЛЗ правый	правое	подкорковых ядер	0,56	Нижний боковой желудочек Миндалевидное тело Скорлупа Островок Гиппокамп
Передняя часть МТ	правое	корковый	0,56	Передняя часть поясной извилины Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины
Средняя часть МТ	—	подкорковых ядер	0,53	Передняя часть поясной извилины

(табл. 6). В числе трактов со значимыми корреляциями отсутствовали КСТ обоих полушарий. Однако, сохранялась «представленность» корковых проекций мозолистого тела (в основном передней его части справа) (рис. 5, I). Кроме того, обнаружили корреляцию с ФА для центрального сегмента НЛЗ, но не левого, а правого (рис. 5, II).

К числу важных направлений настоящего исследования относили рассмотрение вопроса о том, как именно состояние ФА трактов, коррелирующих со степенью гемипареза на разных этапах травматической болезни, влияет на вос-

становление двигательной функции в отдаленном периоде.

На рис. 6 представили диаграммы для ФА валика МТ в остром периоде ЧМТ (рис. 3, II), коркового сегмента левого КСТ в подостром периоде (рис. 4, I), а также для ФА передней части МТ в отдаленном периоде травмы (рис. 5, I).

Согласно этому сопоставлению, на всех этапах наблюдения подавляющее большинство показателей ФА для различных трактов у обследуемых пациентов были снижены относительно нормы. При этом величина снижения

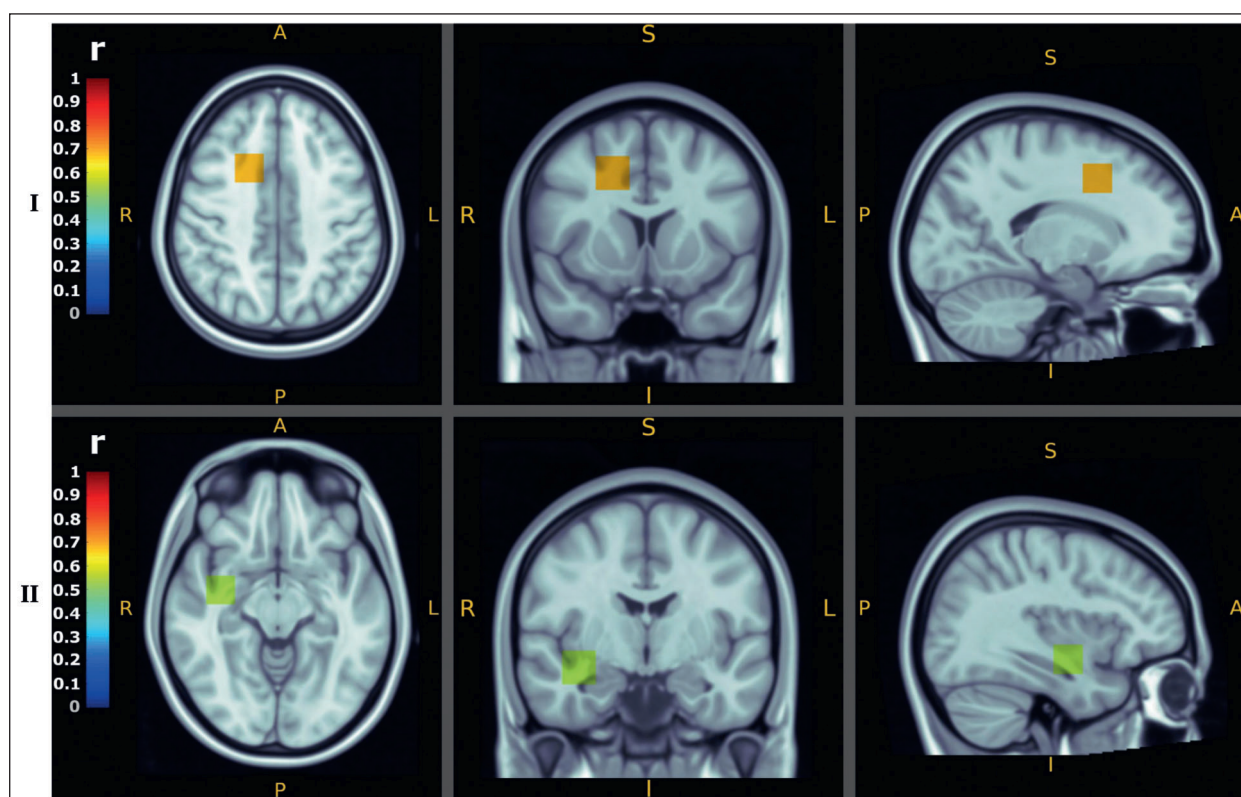


Рис. 5. Зоны корреляции выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией сегментов передней части МТ справа (I) и правого НЛЗ тракта (II) в отдаленном периоде ЧМТ.

Таблица 6. Корреляции выраженности правостороннего гемипареза с фракционной анизотропией сегментов различных трактов в отдаленном периоде ЧМТ.

Название тракта	ФА: мин.–макс. среднее	Полушарие	Уровень	$r(p)$	95% ДИ корреляции: мин.–макс.	Прилегающие к сегменту тракта
МТ	0,15–0,41 0,31±0,09	правое	корковый	0,68 (0,0002)	0,20–0,86	Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины Задняя часть поясной извилины
Передняя часть МТ	0,14–0,40 0,32±0,06	—	подкорковых ядер	0,58 (0,00174)	0,04–0,82	Передняя часть поясной извилины
Средняя часть МТ	0,16–0,45 0,32±0,08	правое	корковый	0,58 (0,003)	0,04–0,85	Передняя часть поясной извилины Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины
НЛЗ правый	0,22–0,39 0,33±0,04	правое	подкорковых ядер	0,56 (0,008)	0,10–0,80	Нижний боковой желудочек Миндалевидное тело Скорлупа Островок Гиппокамп
Передняя часть МТ	0,14–0,43 0,32±0,07	правое	корковый	0,56 (0,005)	0,05–0,80	Передняя часть поясной извилины Верхняя лобная извилина Задняя часть средней лобной извилины
Средняя часть МТ	0,25–0,49 0,36±0,07	—	подкорковых ядер	0,53 (0,005)	0,07–0,79	Передняя часть поясной извилины

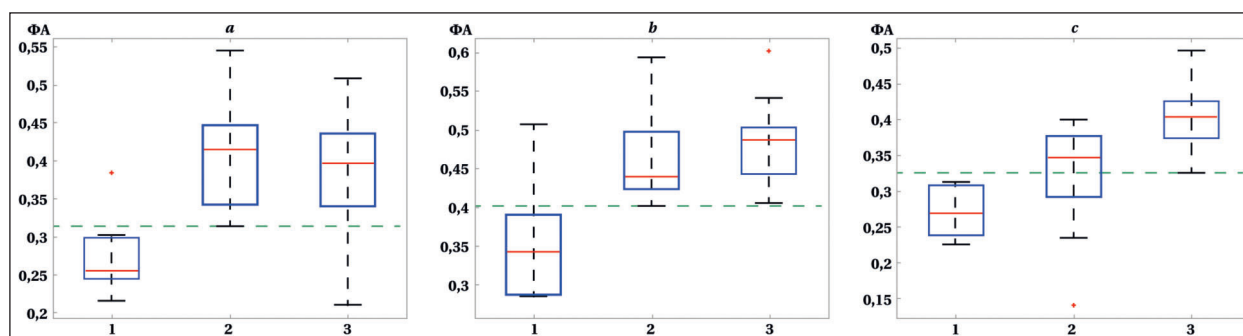


Рис. 6. Фракционная анизотропия сегментов отдельных трактов у пациентов с разной степенью восстановления двигательной функции и у здоровых испытуемых.

Примечание. *a* — ФА подкоркового сегмента валика МТ в остром периоде; *b* — ФА подкоркового сегмента левого КСТ в подостром периоде; *c* — ФА передней части МТ справа в отдаленном периоде ЧМТ. 1 — пациенты с правосторонним гемипарезом 1 и 2 баллов по шкале [31] в отдаленном периоде ЧМТ («не восстановившиеся»); 2 — пациенты с правосторонним гемипарезом 3, 4 и 5 баллов в отдаленном периоде ЧМТ («восстановившиеся»); 3 — здоровые испытуемые. Зеленая пунктирная линия — оптимальное пороговое значение, посчитанное с помощью ROC-анализа и разграничивающее группы пациентов.

была тем больше, чем более грубыми и стойкими во времени являлись двигательные нарушения.

Типичные варианты распределения показателей ФА по группам наблюдений представили на рис. 6, *b* и *c*. Так, в подостром периоде ЧМТ (от 1 до 6 мес.) значения ФА для коркового сегмента левого КСТ, не превышающие 0,4, были присущи пациентам без дальнейшей редукции правостороннего гемипареза, тогда как более высокие значения этого показателя были характерны для дальнейшего регресса этого двигательного дефекта (при сравнении групп по непараметрическому тесту Вилкоксона $p=0,02$), (рис. 6, *b*). ДТИ, выполненные в отдаленные сроки травмы, выявляют подобные соотношения ФА ($p=0,03$ при сравнении групп по тесту Вилкоксона) для правостороннего сегмента передней части мозолистого тела (рис. 6, *c*). Выборочная сравнительная оценка показателей в группах наблюдений выявила, что у «не восстановившихся» пациентов средние значения ФА на всех этапах исследования составляла 68–78% относительно нормативных характеристик оцениваемого сегмента тракта.

Лишь в остром периоде выявили отдельные тракты, сегментарные показатели ФА которых для группы «восстановившихся» впоследствии пациентов находились на уровне нормы или незначительно его превышали. К их числу относилась ФА подкоркового сегмента валика МТ (рис. 6, *a*), а также корково-подкорковых сегментов левого кортикоспинального тракта.

Обсуждение

В работе использовали нестандартный алгоритм измерения ФА белого вещества головного мозга у пациентов с ЧМТ. По МР-изображениям у некоторых из них были видны выраженные деформации мозга и признаки его отека, что затрудняло разметку зон измерений.

Преимуществом использованного алгоритма явилась его автоматизация, позволяющая нивелировать зависимость результата от навыков исследователя. Успешное применение разработанного алгоритма позволяет считать его перспективным для использования в других исследованиях.

Результаты проведенного исследования демонстрируют динамичный во времени характер корреляции между выраженностью правостороннего посттравматического гемипареза и ФА проводящих путей головного мозга, отражая представления о фазном развитии травматической болезни головного мозга [3].

Показано, что ФА контралатерального гемипарезу кортикоспинального тракта демонстрирует значимую корреляцию с двигательным дефектом в остром и подостром периодах ЧМТ, что, в свою очередь, согласуется с положениями классической нейроанатомии [13, 35]. Вместе с тем, уже в остром периоде аналогичную корреляцию обнаружили для ипсилатерального гемипарезу правого кортикоспинального тракта. Причем, сопряженность сегментов разных трактов этого полушария со степенью гемипареза нарастала к отдаленному периоду ЧМТ. Последний факт указывает на вероятную вовлеченность ипсилатерального дефекту полушария в нейропластические компенсаторные процессы. В случаях инсульта, обусловленного, как правило, односторонним полушарным повреждением, активная роль «здоровой» гемисферы в этих процессах широко известна [36, 15].

Что же касается ЧМТ с диффузными, часто двухсторонними повреждениями головного мозга, то, согласно данным наших предыдущих исследований [10, 5], значимость ипсилатерального гемипарезу полушария наиболее отчетливо выступает при легкой (4 балла) степени пареза, в условиях преимущественно одностороннего

полушарного повреждения либо его отсутствия. Нельзя исключить ее и у пациентов с выраженным гемипарезом, но с ДАП без очаговых повреждений.

Выявили динамичный (во времени) характер сопряженности церебральных структур со степенью гемипареза: тенденцию перехода выраженности корреляции от более глубоких (подкорковых) отделов мозга в остром периоде ЧМТ к кортикальным в отдаленном. Значимые корреляции, характерные для повреждения подкорковых структур, в остром периоде могут быть обусловлены непрерывной функциональной активностью экстрапирамидной системы, контролирующей двигательные функции и мышечный тонус, находящейся в постоянном функциональном взаимодействии с пирамидной системой. На фоне посттравматического угнетения функциональной активности КСТ их наличие в остром периоде можно рассматривать в качестве первого этапа компенсации двигательных нарушений. В последующем, в подостром и отдаленном периодах ЧМТ, роль подкорковых образований отступает на второй план, а на первую линию проявления нейропластических механизмов выходит активность причастных к формированию движения корковых областей.

Наряду с установленной, начиная с острого периода, значимостью отделов кортикоспинальных трактов, специфичных к движению, выявили также значимые корреляции с выраженностью гемипареза для некоторых зон мозолистого тела, сохраняющиеся и в отдаленные сроки после ЧМТ. Важность межполушарного взаимодействия сенсомоторных областей мозга в обеспечении двигательной функции была показана ранее как функциональными методами исследования [37, 12, 38], так и данными ДТИ [16, 17]. Установлено в частности, что гипогенезия мозолистого тела у детей со спастической диплегией и соответствующее снижение ФА коррелирует с тяжестью двигательных нарушений, а также является точным индикатором моторного дефицита [39]. Результаты работы относятся к числу прямых морфологических подтверждений этого обстоятельства в условиях ЧМТ.

Кроме того, проведенное исследование выявило корреляции с выраженностью правостороннего гемипареза для сегментов НЛЗ тракта: левого в подостром периоде, правого — в отдаленном. При том, что данный тракт не имеет непосредственного отношения к двигательной функции, он, согласно современным представлениям о многокомпонентном нейросетевом обеспечении разных видов деятельности, может участвовать в сенсорно-моторной интеграции, необходимой для реализации лю-

бого движения. Например, в исследовании [40] показано, что у детей с ДЦП в результате лечебной транслингвальной стимуляции отмечается улучшение двигательных функций, а также повышение показателей исходно сниженной ФА ряда неспецифических по отношению к двигательной активности проводящих путей головного мозга, включая левый нижний лобно-затылочный тракт. По мнению авторов, НЛЗ как вентральный ассоциативный путь, соединяющий лобную долю с затылочной и теменной через височную долю и островок [41], вероятно причастен к смешанной сенсорно-моторной интеграции за счет среднего компонента. Именно этот компонент относится к числу «зон интереса» таких нейронных сетей как DMN, оценки значимости и речевой [42], изменения его ФА коррелировало со степенью гемипареза и в нашем исследовании. В то время как корковые и подкорковые сегменты КСТ относятся к сенсомоторной нейронной сети, обеспечивающей непосредственный акт выполнения произвольного движения, сети DMN, оценки значимости и речевая связаны с более сложными компонентами организации движений: памятью, объединением мотивации и поведения, сенсорной интеграции, пространственной навигации и др.

Согласно полученным данным можно полагать, что в формировании двигательных нарушений острого периода более выражена значимость структурно-функционального взаимодействия сенсомоторной нейронной сети, а подостром и особенно в отдаленном периоде стойкость и выраженность этих нарушений в большей степени зависит от сохранности анатомических связей более глобальных (интегральных) нейронных сетей.

В целом результаты настоящего исследования подтверждают данные литературы о диагностической информативности трактографии (и показателя фракционной анизотропии в частности) в процессе формирования и регресса двигательных нарушений в форме гемипареза — как при инсульте [43], так и при черепно-мозговой травме [44]. Причем динамичность корреляций показателей ФА со степенью гемипареза в разные сроки после ЧМТ может служить обоснованием эффективности использования метода ДТИ в нейрореабилитации — как с диагностической целью, так и для изучения вариативных механизмов восстановления двигательных расстройств разной этиологии [35, 45].

Заключение

Установили, что посттравматические правосторонние двигательные нарушения связаны с повреждением не только левого КСТ, но

и с нарушением межполушарного взаимодействия вследствие повреждения трактов мозолистого тела.

В подостром и особенно отдаленном периодах ЧМТ обнаружили связь выраженности правостороннего гемипареза с топографией неспецифичных по отношению к двигательной функции двухсторонних НЛЗ трактов. Можно полагать, что это отражает причастность ука-

занных проводящих путей и КСТ, и ипсилатерального гемипарезу полушария к компенсации двигательного дефекта.

Полученные конкретные количественные характеристики структурно-клинических корреляций, а также показателей ФА в наблюдениях с разной успешностью восстановления двигательной активности, вероятно, следует учитывать в практике лечения пациентов с ЧМТ.

Литература

1. Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., с соавт. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2020; 84 (4): 5–16. [Potapov A.A., Danilov G.V., Sychev A.A., Zakharova N.E., Pronin I.N., Savin I.A., Oshorov A.V., et al. Clinical and MRI predictors of coma duration, critical care intensity and outcomes in traumatic brain injury. *Burdenko's Journal of Neurosurgery / Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2020; 84 (4): 5–16. (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro2020840415.
2. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы Часть I. Дефиниции, классификация, клиническая и количественно-томографическая синдромология. *Клинич. разбор в общей медицине*. 2021; 5: 25–29. [Lichterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopkov V.A. Theory about traumatic brain injury effects. Part I. Definitions, classification, clinical signs and quantitative tomography. *Clinical Analysis in General Medicine/Klinichesky Razbor v Obshchey Meditsine*. 2021; 5: 25–29. (in Russ.). DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00067.
3. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Могила В.В., Лихтерман Б.Л. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы. *Неврология и Ревматология*. (при к Журн. *Consilium Medicum*. 2019; 1: 56–60. [Lichterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopkov V.A., Grave V.V., Lichterman B.L. Periodization of clinical course of head injury. *Neurology and Rheumatology (Suppl Consilium Medicum*. 2019; 1: 56–60. (in Russ.). DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190275.
4. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Челябинца М.В., Дубровская Л.П., Симонова О.А., Корниенко В.Н. фМРТ и ЭЭГ реакции мозга здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*. 2014; 64 (5): 488–488. [Boldyreva G.N., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Chelyapina M.V., Dubrovskaya L.P., Simonova O.A., Kornienko V.N. EEG and fMRI reactions of a healthy brain at active and passive movements of the leading hand. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity/Zh Vyssh Nerv Deiat I P Pavlova*. 2014; 64 (5): 488–488. (in Russ.). DOI: 10.7868/S0044467714050049.
5. Болдырева Г.Н., Ярец М.Ю., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Купцова С.В., Челябинца-Постникова М.В., Машеров Е.Л., с соавт. Особенности фМРТ-реакций мозга при двигательных нагрузках у пациентов с легким посттравматическим гемипарезом. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*. 2020; 70 (5): 579–589. [Boldyreva G.N., Yaretz M.Y., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Kuptsova S.V., Chelyapina-Postnikova M.V., Masherov E.L., et al. Features of fMRI brain reactions in motor load by patients with mild posttraumatic hemiparesis. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity/Zh Vyssh Nerv Deiat I P Pavlova*. 2020; 70 (5): 579–589. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0044467720050044.
6. Мухина Т.С., Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Смирнов А.С., Куликов М.А., Пронин И.Н. Особенности нейроанатомии активного движения руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1): 27–33. [Mukhina T.S., Sharova E.V., Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Smirnov A.S., Kulikov M.A., Pronin I.N. The neuroanatomy of active hand movement in patients with severe traumatic brain injury: analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics/ Nevrologiya Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017; 9 (1): 27–33. (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-27-33.
7. Жаворонкова Л.А., Морареску С.И., Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Купцова С.В., Смирнов А.С., Машеров Е.Л. с соавт. фМРТ-реакции мозга при выполнении двигательных нагрузок у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2018; 44 (5): 5–13. [Zhavoronkova L.A., Morarescu S.I., Boldyreva G.N., Sharova E.V., Kuptsova S.V., Smirnov A.S., Masherov E.L., et al. fMRI reactions in motor tasks performed by patients with traumatic brain injury. *Human Physiology/ Fiziologiya Cheloveka*. 2018; 44 (5): 5–13. (in Russ.). DOI: 10.1134/S0131164618050168.
8. Советов А.Н. Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе. Москва: Медицина; 1988: 141. [Sovietov A.N. Restorative and compensatory processes in the central nervous system. Moscow: Medicine; 1988: 141. (in Russ.). ISBN 5-225-00124-6.
9. Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Лысачев Д.А., Дзюбанова Н.А., Жаворонкова Л.А., Смирнов А.С., Погосбекян Э.Л., с соавт. О функциональной и диагностической значимости типа фМРТ-ответа при двигательных нагрузках у пациентов с травматическим повреждением мозга. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (4): 31–46. [Sharova E.V., Boldyreva G.N., Lysachev D.A., Dzyubanova N.A., Zhavoronkova L.A., Smirnov A.S., Pogosebkyan E.L., et al. Functional and diagnostic significance of the fMRI-response type to motor loads in patients after traumatic brain damage. *Medical Visualization/ Meditsinskaya Vizualizatsia*. 2021; 25 (4): 31–46. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-1003.
10. Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Лысачев Д.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Челябинца-Постникова М.В., Попов В.А. с соавт. ЭЭГ-корреляты пассивного движения руки у пациентов с черепно-мозговой травмой при сохранном двигательном фМРТ-ответе. *Физиология человека*. 2019; 45 (5): 30–40. [Sharova E.V., Boldyreva G.N., Lysachev D.A., Kulikov M.A., Zhavoronkova L.A., Chelyapina-Postnikova M.V., Popov V.A., et al. EEG correlates of passive hand movement in patients with traumatic brain injury with preserved motor fMRI response. *Human Physiology/ Fiziologiya Cheloveka*. 2019; 45 (5): 30–40. (in Russ.). DOI: 10.1134/S0131164619050175.
11. Штерн М.В., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Долгих В.Т., Кузовлев А.Н., Пронин И.Н. Методика фМРТ анализа двигательной функциональной системы у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 51–59. [Stern M.V., Sharova E.V.,

