



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 20

Volume 20

№ 1

Москва
Moscow
2024

Поздравление от имени Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) и редакции журнала «Общая реаниматология»

Поздравляем с 40-летием Артема Николаевича Кузовлева, доктора медицинских наук, заместителя директора — руководителя НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР.

Артём Николаевич окончил в 2007 г. Московскую медицинскую академию им. И. М. Сеченова (в наст. вр. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова).

В 2010 г. связи с защитой диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук досрочно закончил аспирантуру по специальности «Анестезиология и реаниматология». В 2015 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Молекулярные и генетические аспекты диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии».

Артём Николаевич является автором 7 монографий, 25 методических рекомендаций и более 460 научных статей, включенных в отечественные и международные наукометрические базы данных, в том числе в WoS и Scopus. По данным Scopus свыше 20% статей опубликовано в журналах первого квартиля; публикации с международным авторским коллективом составляют 21%.

Артём Николаевич подготовил кандидата медицинских наук по специальности «Анестезиология и реаниматология» (3.1.12.), а также доктора медицинских наук по специальности «Патологическая физиология» (3.3.3.)

В качестве заместителя главного редактора научно-практического рецензируемого журнала «Общая реаниматология» Артём Николаевич принимает непосредственное участие в формировании профильного издания, соответствующего международным стандартам. Редакторскую деятельность он совмещает с деятельностью рецензента, как член редколлегии журналов «Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова» и «Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация».

За время учебы и работы был неоднократно отмечен государственными поощрениями и наградами:



2006 г. — Стипендия Президента РФ на стажировку за рубежом.

2012, 2014 гг. — Стипендия Президента РФ молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

2017 г. — Премия Правительства Москвы молодым ученым за 2016 г. (научный проект «Повышение эффективности диагностики и лечения инфекционных осложнений критических состояний с использованием современных технологий»).

2021 г. — Указом Президента РФ награждение медалью «Луки Крымского».

2023 г. — Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2023 г. — «Разработка и внедрение инновационной национальной системы этапной нейрореабилитации реанимационных пациентов с тяжелым повреждением головного мозга на основе индивидуальной маршрутизации».

*Желаем здоровья,
продолжения плодотворной работы
и дальнейших творческих успехов!*

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

OBŞAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŞHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)

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

А. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

EDITORS

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

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky 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: 12.02.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Svetlana A. 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: 12.02.2024

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL STUDIES
Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта <i>А. М. Тынтерова, Н. Н. Шушарина, А. М. Голубев, Е. М. Моисеева, Л. С. Литвинова</i>	4 Linking Immunological Parameters and Recovery of Patient's Motor and Cognitive Functions in the Acute Period of Ischemic Stroke <i>Anastsasia M. Tynterova, Natalia N. Shusharina, Arkady M. Golubev, Ekaterina M. Moiseeva, Larisa S. Litvinova</i>
Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19 <i>С. А. Перепелица</i>	15 Immune Cell Response of the Spleen in COVID-19 <i>Svetlana A. Perepelitsa</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	FOR PRACTITIONER
Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде <i>М. С. Данилов, И. С. Симутис, Д. С. Салыгина, Е. Г. Половцев, А. А. Сыроватский, В. А. Ратников, А. А. Богатиков, А. Е. Карелов</i>	24 Preemptive Analgesia with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Perioperative Period <i>Mark S. Danilov, Ionas S. Simutis, Daria S. Salygina, Evgeny G. Polovtsev, Alexey A. Syrovatsky, Vyacheslav A. Ratnikov, Alexander A. Bogatkov, Alexey E. Karelov</i>
Влияние различных методов анестезии на хирургически созданную артериовенозную фистулу <i>Р. Койш, Б. С. Дробна, Е. Дробна</i>	31 Effect of Different Methods of Anesthesia on Surgically Created Arteriovenous Fistula <i>Richard Koyš, Beata Sániová Drobna, Eva Drobna</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL STUDIES
Влияние трансфузии и гипоксии на клетки модели нейроваскулярной единицы <i>in vitro</i> <i>А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Е. Д. Хилажева, А. В. Моргун</i>	37 The Effect of Transfusion and Hypoxia on Cells in an <i>in vitro</i> Model of the Neurovascular Unit <i>Artem A. Ivkin, Evgeny V. Grigoriev, Elena D. Khilazheva, Andrey V. Morgun</i>
Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита <i>К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, А. Д. Гуреев, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова</i>	43 Autophagy Activity in Epicardial Cells in Acute Pericarditis <i>Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, Alexander D. Gureenkov, Mohidil T. Rasulova, Elena V. Parfenova</i>
Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения <i>А. М. Радовский, И. В. Воротынцев, А. А. Атласкин, А. Н. Петухов, С. С. Крючков, М. Е. Атласкина, А. Н. Степакова, А. О. Маричев, Е. К. Барыгин, В. В. Осовских, В. Д. Селемир, С. Н. Буранов, В. В. Голованов, А. С. Ширишин, Ю. В. Валуева, В. В. Пичугин, С. Е. Домнин, А. Е. Баутин</i>	50 The Effect of High Nitric Oxide Concentrations on Oxygenators in Cardiopulmonary Bypass Machines <i>Alexey M. Radovskiy, Ilya V. Vorotyntsev, Artem A. Atlaskin, Anton N. Petukhov, Sergey S. Kryuchkov, Maria E. Atlaskina, Anna N. Stepakova, Alexander O. Marichev, Egor K. Barygin, Victor V. Osovskikh, Victor D. Selemir, Sergey N. Buranov, Vladimir V. Golovanov, Alexander S. Shirshin, Yulia V. Valueva, Vladimir V. Pichugin, Stepan E. Domnin, Andrey E. Bautin</i>
МЕТА-АНАЛИЗ	META-ANALYSIS
Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы <i>К. К. Каданцева, М. Я. Ядгаров, В. В. Субботин, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, А. В. Смирнова, И. В. Кузнецов, П. В. Рыжков, Е. А. Золотарева, А. Н. Кузовлев, В. В. Лихванцев</i>	63 Effect of Regional Anesthesia on Oncological Outcomes <i>Kristina K. Kadantseva, Mikhail Ya. Yadgarov, Valerii V. Subbotin, Levan B. Berikashvili, Roman A. Akchulpanov, Anastasia V. Smirnova, Ivan V. Kuznetsov, Pavel V. Ryzhkov, Ekaterina A. Zolotareva, Artem N. Kuzovlev, Vlery V. Likhvantsev</i>
Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2023 г.	72 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2023

Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта

А. М. Тынтерова^{1*}, Н. Н. Шушарина¹, А. М. Голубев², Е. М. Моисеева¹, Л. С. Литвинова¹

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

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

Для цитирования: А. М. Тынтерова, Н. Н. Шушарина, А. М. Голубев, Е. М. Моисеева, Л. С. Литвинова. Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-4-14> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, antynterova@mail.ru

Резюме

Цель исследования — на основании статистической методологии оценить связь иммунологических показателей с функциональным исходом при различной тяжести ишемического инсульта.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 78 пациентов с диагнозом ишемический инсульт, которых разделили на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с NIHSS <5 баллов, 2-я группа — 40 пациентов с NIHSS 5–15 баллов. В качестве критериев функционального исхода выбрали показатели тяжести инсульта, степени инвалидизации, когнитивного снижения и повседневной активности путем вычисления разницы между показателями шкал NIHSS, mRS, MoCA и BI на момент поступления и 12-й день госпитализации. Лабораторное исследование включало оценку концентрации цитокинов подсемейств CXC и CC, интерлейкинов и TNF-α в плазме крови пациентов на 2-й день госпитализации. Для статистического анализа использовали алгоритмы машинного обучения, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy, дискриминантный анализ.