- Zhavoronkova L.A., Dolgikh V.T., Kuzovlev A.N., Pronin I.N. Methodical approach to fMRI assessment of motor connectome in patients after severe traumatic brain injury. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 51–59. (in Russ.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2297.
12. Sharova E. V., Mukhina T. S., Boldyreva G. N., Zhavoronkova L. A., Chelyapina M. V., Smirnov A. S., Pronin I. N. fMRI analysis of the motor network functional connections at rest and with motor load in healthy people and patients with STBI. *J Neurol Stroke*. 2018; 8 (2): 91–92. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00287.
 13. Welniarz Q., Dusart I., Roze E. The corticospinal tract: evolution, development, and human disorders. *Deve Neurobiol*. 2017; 77 (7): 810–829. DOI: 10.1002/dneu.22455. PMID: 27706924.
 14. Jang S. H. The role of the corticospinal tract in motor recovery in patients with a stroke: a review. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24 (3): 285–290. DOI 10.3233/NRE-2009-0480. PMID: 19458437.
 15. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Прогностические факторы восстановления нарушений в результате ишемического инсульта двигательных функций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11 (1): 80–89. [Barkhatov Yu.D., Kadykov A.S. Prognostic factors for recovery of motor dysfunction following ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology/Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Neurologii*. 2017; 11 (1): 80–89. (in Russ.)). eLIBRARY ID: 28944105.
 16. Stewart J.C., Dewanjee P., Tran G., Quinlan E.B., Dodakian L., McKenzie A., Cramer S.C. Role of corpus callosum integrity in arm function differs based on motor severity after stroke. *NeuroImage Clin*. 2017; 14: 641–647. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.02.023. PMID: 28348955.
 17. Takeuchi N., Izumi S.-I. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural plast*. 2012; 2012: 359728. DOI: 10.1155/2012/359728. PMID: 22792492.
 18. Sarubbo S., Tate M., De Benedictis A., Merler S., Moritz-Gasser S., Herbet G., Duffau H. Mapping critical cortical hubs and white matter pathways by direct electrical stimulation: an original functional atlas of the human brain. *Neuroimage*. 2020; 205: 116237. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116237. PMID: 31626897.
 19. Spencer A.P.C., Brooks J.C.W., Masuda N., Byrne H., Lee-Kelland R., Jary S., Chakkarapani E. Motor function and white matter connectivity in children cooled for neonatal encephalopathy. *NeuroImage Clin*. 2021; 32: 102872. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102872. PMID: 34749285.
 20. Гриндель О.М. Электроэнцефалограмма человека при черепно-мозговой травме. Москва: Наука; 1988. [Grindel O.M. Electroencephalogram of a person with a traumatic brain injury. Moscow: Nauka; 1988. (in Russ.)). ISBN 5-02-005268-X.
 21. Lebel C., Caverhill-Godkewitsch S., Beaulieu C. Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography. *Neuroimage*. 2010; 52 (1): 20–31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.072. PMID: 20362683.
 22. Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. Springer International Publishing Switzerland: 2014; ISBN 978-3-319-04354-8.
 23. Colby J.B., Soderberg L., Lebel C., Dinov I.D., Thompson P.M., Sowell E.R. Along-tract statistics allow for enhanced tractography analysis. *Neuroimage*. 2012; 59 (4): 3227–3242. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.004. PMID: 22094644.
 24. Shirazi Y., Oghabian M.A., Batouli S.A.H. Along-tract analysis of the white matter is more informative about brain ageing, compared to whole-tract analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 211: 107048. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107048. PMID: 34826755.
 25. Smith S.M., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Rueckert D., Nichols T. E., Mackay C. E., Watkins K.E., et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006; 31 (4): 1487–1505. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024. PMID: 16624579.
 26. Chen Z., Zhang H., Yushkevich P. A., Liu M., Beaulieu C. Maturation along white matter tracts in human brain using a diffusion tensor surface model tract-specific analysis. *Front Neuroanat*. 2016; 10: 9. DOI: 10.3389/fnana.2016.00009. PMID: 26909027.
 27. Owen M., Ingo C., Dewald J.P.A. Upper extremity motor impairments and microstructural changes in bulbospinal pathways in chronic hemiparetic stroke. *Front Neurol*. 2017; 8: 257. DOI: 10.3389/fneur.2017.00257. PMID: 28659855.
 28. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 1974; 2 (7872): 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
 29. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1 (7905): 480–484. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5. PMID: 46957.
 30. Мочалова Е.Г., Легостаева Л.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Бодин Е. с соавт. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 118 (3–2): 25–31. [Mochalova E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Yusupova D.G., Sergeev D.V., Ryabinkina Yu.V., Bodin E. et al. The Russian version of Coma Recovery Scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118 (3–2): 25–31. (in Russ.)). DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31.
 31. McPeak L.A. Physiatric history and examination in: *Physical Medicine and Rehabilitation*, Braddom, R. (ed.). WB Saunders Company; 1996: 3–42.
 32. Tax C.M.W., Jeurissen B., Vos S.B., Viergever M.A., Leemans A. Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. *Neuroimage*. 2014; 86: 67–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.067. PMID: 23927905.
 33. Witelson S.F. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: a postmortem morphological study. *Brain*. 1989; 112 (Pt 3): 799–835. DOI: 10.1093/brain/112.3.799. PMID: 2731030.
 34. Sharova E.V., Pogosbekyan E.L., Korobkova E.V., Zaitsev O., Zakharova N., Chelyapina M.V., Fadeeva L.M., et al. Inter hemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury. *J Neurol Stroke*. 2018; 8 (4): 245–253. DOI: 10.15406/jnsk.2018.08.00319.
 35. Белова А.Н., Григорьева В.Н., Сушин В.О., Белова Е.М., Израелян Ю.А., Шейко Г.Е. Анатомо-функциональные особенности кортикоспинальных трактов и их роль в восстановлении двигательных функций после повреждений головного мозга. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 1 (95): 9–18. [Belova A.N., Grigorieva V.N., Sushin V.O., Belova E.M., Israelyan Yu.A., Sheiko G.E. Anatomical and functional features of corticospinal tracts and their role in restoring motor functions after brain injury. *Bulletin of Rehabilitation Medicine/Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2020; 1 (95): 9–18. (in Russ.)).]
 36. Volz L.J., Rehme A.K., Michely J., Nettekoven C., Eickhoff S.B., Fink G.R., Grefkes C. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke. *Cereb Cortex*. 2016; 26 (6): 2882–2894. DOI: 10.1093/cercor/bhw034. PMID: 26980614.
 37. Ковязина М.С., Балашова Е.Ю. О некоторых аспектах межполушарного взаимодействия в двигательных функциях у детей в норме и с синдромом Дауна. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2008; (4): 54–66. [Kovyazina M.S., Balashova E.Yu. Some characteristics of the interhemispheric coordination in motor functions in normal child development and Down syndrome.

- Bulletin of the Moscow University. Series 14. Psychology/ Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 14. Psikhologiya.* 2008; (4): 54–66. (in Russ.).
38. Min Y.-S., Park J.W., Park E., Kim A.-R., Cha H., Gwak D.W., Jung S.-H., et al. Interhemispheric functional connectivity in the primary motor cortex assessed by resting-state functional magnetic resonance imaging aids long-term recovery prediction among subacute stroke patients with severe hand weakness. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 975. DOI: 10.3390/jcm9040975. PMID: 32244596.
 39. Зыкин П.А., Ялфимов А.Н., Александров Т.А., Краснощекова Е.И., Ткаченко Л.А., Середа В.М., Насыров Р.А. Особенности развития мозолистого тела мозга детей по данным МРТ. *Педиатр.* 2018; 9 (1): 37–48. [Zykin P.A., Yalimov A.N., Alexandrov T.A., Krasnoshchekova E.I., Tkachenko L.A., Sereda V.M., Nasyrov R.A. Developmental features of corpus callosum in children revealed by MRI. *Pediatrician/Pediatr.* 2018; 9 (1): 37–48. (in Russ.). DOI: 10.17816/PED9137-48.
 40. Анпилогова К.С., Чегина Д.С., Игнатова Т.С., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции. *Трансляционная медицина.* 2021; 8 (4): 27–34. [Anpilogova K.S., Chagina D.S., Ignatova T.S., Efimtsev A.Yu., Trufanov G.E. Structural reorganization of the white matter pathways of the brain in patients with spastic diplegia after translingual neurostimulation. *Translational Medicine/Translyacionnaya Meditsina.* 2021; 8 (4): 27–34. (in Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-27-34.
 41. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Меликян З.А. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук. *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко.* 2014; 78 (5): 66–77. [Potapov A.A., Goryainov S.A., Zhukov V.Yu., Pithelauri D.I., Kobayakov G.L., Pronin I.N., Melikyan Z.A. The Long-associative pathways of the white matter: modern view from the perspective of neuroscience. *Burdenko's Journal of Neurosurgery / Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2014; 78 (5): 66–77. (in Russ.).
 42. Shirer W.R., Ryali S., Rykhlevskaia E., Menon V., Greicius M.D. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb Cortex.* 2012; 22 (1): 158–165. DOI: 10.1093/cercor/bhr099. PMID: 21616982.
 43. Okamoto Y., Ishii D., Yamamoto S., Ishibashi K., Wakatabi M., Kohno Y., Numata K. Relationship between motor function, DTI, and neurophysiological parameters in patients with stroke in the recovery rehabilitation unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021; 30 (8): 105889. DOI: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2021.105889. PMID: 34062310.
 44. Voelbel G.T., Genova H.M., Chiaravallotti N.D., Hoptman M.J. Diffusion tensor imaging of traumatic brain injury review: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 2012; 31 (3): 281–293. DOI: 10.3233/NRE-2012-0796. PMID: 23093455.
 45. Song J., Young B.M., Nigogosyan Z., Walton L.M., Nair V.A., Grogan S. W., Tyler M.E., et al. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology. *Front Neuroeng.* 2014; 7: 31. DOI: 10.3389/fneng.2014.00031. PMID: 25120466.

Поступила 17.07.2023
Принята 23.10.2023

Эволюция методики и новые протоколы ультразвукового исследования легких при COVID-19 пневмониях

И. С. Щепарев^{1*}, Б. А. Теплых¹, Г. С. Киреева¹, Д. Н. Проценко^{2,3},
Д. В. Коцюбинский¹, О. Ю. Броннов¹, Э. А. Баланюк^{2,3}

¹ Национальный Медико-Хирургический центр им. Н. И. Пирогова,
Россия, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

² Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 108814, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8

Для цитирования: И. С. Щепарев, Б. А. Теплых, Г. С. Киреева, Д. Н. Проценко, Д. В. Коцюбинский, О. Ю. Броннов, Э. А. Баланюк. Эволюция методики и новые протоколы ультразвукового исследования легких при COVID-19 пневмониях. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 39–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-39-47> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Иван Сергеевич Щепарев, is22@list.ru

Резюме

Сортировка пациентов с COVID-19 пневмонией — очень зависимая от времени задача, которая позволяет эффективно распределить ресурсы больницы, что в конечном итоге может привести к спасению жизни пациента.

Проблемы использования компьютерной томографии в перегруженной системе здравоохранения требуют поиска дополнительных методов дифференцировки тяжести пневмонии, вызванной COVID-19.

Цель исследования — разработка протоколов ультразвукового исследования легких (Lung Ultra-Sound — LUS) с высокими диагностическими характеристиками для определения тяжести пневмонии, вызванной COVID-19, которые можно использовать вместо КТ во время сортировки в условиях неотложной помощи.

Материалы и методы. Провели ретроспективный анализ данных о 161 госпитализированном пациенте с подтвержденной пневмонией, вызванной COVID-19, которым в течение 24 ч после госпитализации выполнили как КТ, так и LUS. Три последовательных протокола LUS, в том числе два, разработанные авторами LUS NMHC (National Medical-Surgical Center), тестировали, чтобы выбрать из них наиболее надежный для определения выраженности повреждения легких при пневмонии, вызванной COVID-19 (исходя из корреляции с результатами КТ грудной клетки). Проверили также применимость LUS для построения прогноза заболевания.

Результаты. С помощью как 16-зонного, так и 12-зонного LUS NMHC протокола можно различать умеренное (<50% по КТ) и тяжелое (>50% по КТ) повреждение легких. AUC для кривых ROC была почти идентична: 0,83 (95% СИ, 0,75–0,90) и 0,81 (95% СИ 0,73–0,88) для 16-зонного и 12-зонного LUS NMHC протоколов, соответственно. 16-зонный LUS NMHC имел оптимальный порог 20 баллов с чувствительностью 67% и специфичностью 82%, в то время как 12-зонный LUS NMHC обеспечивал оптимальный порог 15 баллов с той же чувствительностью, но более низкой специфичностью — только 73%. Ни по 16-зонному, ни по 12-зонному LUS-протоколам NMHC нельзя было прогнозировать исход.

Заключение. Недавно разработанные 16- и 12-зонные протоколы LUS NMHC для пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, оказались просто выполнимыми и имели сильную корреляцию с результатами КТ. 16-зонный протокол LUS NMHC вероятно более применим для сортировки пациентов, у которых по КТ имеется более 50% объема повреждения легких. Оба протокола могут быть полезны в условиях неотложной помощи и в медицинских учреждениях с ограниченным или отсутствующим доступом к КТ.

Ключевые слова: УЗИ легких; LUS score, COVID-19; пневмония

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of Techniques and New Protocols for Lung Ultrasound Examination in COVID-19 Pneumonia Patients

Ivan.S. Shcheparev^{1*}, Boris A. Teplykh¹, Galina S. Kireeva¹, Denis N. Protsenko^{2,3},
Denis V. Kotsyubinsky¹, Oleg Yu. Bronov¹, Eleonora A. Balanyuk^{2,3}

¹ N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia,
70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., 105203 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 40, Moscow City Health Department,
7 Kasatkina Str., 107014 Moscow, Russia

³ Moscow Multispecialized Clinical Center «Kommunarka», Moscow City Health Department,
8 Sosensky Stan Str., Kommunarka settlement, 108814 Russia

Summary

Competent triage of patients with COVID-19 pneumonia is not only about efficient allocation of hospital resources, but also about making timely decisions that can ultimately save the patient's life. When healthcare facility is overloaded, computed tomography to assess the severity of COVID-19-associated pneumonia in each individual case is not always possible. Alternative solutions, however, are opted.

The aim of the study was to develop Lung UltraSound (LUS) protocols with high diagnostic potential for assessing the severity of pneumonia caused by COVID-19, which can be reliably used instead of CT during triage in an emergency setting.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of data on 161 hospitalized patients with confirmed pneumonia caused by COVID-19, subjected to both CT and LUS within 24 hours after hospitalization. Three consecutive LUS protocols, including two LUS developed by the NMHC (National Medical Surgical Center) authors, were tested to choose the most reliable protocol for assessing the severity of lung damage in pneumonia caused by COVID-19 (based on correlation with chest CT results). We also checked the applicability of LUS for the prognosis of the disease.

Results. Moderate (<50% CT) and severe (>50% CT) lung damage can be distinguished when using both - the 16-zone and 12-zone LUS NMHC scanning protocols. The AUC for the ROC curves was almost identical: 0.83 (95% CI: 0.75–0.90 and 0.81 (95% CI: 0.73–0.88) for the 16-zone and 12-zone LUS NMHC protocols, respectively. The 16-zone LUS NMHC had an optimal threshold of 20 scores with a sensitivity of 67% and a specificity of 82%, while the 12-zone LUS NMHC provided an optimal threshold of 15 scores with the same sensitivity but lower specificity — only 73%. Neither the 16-zone nor the 12-zone NMHC LUS protocols could predict the outcome.

Conclusion. The newly developed 16- and 12-zone LUS NMHC scanning protocols for patients with pneumonia caused by COVID-19 proved to be easy to implement, demonstrating a strong correlation with CT results. The 16-zone LUS NMHC protocol is probably more relevant for triage of patients with more than 50% of pulmonary tissue involvement based on CT data. Both protocols can be useful in emergency settings and in medical institutions with limited or no access to CT.

Keywords: lung ultrasound; LUS score; COVID-19; pneumonia

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

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

Введение

После первых нескольких месяцев пандемии COVID-19 стало ясно, что системам здравоохранения приходится заниматься распределением ограниченных ресурсов во время беспрецедентного всплеска случаев госпитализаций [1]. Сортировка и идентификация пациентов, нуждающихся в госпитализации, остается одной из самых сложных задач. В то время как ПЦР-тест остается «золотым стандартом» для диагностики SARS-CoV-2, КТ органов грудной полости является рекомендуемым диагностическим методом для определения тяжести заболевания в подтвержденных случаях [2, 3]. Несколько исследований представили доказательства диагностической ценности КТ у бессимптомных инфицированных пациентов [4, 5]. В то же время ограниченные ресурсы рентгенологической службы и строгие протоколы обеззараживания после обследования пациентов с COVID-19 поставили под угрозу широкую доступность и эффективность КТ [6–8].

Вариантом диагностики пневмонии COVID-19 является ультразвуковое исследование легких (LUS — Lung UltraSound) — просто выполнимое и недорогое [9, 10], оно и было предложено в качестве эффективного диагностического инструмента [11, 12]. В конце концов, LUS нашло широкое клиническое применение, несмотря на спорную диагностическую ценность [13, 14]. Вариативность используемых протоколов LUS и отсутствие точной воспроиз-

водимости для разных операторов [2] влияют на обоснованность внедрения LUS в сортировку пациентов с пневмонией COVID-19.

Еще одна проблема при LUS связана с отсутствием согласованных систем отчетности и интерпретации результатов [15]. В начале пандемии в Национальном Медико-Хирургическом центре им. Н. И. Пирогова обнаружили, что стандартный описательный протокол LUS имеет умеренную или низкую диагностическую ценность и занимает неприемлемо много времени при сортировке пациентов с COVID-19.

Таким образом, цель состояла в том, чтобы предложить новые протоколы LUS с высокими диагностическими характеристиками для определения выраженности повреждения легких при пневмонии COVID-19, которые можно было бы использовать вместо компьютерной томографии во время сортировки пациентов в условиях неотложной помощи.

Кроме того, в исследовании впервые, насколько нам известно, сообщается о результатах применения различных протоколов LUS, проведенных у одних и тех же пациентов с подтвержденным COVID-19.

Материал и методы

Выполнили ретроспективное исследование, в котором использовали данные УЗИ легких, проведенного у 161 пациента с COVID-19, госпитализированных с марта по май 2021 г.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (протокол № 11 от 26 октября 2021 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Поскольку данные собирали ретроспективно и обрабатывали анонимно, информированное согласие было отозвано Локальным этическим комитетом Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.

Первоначально пациентов госпитализировали в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и выполняли как КТ грудной клетки, так и LUS в течение 24 ч после поступления.

Диагноз COVID-19 обосновывали либо положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2, либо клиническими проявлениями с рентгенологическими признаками инфекции даже при отрицательном ПЦР-тесте при поступлении.

Критерии исключения: заподозренная по лабораторным или рентгенологическим данным бактериальная инфекция, развившаяся на догоспитальном этапе.

Оценка КТ грудной клетки. Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли КТ грудной клетки в рамках рутинного локального протокола при подозрении на пневмонию COVID-19. Применяли 64-канальный сканер Brilliance CT (Philips Healthcare, Cleveland OH) или GE Revolution Evo. Использовали параметры на трубке — 120 кВ, 90 мА ($\pm 25\%$). Толщина среза при реконструкции легкого составила 1,25 мм. Фильтр: легкие. Степень повреждения легких оце-

нивали с использованием системы баллов КТ (табл. 1), основанной на количестве и качестве повреждения ткани легких (помутнения по типу матового стекла и/или консолидации) [16]:

- СТ-0 — нет патологических изменений
- СТ-1 — повреждение ткани легких <25%
- СТ-2 — повреждение ткани легких 25–50%
- СТ-3 — повреждение ткани легких 50–75%
- СТ-4 — повреждение ткани легких >75%

Шкалы Lung UltraSound и их интерпретация.

Использовали ультразвуковые аппараты Sonosite Edge II (Fujifilm Sonosite, USA) и Logiq E (GE Healthcare, China), для исследования применяли конвексный датчик. Базовый режим — абдоминальный, глубина сканирования — 11–13 см.

Для поиска наиболее надежного (с точки зрения корреляции с КТ грудной клетки) протокола оценки пневмонии COVID-19 последовательно тестировали три протокола LUS.

1. 16-зонный LUS. Этот протокол основан на местном стандартном методе LUS для диагностики и оценки пневмонии, отличной от COVID-19 [17]. Описательные данные (количество А- и В-линий, утолщенная плевра или неправильная плевральная линия, консолидации и т. д.) сначала группируются в определенный профиль легкого, а затем каждый профиль оценивается в соответствии со шкалой, представленной в табл. 1.

2. 16-зонный LUS NMHC (National Medical-Surgical Center) модифицированный. В этом протоколе баллы основаны на оценке самих данных, а не на

Таблица 1. Протоколы подсчета баллов для определения тяжести повреждения легких при пневмонии, вызванной COVID-19, согласно результатам LUS.

Балл	Критерии протокола		
	16-зонный LUS	16-зонный LUS NMHC	12-зонный LUS NMHC
0	Нормальный легочный профиль без плевральных деформаций. Допустимы одиночные (< 3) В-линии	А-линии занимают 100% исследуемой зоны, допустимо до 2 В-линий в поле зрения. В-линии не могут быть сливными или яркими, на их фоне должны быть хорошо видны А-линии.	А-линии занимают 100% исследуемой зоны, допустимо до 2 В-линий в поле зрения. В-линии не могут быть сливными или яркими, на их фоне должны быть хорошо видны А-линии.
1	Умеренный интерстициальный синдром, до 5 В-линий в поле зрения. Деформированная плевральная линия.	А-линии занимают >50% межреберных промежутков в поле зрения. Или А-линии занимают 100% исследуемой зоны с множественными В-линиями, которые хорошо видны на фоне А-линий	А-линии занимают >50% межреберных промежутков в поле зрения Или А-линии занимают 100% исследуемой зоны с множественными В-линиями, которые хорошо видны на фоне А-линий
2	Значительный интерстициальный синдром, субплевральные консолидации менее 15 мм*	А-линии занимают <50% межреберных промежутков в поле зрения. Или Соотношение В-линий и А-линий — 1:1 с наличием субплевральной консолидации менее 15 мм	А-линии занимают <50% межреберных промежутков в поле зрения. Или Соотношение В-линий и А-линий — 1:1 с наличием субплевральной консолидации менее 15 мм
3	Большая консолидация более 15 мм*	Большая консолидация более 15 мм с наличием плеврального выпота или без него	Большая консолидация более 15 мм с наличием плеврального выпота или без него

Примечание.* — Пороговое значение 15 мм приняли для разграничения субплевральных и больших консолидаций [18], которые обнаруживали во время ультразвукового осмотра.

их переводе в «профиль» легких, что делает его более выполнимым в условиях неотложной помощи (рис. 1, а, табл. 1).

3. 12-зонный LUS NMHC. Данные получили путем выполнения 16-зонного LUS NMHC, а затем повторной оценки (пересчета) с использованием 12-зонной схемы легкого (рис. 1, б). Ту же шкалу оценки применяли для определения тяжести повреждения легких (табл. 1).

Статистический анализ проводили с использованием SPSS IBM версии 22 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Демографические, клинические и конечные переменные представили в виде средних значений ($\pm$ SD), медиан и межквартильного диапазона [IQR] или чисел (в процентах), когда это было уместно.

Для определения распределения данных использовали критерий Shapiro–Wilk. Для проведения сравнительного анализа — *U*-критерии ANOVA или Mann–Whitney и Kruskal–Wallis, в зависимости от нормальности распределений.

Корреляцию между данными, полученными по протоколам LUS и КТ органов грудной клетки (а также между разными протоколами LUS), оценивали с помощью коэффициента корреляции Spearman.

Возможность с помощью LUS различать тяжесть повреждения легких, обнаруженную на КТ, а также прогнозировать исходы измеряли путем сравнения ROC-кривых.

Для определения оптимального порога использовали индекс Youden. Многопараметрическую логистическую регрессию использовали при оценке возможности использования индексов LUSI и CTSI для индивидуального прогноза.

Доступность данных и материалов. Данные не являются общедоступными из-за того, что содержат конфиденциальную информацию об участниках исследования. Обезличенные данные, подтверждающие результаты этого исследования, можно получить по запросу у автора, И. С. Щепарева.

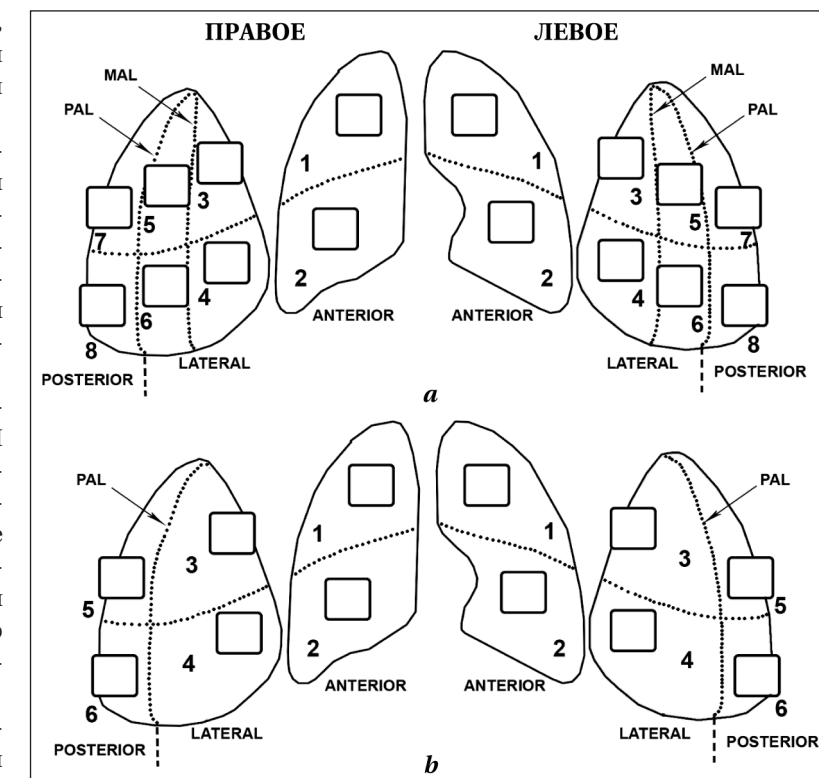


Рис. 1. Схема легких для 16-зонных протоколов LUS и LUS NMHC (а) и 12-зонного протокола LUS NMHC (б).

Примечание. MAL — middle axillary line (средняя подмышечная линия); PAL — posterior axillary line (задняя подмышечная линия). Рисунок авторов.

ная вентиляция легких, а 7 (4,3%) — неинвазивная искусственная вентиляция легких. Всего 137 пациентов (85%) провели не менее 1 дня в отделении интенсивной терапии со средней продолжительностью пребывания 5 дней (IQR, 3–10). Медиана нахождения в стационаре составила 8 дней (IQR, 3–15).

Пример парного изображения LUS и КТ пациента с пневмонией COVID-19, использованных для оценки, представили на рис. 2.