Результаты. Выявили, что значимым признаком для пациентов группы 1 является концентрация IL-1b и MPIF-1/CCL23, а для пациентов группы 2 — концентрация IL-16, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro-α/CXCL1 и IL-8/CXCL8. Установили положительную корреляцию динамики NIHSS с концентрациями TNF-α ($r=0,227$, $p=0,001$), MPIF-1/CCL23 ($r=0,380$, $p=0,00061$) и Gro-α/CXCL1 ($r=0,211$, $p=0,00001$), изменений mRS — с концентрациями MPIF-1/CCL23 ($r=0,277$, $p=0,00006$), Gro-α/CXCL1 ($r=0,211$, $p=0,0075$) и IL-16 ($r=0,211$, $p=0,00001$). Выявили значимую обратную связь когнитивной дисфункции с содержанием Eotaxin-2/CCL24 ($r=-0,378$, $p=0,00075$) и Gro-α/CXCL1 ($r=-0,313$, $p=0,0035$), IP-10/CXCL1 ($r=-0,214$, $p=0,00023$), а также снижения повседневной активности (IB) с концентрацией MPIF-1/CCL23 ($r=-0,345$, $p=0,0024$) и Gro-α/CXCL1 ($r=-0,210$, $p=0,00001$).

Закключение. Основными цитокинами, связанными с динамикой параметров функционально-когнитивного статуса пациентов в остром периоде ИИ, являются хемокины подсемейства CC — MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24, кластера CXC — Gro-α/CXCL1 и IL-16. Несмотря на результаты, демонстрирующие отрицательное влияние повышения MPIF-1/CCL23, Gro-α/CXCL1, IL-16 и Eotaxin-2/CCL24 на регресс двигательных и когнитивных нарушений, необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на верификацию хемокинов подсемейств CXC и CC в качестве прогностических маркеров в отношении функционального исхода пациента в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; функциональный исход; тяжесть инсульта; цитокины; биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Linking Immunological Parameters and Recovery of Patient's Motor and Cognitive Functions In The Acute Period of Ischemic Stroke

Anastasia M. Tynterova¹, Natalia N. Shusharina¹, Arkady M. Golubev²,
Ekaterina M. Moiseeva¹, Larisa S. Litvinova¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Alexander Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

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

Summary

Objective. To evaluate the relationship between immunological parameters and functional outcome in patients with varying severity of ischemic stroke based on statistical methodology.

Materials and methods. The prospective study included 78 patients diagnosed with ischemic stroke, who were distributed into two groups: group 1 — 38 mild stroke patients, NIHSS score < 5, group 2 — 40 moderate stroke patients, NIHSS score 5–15. Signs of stroke severity, degree of disability, cognitive decline, and activities of daily living were chosen as criteria to estimate the functional outcome by calculating the difference between the NIHSS, mRS, MoCA, and BI scales at the time of admission and on Day 12 of hospital stay. Lab tests included assessment of plasma concentrations of CXC and CC subfamilies of cytokines, interleukins and TNF- α on Day 2 of hospital stay. Machine learning algorithms, the Python programming language, the Pandas and SciPy libraries, and discriminant analysis were used for statistical processing.

Results. The following parameters were found as significant: concentrations of IL-1b and MPIF-1/CCL23 for — for group 1, and concentrations of IL-16, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro-a/CXCL1 and IL-8/CXCL8 for group 2 patients. Positive correlation was established between NIHSS dynamics and concentrations of TNF- α ($R=0.227$, $P=0.001$), MPIF-1/CCL23 ($R=0.380$, $P=0.00061$) and Gro-a/CXCL1 ($R=0.211$, $P=0.00001$), and between changes in mRS and concentrations of MPIF-1/CCL23 ($R=0.277$, $P=0.00006$), Gro-a/CXCL1 ($R=0.211$, $P=0.0075$) and IL-16 ($R=0.211$, $P=0.00001$). There was a significant negative correlation between cognitive dysfunction and concentrations of Eotaxin-2/CCL24 ($R=-0.378$, $P=0.00075$), Gro-a/CXCL1 ($R=-0.313$, $P=0.0035$), and IP-10/CXCL1 ($R=-0.214$, $P=0.00023$), and between limited activities of daily living (IB) and concentrations of MPIF-1/CCL23 ($R=-0.345$, $P=0.0024$) and Gro-a/CXCL1 ($R=-0.210$, $P=0.00001$).