В мае 2020 г. 16-зонный протокол LUS вместе с КТ грудной клетки выполнили у 18 пациентов (11,1%), в то время как 16-зонный LUS NMHC и 12-зонный LUS NMHC протоколы последовательно выполнили у остальных 143 пациентов (88,8%) в течение марта–мая 2021 г. Причиной

Таблица 2. Исходные характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19.

Показатели	Значение показателя, n=161
Мужчины, n (%)	67 (41,6)
Женщины, n (%)	94 (58,4)
Возраст, годы	69,2 $\pm$ 14,6
SpO ₂ , %	85,0 $\pm$ 12,6
Время от возникновения симптомов до госпитализации, дни	10 [3–10]
С-реактивный белок, мг/л (n=154)	97,5 [42,3; 158,5]
Шкала NEWS, баллы (n=137)	4,8 $\pm$ 2,9
Использованы протоколы LUS, n (%)	161 (100)
16-зонный LUS, n (%)	18 (11,1)
16-зонный LUS NMHC, n (%)	143 (88,8)
12-зонный LUS NMHC, n (%)	143 (88,8)

Результаты

В исследование включили 161 пациента с COVID-19, которым при госпитализации провели как КТ грудной клетки, так и LUS. Их демографические и клинические данные представили в табл. 2. Средняя продолжительность симптомов от их возникновения до момента госпитализации составляла 10 дней (IQR, 3–10).

Из 161 поступившего пациента 59 (36,6%) в итоге потребовалась инвазивная искусствен-

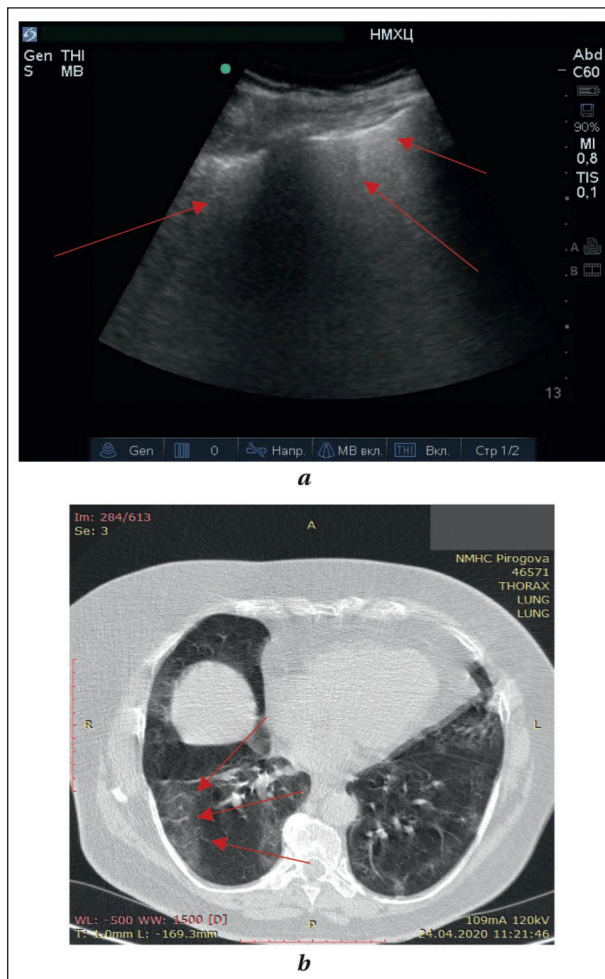


Рис. 2. Пример парного изображения LUS и КТ.

Примечание. На УЗ-изображении (а) видны множественные сливные В-линии без четко видимых А-линий («соответствует 2 баллам»); на КТ-изображении (b) видна большая область затенения по типу «матового стекла».

небольшого числа пациентов, обследованных разработанным первоначально описательным 16-зонным LUS, было несколько «подводных камней» протокола, которые обнаружили в ходе клинического применения:

1. Высокая гетерогенность повреждения легких, наблюдаемая с помощью ультразвукового датчика, затрудняла подсчет точного количества В-линий.

2. Наличие участков с интактной легочной тканью одновременно с большими сливными В-линиями не позволяло достоверно и четко дифференцировать соответствие 1 или 2 баллам.

3. Средства индивидуальной защиты, включая очки, их частая смена, способствовали ослаблению внимания, что мешало точной оценке результата УЗИ.

Баллы LUS, измеренные с использованием протоколов LUS NMHC с 16 зонами или LUS NMHC с 12 зонами у пациентов с различной выраженностью повреждения легких по шкале КТ, значительно различались ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 3), причем медиана LUS-балла для 12-зонного протокола, как правило, была на несколько баллов ниже для всех пациентов, ранжированных в соответствии с результатами КТ.

Выявили сильную положительную корреляцию между результатами 16-зонного LUS NMHC и выраженностью (%) повреждения легких по данным КТ (коэффициент корреляции Spearman $r = 0,79$, $p < 0,001$) (рис. 3, а), а также — 12-зонного LUS и выраженностью повреждения легких по данным КТ, $r = 0,78$, $p < 0,001$) (рис. 3, с).

Как 16-зонный, так и 12-зонный протокол LUS NMHC показал хорошую способность выделять умеренное (менее 50% объема легочной ткани на КТ) и тяжелое повреждение легких (>50%) (рис. 4). AUC кривых ROC была почти идентична: 0,83 (95% ДИ, 0,75–0,90) и 0,81 (95% ДИ 0,73–0,88) для 16-зонного протокола LUS NMHC и 12-зонного LUS NMHC, соответственно. 16-зонный LUS NMHC имел оптимальный порог 20 баллов с чувствительностью 67% и специфичностью 82%, в то время как 12-зонный LUS NMHC — 15 баллов с той же чувствительностью, но более низкой специфичностью — только 73%.

Умерло 76 пациентов, 74 (97%) — до 30 дня, 2 пациента (3%) — после 30 дня лечения, выписали 64 пациентов, данные об исходах у 3 пациентов отсутствовали. AUC кривых ROC для 16-зонного LUS NMHC (0,67, 95% ДИ 0,58–0,76) и 12-зонного LUS (0,68, 95% ДИ 0,59–0,77) протоколов продемонстрировали умеренную способность прогнозировать исход, как и AUC для КТ (0,65,

Таблица 3. Соответствие баллов, полученных при КТ грудной клетки, и оценке LUS по используемым протоколам.

Шкала КТ, баллы	Шкала LUS, баллы				
	Число пациентов и варианты протокола				
	n	16-зонный LUS	n	16-зонный LUS NMHC	12-зонный LUS NMHC
0	5	4 (0–0,4)	54	6 (5,7–8,1)	5 (5,0–7,0)
1	4	11 (4,3–15,7)	21	14 (10,4–15,9)	11 (8,7–12,9)
2	1	—	38	21,5 (20,0–23,0)	17,5 (16,0–18,3)
3	8	26,5 (21,7–31,3)	29	23 (21,0–24,5)	18 (16,3–19,1)
4	0	—	1	—	—
0–2*	10	9 (3,0–10,8)	113	12 (11,5–14,5)	10 (9,5–11,8)
3–4**	8	27 (22,6–31,1)	30	22,5 (20,7–24,2)	18 (16,1–18,9)

Примечание. * — <50% повреждения легких; ** — >50% повреждения легких. Данные представили в виде медианы (межквартильный размах).

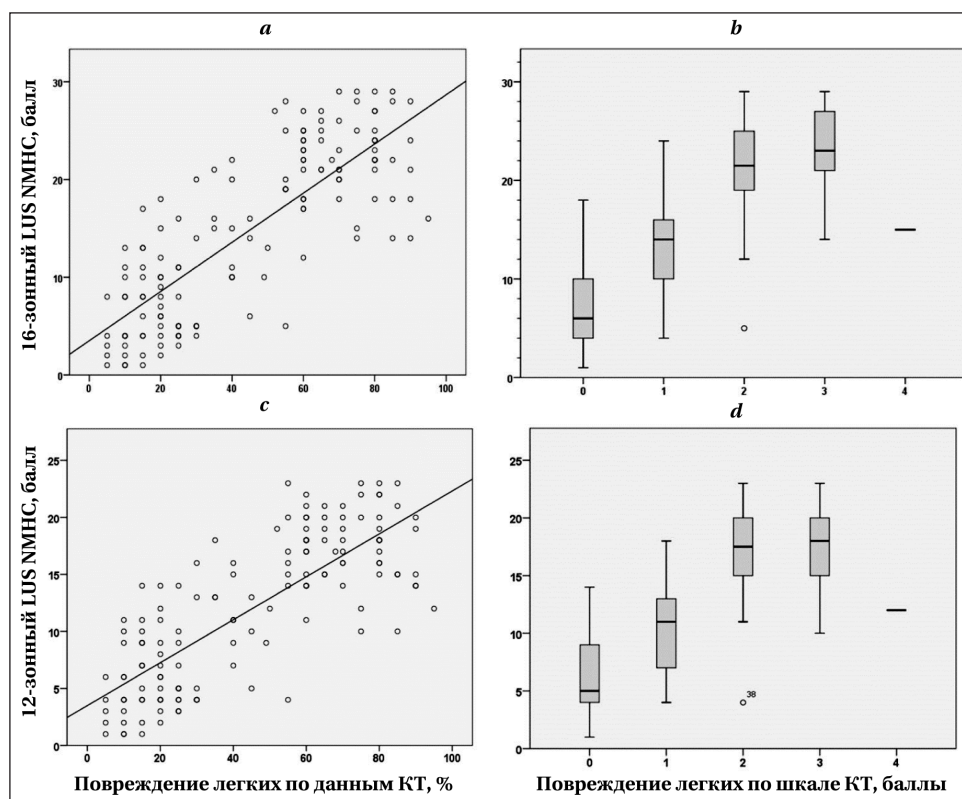


Рис. 3. Корреляция выраженности повреждения легких (%) по данным КТ с результатами 16-зонного (а), 12-зонного (с) LUS NMHC; соответствие выраженности повреждения легких по шкале КТ (баллы) и результатов 16-зонного (b), 12-зонного (d) LUS NMHC.

95% ДИ 0,56–0,74) (рис. 5). Оптимальный порог для 16-зонного LUS NMHC и 12-зонного LUS NMHC составил 12 и 10 баллов, соответственно, с неприемлемой специфичностью 53 и 55%.

Мужской пол, пожилой возраст и больший процент повреждения легких, обнаруженные на КТ при поступлении пациентов, были предикторами неблагоприятного прогноза (табл. 4).

Обсуждение

Хотя LUS нельзя рассматривать как вариант диагностического выбора для пациентов с пневмонией COVID-19, было доказано, что оно является надежным инструментом для сортировки пациентов при массовых госпитализациях и ограниченных возможностях КТ [19, 20]. LUS относительно просто в использовании [21] и выполняется у постели больного, что сводит к минимуму количество медицинских работников, контактирующих с пациентом. Однако могут возникнуть сложности при

легких при COVID-19 высока [5]. Качество исследованных доказательств было сочтено низким, но LUS имело большой потенциал в качестве альтернативы КТ в условиях неотложной помощи или интенсивной терапии.

Разработали и протестировали три протокола оценки LUS у пациентов с подтвержденным COVID-19. Первый, 16-зонный протокол LUS, был основан на подсчете В-линий, степени интерстициальных изменений и размерах субплевральных консолидаций. Два других протокола — модифицированный 16-зонный LUS NMHC и 12-зонный LUS NMHC — на оценках А-линий, а В-линии имели второстепенное значение. Установили, что первый протокол LUS обусловил несколько технических проблем, связанных с оценкой полученных результатов, поэтому его реализация не обеспечила надежной оценки и удобства выполнения. Этот протокол использовали у 18 пациентов, и в этой ограниченной выборке отметили увеличение количества баллов наряду

его интерпретации, оценке тяжести повреждения легких и, следовательно, выбора наилучшей тактики лечения. Надежные протоколы оценки LUS могут иметь большое значение в качестве диагностического инструмента, особенно в условиях неотложной помощи и медицинских учреждениях с ограниченным доступом к компьютерной томографии. Единственный систематический обзор с мета-анализом по этой теме приводит к выводу, что диагностическая согласованность между LUS и КТ в диагностике повреждения

Таблица 4. Анализ предикторов летального исхода пациентов с COVID-19.

Показатели	Значение отношения шансов (95% CI)	p
Принадлежность к мужскому полу	2,13 (1,25–3,62)	0,005
Возраст	1,05 (1,02–1,08)	0,002
Дни до госпитализации	1,03 (0,96–1,11)	0,36
SрO ₂ при поступлении	0,98 (0,95–1,02)	0,38
Процент повреждения легких по КТ	0,98 (0,96–0,99)	0,04

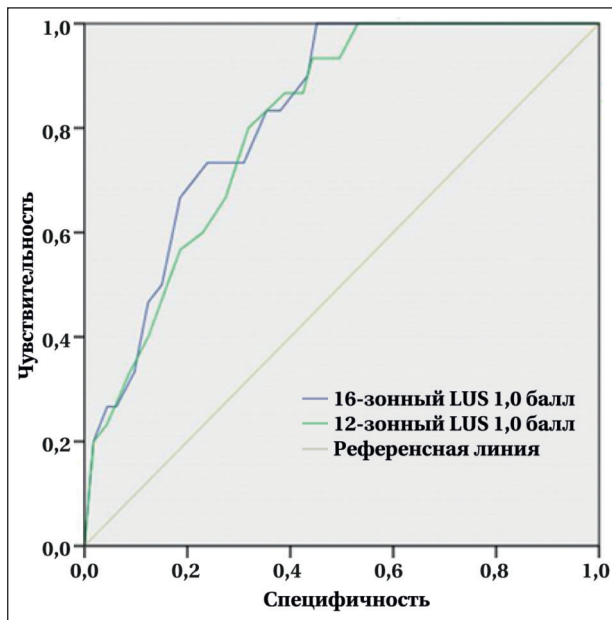


Рис. 4. Сравнение ROC-кривых для 16-зонного и 12-зонного LUS NMHC протоколов у пациентов с повреждением >50% объема легких по данным КТ.

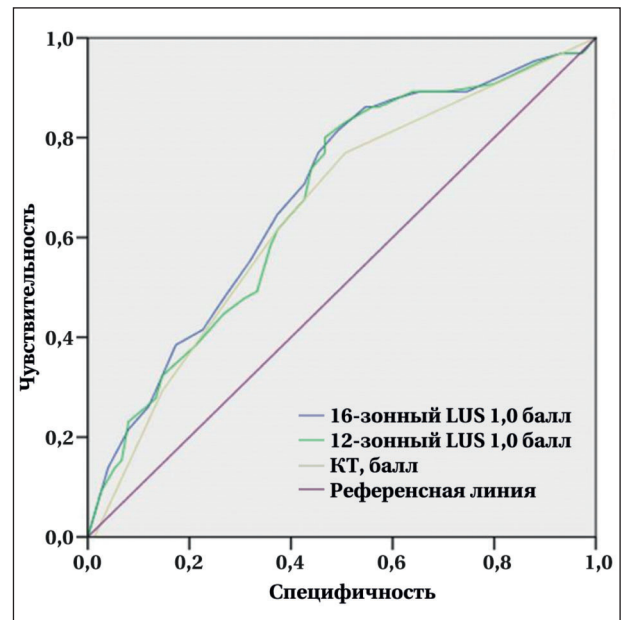


Рис. 5. Сравнение ROC-кривых для 16-зонного, 12-зонного LUS NMHC и КТ протоколов у пациентов с повреждением >50% объема легких по данным КТ.

с увеличением балла тяжести КТ, что согласовывалось с результатами двух других протоколов, протестированных у 143 пациентов позже.

Протоколы LUS NMHC с 16 зонами и LUS NMHC с 12 зонами предложили, как более осуществимые и надежные системы оценки. Подобные протоколы LUS были описаны в нескольких исследованиях [22, 23], в которых, однако, использовалось соотношение вертикальных и горизонтальных артефактов, а не оценки А-линий. В литературе видимые А-линии наряду с В-линиями в поле зрения ультразвукового датчика не описываются в виде отдельного признака. При этом мы предполагаем, что появление А-линий перед В-линиями возможно только при наличии определенного объема неповрежденной легочной ткани, и трактовка таких изображений не соответствует каким-либо известным руководствам или протоколам оценки.

Таким образом, наша гипотеза заключалась в том, что оценка А-линий вместо соотношения вертикальных и горизонтальных артефактов будет диагностически значимой и более простой в выполнении, чем описанные ранее протоколы [22, 23].

Согласно известным данным, многие авторы склонны использовать 12-зонный протокол LUS [23–29]. Однако, в настоящем исследовании продемонстрировали, что модифицированный протокол 16-зонного LUS NMHC был «несколько лучше», чем 12-зонный LUS NMHC. Показатели протоколов LUS NMHC с 16 зонами и NMHC с 12 зонами имели сильную корреля-

цию с тяжестью повреждения легких по КТ, что дополняет аналогичные результаты других исследований [5, 24, 25, 30–32]. При этом LUS NMHC с 16 зонами был более точным в разграничении менее / более 50% повреждения легких. Это может быть аргументом в пользу использования 16-зонного протокола LUS NMHC в условиях неотложной помощи для определения прогноза и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Оба протокола обладали умеренной прогностической способностью со специфичностью 53% для 16-зонного LUS NMHC и 55% для 12-зонного LUS NMHC. По поводу прогностической ценности метода LUS имеются противоречивые данные. В двух наблюдательных исследованиях [26, 28] более высокий балл LUS по 12-зонному протоколу не был предиктором летальности. Напротив, M. L. A. Heldeweg и соавт. [27] продемонстрировали, что больший балл LUS по протоколу с 12 зонами имел сильную связь с летальностью и сроками пребывания в отделении интенсивной терапии более 30 дней.

В выполненном исследовании баллы 12-зонного протокола LUS NMHC пересчитали из данных 16-зонного протокола LUS NMHC, что не позволяет провести прямое сравнение данных с результатами исследований, проведенных ранее.

Основным ограничением исследования был его ретроспективный характер и тот факт, что оно не было предназначено для проверки гипотезы о клинической эквивалентности LUS и КТ, скорее цель была в проверке корреляции этих методик.

Еще одна трудность заключалась в первоначальном использовании протокола LUS с 16 зонами, который «произошел» от локального описательного протокола LUS для пневмонии, не связанной с COVID-19, от дальнейшего использования которого отказались из-за ряда технических проблем, что и обусловило малочисленность выборки пациентов. С другой стороны, общий размер выборки (161 пациент) оказался большим, чем в большинстве опубликованных работ, а два разработанных протокола оценки LUS тестировали у одних и тех же пациентов.

Литература

- Conti S., Ferrara P., Fornari C., Harari S., Madotto F., Silenzi A., Zucchi A., et al. Estimates of the initial impact of the COVID-19 epidemic on overall mortality: evidence from Italy. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00179–2020. DOI: 10.1183/23120541.00179-2020. PMID: 32613013.
- Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., Sverzellati N., Kanne J.P., Raoof S., Schluger N.W., et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Chest.* 2020; 158 (1): 106–116. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.003. PMID: 32275978.
- ACR. ACR Recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. American College of Radiology. Available at <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. March 22, 2020; Accessed: April 2, 2020.
- Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X., Ma H., et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020; 63 (5): 706–711. DOI: 10.1007/s11427-020-1661-4. PMID: 32146694.
- Wang Y., Liu Y., Liu L., Wang X., Luo N., Ling L. Clinical outcome in 55 patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020; 221 (11): 1770–1774. DOI: 10.1093/infdis/jiaa119. PMID: 32179910.
- Yan C., Lin J., Xu Y. Recommendations for coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and infection control in the radiology department: Chinese experience. *Clin Imaging.* 2021; 69: 33–36. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.06.044. PMID: 32652455.
- Qu J., Yang W., Yang Y., Qin L., Yan F. Infection control for CT equipment and radiographers' personal protection during the Coronavirus disease (COVID-19) outbreak in China. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 215 (4): 940–944. DOI: 10.2214/AJR.20.23112. PMID: 32352309.
- Stogiannos N., Fotopoulos D., Woznitza N., Malamateniou C. COVID-19 in the radiology department: what radiographers need to know. *Radiography (Lond)* 2020; 26 (3): 254–263. DOI: 10.1016/j.radi.2020.05.012. PMID: 32532596.
- Mayo P.H., Copetti R., Feller-Kopman D., Mathis G., Maury E., Mongodi S., Mojoli F. et al. Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (9): 1200–1211. DOI: 10.1007/s00134-019-05725-8. PMID: 31418060.
- Buonsenso D., Pata D., Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): e27. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30120-X. PMID: 32203708.
- Cheung J.C.-H., Lam K.N. POCUS in COVID-19: pearls and pitfalls. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): e34. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30166-1. PMID: 32275856.

Разработанные протоколы LUS NMHC с 16 зонами и с 12 зонами для пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, оказались просто выполнимыми и имели сильную корреляцию с результатами КТ. Результаты 16-зонного и 12-зонного протоколов LUS NMHC не позволяли прогнозировать исход. Оба протокола, вероятно, могут быть адаптированы для сортировки пациентов с подтвержденным COVID-19, особенно в условиях неотложной помощи и в медицинских учреждениях с ограниченным или отсутствующим доступом к КТ.

- Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D.F., Perlini S., et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284. PMID: 32198775.
- Volpicelli G., Lamorte A., Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (7): 1445–1448. DOI: 10.1007/s00134-020-06048-9. PMID: 32367169.
- Peixoto A.O., Costa R.M., Uzun R., Fraga A.M.A., Ribeiro J.D., Marson F.A.L. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: a systematic review. *Pulmonology.* 2021; 27 (6): 529–562. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.004. PMID: 33931378.
- Schultz M.J., Sivakorn C., Dondorp A.M. Challenges and opportunities for lung ultrasound in novel Coronavirus disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 102 (6): 1162–1163. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0323. PMID: 32333546.
- Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., Kunishima N., Watanabe S., Suzuki Y., Umeda S., et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship *Diamond Princess* with Coronavirus disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/ryct.2020200110. PMID: 33778566.
- Лакхин Р.Е., Жирнова Е.А., Щеголев А.В., Йованикич О., Меньков И.А., Салухов В.В., Чугунов А.А. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обзорное проспективное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2021; 2: 82–93. [Lakhin R.E., Zhirnova E.A., Shchegolev A.V., Jovanikič O., Zheleznyak I.S., Menkov I.A., Salukhov V.V., Chugunov A.A. Lung ultrasound in COVID-19 pneumonia: comparison with computed tomography. An observation prospective clinical trial. *Ann Crit Care [Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2021; 2: 82–93. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-2-82-93.
- Dargent A., Chatelain E., Kreitmman L., Quenot J.-P., Cour M., Argaud L. COVID-LUS study group. Lung ultrasound score to monitor COVID-19 pneumonia progression in patients with ARDS. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0236312. DOI: 10.1371/journal.pone.0236312. PMID: 32692769.
- Smith M.J., Hayward S.A., Innes S.M., Miller A.S.C. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 — a narrative review. *Anaesthesia.* 2020; 75 (8): 1096–1104. DOI: 10.1111/anae.15082. PMID: 32275766.
- Lichter Y., Topilsky Y., Taieb P., Banai A., Hochstadt A., Merdler I., Oz A.G., et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (10): 1873–1883. DOI: 10.1007/s00134-020-06212-1. PMID: 32860069.
- Arbelot C., Neto F.L.D., Gao Y., Brisson H., Chunyao W., Lv J., Barbas C.S.V., et al; APECHO Study Group. Lung ultrasound in emergency and critically ill patients: number of supervised exams to reach basic competence. *Anesthesiology.* 2020;

- 132 (4): 899–907. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003096. PMID: 31917702.
22. Bitar Z.I., Shamsah M., Maadarani O.S., Bamasood O.M., Bitar A.Z., Alfoudri H. Lung ultrasound and sonographic subpleural consolidation in COVID-19 pneumonia correlate with disease severity. *Crit Care Res Pract.* 2021; 6695033. DOI: 10.1155/2021/6695033. PMID: 33425386.
 23. Ökmen K., Yıldıız D.K., Soyaslan E. Comparison of lung ultrasonography findings with chest computed tomography results in coronavirus (COVID-19) pneumonia. *J Med Ultrason* (2001). 2021; 48 (2): 245–252. DOI: 10.1007/s10396-021-01081-7. PMID: 33638057.
 24. Wang M., Luo X., Wang L., Estill J., Lv M., Zhu Y., Wang Q., et al. A Comparison of lung ultrasound and computed tomography in the diagnosis of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (8): 1351. DOI: 10.3390/diagnostics11081351. PMID: 34441286.
 25. Ottaviani S., Franc M., Ebstein E., Demaria L., Lheure C., Debray M.P., Khalil A., et al. Lung ultrasonography in patients with COVID-19: comparison with CT. *Clin Radiol.* 2020; 75 (11): 877.e1–877.e6. DOI: 10.1016/j.crad.2020.07.024. PMID: 32854921.
 26. Persona P., Valeri I., Zarantonello F., Forin E., Sella N., Andreatta G., Correale C., et al. Patients in intensive care unit for COVID-19 pneumonia: the lung ultrasound patterns at admission and discharge. An observational pilot study. *Ultrasound J.* 2021; 13 (1): 10. DOI: 10.1186/s13089-021-00213-x. PMID: 33624222.
 27. Heldeweg M.L.A., Lopez Matta J.E., Haaksma M.E., Smit J.M., Elzo Kraemer C.V., de Grooth H.-J., de Jonge E., et al. Lung ultrasound and computed tomography to monitor COVID-19 pneumonia in critically ill patients: a two-center prospective cohort study. *Intensive Care Med Exp.* 2021; 9 (1): 1. DOI: 10.1186/s40635-020-00367-3. PMID: 33491147.
 28. Bosso G., Allegorico E., Pagano A., Porta G., Serra C., Minerva V., Mercurio M., et al. Lung ultrasound as diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med.* 2021; 16 (2): 471–476. DOI: 10.1007/s11739-020-02512-y. PMID: 33011929.
 29. Zieleskiewicz L., Markarian T., Lopez A., Taguet C., Mohammadi N., Boucekine M., Baumstarck K., et al.; AZUREA Network. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (9): 1707–1713. DOI: 10.1007/s00134-020-06186-0. PMID: 32728966.
 30. Deng Q., Zhang Y., Wang H., Chen L., Yang Z., Peng Z., Liu Y., et al. Semiquantitative lung ultrasound scores in the evaluation and follow-up of critically ill patients with COVID-19: a single-center study. *Acad Radiol.* 2020; 27 (10): 1363–1372. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.002. PMID: 32713715.
 31. Rizzetto F., Perillo N., Artioli D., Travaglini F., Cuccia A., Zannoni S., Tombini V., et al.; Niguarda COVID-19 Working Group. Correlation between lung ultrasound and chest CT patterns with estimation of pulmonary burden in COVID-19 patients. *Eur J Radiol.* 2021; 138: 109650. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109650. PMID: 33743491.
 32. Tung-Chen Y., Martí de Gracia M., Díez-Tascón A., Alonso-González R., Agudo-Fernández S., Parra-Gordo M.L., Ossaba-Vélez S., et al. Correlation between chest computed tomography and lung ultrasonography in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol.* 2020; 46 (11): 2918–2926. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.003. PMID: 32771222.