Conclusion. Chemokines form the CC family — MPIF-1/CCL23 and Eotaxin-2/CCL24, and the CXC-Gro-a/CXCL1 and IL-16 clusters are the principal cytokines associated with the dynamics of patient's motor and cognitive functions recovery in the acute period of ischemic stroke. Although obtained results demonstrate negative effect of increased MPIF-1/CCL23, Gro-a/CXCL1, IL-16 and Eotaxin-2/CCL24 concentrations on the improvement of motor and cognitive impairments, further studies are needed to verify the CXC and CC subfamilies chemokines as prognostic markers of patient's functional outcome in the acute period of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; functional outcome; severity of stroke; cytokine; biomarker

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

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

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

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) имеет доминирующее значение в структуре cerebrovascularных заболеваний, приводящих к инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Наряду с гемореологическими и гемостатическими нарушениями, важным патогенетическим звеном нарушения кровообращения по ишемическому типу являются воспалительно-нейроиммунные процессы, опосредованные и регулируемые провоспалительными цитокинами [2].

Повышение содержания цитокинов, в том числе хемокинов, и молекул клеточной адгезии, непосредственно связанное с тяжестью и объемом церебрального инфаркта, усугубляет ишемическое повреждение головного мозга и влияет на функциональный исход инсульта [3–5]. В настоящее время накоплено достаточно данных, характеризующих роль интерлейкинов в развитии ишемии головного мозга [6, 7].

Другим перспективным направлением является изучение взаимосвязи тяжести инсульта и синтеза хемокинов, влияющих на активацию, дифференцировку и миграцию иммунных клеток [8–10]. На сегодняшний день у человека идентифицировано более 60 хемокинов с различной структурой и биологическими свойствами, составляющих, согласно

современной классификации 4 подсемейства, 2 из которых — CXC и CC [11].

Результаты исследований иммунологического статуса у больных с ИИ демонстрируют прямую связь экспрессии хемокинов подсемейства CC — CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (LKN-1) и CCL23 (MPIF-1) с тяжестью инсульта [12–14]. Хемокинами подсемейства CXC, наиболее связанными с механизмами ишемии, являются CXCL1 (Gro-a), CXCL-2 (Gro-b), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC), CXCL12 (SDF-1a+b), CXCL16 (SCYB16) и CXCL8 (IL-8) [15]. Понимание процессов дифференциальной экспрессии цитокинов различных подсемейств у пациентов в остром периоде инсульта позволит расширить представление о роли иммунного ответа в патогенезе ИИ, а также выделить отдельные цитокины или их комбинации в качестве потенциальных биомаркеров оценки тяжести ишемии и стратификации риска неблагоприятного исхода после инсульта.

Использование многофакторного дискриминантного анализа с применением методов машинного обучения (ML) в настоящее время является перспективным направлением в области фундаментальной медицины [16]. Основными клиническими направлениями ML яв-

ляются диагностика и прогнозирование, что значительно повышает возможности выявления риска развития ряда патологических процессов, степени их прогрессирования и функционального исхода [17].

Цель исследования — на основании статистической методологии оценить связь иммунологических показателей с функциональным исходом при различной тяжести ишемического инсульта.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протокола заседания № 34 от 29.09.2022) и проведено с октября 2022 по февраль 2023 г.

В исследование включили 78 пациентов первичного сосудистого центра с диагнозом «Ишемический инсульт». Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали.

С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [18], провели клинко-диагностические обследования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом.