Поступила 28.01.2023
Принята 24.11.2023

Применение устройства для сорбции эндотоксина и цитокинов у ребенка с сепсисом после трансплантатэктомии (клиническое наблюдение)

А. А. Еременко^{1,2}, Т. В. Марченко¹, В. В. Никода¹, А. К. Зокоев¹, Д. А. Скрипаленко²

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

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

Для цитирования: А. А. Еременко, Т. В. Марченко, В. В. Никода, А. К. Зокоев, Д. А. Скрипаленко. Применение устройства для сорбции эндотоксина и цитокинов у ребенка с сепсисом после трансплантатэктомии (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 48–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-48-53> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Данила Алексеевич Скрипаленко, skripalenko_d_a@student.sechenov.ru

Резюме

Сепсис является одной из ведущих причин летальных исходов у реципиентов почечного трансплантата.

Представили опыт эффективного применения гемосорбента мультимодального типа для удаления бактериальных эндотоксинов и эндогенных медиаторов воспаления в комплексном лечении при сепсисе, вызванном грамотрицательными полирезистентными микроорганизмами (*Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella pneumoniae*), у пациента 15 лет после удаления трансплантированной почки в связи с неэффективностью лечения абсцесса ложа трансплантата.

Результаты. Проведение двух 24-часовых процедур сорбции на 3-й и 5-е сут после трансплантатэктомии в сочетании с заместительной почечной терапией позволило последовательно снизить концентрацию провоспалительных маркеров (прокальцитонин — 15,1 → 11,4 → 7,2 нг/мл; С-реактивный белок — 234 → 199 → 90 мг/л) и предотвратить прогрессирование полиорганной дисфункции.

Заключение. Включение в комплексную интенсивную терапию селективной сорбции цитокинов и/или липополисахаридов у пациента детского возраста с сепсисом, вызванным резистентными микроорганизмами на фоне иммуносупрессии, способствовало улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: сепсис; эндотоксины; экстракорпоральная терапия; сорбция цитокинов; Эфферон

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endotoxin and Cytokines Removal with Adsorption Device in a Child with Sepsis After Transplantectomy (Case Report)

Alexander A. Eremenko^{1,2}, Tatyana V. Marchenko¹, Vladimir V. Nikoda¹, Alan K. Zokoev¹, Danila A. Skripalenko^{2*}

¹ B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, 2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

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

Summary

Sepsis is one of the leading causes of death in kidney transplant recipients.

We present our experience of effective removal of bacterial endotoxins and endogenous inflammatory mediators using a multimodal hemosorbent in sepsis, caused by gram-negative polyresistant *Klebsiella* spp. including *K. pneumoniae*. The device was used in a 15 y.o. patient after treatment failure of graft-bed abscess and removal of kidney transplant.

Results. Two 24-hour sorption procedures on Days 3 and 5 post-transplantectomy in combination with renal replacement therapy resulted in consistent decrease of pro-inflammatory markers concentrations (procalcitonin — 15.1 → 11.4 → 7.2 ng/ml; C-reactive protein — 234 → 199 → 90 mg/l), preventing therefore further progression of multiple organ dysfunctions.

Conclusion. Inclusion of selective adsorption of cytokines and/or lipopolysaccharides into multimodal intensive therapy in an immunosuppressed pediatric patient with sepsis caused by resistant microorganisms improved treatment outcomes.

Keywords: sepsis; endotoxins; extracorporeal therapy; cytokine sorption; Efferon

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

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

Введение

Сепсис у детей является состоянием высокого риска, требующим своевременной диагностики и терапии. Отсроченное начало лечения связано с повышенной летальностью [1, 2]. По данным S. L. Weiss и соавт., основным фактором смерти у одной трети детей с сепсисом, умерших в течение первых 72 ч, является рефрактерный шок, умерших после 72 ч — синдром полиорганной дисфункции, дыхательная недостаточность и неврологические осложнения [3].

У реципиентов почечного трансплантата сепсис является основным показанием для госпитализации в отделение интенсивной терапии и причиной высокой госпитальной летальности, которая может достигать 30% [4–6].

В комплексном лечении пациентов при сепсисе могут быть применены методы экстракорпоральной очистки крови. Большим потенциалом обладают устройства для удаления эндотоксина и цитокинов, применение которых в условиях сепсиса, вызванного грамотрицательными патогенными агентами, могут улучшить результаты лечения [7].

Клиническое наблюдение

Пациент 15 лет поступил в отделение трансплантации почки с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, наличие отделяемого по свищевому ходу в области послеоперационной раны.

Из анамнеза было известно, что в возрасте 4 лет пациенту установлен диагноз: Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек. 10 мес. назад в связи с прогрессированием хронической болезни почек было начато лечение программным гемодиализом. Три месяца назад выполнена операция: правосторонняя нефрэктомия, АВО-несовместимая родственная трансплантация почки с размещением трансплантата в забрюшинное пространство правой подвздошной ямки. В посттрансплантационном периоде ребенок получал иммуносупрессивную терапию: такролимус 8 мг в сутки (под контролем концентрации препарата в крови), преднизолон по схеме со снижением до 7,5 мг в сут, микофенолата мофетил 500 мг каждые 12 ч. Также проводилась профилактика ЦМВ-инфекции (валганцикловир 450 мг в сут), пневмоцистной пневмонии, бактериальной инфекции (цефазолин 1 г каждые 8 ч). Функция трансплантата проявилась немедленно, со снижением креатинина с первых послеоперационных суток.

В послеоперационном периоде на 9-е сут в связи с наличием признаков стеноза почечной артерии трансплантата была выполнена реконструкция артериального анастомоза. Через 6 сут после этого — операция: остановка кровотечения, протезирование анастомоза с использованием ксенопротеза. В связи с полученными данными микробиологического исследования раневого отделяемого (*Klebsiella* spp., в

том числе *Klebsiella pneumoniae*, штамм-продуцент карбапенемаз класса В (MBL)) — назначена антибактериальная терапия: меропенем 500 мг каждые 8 ч, цефотаксим/сульбактам 3 г каждые 8 ч. Продолжена иммуносупрессивная терапия: солумедрол 100 мг в сут, такролимус 9 мг в сут, приостановлен прием микофенолатамофетила. На фоне лечения состояние пациента улучшилось, и через 51 день после пересадки почки с удовлетворительной функцией трансплантата (креатинин крови 120–130 мкмоль/л, СКФ 83,7–77,2 мл/мин/1,73 м²) ребенка выписали из стационара с рекомендациями продолжить иммуносупрессивную и гипотензивную терапию, профилактику пневмоцистной пневмонии и ЦМВ-инфекции.

После выписки у пациента было отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр, по данным ультразвукового исследования под трансплантированной почкой выявлено скопление жидкости, пунктат содержал гной.

При поступлении в стационар на 27-й день после выписки — функция трансплантата удовлетворительная. По результатам компьютерной томографии выявили ограниченное скопление жидкости от уровня позвонка L4 позади правой подвздошной мышцы, оттесняющее ее кпереди, компримирующее правую общую подвздошную вену, оттесняющее мочевой пузырь влево, переходящее к воротам трансплантата почки и правую паховую область, объемом около 230 см³, неоднородной структуры с пузырьками газа. По данным микробиологического исследования раневого отделяемого выявили *Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella pneumoniae*, штамм-продуцент MBL. С учетом клинико-лабораторных данных и развития инфекции у пациента с иммуносупрессивной терапией назначили антибактериальную терапию: имипенем/циластатин 1000/1000 мг каждые 8 ч, фосфомицин 4 г каждые 6 ч.

Учитывая тяжесть состояния, сохраняющуюся субфебрильную температуру, увеличение в объеме жидкостного скопления, сдавление подвздошных сосудов, рост провоспалительных маркеров через трое суток от поступления выполнили операцию: ревизию полости забрюшинного абсцесса, дренирование полости.

В послеоперационном периоде отменили такролимус, снизили дозу преднизолона, прервали введение валганцикловира, начали стимуляцию лейкопоза (филграстим 300 мкг) и профилактику грибковой инфекции (флуконазол 600 мг — первое введение, далее 300 мг в сут). Корректировали антимикробную терапию с учетом полученных предварительных данных микробиологического исследования крови (рост грамм- и грамм+ флоры): биопенем 600 мг каждые 12 ч, фосфомицин 4 г каждые 8 ч.

На 7-е сутки после проведения ревизии и дренирования забрюшинного пространства у пациента отметили повышение температуры тела до 39,7°C, рост содержания провоспалительных маркеров (С-реактивный белок — 95,1 мг/л; прокальцитонин —

0,22 нг/мл). Принимая во внимание: а) наличие жидкостного скопления объемом до 15 мл (гной) в воротах трансплантата по данным компьютерной томографии и высокого риска аррозивного кровотечения, б) наличие поликистозной левой почки — вероятного источника инфекции и в) неэффективность проводимых консервативных мероприятий были выполнены трансплантатэктомия и левосторонняя нефрэктомия. С первых суток после операции в связи с наличием явлений сепсиса на фоне ренопривного состояния начали сеанс заместительной почечной терапии (ЗПТ) на аппарате Prismaflex (Baxter, США) с использованием набора oXiris. Параметры процедуры: скорость крови

3–5 мл/кг/мин (150–180 мл в мин), скорость диализата и доза замещения 30 мл/кг/ч (1400 мл в ч). Антикоагуляцию в ходе процедуры осуществляли гепарином в дозе 10–18 ЕД/кг/ч, при этом время активированного свертывания поддерживали на уровне 140–160 с (референсные значения 90–120 с). С учетом полученных данных микробиологического исследования крови (*Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella pneumoniae*) и проводимой заместительной почечной терапии назначили меропенем 1 г каждые 12 ч, фосфомицин 2 г каждые 8 ч. По результатам ультразвукового исследования выявили тромбоз подвздошных вен справа, в связи с чем дозу гепарина увеличили и время активированного свертывания в дальнейшем поддерживали на уровне около 200 с.

В последующие трое суток за время динамического наблюдения на фоне проводимого лечения состояние пациента — без существенной положительной динамики: на фоне ЗПТ сохранялась гипертермия до 38,6° С, тахикардия до 115 уд/мин. По лабораторным данным сохранялась высокая концентрация провоспалительных маркеров (прокальцитонин 6,58→15,13 нг/мл, С-реактивный белок 163,6→234 мг/л) (рис.); активность эндотоксина (ЕАА) — 0,57. Артериальное давление — 120–150/60–90 мм рт. ст., без введения вазопрессоров, SpO₂ — 98–99% на фоне применения воздушно-кислородной смеси (до 4 л О₂/мин).

Учитывая неэффективность проводимых мероприятий и отрицательную динамику лабораторных данных, в экстракорпоральный контур перед гемофильтром подключили устройство для сорбции цитокинов и липополисахарида (ЛПС) — Эфферон ЛПС («Эфферон», Россия). Параметры заместительной почечной терапии не корректировали. Сорбцию проводили в течение 24 ч, на фоне чего отметили нормализацию температуры тела. В соответствии с полученными данными микробиологического исследования крови и раневого отделяемого (*Klebsiella*

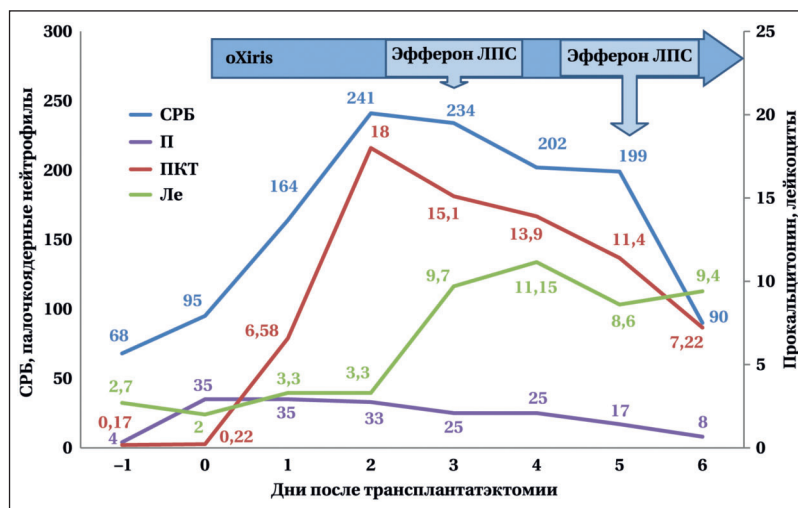


Рис. Динамика лабораторных показателей после трансплантатэктомии.

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, мг/л; Ле — лейкоциты, ×10⁹/л; П — палочкоядерные нейтрофилы, %; ПКТ — прокальцитонин, нг/мл.

pneumoniae MDR+ (multidrug-resistant), MBL+) изменили антибактериальную терапию на меропенем 2 г каждые 12 ч, полимиксин В 50 мг каждые 12 ч, гидроксиметилхиноксалиндиоксид 300 мг каждые 8 ч; бактериофаг клебсиелл-поливалентный местно 20 мл каждые 12 ч.

На 4-е сут после трансплантатэктомии в связи с продолжавшимся кровотечением из ложа удаленного трансплантата (объем кровопотери 500 мл) выполнили экстренное оперативное вмешательство: релaparотомию, ревизию, санацию и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства. На следующие сутки, учитывая высокую концентрацию провоспалительных маркеров и эндотоксина (ЕАА — 0,87) выполнили второй сеанс сорбции цитокинов и ЛПС, продолжительностью 24 ч с применением Эфферон ЛПС. Схему антибактериальной терапии изменили на: цефтазидим/авибактам 1250 мг каждые 8 ч, азтреонам 1 г каждые 8 ч. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось, концентрация маркеров воспаления снизилась (рис.).

В дальнейшем пациенту дважды выполняли оперативные вмешательства в связи с кровотечениями: на 8-е сут после трансплантатэктомии — из забрюшинного пространства, и на 13-е — из брюшной полости. В ходе последней операции отмечали диапедезное кровотечение из раны, в связи с чем, с 14-х сут заместительную почечную терапию продолжали с использованием набора oXiris и цитратной антикоагуляции.

В общей сложности постоянную заместительную почечную терапию проводили в течение 21 дня. В дальнейшем лечение продолжили с использованием ежедневных процедур гемодиализа с переходом на программный режим 4 раза в нед. по 4 ч.

Обсуждение

В 2005 г. Международная педиатрическая консенсусная конференция (International

Pediatric Sepsis Consensus Conference, IPSCC) предложила скорректированные по возрасту определения сепсиса и его стадий в педиатрии, используя в качестве основного критерия наличие синдрома системной воспалительной реакции (SIRS). Но так как у пациентов с сепсисом может отсутствовать SIRS, или у пациентов без инфекции SIRS может присутствовать, критерии IPSCC при диагностике сепсиса имеют низкую специфичность и чувствительность. Впоследствии предложенные определения сепсиса и септического шока, предназначенные для взрослых пациентов (Сепсис-3), были адаптированы для использования в педиатрии.

Сепсис — это реакция организма на инфекционный процесс. Она может быть неконтролируемой и «преувеличенной» с интенсивными клиническими проявлениями, или невыраженной на фоне иммуносупрессии [8]. По данным исследования T. Piskin и соавт., в первые 2 мес. после трансплантации почки, когда наиболее интенсивно применялась иммуносупрессия, инфекция была единственной первопричиной летальности [9].

После трансплантации почки частым осложнением является грамотрицательная бактериемия [10]. Известно, что основным медиатором сепсиса при этом является ЛПС. Сам ЛПС не считается токсичным, его эндотоксические эффекты опосредованы через активацию иммунной системы. Чувствительность к ЛПС зависит в первую очередь от факторов, влияющих на восприимчивость организма, а не от реальных механизмов действия ЛПС [11]. Он запускает процесс выделения клетками организма провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкины (ИЛ). Дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами служит одним из факторов развития сепсиса [12]. Чтобы подавить избыточные системные эффекты при сепсисе необходимо, среди прочего, удаление цитокинов ниже индивидуального критического порога. Считается, что цитокины являются мишенями, которые необходимо модулировать для улучшения состояния пациента при тяжелом воспалении, сепсисе и септическом шоке [13].

На настоящий момент существует три метода лечения больных в терминальной стадии хронической болезни почек, в том числе у детей: перитонеальный диализ, гемодиализ и трансплантация почки.

По информации Российского регистра заместительной почечной терапии за 2019 г. лечение гемодиализом получали — 81 ребенок, перитонеальным диализом — 130, 434 ребенка имели функционирующий почечный трансплантат [14].

Трансплантация почки является оптимальным методом лечения детей с хронической болезнью почек 5 стадии, так как приводит к значительному улучшению выживаемости, продолжительности и качества жизни по сравнению с диализом [15]. Но постоянная иммуносупрессия делает их более восприимчивыми к вирусным и бактериальным инфекциям [16, 17].

После пересадки почки инфекционные осложнения могут быть связаны с предтрансплантационной инфицированностью реципиента, инфицированием донорского органа, наличием госпитальной (нозокомиальной) или внебольничной инфекции [18]. При этом клиническая картина инфекционного процесса у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, может быть изменена, что вызывает трудности диагностики. А в условиях уже развившейся инфекции снижение иммунного ответа организма имеет решающее значение для исхода заболевания. Инфекционные осложнения, наряду с сердечно-сосудистыми, являются основной причиной смерти реципиентов с трансплантированной почкой [19]. Наиболее опасным периодом в плане развития инфекционно-воспалительных осложнений являются первые 1–2 мес. после трансплантации [20].

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из основных причин развития осложнений, в том числе сепсиса, у реципиентов почки [21–23]. Как правило, ИМП вызывают восходящие грамотрицательные бактерии [24]. Значимую проблему для успешной терапии могут создавать полирезистентные ESKAPE-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*), то есть микроорганизмы, устойчивые к противомикробным препаратам [25].

Появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью утяжеляет течение болезни и повышает уровень смертности из-за неэффективности лечения. Благодаря генетической мутации и приобретению мобильных генетических элементов у патогенов ESKAPE развились механизмы устойчивости к оксазолинонам, липопептидам, макролидам, фторхинолонам, тетрациклинам, β -лактамам, комбинациям β -лактамов и ингибиторов β -лактамаз и антибиотикам, которые являются последней линией защиты, включая карбапенемы, гликопептиды и полимиксины. Высокий уровень смертности, часто превышающий 40% в мире, по данным ряда авторов, связан с тяжелыми инфекциями, вызванными резистентными к карбапенемам энтеробактериями. Резистентные к карбапенемам штаммы *K. pneumoniae* (CRKP) вызывают наиболее тяжелое течение инфекции [26].

После трансплантации почки у пациентов примерно в трети случаев в посевах крови обнаруживается *K.pneumoniae* (как и в данном наблюдении), и в более чем в половине случаев она обладает устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов [20]. Прогрессирование инфекции с развитием сепсиса может быть быстрым и непредсказуемым, а антимикробная терапия не всегда эффективна вследствие развития резистентности микрофлоры реципиентов ввиду большого количества проведенных антибактериальных курсов в прошлом [20]. Септические осложнения — это основная причина смертности после трансплантации паренхиматозных органов. На фоне иммуносупрессии развитие сепсиса может обостривать 50% летальность [27].

Такие инфекционные осложнения, как острый пиелонефрит трансплантата и сепсис, являются наиболее часто встречающимися показаниями для удаления трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Реципиенты почки, у которых после трансплантации развивалась грамотрицательная бактеремия, имеют более высокий риск потери аллотрансплантата и смерти [10].

Наряду с адекватной антибактериальной терапией и «контролем источника» сепсиса в хирургических случаях большим потенциалом при лечении инфекционных осложнений обладают разработанные методики удаления цитокинов и/или липополисахаридов, так как одной только ЗПТ может быть недостаточно.

Существующие на настоящий момент устройства для селективной сорбции цитокинов (CytoSorb, CytoSorbents Corporation, США; НА330, Jafron Biomedical Co., Китай; Эфферон ЦТ, «Эфферон», Россия) и эндотоксина (Alteco

LPS Adsorber, Alteco Medical AB, Швеция; Toraumyxin, Toray Medical Co., Ltd., Япония; Токсипак, НПФ «ПОКАРД», Россия; устройство для сорбции ЛПС и избытка эндогенных медиаторов воспаления Эфферон ЛПС, «Эфферон», Россия) могут быть применены изолированно или в сочетании с заместительной почечной терапией. Часто требуется более одного сеанса, а продолжительность такого лечения зависит от вида используемого сорбционного картриджа [7, 28, 29].

Результаты применения подобных устройств для лечения бактериального сепсиса на настоящий момент противоречивы. Доказательств, подтверждающих эффективность их применения, недостаточно. По мнению некоторых авторов, результаты лечения зависят от начальной концентрации медиаторов воспаления и стадии процесса при инициации сорбции. Поэтому использование таких методов должно быть индивидуализированным [28].

Приведенное наблюдение продемонстрировало, что применение гемосорбента мультикомодального типа для удаления бактериальных эндотоксинов и эндогенных медиаторов воспаления позволяет снизить избыточную воспалительную реакцию организма в ответ на инфекционный процесс и предотвратить дальнейшее прогрессирование полиорганной дисфункции в условиях грамотрицательного сепсиса, вызванного полирезистентными патогенными агентами.

Заключение

Включение в комплексную интенсивную терапию селективной сорбции цитокинов и/или липополисахаридов у пациента детского возраста с сепсисом, вызванным резистентными

Литература

1. Linares L., Cofán F., Cervera C., Ricart M.J., Oppenheimer F., Campistol J.M., Moreno A. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2225–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.07.047. PMID: 17889145.
2. Kissoon N., Reinhart K., Daniels R., Machado M.F.R., Schachter R.D., Finfer S. Sepsis in children: global implications of the World Health Assembly Resolution on sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (12): e625–e627. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001340. PMID: 28914721.
3. Weiss S.L., Balamuth F., Hensley J., Fitzgerald J.C., Bush J., Nadkarni V.M., Thomas N.J., et al. The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18 (9): 823–830. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001222. PMID: 28549024.
4. Freitas F.G.R., Lombardi F., Pacheco E.S., Sandes-Freitas T.V., Viana L.A., Junior H.T.-S., Medina-Pestana J.O., et al. Clinical features of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Prog Transplant.* 2018; 28 (1): 56–62. DOI: 10.1177/1526924817746685. PMID: 29258377.
5. Okidi O.O., Van Dellen D., Sobajo C., Summers A., Greer J.R., Augustine T. Kidney transplant recipients requiring critical care admission within one year of transplant. *Exp Clin Transplant.* 2017; 15 (1): 40–46. DOI: 10.6002/ect.2015.0356. PMID: 27915963.
6. Canet E., Zafrani L., Azoulay É. The critically ill kidney transplant recipient: a narrative review. *Chest.* 2016; 149 (6): 1546–55. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.002. PMID: 26836919.
7. Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., Nikitina O., Berdnikov G., Magomedov M., Kim T., et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock.* 2023; 59 (6): 846–854. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002121. PMID: 37018802.
8. Garcia P.C.R., Tonial C.T., Piva J.P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96 Suppl 1(Suppl 1): 87–98. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.007. PMID: 31843507.
9. Piskin T., Simsek A., Murat-Dogan S., Demirbas B.T., Unal B., Yildirim I.O., Toplu S.A., et al. Mortality after kidney transplantation: 10-year outcomes. *Cir Cir.* 2022; 90 (2): 172–179. DOI: 10.24875/CIRU.21000300. PMID: 35349567.
10. Al-Hasan M.N., Razonable R.R., Kremers W.K., Baddour L.M. Impact of gram-negative bloodstream infection on long-

- term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2011; 91 (11): 1206–10. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182180535. PMID: 21494179.
11. Page M.J., Kell D.B., Pretorius E. The role of lipopolysaccharide-induced cell signaling in chronic inflammation. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2022; 6: 24705470221076390. DOI: 10.1177/24705470221076390. PMID: 35155966.
 12. Gabarin R.S., Li M., Zimmel P.A., Marshall J.C., Li Y., Zhang H. Intracellular and extracellular lipopolysaccharide signaling in sepsis: avenues for novel therapeutic strategies. *J Innate Immun*. 2021; 13 (6): 323–332. DOI: 10.1159/000515740. PMID: 34004605.
 13. Harm S., Gabor F., Hartmann J. Characterization of adsorbents for cytokine removal from blood in an in vitro model. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 484736. DOI: 10.1155/2015/484736. PMID: 26770992.
 14. Молчанова Е.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии у детей в Российской Федерации в 2015–2019 гг. Отчёт по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2022. 24 (4): 566–576. [Molchanova E.A. Renal replacement therapy for pediatric patients with stage 5 chronic kidney disease in Russian Federation in 2015–2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis/ Nefrologiya i Dializ*. 2022; 24 (4): 566–576. (in Russ.)]. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-566-576.
 15. Oomen L., de Wall L.L., Cornelissen E.A.M., Feitz W.F.J., Bootsma-Robroeks C.M.H.H.T. Prognostic factors on graft function in pediatric kidney recipients. *Transplant Proc*. 2021; 53 (3): 889–896. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.10.017. PMID: 33257001.
 16. Fishman J.A. Infection in organ transplantation. *Am. J. Transplant*. 2017; 17 (4): 856–879. DOI: 10.1111/ajt.14208. PMID: 28117944
 17. Mella A., Mariano F., Dolla C., Gallo E., Manzione A.M., Di Vico M.C., Cavallo R., et al. Bacterial and viral infection and sepsis in kidney transplanted patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (3): 701. DOI: 10.3390/biomedicines10030701. PMID: 35327510.
 18. Вольничик Е.П., Большаков Л.В., Балакирев Э.М., Богомолова Н.С. Профилактика и лечение инфекционных осложнений, вызванных нозокомальной флорой, после пересадки родственных аллогенных почек. *Трансплантология*. 2011; (2–3): 63–68. [Volynchik E.P., Bolshakov L.V., Balakirev E.M., Bogomolova N.S. The prophylaxis and treatment of infectious complications caused by nosocomial flora after kidney transplantation from living related donor. *Transplantology/ Transplantologiya*. 2011; (2–3): 63–68. (in Russ.)]. DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-63-68
 19. Султанов П.К., Хаджибаев Ф.А., Эргашев Д.Н., Исмаилов А.А. Анализ осложнений после трансплантации почки. *Вестник экстренной медицины*. 2021; 1 (14): 55–64. [Sultanov P.K., Khadjibaev F.A., Ergashev D.N., Ismatov A.A. Analysis of complications after kidney transplantation. *Bulletin of Emergency Medicine/ Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2021; 1 (14): 55–64. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-oslozhneniy-posle-transplantatsii-pochki>.
 20. Барканова О.Н., Перлин Д.В., Шепелева Ю. Б., Реброва Е.В., Ильченко О.В. Инфекционные осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации почки. *Вестник ВолГМУ*. 2016; 2: 58. [Baranova O.N., Perlin D.V., Shepeleva Y. B., Rebrova E.V., Ilchenko O.V. Infectious complications of early postoperative period in patients after kidney transplantation. *Bulletin of VolGМУ/Vestnik VolGМУ*. 2016; 2: 58. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnye-oslozhneniya-rannego-posleoperatsionnogo-perioda-u-patsientov-posle-transplantatsii-pochki>.
 21. Lee J.R., Bang H., Dadhanian D., Hartono C., Aull M.J., Satlin M., August P., et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2013; 96 (8): 732–738. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a04997. PMID: 23917724.
 22. Fiorentino M., Pesce F., Schena A., Simone S., Castellano G., Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J. Nephrol*. 2019; 32 (5): 751–761. DOI: 10.1007/s40620-019-00585-3. PMID: 30689126.
 23. Cervera C., Fernández-Ruiz M., Valledor A. Linares L., Antón A., Marcos M.A., Sanclemente G. et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2011; 13 (6): 598–607. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00646.x PMID: 21535336.
 24. Alangaden G.J., Thyagarajan R., Gruber S.A., Morawski K., Garnick J., El-Amm J.M., West M.S., et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin. Transplant*. 2006; 20 (4): 401–409. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x. PMID: 16842513.
 25. Mella A., Mariano F., Dolla C., Gallo E., Manzione A.M., Di Vico M.C., Cavallo R., et al. Bacterial and viral infection and sepsis in kidney transplanted patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (3): 701. DOI: 10.3390/biomedicines10030701. PMID: 35327510.
 26. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., Harris P.N.A., Schembri M.A., Beatson S.A., Paterson D.L., et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 May 13; 33 (3): e00181-19. DOI: 10.1128/CMR.00181-19. PMID: 32404435.
 27. Candel F.J., Grima E., Matesanz M., Cervera C., Soto G., Almela M., Martínez J.A., et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. 2005; 37 (9): 4097–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.09.181. PMID: 16386636.
 28. Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 262. DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z. PMID: 30360755.
 29. Ярустовский М.Б., Шукевич Д.Л., Ушакова Н.Д., Соколов А.А., Рей С.И. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 47–55. [Yarustovsky M.B., Shukevich D.L., Ushakova N.D., Sokolov A.A., Rey S.I. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Anesthesiology and Reanimatology/ Anestziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 47–55. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005147.

Поступила 15.06.2023

Принята 26.09.2023

Влияние стрессоустойчивости на экспрессию проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде после экспериментального ушиба сердца

Е. И. Ключникова*, О. В. Корпачева, С. И. Мозговой,
А. Н. Золотов, А. В. Кононов

Омский государственный медицинский университет,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Для цитирования: Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева, С. И. Мозговой, А. Н. Золотов, А. В. Кононов. Влияние стрессоустойчивости на экспрессию проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде после экспериментального ушиба сердца. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 54–61. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-54-61> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Ключникова Евгения Игоревна, kei_omsk@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка выраженности экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде при различной стрессоустойчивости после экспериментального ушиба сердца.

Материалы и методы. В исследование включили 68 белых беспородных крыс-самцов массой 250–300 г. Животных ранжировали по крайним вариантам стрессоустойчивости. Среднестрессоустойчивых крыс ($n=36$) исключили из исследования. Затем сформировали контрольную ($n=16$) и опытную ($n=16$) группы. В каждой группе выделили подгруппы, включавшие крыс с высокой и низкой стрессоустойчивостью, по 8 животных в каждой. В опытной группе через 24 ч после моделирования ушиба сердца из межжелудочковой перегородки, передних стенок левого и правого желудочков иссекали фрагменты миокарда 5×5 мм, изготавливали гистологические срезы, проводили реакцию с первичными поликлональными антителами Anti-Beclin-1. Полученные образцы исследовали под микроскопом.

Результаты. Иммуногистохимическое исследование выявило статистически значимое увеличение ($p=0,0002$) экспрессии белка Beclin-1 в цитоплазме кардиомиоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной вне зависимости от исходной стрессоустойчивости. Однако в миокарде высокоустойчивых к стрессу травмированных крыс наблюдали более выраженный уровень экспрессии белка Beclin-1 ($Me=4,3$; $LQ=4,0$; $HQ=4,3$) в сравнении с низкоустойчивыми особями ($Me=3,6$; $LQ=3,3$; $HQ=3,6$) ($p=0,0009$).

Заключение. Выявленное увеличение экспрессии белка Beclin-1 в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца свидетельствует об активации процессов аутофагии. Выраженность аутофагии различалась в зависимости от стрессоустойчивости организма животного.

Ключевые слова: ушиб сердца, аутофагия, Beclin-1, стрессоустойчивость

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of Stress Resistance on Myocardial Expression of the Pro-Autophagic Protein Beclin-1 After Cardiac Contusion in Experimental Setting

Evgenia I. Klyuchnikova*, Olga V. Korpacheva, Sergey I. Mozgovoy,
Alexander N. Zolotov, Alexey V. Kononov

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

Summary

Objective. Evaluation of myocardial expression of the pro-autophagic protein Beclin-1 after cardiac contusion in experimental animals with different stress resistance.

Materials and methods. The study included 68 white mongrel male rats weighing 250–300 g. After ranking for extreme variants of stress resistance, moderately stress-resistant rats ($N=36$) were excluded from the study. The remaining animals were split into the control ($N=16$) and study ($N=16$) groups, each group composed of 8 high stress resistant and 8 low stress resistant rats. In the study group, 24 hours after inflicted cardiac contusion, 5×5 mm myocardial tissue specimens were sampled from the intraventricular septum, anterior walls of the left and right ventricles, histological sections were made, and a reaction with primary polyclonal Anti-Beclin-1 antibodies was performed. Beclin-1 expression was evaluated under the microscope.

Results. Immunohistochemical evaluation revealed a statistically significant increase in Beclin-1 protein expression ($P=0.0002$) in the cytoplasm of cardiomyocytes in the study group vs the control group, regardless of animals' baseline stress resistance. However, expression of Beclin-1 protein in the myocardium of highly

stress-resistant rats ($Me=4.3$; $LQ=4.0$; $HQ=4.3$) was significantly higher versus low-resistant animals ($Me=3.6$; $LQ=3.3$; $HQ=3.6$) ($P=0.0009$).

Conclusion. Increased expression of Beclin-1 protein in the post-traumatic period of experimental cardiac contusion indicates autophagic flux activation. Intensity of autophagy varied depending on the animal's stress resistance.

Keywords: cardiac contusion, autophagy, Beclin-1, stress resistance

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

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

Введение

Основными патогенетическими факторами посттравматического периода ушиба сердца являются циркуляторная гипоксия и нарушение течения энергозависимых процессов [1, 2] в совокупности с механическим повреждением, приводящие к накоплению в кардиомиоцитах поврежденных органелл, несвернутых белков, лактата, ионов Ca^{2+} , а также к нехватке субстрата для поддержания необходимого уровня гомеостаза и запуска репаративных процессов [3–5]. На моделях ишемического повреждения миокарда эти факторы описаны как триггеры, способные привести к увеличению активности феномена аутофагии — одного из вариантов запрограммированной клеточной гибели, суть которого заключается в деградации поврежденных органелл с целью дальнейшего использования их клеткой для восстановления метаболизма и формирования новых функционально полноценных структур [6]. Кроме того, в патогенезе тупой травмы сердца существенную роль играет стресс-реакция в рамках общего адаптационного синдрома. Выполненными ранее исследованиями нами были определены паттерны системных и тканевых гормонально-метаболических сдвигов в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца, характерных для стресс-реакции, но различных по выраженности у животных с разным исходным уровнем устойчивости к стрессу [7]. В другом исследовании [8] была показана зависимость функций кроветворных органов от тонуса симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем у собак с разной стрессовой чувствительностью.

Исходя из этого предположили, что в посттравматическом периоде ушиба сердца существуют предпосылки для феномена аутофагии как тканевой стресс-ассоциированной реакции миокарда, выраженность которой может различаться в зависимости от уровня стрессоустойчивости организма.

Цель исследования — оценка выраженности экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде при различной стрессоустойчивости после экспериментального ушиба сердца.

Материал и методы

В исследование включили 68 белых беспородных крыс-самцов массой 250–300 г в соответствии с пра-

вилами проведения работ и содержания животных (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») при свободном доступе к комбинированному корму и воде. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. В качестве средства для наркоза на всех инвазивных этапах эксперимента использовали препарат Золетил 100 (тилетамин, золазепам) в дозе 30 мг/кг внутривенно.

Для формирования контрольной (К) и опытной (О) групп провели оценку стрессоустойчивости животных посредством модифицированной методики ранжирования с использованием тестов «Открытое поле» и принудительного плавания Порсолта [9]. Результаты выполненных ранее исследований с оценкой в плазме крови концентрации кортикостерона, глюкозы, триглицеридов, лактата, а также содержания в миокарде восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной способности показали, что модифицированная методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости позволяет произвести отбор особей с максимально выраженными различиями системных и тканевых признаков стресс-реакции [7].

Среднестрессоустойчивых животных ($n=36$) исключили из исследования, так как критерием отбора установили крайние варианты стрессоустойчивости.

В каждую из групп включили животных с низкой (Н) и высокой (В) стрессоустойчивостью. Таким образом сформировали две подгруппы контрольной группы (КВ и КН) и две подгруппы опытной группы (ОВ и ОН), по 8 животных в каждой.

В опытной группе моделировали ушиб сердца с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней поверхности грудной клетки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием [10].

Сердца крыс извлекали через 24 ч после моделирования травмы, изготавливали срезы сердца. Для выявления зон повреждения срезы окрашивали раствором нитросинего тетразолия, после чего для повышения контрастности окраски срезы помещали в 10% раствор формалина на 30 мин [11]. Поврежденные участки миокарда имели серо-белый цвет, а неповрежденный миокард — сине-черный цвет (рис. 1). Фрагменты миокарда 5×5 мм иссекали из зон, подверженных наибольшему травматическому воздействию: межжелудочковой перегородки, передних стенок левого и правого желудочков. Образцы для микроскопии обрабатывали по общепринятой методике, заливали в парафин. Гистологические сре-

зы толщиной 5 мкм изготавливали на микротоме EpradiaHM 340E (Epradia, Великобритания) и наносили на стекла с адгезивным покрытием. Полученные образцы подвергали депарафинизации ксилолом и обрабатывали спиртами нисходящей концентрации.

Для оценки экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 проводили реакцию с первичными поликлональными кроличьими антителами Anti-Beclin-1 (HUABIO, Китай), номер R1509-1, разведение 1:100. Результаты иммуногистохимического исследования визуализировали с помощью набора реагентов «Универсальная двухстадийная система детекции PrimeVision: антитела к IgG мыши/кролика — HRP/DAB» (ПраймБиоМед, Россия). Препараты докрашивали гематоксилином. Иммуногистохимическую реакцию расценивали как положительную при появлении в цитоплазме кардиомиоцитов коричневого окрашивания. Световую микроскопию осуществляли на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss, Германия) при 400-кратном увеличении в 10 полях зрения в каждом препарате. С помощью камеры Axioscam 503 color (Zeiss, Германия) и графической программы ZenBlue изображения каждого поля зрения фиксировали для дальнейшей оценки результатов иммуногистохимического исследования.

Анализ полученных изображений миокарда проводили с использованием полуколичественного метода. Система подсчета учитывала два параметра: интенсивность иммуногистохимической окраски по четырехбалльной шкале (0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабая интенсивность окрашивания, 2 — умеренная интенсивность окрашивания, 3 — выраженное окрашивание) и площадь окрашивания, выраженную в баллах, соответствующих проценту окрашенных кардиомиоцитов от всех кардиомиоцитов в поле зрения (0–20% — 1 балл, 20–40% — 2 балла, 40–60% — 3 балла, 60–80% — 4 балла, 80–100% — 5 баллов). Конечным результатом являлась сумма баллов интенсивности окрашивания и площади окрашенных кардиомиоцитов для каждого отдельно взятого поля зрения, после чего производили расчет среднего арифметического значения для всех 10 полей зрения и рассчитывали индекс экспрессии для каждого животного, далее производили сравнение значений показателей, полученных у животных из разных групп и подгрупп.

Моделирование ушиба сердца и пробоподготовку проводили в лаборатории кафедры патофизиологии, иммуногистохимическое исследование — в лаборатории кафедры патологической анатомии Омского государственного медицинского университета.

Количественные переменные проверяли на нормальность распределения с использованием теста Шапиро–Уилка. Данные обработали статистически методами описательной статистики и сравнения выборок (U -критерий Манна–Уитни). Уровень статистической значимости приняли равным 0,05. Данные обработали с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Результаты представили в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (LQ – HQ).

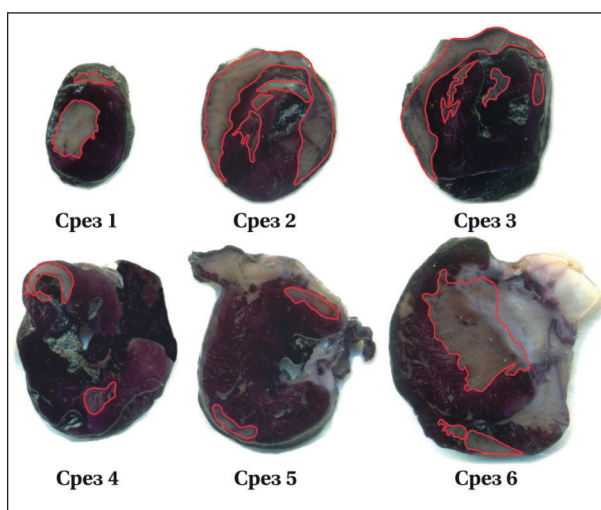


Рис. 1. Макроскопическая визуализация очагов повреждения миокарда раствором нитросинего тетразолия.
Примечание. Очаги повреждения обведены красной линией.

Результаты

Макроскопические изменения в миокарде после окраски раствором нитросинего тетразолия заключались в появлении окрашивания серо-белым цветом поврежденных участков и сине-черным цветом — неповрежденных. При микроскопическом исследовании в зоне повреждения миокарда после экспериментального ушиба сердца наблюдали отек и расширение пространств между кардиомиоцитами, нерегулярную структуру вставочных дисков, очаговую утрату поперечной исчерченности с появлением гиперэозинофильных участков, волнообразную деформацию кардиомиоцитов, а также — начало фрагментации отдельных кардиомиоцитов.

Иммуногистохимическое исследование выявило значительное увеличение ($p=0,0002$) экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 в цитоплазме кардиомиоцитов в опытной группе по сравнению с контрольной (рис. 2). В миокарде высокоустойчивых к стрессу травмированных крыс (подгруппа ОВ) наблюдали статистически значимо высокий уровень ($p=0,0009$) экспрессии Beclin-1 ($Me=4,3$; $LQ=4,0$; $HQ=4,3$) в сравнении с низкоустойчивыми травмированными животными из подгруппы ОН ($Me=3,6$; $LQ=3,3$; $HQ=3,6$). Различий между подгруппами контрольной группы не выявили ($Me=3,0$; $LQ=3,0$; $HQ=3,0$).

Качественная оценка экспрессии Beclin-1 показала, что в контрольной группе положительная реакция отсутствовала либо определялась в незначительном количестве в виде неравномерных вкраплений в цитоплазме кардиомиоцитов коричневого цвета низкой интенсивности. Различия между низко- и высокоустойчивыми к стрессу особями контрольной группы (подгруппы КВ и КН) отсутствовали (рис. 3, а, б).

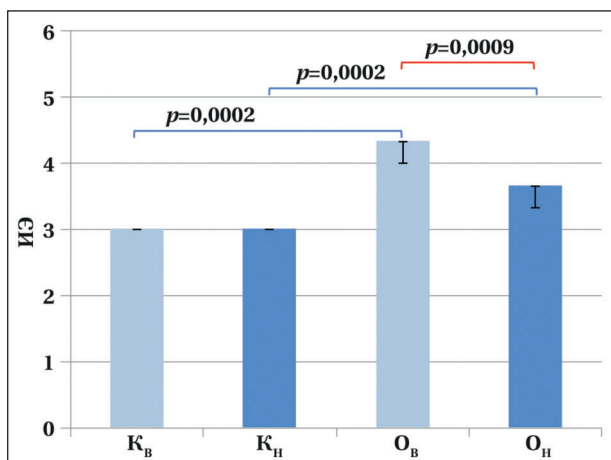


Рис. 2. Экспрессия проаутофагического маркера Beclin-1 в цитоплазме кардиомиоцитов в зоне повреждения через 24 ч после моделирования ушиба сердца.

Примечание. ИЭ — индекс экспрессии в абсолютных единицах, представляет собой результат деления суммы баллов интенсивности окрашивания и баллов площади окрашивания на количество полей зрения; KB — контрольная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; KH — контрольная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью; OV — опытная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью; OH — опытная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью.

У крыс с высокой стрессоустойчивостью после тупой травмы сердца регистрировали неравномерное цитоплазматическое окрашивание умеренной или высокой интенсивности диффузного характера (рис. 3, с). В подгруппе низкоустойчивых к стрессу травмированных крыс (OH) отмечали отдельные фокусы кардиомиоцитов с цитоплазматическим окрашиванием умеренной или низкой интенсивности (рис. 3, d). У травмированных животных вне зависимости от устойчивости к стрессу (подгруппы OV и OH) наблюдали тенденцию к увеличению интенсивности окраски и количества положительно окрашенных кардиомиоцитов по направлению к эпикарду, в зонах травматического повреждения.

Обсуждение

Beclin-1 является основной субъединицей фосфатидилинозитол-3-киназного комплекса класса III (Phosphoinositide 3-kinases, PI3K Class III C1), запускающего аутофагию путем продукции фосфатидилинозитол-3-фосфата (Phosphatidylinositol 3-phosphate, PtdIns3P) и дальнейшего рекрутирования генов DFCP1 и WIPI, ответственных за образование изолирующей мембраны и ее отделения от эндоплазматического ретикулума (рис. 4). Кроме того, Beclin-1 входит в состав PI3K Class III C2, основные эффекты которого реализуются на стадии слияния аутофагосомы и лизосомы для обеспечения деградации внутриклеточного субстрата [12–14]. Регистрируемое уве-

личение экспрессии белка Beclin-1 у животных опытной группы, по сравнению с группой контроля, свидетельствует об активации аутофагического потока в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца.

Активация аутофагии после тупой травмы сердца связана с возникновением в кардиомиоцитах окислительного стресса, повреждением органелл, накоплением активированных форм кислорода (АФК) и ионов Ca^{2+} , недостаточным синтезом аденозинтрифосфата (АТФ) и, как следствие, нарастающим энергодефицитом [15–17]. Стресс митохондрий приводит к повышенной продукции в дыхательной цепи АФК, которые являются основными индукторами аутофагического потока и напрямую могут инактивировать комплекс mTOR (mammalian target of rapamycin) (рис. 4), инициируя тем самым процессы аутофагии [18, 19]. Снижение содержания восстановленного глутатиона и общей антиоксидантной способности у травмированных крыс с низкой устойчивостью к стрессу (подгруппа OH) по сравнению с высокоустойчивыми особями (подгруппа OV) подтверждает более выраженный оксидативный стресс и закономерное накопление АФК в кардиомиоцитах. Исходя из этой логики, при более высоких уровнях АФК у низкоустойчивых к стрессу животных выраженность процессов аутофагии в поврежденном миокарде также должна быть значительно больше, однако по данным иммуногистохимического исследования экспрессия Beclin-1 у низкоустойчивых к стрессу животных опытной группы была выражена меньше, чем у крыс с высокой стрессоустойчивостью.