При поступлении пациентам проводили неврологический осмотр и стандартизированные методы обследования — КТ/МРТ головного мозга, транскраниальную доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму в 12 отведениях, общеклинический и биохимический анализ крови, пульсоксиметрию.

При необходимости, в плановом порядке дополнительное обследование включало МР/КТ — ангиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, развернутую коагулограмму, обследование на наличие системных заболеваний, анализ крови на гомоцистеин, люмбальную пункцию. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна.

Оценку нейровизуализационных показателей осуществляли по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Начальные ишемические изменения в бассейне средней мозговой артерии оценивали с использованием шкалы ASPECTS (Alberta stroke programme early CT score).

При поступлении и на момент выписки оценивали функциональное состояние всех пациентов с использованием стандартных шкал [19]. Тяжесть инсульта верифицировали в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степень инвалидизации — по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS), когнитивное снижение — по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), по-

казатель повседневной активности в соответствии с индексом Бартеля (Barthel Index, BI).

В зависимости от показателя NIHSS пациентов разделили на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с легким неврологическим дефицитом (NIHSS <5 баллов); 2-я группа — 40 пациентов с умеренными неврологическими нарушениями (NIHSS — 5–15 баллов). Исходный уровень NIHSS в 1-й группе составил 4 [3; 4], у больных 2-й группы — 10 [7; 13] баллов. Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по демографической характеристике и характеристике церебрального ИИ (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись: клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу ишемический инсульт; возраст от 60 до 80 лет; балл по NIHSS ≤ 15; ясный уровень сознания пациентов на момент исследования.

Критерии исключения включали перенесенные ранее неврологическое и психиатрическое заболевания; геморрагический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, ИИ в вертебробазиллярном бассейне, грубую моторную и/или сенсорную афазию.

В качестве критериев функционального исхода острого ишемического инсульта рассматривали изменение состояния пациента, которое обозначали абсолютными значениями путем вычисления разницы между параметрами NIHSS, mRS, BI и MoCA на момент поступления и 12-й день госпитализации (показатель прироста/снижения, дельта, Δ) — Δ MoCA, Δ NIHSS, Δ BI, Δ mRS

Лабораторное исследование включало количественное определение концентраций биологически активных молекул (цитокинов) в плазме крови пациентов. Забор крови осуществляли на 2-й день госпитализации. Исследовали интерлейкины (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-16), хемокины подсемейства CC (MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, MIP-1d/CCL15, MIP-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Eotaxin/CCL11) и подсемейства CXC (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL2, IP-10/CXCL10, SCYB16/CXCL16, IL-8/CXCL8), TNF-a.

Анализ проводили методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V 23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy и методы многофакторного анализа с применением алгоритмов машинного обучения (ML).

Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних ариф-

Таблица 1. Демографическая характеристика и характеристика церебрального ишемического инсульта в каротидном бассейне у пациентов 1-й и 2-й групп.

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	1, <i>n</i> =38	2, <i>n</i> =40	
Демографическая характеристика, <i>n</i> (%)			
Мужчины	23 (60,5)	24 (60,0)	0,964
Женщины	15 (39,5)	16 (40,0)	0,964
Средний возраст	68,32±5,62	66,81±4,92	0,212
Подтип ИИ (TOAST), <i>n</i> (%)			
ИИ вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромботический)	8 (21,1)	13 (32,5)	0,256
ИИ вследствие кардиогенной эмболии (кардиоэмболический)	20 (52,6)	14 (35,0%)	0,117
ИИ вследствие окклюзии мелких артерий (лакунарный)	7 (18,4)	11 (27,5)	0,340
ИИ неустановленной этиологии	3 (7,9)	2 (5,0)	0,601
Клинические шкалы (баллы), <i>Me [Q1; Q3]</i>			
Barthel Index, BI	83 [70; 100]	76 [55; 80]*	0,001
Modified Rankin scale, mRS	1,6 [0; 3]	3,5 [1; 5]*	0,008
MoCA	23 [16; 29]	21 [18; 25]*	<0,001
NIHSS	4 [3; 4]	10 [7; 13]*	<0,001
ASPECTS	8 [8; 9]	8 [7; 9]	1,000

Примечание. * — статистически значимые отличия между группами.