Этот факт, возможно, объясняется тем, что в различных условиях (разные модели, различная тяжесть повреждения) последствия реализации аутофагических процессов могут принципиально различаться. Например, при относительно легкой травме аутофагия играет исключительно защитно-приспособительную роль [20], тогда как при более тяжелой травме гиперактивация аутофагического потока или незавершенность ее процессов — в частности, избыточное образование и накопление аутофагосом без их дальнейшего слияния с лизосомами — может привести к гибели клетки [21, 22]. В свою очередь, умеренная концентрация АФК в клетке вызывает усиление процессов аутофагии, способствующих репарации и выживанию клетки (рис. 4). Однако накопление АФК выше определенного уровня может привести к усилению фосфорилирования проапоптотического белка Bcl-2 [23], а также к постоянной активации сигнального пути апоптоза JNK, которые опосредуют клеточную гибель митохондриальными путями, усиливая апоптоз и ингибируя аутофагию [16]. Вероятно, вслед-

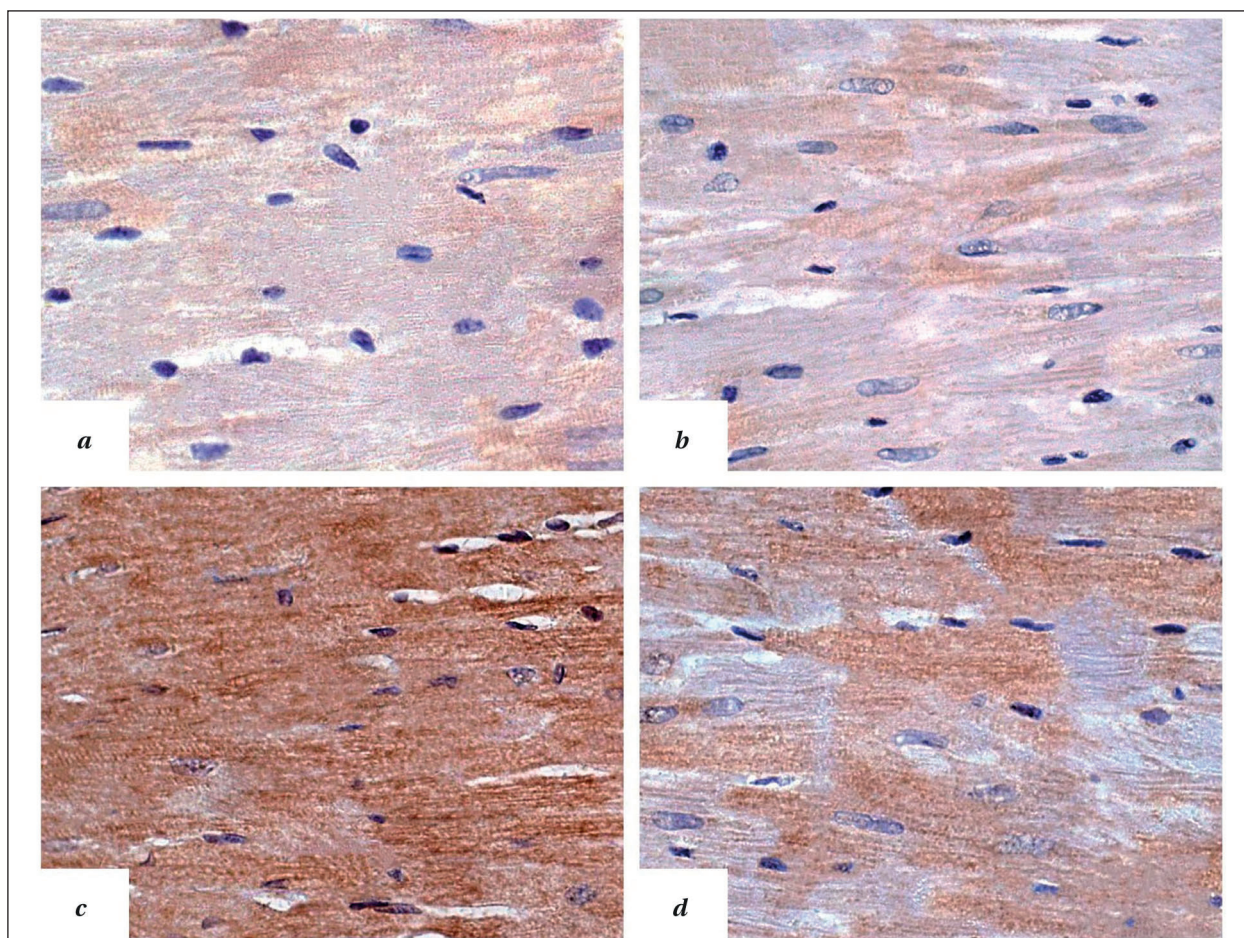


Рис. 3. Экспрессия белка Bcl-1 в кардиомиоцитах левого желудочка крыс. Продольный срез миокарда.

Примечание. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$. *a* — контрольная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью (KB); *b* — контрольная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью (KH); *a, b* — слабо выраженная цитоплазматическая экспрессия в отдельных кардиомиоцитах; *c* — опытная группа, подгруппа с высокой стрессоустойчивостью (OB); цитоплазматическая экспрессия высокой и умеренной интенсивности диффузного характера; *d* — опытная группа, подгруппа с низкой стрессоустойчивостью (OH); отдельные фокусы кардиомиоцитов с цитоплазматической экспрессией умеренной интенсивности.

ствие чрезмерно высокой концентрации кислородных метаболитов в кардиомиоцитах и низкой исходной стрессоустойчивости животных, обуславливающей чрезмерный уровень напряжения стресс-реализующих систем, травматическое воздействие способствовало сначала запуску аутофагии, а затем, в связи с ее неэффективностью, переключению программы клеточной гибели на путь апоптоза.

Повреждение митохондрий приводит также к снижению синтеза АТФ и нарушению энергетического баланса клеток. Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) является своеобразным датчиком, отслеживающим изменение соотношения АТФ/АМФ и способным в ответ на недостаточное содержание АТФ в клетке запускать аутофагию через инактивацию комплекса mTOR (рис. 4). Аутофагия, выступающая в качестве адаптивного механизма, обеспечивает клетку необходимой энергией за счет деградации поврежденных органелл и

аномальных белков. Однако при нарушении баланса, достигнутого в результате запуска этого резервного механизма, происходит ингибирование аутофагии и запуск апоптотической программы гибели клетки с участием белков Bax/Bak (членов семейства Bcl-2, необходимых для пермеабилзации наружной мембраны митохондрий) или путем прямой активации каспаз вследствие невозможности компенсации клеточного энергодифицита. Более того, сам процесс аутофагии потребляет большое количество АТФ на всех стадиях — от инициации до образования аутофаголизосомы, в связи с чем значительный энергодифицит может напрямую нарушать протекание любого этапа аутофагии [24].

Повышение концентрации в крови молочной кислоты после экспериментального ушиба сердца [7] отражает накопление продуктов анаэробного гликолиза и косвенно свидетельствует о развитии в клетках энергодифицита, а более высокие значения лактата у травмированных животных с низкой стрессоустойчивостью дает основание предпо-

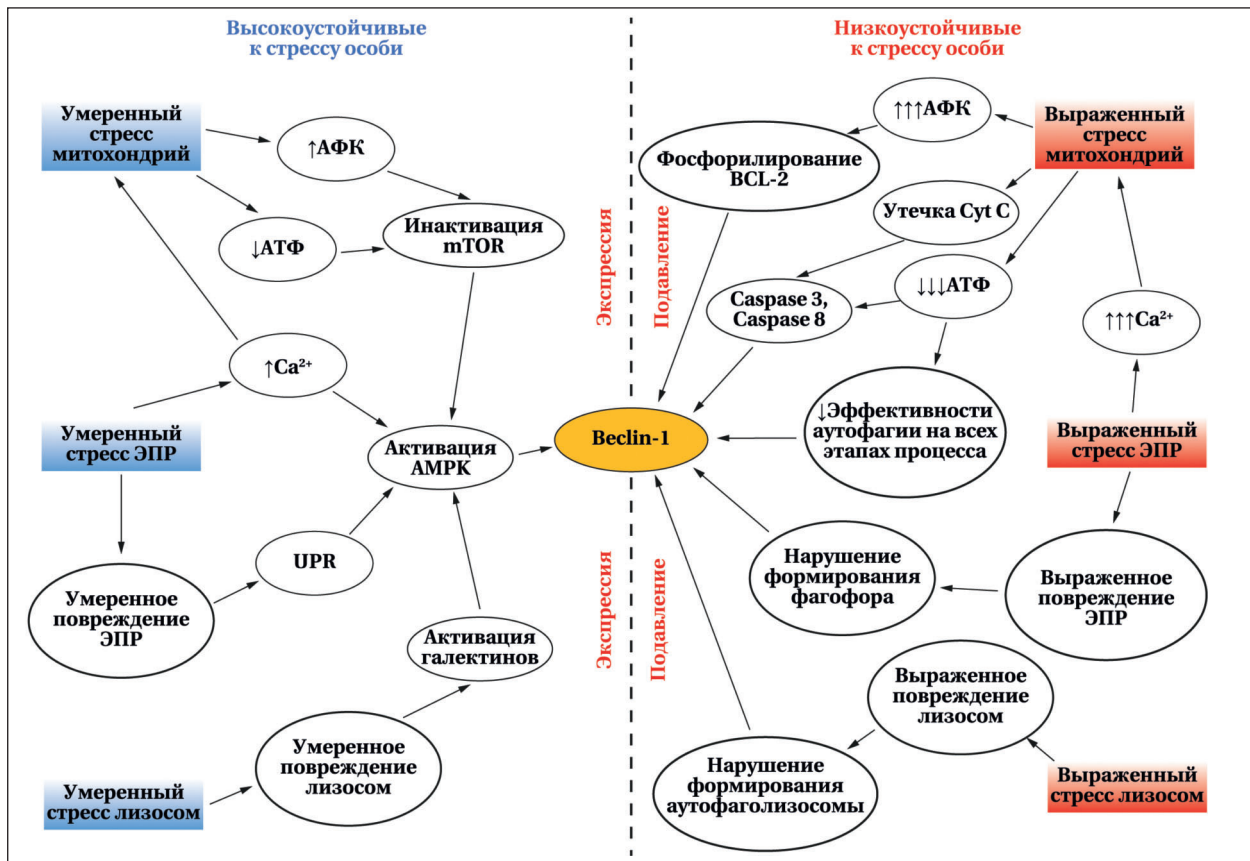


Рис. 4. Экспрессия проаутофагического белка Beclin-1 в зоне повреждения миокарда после моделирования ушиба сердца при различной стрессоустойчивости. Рисунок авторов.

Примечание. ЭПР — эндоплазматический ретикулум; АФК — активированные формы кислорода; АТФ — аденозинтрифосфат; UPR — реакция развернутых белков; mTOR — мишень рапамицина млекопитающих; AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; cyt C — цитохром С.

ложить, что и содержание АТФ в кардиомиоцитах этих особей также было значительно ниже по сравнению с высокоустойчивыми. В этих условиях запуск аутофагии, вероятно, был невозможен или протекание аутофагических реакций было приостановлено на каком-либо этапе.

Вызванный тупой травмой сердца стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) кардиомиоцитов способствует накоплению в нем неправильно свернутых белков, а также высвобождению ионов Ca^{2+} из ЭПР — основного места хранения внутриклеточного кальция. Оба названных фактора способны запускать процесс аутофагии, причем в первом случае инициация происходит за счет реакции развернутых белков (Unfolded protein response, UPR) и активации трансмембранных белков эндоплазматического ретикулума, опосредованно воздействующих на комплексы AMPK и mTOR (рис. 4). Однако в ситуации значительного структурного повреждения ЭПР процесс аутофагии может быть нарушен или приостановлен на этапе образования фагофора [25].

В свою очередь, повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме приводит к активации комплекса AMPK через кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу (Calcium/calmodulin-

dependent protein kinase, CaMKK), вследствие чего происходит ингибирование mTOR и запуск аутофагических процессов [17]. Однако вследствие значительного накопления кальция в клетке закономерно увеличивается однонаправленный перенос Ca^{2+} через мембрану митохондрий, которые, как и ЭПР, являются местом его хранения. Увеличение содержания кальция в митохондриях приводит к значительной активации электронной транспортной цепи с целью образования большего количества АТФ, однако эти процессы сопровождаются утечкой свободных электронов, что приводит к образованию АФК (рис. 4). Более того, избыточный захват кальция митохондриями может вызвать их дисфункцию и утечку цитохрома С, что, в свою очередь, будет способствовать активации каскада каспаз и реализации программы апоптотической гибели клетки [25].

При повреждении лизосом также может происходить утечка ионов Ca^{2+} , так как в данном случае кальций используется в регуляции аутофагии для облегчения слияния аутофагосомальных и лизосомных мембран. Однако выход Ca^{2+} из лизосом также вносит вклад в повышение концентрации кальция в цитоплазме и, с одной стороны, запускает аутофагическую репарацию,

а с другой — перегружает дыхательную цепь в митохондриях и может приводить к апоптозу [25]. Кроме того, структурные нарушения лизосом вызывают активацию белков семейства галектинов, которые являются сенсорами лизосомального повреждения и регулируют процессы аутофагии, направленной на репарацию непосредственно лизосом (рис. 4). Однако при значительном их повреждении или неэффективности лизофагии структурно и функционально неполноценные лизосомы тормозят аутофагию на стадии слияния и деградации, что приводит к накоплению в клетке аутофагосом и клеточной гибели вследствие аутофагии, называемой «аутозом». Более того, значительное повреждение лизосомальной мембраны может привести к выходу в цитоплазму катепсинов и гибели клетки [26].

На выраженность экспрессии Beclin-1 могут влиять различные факторы апоптоза, такие как Bcl-2, каспаза 3, каспаза 8, активация которых происходит вследствие чрезмерного повреждения органелл кардиомиоцитов, накопления в цитоплазме АФК, Ca^{2+} , выраженного дефицита АТФ (рис. 4). Проапоптотический белок Bcl-2 способен ингибировать аутофагию, связываясь с ним в домене BH3, что вызывает диссоциацию Beclin-1 и Vps-34 и высвобождает Beclin-1 из активных комплексов PI3K Class IIIc1 и PI3K Class IIIc2 [13]. При запуске апоптотических процессов активированные каспаза 3 и каспаза 8 способны расщеплять молекулу белка Beclin-1 на фрагменты, которые не обладают аутофагической активностью [13, 27, 28]. Кроме того, продукты расщепления Beclin-1 могут связываться с митохондриальной мембраной, что приводит к высвобождению проапоптотических факторов, ускоряющих процесс апоптоза. Другие аутофагические агенты, такие как Vps-34, Atg5, LC3-II, AMBRA, также могут становиться мишенями апоптотических протеаз, что приводит к ингибированию аутофагии [29].

Литература

1. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кошляк Д.А., Воронковская М.В., Степанищев И.В. Оценка ультраструктурных изменений сократительного аппарата кардиомиоцитов после ушиба сердца. Судебно-медицинская экспертиза. 2010; 53 (2): 13–15. [Novoselov V.P., Savchenko S.V., Koshliak D.A., Voronkovskaia M.V., Stepanishchev I.V. Assessment of ultrastructural changes in the contractile apparatus of cardiomyocytes after heart contusion. *Sud Med Ekspert.* 2010; 53 (2): 13–15. (In Russ.)]. PMID: 20560503.
2. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Нерешенные вопросы патогенеза ушиба сердца. Вестник СурГУ. Медицина. 2020; 44 (2): 66–72. [Priymak A.B., Korpacheva O.V., Zolotov A.N. Unresolved issues of pathogenesis of myocardial contusion. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2020; 44 (2): 66–72. (In Russ.)]. DOI: 10.34822/2304-9448-2020-2-66-72.
3. Guan D.-W., Zhang X.-G., Zhao R., Lu B., Han Y., Hou Z.-H., Jia J.T. Diverse morphological lesions and serious arrhythmias with hemodynamic insults occur in the early myocardial contusion due to blunt impact in dogs. *Forensic Sci Int.*

Таким образом, более выраженная экспрессия проаутофагического маркера Beclin-1 в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца у высокоустойчивых к стрессу крыс (подгруппа ОВ) по сравнению с низкоустойчивыми животными (подгруппа ОН) может быть связана с оптимальной реализацией каскада стресс-ассоциированных реакций и меньшей степенью структурного повреждения кардиомиоцитов. Вероятно, реализация защитного эффекта аутофагии за счет устранения дефектных клеточных структур возможна только до определенной степени повреждения кардиомиоцитов, что имело место у высокоустойчивых к стрессу крыс. Превышение этой степени повреждения способно привести к ингибированию аутофагии, что наблюдали у особей с низкой стрессоустойчивостью, и запуску апоптотических процессов. Критерием, косвенно отражающим тяжесть повреждения кардиомиоцитов при экспериментальном ушибе сердца и обусловленное им гемодинамически значимое снижение сократимости миокарда, можно считать показатель летальности, который составил для высокоустойчивых к стрессу животных (подгруппа ОВ) 0%, а для низкоустойчивых (подгруппа ОН) — 25%.

Заключение

В посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца в зонах повреждения миокарда появляются факторы, способные приводить к активации аутофагии, что подтверждается увеличением экспрессии проаутофагического белка Beclin-1. Выявленность аутофагии различается в зависимости от стрессоустойчивости организма: у высокоустойчивых к стрессу животных наблюдается более высокий уровень экспрессии маркера по сравнению с низкоустойчивыми.

2007; 166 (1): 49–57. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.03.028. PMID: 16697542.

4. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кошляк Д.А., Воронковская М.В. Гистохимическое исследование структуры миокарда при ушибе сердца. Морфология. 2009; 136 (6): 53–56. [Novoselov V.P., Savchenko S.V., Koshliak D.A., Voronkovskaia M.V. Histochemical study of the myocardium structure in the heart contusion. *Morfologiya.* 2009; 136 (6): 53–56. (In Russ.)]. PMID: 20358774.
5. Acıpayam A., Eser N., Yaylalı A., Karacaodlu Y.C., Yoldas A., Tolun F.I., Aksu E. Effects of amifostine against blunt chest trauma-induced cardiac injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023; 29 (3): 266–276. DOI: 10.14744/tjtes.2023.84308. PMID: 36880625.
6. Благоднаров М.Л., Коршунова А.Ю., Азова М.М., Бондарь С.А., Фролов В.А. Аутофагия кардиомиоцитов и морфологические изменения миокарда левого желудочка при острой очаговой ишемии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 160 (3): 398–400. [Blagonravov M.L., Korshunova A.Y., Azova M.M., Bondar' S.A., Frolov V.A. Cardiomyocyte autophagia and morphological

- alterations in the left ventricular myocardium during acute focal ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 160 (3): 398–400. (In Russ.)). DOI: 10.1007/S10517-016-3180-1. PMID: 26742735.
7. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. Стратегии адаптации при ушибе сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021; 50 (4): 110–116. [Priymak A.B., Korpacheva O.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. Strategies for adaptation in rats with various stress resistance after myocardial contusion. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2021; 50 (4): 110–116. (In Russ.)]. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-4-110-116.
 8. Кузнецов А.И., Васильева Т.А. Влияние тонуса симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на функцию кровеносных органов у собак с разной стрессовой чувствительностью. *Известия ОГАУ*. 2019; 79 (5): 185–188. [Kuznetsov A.I., Vasilyeva T.A. Influence of the tonus of sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal system on the function of hepatogenic organs in dogs with different stress sensibility. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2019; 79 (5): 185–188. (In Russ.)].
 9. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определение объема выборки при экспериментальном ушибе сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 4: 120. [Priymak A.B., Korpacheva O.V., Zolotov A.N., Klyuchnikova E.I. The method of ranking rats by stress resistance and sample size determination in experimental heart contusion. *Current Problems of Science and Education/Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2022; 4: 120. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.31965.
 10. Патент № 374227 Российская Федерация, МПК G09D9/00 (2000.01). Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель): № 2003133897/20 (036729); заявл. 24.11.2003; опубл. 20.04.2004. Долгих В.Т., Корпачева О.В., Ершов А.В.; заявитель Омская государственная медицинская академия; 3 с. [Patent № 374227 Russian Federation, MPK G09D9/00 (2000.01). Mechanism for myocardial contusion simulation in small laboratory animals (useful model): № 2003133897/20 (036729); claim 24.11.03; published 20.04.04. Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ershov A.V.; applicant and assignee Omsk State Medical Academy; 3 p.].
 11. Патент № 2799815 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, G01N 1/30, A61B 5/00. Способ макроскопической паноптической визуализации очагов повреждения и расчета объема поврежденного миокарда при моделировании ушиба сердца (полезная модель): № 2023111413; заявл. 03.05.23; опубл. 12.07.23. Ключникова Е.И., Золотов А.Н., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Храмых Т.П., Ермолаев П.А.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 13 с. [Patent № 2799815 C1 Russian Federation, MPK G01N 33/50, G01N 1/30, A61B 5/0. Method of macroscopic panoptic visualization of lesions and calculation of the volume of damaged myocardium when modeling a heart contusion (useful model): № 2023111413; claim 03.05.23; published 12.07.23. Klyuchnikova E.I., Zolotov A.N., Korpacheva O.V., Mozgovo S.I., Khramykh T.P., Ermolaev P.A.; applicant and assignee Omsk State Medical University; 13 p.].
 12. He C., Levine B. The Beclin 1 interactome. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22 (2): 140–149. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.01.001. PMID: 20097051.
 13. Maejima Y., Isobe M., Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; 95: 19–25. DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.10.032. PMID: 26546165.
 14. Tran S., Fairlie W.D., Lee E.F. BECLIN1: protein structure, function and regulation. *Cells*. 2021; 10 (6): 1522. DOI: 10.3390/cells10061522. PMID: 34204202.
 15. Guo Q.Q., Wang S.-S., Zhang S.-S., Xu H.-D., Li X.-M., Guan Y., Yi F., et al. ATM-CHK2-Beclin 1 axis promotes autophagy to maintain ROS homeostasis under oxidative stress. *EMBO J*. 2020; 39 (10): e103111. DOI: 10.15252/embj.2019103111. PMID: 32187724.
 16. Gao Q. Oxidative stress and autophagy. In: Qin Z.-H. (eds.). *Autophagy: biology and diseases*. Advances in experimental medicine and biology. Springer, Singapore; 2019; 1206: 179–198. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_9. ISBN: 978-981-15-0601-7.
 17. Saikia R., Joseph J. AMPK: a key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2021; 99 (11): 1539–1551. DOI: 10.1007/s00109-021-02125-8. PMID: 34398293.
 18. Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (3): 377–388. DOI: 10.1038/cdd.2014.150. PMCID: PMC4326572.
 19. Wang Y., Zhang H. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway. In: Qin Z.-H. (eds.). *Autophagy: biology and diseases*. Advances in experimental medicine and biology. Springer, Singapore; 2019; 1206: 67–83. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_3. ISBN: 978-981-15-0601-7.
 20. Viscomi M.T., D'Amelio M., Cavallucci V., Latini L., Bisicchia E., Nazio F., Fanelli F., et al. Stimulation of autophagy by rapamycin protects neurons from remote degeneration after acute focal brain damage. *Autophagy*. 2012; 8 (2): 222–235. DOI: 10.4161/auto.8.2.18599. PMID: 22248716
 21. Sakai K., Fukuda T., Iwadata K. Immunohistochemical analysis of the ubiquitin proteasome system and autophagy lysosome system induced after traumatic intracranial injury: association with time between the injury and death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2014; 35 (1): 38–44. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000067. PMID: 24317096.
 22. He M., Ding Y., Chu C., Tang J., Xiao Q., Luo Z.G. Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113 (40): 11324–11329. DOI: 10.1073/pnas.1611282113. PMID: 27638205.
 23. Chen Y., Zhang W., Guo X., Ren J., Gao A. The crosstalk between autophagy and apoptosis was mediated by phosphorylation of Bcl-2 and beclin1 in benzene-induced hematotoxicity. *Cell Death Dis*. 2019; 10 (10): 772. DOI: 10.1038/s41419-019-2004-4. PMID: 31601785.
 24. Yang J., Zhou R., Ma Z. Autophagy and energy metabolism. In: Qin Z.-H. (eds.). *Autophagy: biology and diseases*. Advances in experimental medicine and biology. Springer, Singapore; 2019; 1206: 329–357. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_16. ISBN: 978-981-15-0601-7.
 25. Hu Y.-X., Han X.-S., Jing Q. Ca (2+) Ion and Autophagy. In: Qin Z.-H. (eds.). *Autophagy: biology and diseases*. Advances in experimental medicine and biology. Springer, Singapore; 2019; 1206: 151–166. DOI: 10.1007/978-981-15-0602-4_7. ISBN: 978-981-15-0601-7.
 26. Ballabio A., Bonifacino J.S. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020; 21 (2): 101–118. DOI: 10.1038/s41580-019-0185-4. PMID: 31768005.
 27. Zhu Y., Zhao L., Liu L., Gao P., Tian W., Wang X., Jin H., et al. Beclin 1 cleavage by caspase-3 inactivates autophagy and promotes apoptosis. *Protein Cell*. 2010; 5 (1): 468–477. DOI: 10.1007/s13238-010-0048-4. PMID: 21203962.
 28. Cho D.-H., Jo Y.K., Hwang J.J., Lee Y.M., Roh S.A., Kim J.C. Caspase-mediated cleavage of ATG6/Beclin-1 links apoptosis to autophagy in HeLa cells. *Cancer Lett*. 2009; 274 (1): 95–100. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.004. PMID: 18842334.
 29. Pagliarini V., Wirawan E., Romagnoli A., Ciccosanti F., Lisi G., Lippens S., Cecconi F., et al. Proteolysis of Ambra1 during apoptosis has a role in the inhibition of the autophagic pro-survival response. *Cell Death Differ*. 2012; 19 (9): 1495–1504. DOI: 10.1038/cdd.2012.27. PMID: 22441670.

Поступила 01.06.2023
Принята 21.09.2023

Комплексное обучение сердечно-легочной реанимации иностранных студентов-медиков

С. С. Роша Феррейра¹, С. А. Перепелица^{2*}, Ш. А. Народе³,
К. Ю. Корешкова², А. М. Харер³, К. С. Борате³, Н. Р. Туклия³

Страна: ¹ Бразилия; ² Россия; ³ Индия
Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14

Для цитирования: С. С. Роша Феррейра, С. А. Перепелица*, Ш. А. Народе, К. Ю. Корешкова, А. М. Харер, К. С. Борате, Н. Р. Туклия. Комплексное обучение сердечно-легочной реанимации иностранных студентов-медиков. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 62–70. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-62-70> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Светлана Александровна Перепелица, sveta_perepeliza@mail.ru

Резюме

Цель исследования — изучить результативность теоретической подготовки и освоения практических навыков во время обучения сердечно-легочной реанимации иностранных студентов высшей медицинской школы.

Материал и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование «Simulation-based CPR training among international medical students: perspectives for medical education (Симуляционное обучение сердечно-легочной реанимации (СЛР) иностранных студентов-медиков: перспективы медицинского образования)», в котором приняли участие студенты, обучающиеся на специалитете по специальности 31.05.01 Лечебное дело на английском языке. Провели рандомизацию участников ($n=71$) методом конвертов на 3 группы. В каждой группе студенты изучали методическое пособие на платформе Европейского совета по реанимации (ЕСР). В группе 1 ($n=21$) студенты не получали дополнительных обучающих материалов и практик. Студентам группы 2 ($n=25$) дополнительно предоставили ссылку на видео-урок по СЛР на канале ERC Youtube. В группе 3 ($n=25$) студенты дополнительно работали над созданием 3-х интеллект-карт: по анатомии и физиологии сердца, алгоритму СЛР. На 1-м этапе все участники прошли теоретическую подготовку. Вторым этапом был представлен симуляционный тренинг «Базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция». В конце курса проводили экзамен практического навыка выполнения непрерывных компрессий грудной клетки.

Результаты. Большинство студентов прошли тестирование на платформе ЕСР с 1-й или 2-й попытки. Участники симуляционного курса демонстрировали высокую результативность обучения: между группами не выявили статистически значимых отличий по количеству выполняемых компрессий, их средней частоте. Постановку рук на центре грудной клетки выполняли практически все участники обучения. Эффективность декомпрессий в группах составляла 71–77% ($p=0,811$). Большинство студентов выполняли компрессии грудной клетки на необходимую глубину и с рекомендованной частотой ($p=0,62$).

Заключение. Инициированный иностранными студентами образовательный проект имел положительные результаты: итоговое знание алгоритма проведения сердечно-легочной реанимации, приобретение технического навыка выполнения компрессий грудной клетки и искусственных вдохов, умение пользоваться автоматическим наружным дефибриллятором, навык командной работы.

Ключевые слова: симуляционное обучение; остановка сердца; тренинг; компрессии грудной клетки; декомпрессия; интеллект-карта

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comprehensive Cardiopulmonary Resuscitation Training for Foreign Medical Students

Rocha Ferreira Samantha¹, Svetlana A. Perepelitsa^{2*}, Shraddha A. Narode³,
Karina Yu. Koreshkova², Aditi M. Harer³, Komal S. Borate³, Nirzara R. Tuklia³

Country: ¹ Brazil; ² Russia; ³ India
Immanuel Kant Baltic Federal University,
14A Nevskiy Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Summary

The purpose of this study was to assess acquired knowledge and practical skills in foreign medical students (FMS) after theoretical and practical training in cardiopulmonary resuscitation.

Material and methods. We conducted a prospective randomized trial «Simulation-based CPR training among international medical students: perspectives for medical education» involving students undergoing

training in the 31.05.01 specialty — General Medicine in English. Sealed envelope randomization was used to assign the participants ($N=71$) to 3 groups. European Resuscitation Council (ECR) educational Guidelines for Resuscitation was studied by students of all 3 groups. Group 1 ($N=21$) students did not receive additional training materials and practices. Group 2 ($N=25$) students were additionally provided with a link to a video lesson on CPR on the ECR Youtube channel. Students from Group 3 ($N=25$) were additionally involved in developing 3 mind maps: on the anatomy and physiology of the heart and CPR algorithm. All participants underwent theoretical training at the 1st stage, and «Basic Cardiopulmonary Resuscitation and Automated External Defibrillation (AED)» simulation training at the second stage. At the end of the course, students' practical skill in performing continuous chest compressions were examined.

Results. The majority of examinees passed the ECR platform test on the first or second attempt. The participants of the simulation course demonstrated high learning efficiency: there were no statistically significant differences between the groups in the number and average frequency of compressions performed. Almost all participants correctly performed hand placement in the center of the chest for chest compression. Decompression phase efficiency reached 71–77% ($P=0.811$) in all groups. The majority of examinees performed chest compressions to the required depth and with the recommended frequency ($P=0.62$).

Conclusion. The educational project initiated by foreign students yielded positive results: acquired knowledge of CPR algorithm, gained essential techniques of performing chest compressions and giving rescue breaths, retained skills in using automated external defibrillator, as well as teamwork skills.

Keywords: *simulation training; cardiac arrest; training; chest compression; decompression; mind map.*

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

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

Введение

Современное медицинское образование претерпевает кардинальные изменения, направленные на повышение качества обучения студентов. Конечной целью обучения является формирование врача — специалиста, обладающего определенными компетенциями, способного и готового к самостоятельной профессиональной деятельности [1–4]. Быстро изменяющиеся условия работы врача обусловлены ростом современных медицинских технологий, что диктует необходимость реинжиниринга образовательного процесса [5–8], разработку и внедрение современных педагогических технологий, «гибридного» обучения. Внедрение в педагогическую практику образовательного инжиниринга дает возможность обучающемуся выстраивать индивидуальную траекторию обучения, использовать не только «классические» методы, но и электронное, симуляционное, имитационное обучение, что, в конечном итоге будет способствовать формированию у него необходимых универсальных и профессиональных компетенций [1, 9, 10].

В настоящее время в медицинском образовании все чаще применяется модель «гибридного» обучения, в которой можно выделить четыре блока:

1. Теоретический, включающий лекционный курс (очный или дистанционный), семинарские или практические занятия, на которых используются такие технологии, как интеллект-карта, тематическая медицинская мультипликация, «дерево» знаний и другие, позволяющие студенту получить необходимые теоретические знания.

2. Онлайн-обучение с использованием различных образовательных платформ, имеющих ресурсы обучения и контроля полученных знаний.

Преимуществом этого ресурса является доступность в необходимой информации в любое время, возможность многократного просмотра материала и прохождения рубежного и итогового тестирования. Студенты самостоятельно разрабатывают траекторию обучения на таких ресурсах, а подобная работа значительно повышает мотивацию к обучению [11, 12]. Одним из образовательных ресурсов, предназначенных для обучения сердечно-легочной реанимации (СЛР), является платформа Европейского совета по реанимации (ЕСР).

3. Симуляционное обучение (СО) — это быстро развивающийся метод обучения практическим клиническим навыкам в смоделированных условиях. Моделируются различные клинические ситуации, создается возможность методической отработки практических клинических навыков без привлечения реальных пациентов [13, 14]. Для обучения используются различные виды манекенов, симуляторов, от простых моделей до высоко реалистичных компьютеризированных роботов. Преимущество этого обучения — возможность допускать ошибки, не причиняя вреда реальному пациенту, многократно повторять необходимые алгоритмы, основанные на клинических рекомендациях, стандартах оказания квалифицированной медицинской помощи, принимать участие в реализации сложных сценариев, например, остановка сердечной деятельности, или редких клинических случаев и т. д. Симуляционное обучение интегрировано в учебную программу таким образом, чтобы способствовать формированию необходимых практических навыков и давать возможность успешно применять полученные навыки в клинической практике [1, 13, 14].

4. Клинические практические занятия, на которых студенты применяют знания и опыт, полученные на предыдущих этапах.

Приоритетным направлением во всех странах мира является обучение студентов, врачей проведению эффективной сердечно-легочной реанимации [14–17]. При этом существуют некоторые проблемы: страх перед обучением, отсутствие выделенных учебных часов для преподавания СЛР в рамках программы дисциплины, большие группы студентов, когда в установленное учебное время невозможно качественно обучить всех присутствующих на занятиях, отсутствие педагогического опыта и единой доктрины преподавания этого раздела. В связи этим возникают альтернативные возможности обучения, когда студенты сами иницируют обучение по интересующей теме. Проблема смертности населения от кардиальных причин глобальная, поэтому иностранные студенты, обучающиеся в высших медицинских учреждениях Российской Федерации, хотят получить качественное образование, включающее теоретическую и практическую подготовку, в том числе обучение СЛР.

Публикации, посвященные обучению сердечно-легочной реанимации, отражают лишь результаты симуляционного тренинга и проведения оценки эффективности выполнения компрессий (глубины, частоты) и качество декомпрессий. Вопросы теоретической подготовки, которая предшествует практическим занятиям, практически не обсуждаются.

Цель исследования — изучить результативность теоретической подготовки и освоения практических навыков во время обучения сердечно-легочной реанимации иностранных студентов.

Материал и методы

Провели проспективное рандомизированное исследование Simulation-based CPR training among international medical students: perspectives for medical education (Симуляционное обучение сердечно-легочной реанимации (СЛР) иностранных студентов-медиков: перспективы медицинского образования), в котором принял участие 71 иностранный студент, обучающихся на специалитете по специальности 31.05.01 Лечебное дело на английском языке. Национальный состав участников: 68 (95,8%) обучающихся — Индия, 2 (2,8%) — Бразилия и 1 (1,4%) — Эквадор. Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (выписка из Протокола заседания НЭК № 39 от 26.04.2023 г.).

Схему проведения проспективного рандомизированного исследования представили на рис. 1. Участие в исследовании было добровольным. Всем иностранным студентам, обучающимся на 2–5 курсах специалитета, отправили приглашение для участия

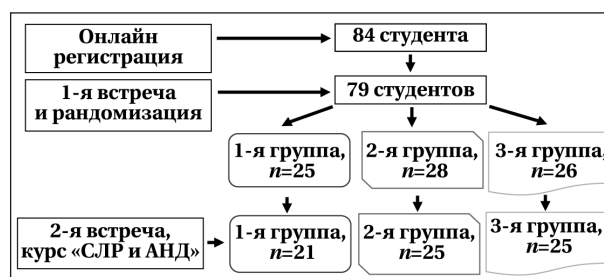


Рис. 1. Схема проведения проспективного рандомизированного исследования.

и ссылку на регистрацию в Google-форме. Прошли регистрацию 84 студента, которых пригласили на 1-ю встречу. На нее пришли 79 обучающихся, где представили проект, а участники и организаторы подписали форму информированного согласия. Провели рандомизацию участников проекта методом конвертов на 3 группы:

1-я группа, 25 студентов, которые изучали методическое пособие для провайдеров на платформе ECP;

2-я группа, 28 студентов, которым в дополнение к материалам из методического пособия на платформе ECP предоставили ссылку на видео урок по СЛР на канале ERC Youtube;

3-я группа, 26 студентов, которые изучали методическое пособие для провайдеров на платформе ECP и работали над созданием 3-х интеллектуальных карт по анатомии и физиологии сердца, алгоритму СЛР.

Проведение обучения запланировали в рамках курса провайдеров Европейского совета по реанимации (ECP), на платформе которой дополнительно провели регистрацию всех участников.

Студенты, включенные в исследование, не имели теоретических знаний и практических навыков по сердечно-легочной реанимации. Обучение по этой теме они проходили впервые.

Мероприятие проводили в два этапа: заочная часть (теоретическая подготовка) и очная часть (симуляционный тренинг). Теоретическая подготовка имела отличия в группах. Базовая подготовка для всех групп предусматривала изучение материалов Европейского совета по реанимации «Базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция», онлайн тестирование на платформе ECP. Последующая теоретическая подготовка определялась тем, в какую группу рандомизировали участника. На изучение всего материала и выполнения заданий студентам предоставили 5 дней.

Обязательным условием для всех участников являлось прохождение онлайн тестирования на платформе ECP. Все должны были завершить тестирование за один день до начала курса провайдеров СЛР. Оценку результативности тестирования на платформе ECP проводили по принципу: прошел/не прошел, проходной балл $\geq 80\%$. В случае неудачной попытки прохождения теста предоставляли возможность повторно пройти тест до достижения проходного балла, но не более 5 раз. При оценке результативности теста

учитывали следующие показатели: количество попыток, максимальный общий балл, время, затраченное на прохождение теста.

2-я встреча — практический этап. Для всех участников проекта он был одинаковым и представлен симуляционным тренингом «Базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция», который проводили в региональном ресурсном центре симуляционного обучения и аккредитации в медицине и на кафедре хирургических дисциплин Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» БФУ им. И. Канта.

На практическое занятие явился 71 студент и число участников в группах было следующим:

1-я группа, 21 студент, из них 11 (52,4%) юношей и 10 (47,6%) девушек;

2-я группа, 25 студентов, из них 8 (32%) юношей и 17 (68%) девушек;

3-я группа, 25 студентов, из них 10 (40%) юношей и 15 (60%) девушек.

Для обучения использовали манекен Brau-denpro (Innosian, Inc., Korea), предназначенный для обучения базовой сердечно-легочной реанимации с функцией обратной связи, визуальным световым контролем эффективности проводимых компрессий грудной клетки и имеющий функцию независимой оценки качества компрессий грудной клетки: правильности постановки рук, частоты и глубины компрессий, эффективности декомпрессий. Также для обучения дефибрилляции использовали имитатор автоматического наружного дефибриллятора AED Trainer XFT-120C+ (Shenzhen XFT Medical Limited, China).

В конце курса проводили оценку практического навыка выполнения непрерывных компрессий грудной клетки. Во время экзамена юноши непрерывно выполняли 120 компрессий, девушки — 90 компрессий. Критерии эффективности проведения СЛР: постановка рук на центр грудной клетки, частота компрессий 100–120 мин⁻¹, глубина компрессий 5–6 см, полная декомпрессия.

После завершения обучения провели онлайн анкетирование для установления удовлетворенности прошедшим обучением. Студенты ответили на следующие вопросы:

1. Важна или была для Вас теоретическая подготовка?
2. Был ли полезен в процессе обучения онлайн курс на платформе ЕСР?
3. Какая была обстановка на курсе?
4. Вы получили необходимые теоретические знания, которые способствовали эффективному симуляционному обучению?
5. Вы получили необходимые практические навыки по проведению СЛР и применению АНД?
6. Чувствовали ли вы постоянную связь с организаторами и инструкторами курса?

Обучение на всех этапах проводили на английском языке.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Jamovi версии 2.3.21 для Windows. Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении количественных признаков, отличном от нормального определяли медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1$; $Q3$). Качественные данные анализировали путем вычисления доли (в процентах) каждого значения. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, а непарный t -критерий Стьюдента применяли для определения групповых различий непрерывных переменных. Сравнение между группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Двусторонний критерий (two-tailed p -value) не использовали. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все условия для включения в исследование выполнил 71 иностранный студент, из них 42 (59,2%) девушки и 29 (40,8%) юношей. В каждой сформированной группе были студенты, обучающиеся на 2–5 курсах специалитета. Распределение участников по курсам представили на рис. 2. Во всех группах максимальное число участников обучалось на 4-м курсе специалитета, доля студентов 5-го курса была в 2,3 раза меньше, при этом почти 30% участников обучались на 2-м и 3-м курсах.

Рубежное тестирование на платформе ЕСР показало (рис. 3), что большинство студентов во всех группах прошли тестирование с 1-й или 2-й попытки. В 3-й группе 4 обучающихся (16%) сделали 4 попытки, а в 1-й и 2-й группах 5 студентов выполнили более 5 попыток.

Время, затраченное на прохождение теста, значительно варьировало в группах, так в 1-й группе диапазон составлял от 16 до 305 мин, а

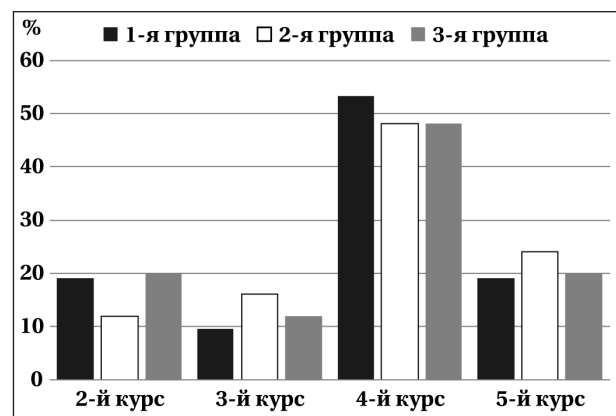


Рис. 2. Разделение участников в группах по курсам.

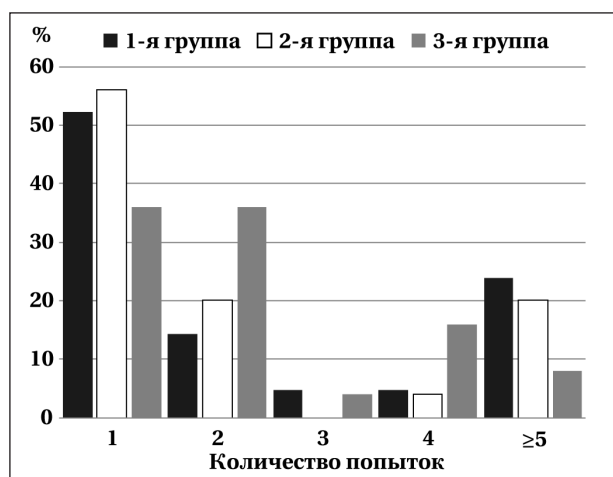


Рис. 3. Количество попыток прохождения тестов на платформе Европейского совета по реанимации.

медиана — 49,5 [30; 79] мин., во 2-й группе время варьировало от 10 до 161 мин, медиана — 49 [24; 87] мин, в 3-й группе студенты затратили на тест от 10 до 182 мин, медиана составила 61 [28; 83] мин. Между группами статистически значимых различий не выявили ($p=0,996$).

На практическом занятии «Базовая сердечно-легочная реанимация и автоматическая наружная дефибрилляция» студенты осваивали алгоритм оказания помощи при остановке сердечной деятельности, обучались эффективно и безопасно пользоваться АНД. При обучении компрессиям грудной клетки внимание обращали на правильность постановки рук, глубину и частоту компрессий, а также выполнение полной декомпрессии. На рис. 4. представили основные результаты оценки правильности компрессий: общий балл, среднее количество и частота выполненных компрессий.

Между группами не выявили статистически значимых отличий по количеству выполняемых компрессий, их средней частоте. Средний общий балл был практически одинаковым ($p=0,673$).

Постановка рук на центр грудной клетки выполнялась практически всеми участниками обучения. Эффективность декомпрессий в группах составляла 71–77% (рис. 5). Статистически значимых различий этих показателей между группами не выявили ($p=0,811$).

На рис. 6, а представили результативность выполнения компрессий на необходимую глубину. В 1-й группе 13 (62%) студентов выполнили 90–100% компрессий на глубину 5–6 см., 5 (23,8%) человек — 70–89% компрессий на необходимую глубину и 3 (14,3%) обучающихся — менее 69% качественных компрессий, остальные выполнили компрессии на глубину менее 5 см. Во 2-й группе 15 (60%) студентов выполнили 90–100% компрессий на необходимую глубину, у 6 (24%) были эффективными 70–89% компрессий и 4 (16%) об-

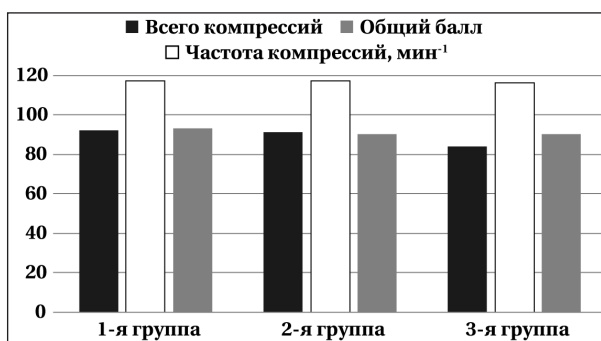


Рис. 4. Основные результаты обучения.

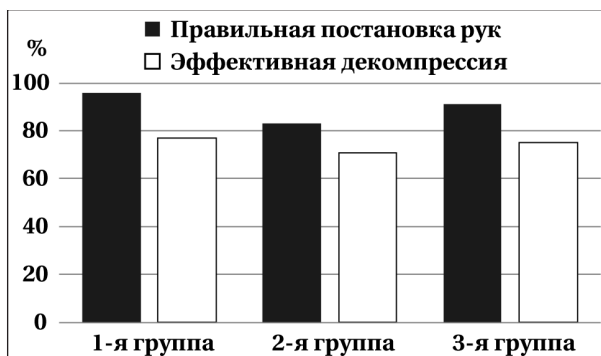


Рис. 5. Распределение студентов при оценке постановки рук и выполнения декомпрессии в группах.

учающихся выполнили менее 69% качественных компрессий. В 3-й группе 13 (52%) студентов выполнили 90–100% компрессий на необходимую глубину, у 8 (32%) эффективными были 70–89% компрессий и 4 (16%) обучающихся выполнили менее 69% качественных компрессий (рис. 6, а). По качеству выполнения компрессий (глубина) между группами не выявили статистически значимых отличий ($p=0,62$).

Оптимальный объем кровообращения обеспечивается не только глубиной компрессий, но и ее частотой. На рис. 6, б представили результативность выполнения частоты компрессий грудной клетки в группах.

В 1-й группе 13 (62%) студентов выполнили 70–100% компрессий с частотой 100–120 мин⁻¹, 8 (38%) — 50% компрессий с частотой более 120 мин⁻¹. Во 2-й группе 11 (44%) студентов выполнили 70–100% компрессий с частотой 100–120 мин⁻¹, 11 (44%) — 50% компрессий с частотой более 120 мин⁻¹ и 3 (12%) — 50% компрессий с частотой менее 100 мин⁻¹. В 3-й группе 13 (52%) студентов выполнили 70–100% компрессий с частотой 100–120 мин⁻¹, 9 (36%) — 50% компрессий с частотой более 120 мин⁻¹ и 3 (12%) — 50% компрессий с частотой менее 100 мин⁻¹. По частоте выполнения компрессий между группами не выявили статистически значимых отличий ($p=0,652$).

Студенты, проводившие компрессии ГК с частотой более 120 в мин⁻¹, выполняли компрес-

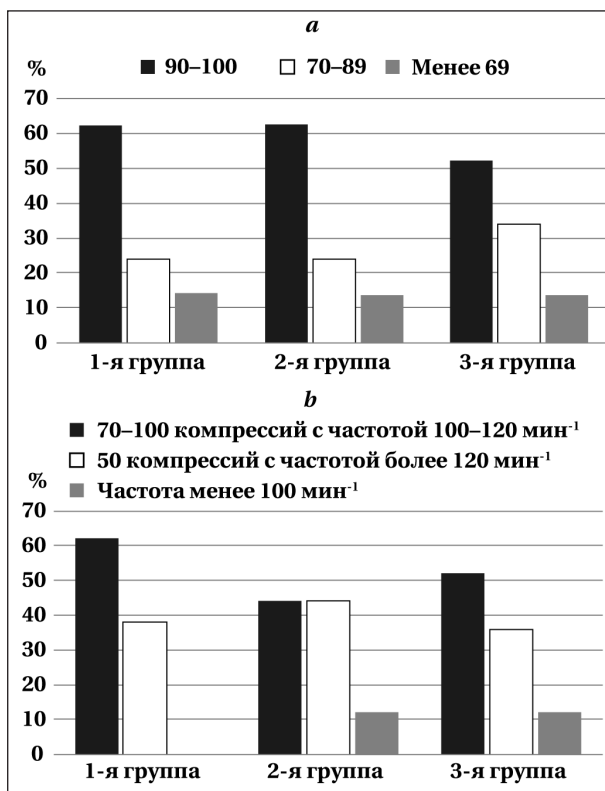


Рис. 6. Результативность выполнения компрессий грудной клетки на необходимую глубину (а) с рекомендуемой частотой (б).

сии на меньшую глубину и имели низкий процент выполнения полноценных декомпрессий.

Проведенное анкетирование показало, что теоретическая подготовка, проведенная до начала курса провайдеров, была важна для 20 (95,2%) студентов 1-й группы, 25 (100%) участников 2-й группы и 23 (92%) — 3-й группы. Участники всех групп отметили, что теоретический курс на платформе ECP в процессе обучения был полезен. Все участники во всех группах также отметили, что получили необходимые практические навыки по проведению СЛР и применению АНД и комфортную остановку на курсе, способствующую усвоению материала. 17 (80,9%) студентов 1-й группы, 20 (80%) 2-й группы и 25 (100%) 3-й ощущали сильную связь с инструктором и организаторами обучения.

Обучающимся 2-й и 3-й групп для лучшего понимания роли альтернативных материалов / методов в теоретическом обучении задали дополнительные вопросы.

На вопрос: «Считаете ли вы, что видео Вам помогло в обучении и улучшило Ваши знания?», 100% студентов 2-й группы ответили «Да».

Когда студентов 3-й группы спросили: «Считаете ли вы, что карты облегчили ваш учебный процесс?», 87,5% студентов утвердительно ответили на этот вопрос, и 12,5% ответили: «Скорее да, чем нет». Никто из студентов не испытывал

трудности с созданием интеллектуальных карт по изучаемой теме.

Образец выполненной интеллект-карты представили на рис. 7. На карте систематизирована и подробно представлена физиология сердечной деятельности. Обращает внимание глубина проработки темы, акцентуация на ключевых моментах: подробное строение сердца, направление кровотока, характеристика систолы, диастолы и другое. Автор карты использовал собственные картинки и записи.

Обсуждение

Обучение сердечно-легочной реанимации при внезапной остановке сердечной деятельности начинает выходить за рамки дисциплины «Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия», которая преподается только на 6-м курсе специалитета Лечебное дело и все чаще охватывает иностранных студентов 2–5 курсов, т. к. высокая смертность от кардиальных причин зачастую обусловлена не только высокой заболеваемостью [18, 19], но и, учитывая, особенности многих стран, сниженной доступностью квалифицированной медицинской помощи. Не все врачи — специалисты умеют проводить СЛР, если остановка сердечной деятельности произошла на их глазах, в связи с чем повышается актуальность обучения медицинских работников, в том числе будущих врачей [11, 12, 20].

Обучение иностранных студентов проведению качественной сердечно-легочной реанимации является приоритетным направлением высшего медицинского образования. В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения среди студентов медицинских высших учебных заведений проспективных исследований, посвященных обучению навыков проведения реанимационных мероприятий [20–22].

Комплексный подход при обучении СЛР должен включать два блока: теорию и практическое занятие в симуляционном центре. Теоретическая подготовка перед практическим занятием играет важную роль, т. к. необходимо глубокое изучение не только алгоритма проведения СЛР, но и наличие, систематизация знаний по анатомии, физиологии сердечно-сосудистой системы, чтобы врач, проводящий реанимационные мероприятия, мог формировать представление о механизмах остановки сердечной деятельности, оценивать эффективность проведения реанимации и выстраивать план лечения пациента.

Для теоретической подготовки можно использовать методические пособия, видеоресурсы, интеллект-карты, которые способствуют высокой результативности обучения [16, 17, 23–25].

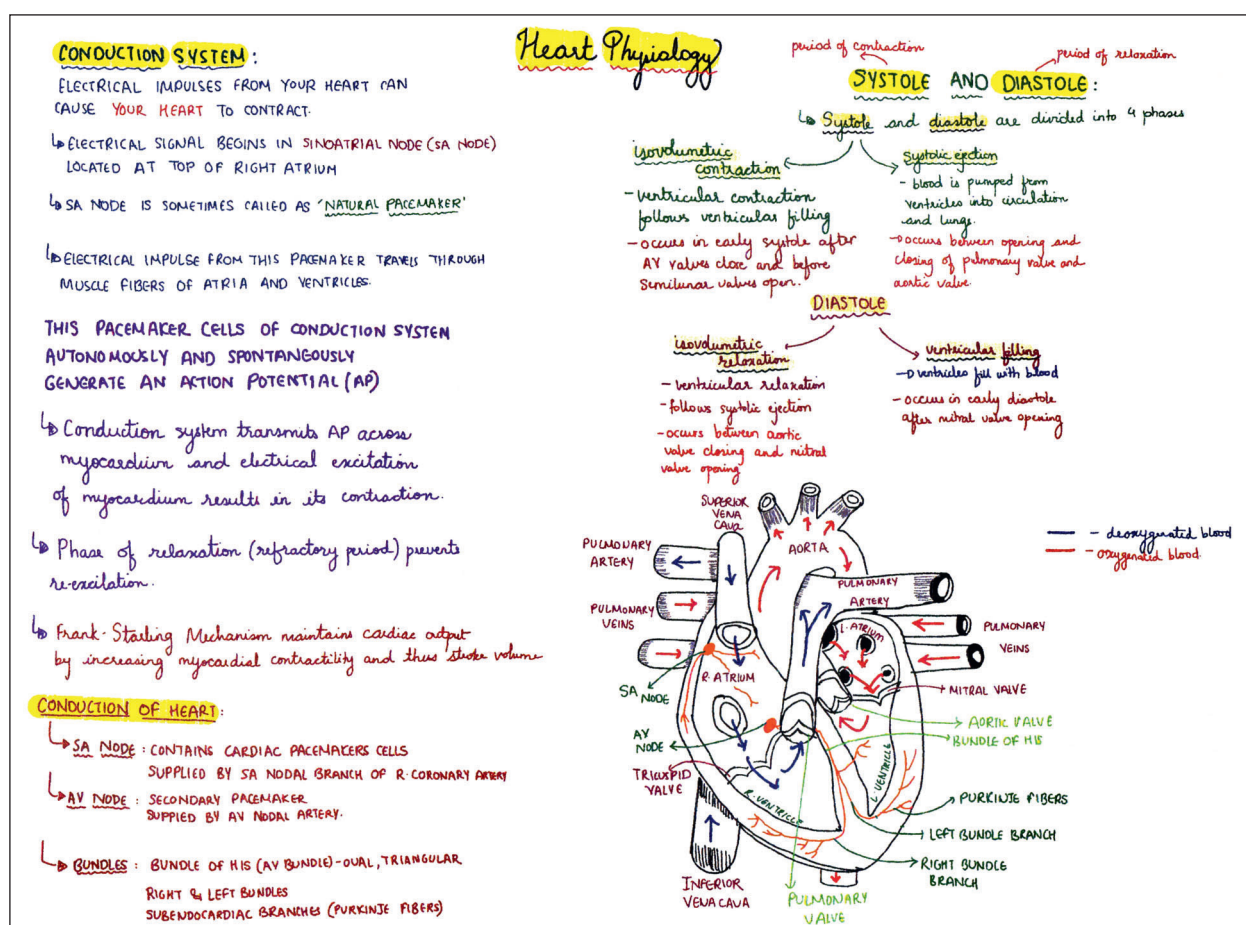


Рис. 7. Интеллект-карта на тему «Физиология сердца».

Европейским советом по реанимации (ЕСР) разработаны и постоянно обновляются рекомендации по сердечно-легочной реанимации [23], которые успешно интегрированы в процесс подготовки специалистов во многих странах мира, в том числе Российской Федерации. Методическое пособие, разработанное ЕСР, является базовым для изучения алгоритма проведения СЛР и соответствует основным положениям: важности правильности постановки рук, глубины и частоты компрессии, декомпрессии. На онлайн — платформе для оценки теоретических знаний проводится тестирование перед симуляционным тренингом. Проведенное тестирование на платформе ЕСР показало, что студенты, принявшие участие в обучении, имели хороший уровень теоретической подготовки, т. к. большинство участников прошли тестирование с 1-й и 2-й попыток. Несмотря на то, что при тестировании было рекомендовано выполнить не более 5 попыток, некоторые студенты неоднократно проходили тест до получения положительного результата, что свидетельствует о об их высокой мотивации к обучению. Время, затраченное на прохождение теста варьировано в широком диапазоне, что свидетельствует о заинтересованности студентов в подобном методе контроля знаний.

Методическое пособие ЕСР служило базовым образовательным ресурсом, его изучили все студенты. Видеофильм и интеллект-карты являлись дополнительным ресурсом для двух групп участников проекта.

Видеоресурсы позволили детально и многократно посмотреть все этапы реанимации, ключевые моменты ее проведения, техническую правильность выполнения.

С помощью интеллект-карты студенты систематизировали свои знания по анатомии, физиологии сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследования показали, что теоретическая подготовка перед практическим занятием, независимо от ее формы, имела результативность. Студенты всех групп отметили, что теоретический курс им был полезен. Также обучающиеся позитивно отнеслись к дополнительному просмотру видеоролика и созданию интеллект-карт несмотря на то, что они затратили на это больше времени, чем студенты 1-й группы. Все участники отметили, что обучение улучшило их знания и помогло в освоении алгоритма СЛР.

Симуляционный тренинг явился кульминацией обучения, т. к. на нем формировались технические навыки, необходимые врачу в прак-

тической деятельности [20–22]. Во время симуляции обучающиеся осваивали компрессии грудной клетки с определенной глубиной и частотой, обеспечивали декомпрессию. У некоторых участников возникла проблема высокой частоты компрессий, что влекло за собой их выполнение на меньшую глубину. Анализируя свои результаты, они понимали, что в этом случае качество СЛР значительно снижается. Совместная работа преподавателя и студентов позволила улучшить результаты.

Важно, что на занятии была доброжелательная обстановка, организаторы обучения и инструкторы обеспечили ощущение у студентов сильной связи с преподавателями. Участники проекта положительно оценили все предложенные методики обучения.

Ограничение исследования. В связи с тем, что предварительно расчет выборки не прово-

дили, результаты исследования имеют некоторые ограничения.

Заключение

Инициированный иностранными студентами образовательный проект имел положительные результаты, независимо от уровня теоретической подготовки обучающихся: усвоение алгоритма проведения сердечно-легочной реанимации, приобретение технического навыка выполнения компрессий грудной клетки, искусственных вдохов, умение пользоваться автоматическим наружным дефибриллятором, навык командной работы. Для подготовки к практическому занятию использовали различные ресурсы: методическое пособие, видеоресурсы, интеллект-карту.

Комплексный подход в обучении студентов способствует формированию необходимых теоретических знаний и практических навыков.

Литература

1. Звонников В.И., Свистунов А.А., Семенова Т.В. Оценка профессиональной готовности специалистов в системе здравоохранения. под ред. Семеновой Т.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 272. ISBN 978-5-9704-4977-6. [Zvonnikov V.I., Svistunov A.A., Semenova T.V. Assessment of the professional readiness of specialists in the healthcare system. ed. Semenova T.V. M.: GEOTAR-Media; 2019: 272. ISBN 978-5-9704-4977-6. (in Russ.).]
2. Gruppen L.D., ten Cate O., Lingard L.A., Teunissen P.W., Kogan J.R. Enhanced requirements for assessment in a competency-based, time-variable medical education system. *Acad Med.* 2018; 93 (3S): S 17–S 21. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002066.
3. Osman N.Y., Hirsh D.A. The organizational growth mindset: animating improvement and innovation in medical education. *Med Educ.* 2020; 55 (4): 416–418. DOI: 10.1111/medu.14446. PMID: 33377544.
4. Janczukowicz J., Rees C. E. Preclinical medical students' understandings of academic and medical professionalism: visual analysis of mind maps. *BMJ Open.* 2017; 7 (8): e015897. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015897. PMID: 28821520
5. Груздев М.В., Тарханова И.Ю., Энзельт Н.В. Образовательный инжиниринг: концептуализация понятия. *Ярославский педагогический вестник.* 2019; 5 (110): 8–15. [Gruzdev M.V., Tarkhanova I.Yu., Enzeldt N.V. Educational engineering: conceptualization of the concept. *Yaroslavl Pedagogical Bulletin/Yaroslavsky Pedagogichesky Vestnik.* 2019; 5 (110): 8–15. (in Russ.).] DOI: 10.24411/1813-145X-2019-10516.
6. Образовательная инженерия. Понятия. Подходы. Приложения. Под ред. И.Д. Рудинского, Е.З. Власовой. Москва: Горячая линия-Телеком. 2021: 240. [Educational Engineering. Concepts. Approaches. Appendices. Ed. by Rudinsky I.D., Vlasova E.Z. Moscow: Hot Line-Telecom. 2021: 240. ISBN 978-9912-0936-6. (in Russ.).]
7. Dewsbury B., Brame C.J. Inclusive Teaching. *CBE Life Sci Educ.* 2019; 18 (2): fe2. DOI: 10.1187/cbe.19-01-0021. PMID: 31025917.
8. Gorbanev I., Agudelo-Londoño S., González R.A., Cortes A., Pomares A., Delgadillo V., Yepes F.J., et al. A systematic review of serious games in medical education: quality of evidence and pedagogical strategy. *Med Educ Online.* 2018; 23 (1): 1438718. DOI: 10.1080/10872981.2018.1438718. PMID: 29457760.
9. Киясов А.П., Гумерова А.А., Рашитов Л.Ф., Хасанова Р.Н., Киясова Е.В. Технологии приобретения компетенций при подготовке врача (опыт Казанского федерального университета). *Мед. обр. и проф. развитие.* 2017; 4: 57–64. DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00019. [Kiyasov A.P., Gumerova A.A., Rashitov L.F., Khasanova R.N., Kiyasova E.V. Technologies for acquiring competencies in the preparation of a doctor (experience of the Kazan Federal University). *Medical Education and Professional Development/Med Obr Prof Razvitie.* 2017; 4: 57–64. (in Russ.).] DOI: 10.24411/2220-8453-2017-00019.
10. Рудинский И.Д., Давыдова Н.А., Петров С.В. Компетентность. Компетентностный подход. М.: Горячая линия-Телеком; 2019: 240. [Rudinsky I.D., Davydova N.A., Petrov S.V. Competency. Competence. Competence-based approach. M.: Hotline-Telecom; 2019: 240. (in Russ.).] ISBN 978-5-9912-0692-1.
11. Bussotti E.A., Leite M.T., Alves A.C., Cristensen K. Online training for health professionals in three regions of Brazil. *Rev Bras Enferm.* 2016; 69 (5): 981–985. DOI: 10.1590/0034-7167.2016690506. PMID: 27783743.
12. Thomas M.P., Kozikott S., Kamateeka M., Abdu-Aguye R., Agogo E., Bello B.G., Brudney K., et al. Development of a simple and effective online training for health workers: results from a pilot in Nigeria. *BMC Public Health.* 2022; 22 (1): 551. DOI: 10.1186/s12889-022-12943-1. PMID: 35313834.
13. Gaubert S., Blet A., Dib F., Ceccaldi P.F., Brock T., Calixte M., De Macédo L., et al. Positive effects of lumbar puncture simulation training for medical students in clinical practice. *BMC Med Educ.* 2021; 21 (1): 18. DOI: 10.1186/s12909-020-02452-3. PMID: 33407416.
14. Перепелица С.А. Компетентностный подход в обучении сердечно-легочной реанимации. *Общая реаниматология.* 2022; 18 (6): 59–68. [Perepelitsa S. A. Competency-based approach in teaching cardiopulmonary resuscitation. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (6): 59–68. (In Russ. and Engl.).] DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-59-68.
15. Боева Е.А., Старостин Д.О., Милованова М.А., Антонова В.В., Каргин Д.Ч., Абдусаламов С.Н. Оценка качества компрессий грудной клетки, проводимых медицинскими работниками в симулированных условиях. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (4): 37–47. [Boeva E.A., Starostin D.O., Milovanova M.A., Antonova V.V., Kargin D.Ch., Abdusalomov S.N. Assessment of the quality of chest compressions performed by health-care workers under simulated

- conditions. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (4): 37–47. (In Russ. and Engl.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-37-47
16. Espinosa C.C., Melgarejo F.S., Ruiz R. M., García-Collado Á.J., Caballero S.N., Rodríguez L.J., Ríos S.P., et al. Virtual reality in cardiopulmonary resuscitation training: a randomized trial. *Emergencias*. 2019; 31 (1): 43–46. PMID: 30656873.
 17. Anderson T.M., Secrest K., Krein S.L., Schildhouse R., Guetterman T.C., Harrod M., Trumpower B., et al. Best practices for education and training of resuscitation teams for in-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021; 14 (12): e008587. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008587. PMID: 34779653.
 18. Krishnan A., Das D.K. Mortality surveillance in India: past, present, and future. *Indian J Public Health*. 2019; 63 (3): 163–164. DOI: 10.4103/ijph.IJPH_433_19. PMID: 31552842.
 19. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12 (6): e005375. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375. PMID: 31163980.
 20. McCoy C.E., Rahman A., Rendon J.C., Anderson C.L., Langdorf M.I., Lotfipour S., Chakravarthy B. Randomized controlled trial of simulation vs. standard training for teaching medical students high-quality cardiopulmonary resuscitation. *West J Emerg Med*. 2019; 20 (1): 15–22. DOI: 10.5811/westjem.2018.11.39040. PMID: 30643596.
 21. He X., Ma Y., Li Z., Zhang Ju., Zhang Ji., Liang J. What is an effective cardiopulmonary resuscitation training mode? *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135 (9): 1131–1132. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001946. PMID: 35202037.
 22. Perron J.E., Coffey M.J., Lovell-Simons A., Dominguez L., King M.E., Ooi C.Y. Resuscitating cardiopulmonary resuscitation training in a virtual reality: prospective interventional study. *J Med Internet Res*. 2021; 23 (7): e22920. DOI: 10.2196/22920. PMID: 34326040.
 23. Greif R., Lockey A., Breckwoldt J., Carmona F., Conaghan P., Kuzovlev A., Pflanzl-Knizacek L., et al. European Resuscitation Council guidelines 2021: education for resuscitation. *Resuscitation*. 2021; 161: 388–407. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.016. PMID: 33773831.
 24. Перепелица С.А. Интеллект-карта — один из методов формирования компетенций. *Мед. обр. и проф. развитие*. 2020; 11 (4): 98–107 [Perepelitsa S. A. Mind map is one of the methods of forming competencies. *Medical Education and Professional Development/ Med Obr Prof Razvitie*. 2020; 11 (4): 98–107. (in Russ.)]. DOI: 10.2441/1/2220-8453-2020-14007.
 25. Андреев А.А., Ляхин Р.Е., Братищев И.В., Кузовлев А.Н., Мусаева Т.С. Симуляционное обучение в клинической ординатуре по анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации — результаты многоцентрового исследования Федерации анестезиологов-реаниматологов. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (3): 19–26. [Andreenko A.A., Lakhin R.E., Bratishchev I.V., Kuzovlev A.N., Musaeva T.S. Simulation training in clinical residency for anesthesiology and intensive care in the Russian Federation — the results of a multiple-center study of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology / Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (3): 19–26. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology.202003119

Поступила 30.05.2023
Принята 03.10.2023

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полная версия на www.reanimatology.com

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ СТАТЬИ

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Ограничения	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий: — название статьи; — ФИО всех авторов; — аффилиации всех авторов; — идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID); — текст всех разделов статьи; — таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием; — библиографию; — информацию о конфликте интересов; — информацию о финансировании исследования; — благодарности (по желанию авторов); — вклад авторов (желательно).
Информация на титульной странице	
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.
Структура текста статьи и библиография	
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.
Форматирование	
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.

Полная версия на www.reanimatology.com

Уважаемые Авторы!

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

Информируем, что в 2024 г. редакция особенно приветствует статьи, содержащие результаты фундаментальных клинических и экспериментальных исследований по тематике журнала.

Для сопровождения своих статей рекомендуем дополнительно использовать графическую форму резюме и хайлайта (главных тезисов статьи), а также аудио- или видео-форматы (mp3, mp4, не более 2 минут).

В них вы можете представить резюме статьи, кратко прокомментировать полученные результаты и/или представить авторскую точку зрения на основные проблемы в исследуемой области, задать дискуссионные вопросы профессиональному сообществу по теме вашего исследования.

Дополнительные аудио- и видео-файлы после предпубликационной подготовки будут размещены вместе с вашей принятой к публикации статьей на сайте журнала «Общая реаниматология»: www.reanimatology.com. Применение графического, аудио- и видео-форматов в сопровождении статьи расширяет аудиторию читателей, повышает интерес к представленному материалу, способствует лучшему пониманию результатов и, как следствие, увеличивает их цитирование.

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

Редакция журнала «Общая реаниматология»

САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Важным этапом на пути к полноценной активной жизни (выздоровлению) являются лечебно-профилактические мероприятия под наблюдением опытных докторов и заботливого персонала.

САНАТОРИЙ «ЛЫТКИНО»

Расположен на территории НИИ Реабилитологии дер. Лыткино, Московской области

- Возможность прохождения высокотехнологичных медицинских исследований;
- Реабилитационные программы;
- Консультации ведущих специалистов НИИ Реабилитологии
- Бассейны и терренкур

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

Здравница расположена в юго-западном округе Москвы, в живописном месте площадью 155 га. Ухоженная зеленая территория, окруженная вековыми соснами и елями, пруды,

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ

КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

Расположенный на 44 гектарах в экологически чистом хвойном лесу под Звенигородом.

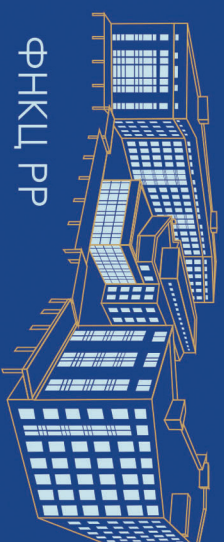
- Комфортные жилые корпуса;
- Спортивные сооружения на открытом воздухе для проведения спортивных мероприятий и оздоровительных занятий;
- Тренажерный зал;
- Кафе, столовая, банкетный зал;
- Аудитории для занятий, лекториев и других мероприятий.

ДОМ УЧЕНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Расположен в центре «Русской Швейцарии» возле Звенигорода, на берегу реки Москвы. Дом ученых был построен в 1955 г. для обслуживания академиков АН СССР и их семейств, проживающих в академических посёлках Москвинка и Лудино, и является местом их культурного отдыха.

Дом ученых сегодня — это:

- Библиотека
- Развивающие и музыкальные занятия с детьми
- Спектакли для детей
- Концерты классической музыки
- Ухоженные и фото выставки
- Спортивные секции
- Музей истории Москвинки
- Благоустроенная детская площадка



ФНКИ РР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕАБИЛИТОЛОГИИ

Московская область, Солнечногорский район,
с/п. Соколовское, Деревня Лыткино, д. 777
8 (495) 641-30-06 fkisr@fki.ru

«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НЕГОВСКОГО»

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
8 (495) 694-27-08 niir@fki.ru

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2
8 (495) 650-96-77 edu@fki.ru

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 123 А, стр. 14
8 (495) 427-94-33 san-uzkoe@fki.ru

ДОМ УЧЁНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА

Московская область,

Одинцовский район, п. Москвинка, Дом учёных
8 (495) 992-53-28 dom_uchenyh@fki.ru

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

Московская область,
Одинцовский городской округ,
деревня Салыково
8 (495) 992-54-64 ik@fki.ru

www.fki.ru

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



ФНКИ РР

МИССИЯ ФНКИ РР – через истину
медицинской науки – к здоровью
и возвращению к качественной
жизни в социуме.

Директор
Член-корреспондент РАН
А.В. Трежко