метических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок.

В случае ненормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони ($p < 0,0125$).

Не использовали *Z*-оценку для расчета по MoCA-тесту и предотвращения возникновения статистической ошибки II рода (ложноотрицательное заключение) в отсутствие референсных показателей контрольной группы.

Для оценки связи параметров функционального исхода по шкалам NIHSS, mRS, BI и MoCA с показателями сывороточной концентрации цитокинов на 2-й день госпитализации вычисляли коэффициент корреляции (*r*).

Значение *r* находилось в промежутке от –1 до 1, где 1 — полная обратная зависимость, 0 — отсутствие какой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Для оценки корреляции непрерывных значений, включающих признаки, исчисляемые в баллах, выбрали метод Фехнера. В качестве порога выбрали стандартное значение — 0,05. Если *p*-значение было меньше 0,05, считали, что значимость

коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с *p*-значением выше 0,05 исключали из рассмотрения.

Корреляционный анализ выполняли отдельно для каждой группы с учетом четырех групп предикторов. Разбиение по группам в соответствии с параметрами функционального исхода не проводили вследствие отсутствия значимого влияния статистических результатов на общий характер корреляционных связей.

Дискриминантный анализ с применением алгоритмов ML осуществляли в два этапа. На первом этапе использовали метод Градиентного Бустинга [20] с интерпретируемыми результатами для обработки непрерывных значений показателей сывороточных концентраций цитокинов. На втором этапе, с целью определения значимости признака и отсеивания ложных корреляций, применяли метод Boruta для определения порогового значения и выявления значимости признаков [21].

Важность (значимость) признака определялась, как полный прирост информации, обусловленный выбором признака. В исходном датасете пропущенные и неполные значения отсутствовали.

Результаты

На момент проведения исследования состояние всех больных на фоне проведенной базисной терапии было стабильным. За время госпитализации не зафиксировано ни одного летального исхода.

На основании проведенного обследования у пациентов верифицировали следующие клинические и нейровизуализационные признаки ишемического инсульта (табл. 1).

Установили, что пациенты 2-й группы, по сравнению с 1-й группой, имели статистически значимое снижение когнитивной функции по шкале MoCA ($p < 0,001$), ежедневной активности,

соответственно BI ($p<0,001$) и степени инвалидизации, согласно mRS ($p<0,001$). Статистически значимых отличий по другим признакам между группами не выявили ($p>0,05$).

На основании результатов дискриминантного анализа с применением ML у пациентов 1-й группы выявили наиболее важные признаки (прирост информации, п. и.) в отношении концентрации IL-1b и MPIF-1/CCL23. При исследовании концентраций цитокинов у пациентов 2-й группы выявили релевантные значения в отношении хемокинов CCL, CXCL — MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8 и интерлейкина IL-16 (рис. 1)

Суммируя полученные результаты, можно считать, что иммунологическими показателями, непосредственно связанными с тяжестью инсульта, являются хемоаттрактанты рецепторов CD4 (IL-16), CXCR2 (Gro-a/CXCL1), CXCR1-2 (IL-8/CXCL8), CCR3 (Eotaxin-2/CCL24) и CCR1 (MPIF-1/CCL23).

Значения показателей NIHSS, mRS, MoCA и BI на момент поступления и 12-й день госпитализации представили в табл. 2.

Анализ динамики показателей основных клинических шкал выявил статистически значимое повышение показателей MoCA и BI, снижение — NIHSS и mRS после проведенной базисной терапии и раннего восстановительного лечения у пациентов обеих групп (рис. 2).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исходной концентрацией цитокинов и показателями функционального исхода по шкалам mRS, MoCA, BI и NIHSS (Δ MoCA, Δ NIHSS, Δ BI, Δ mRS) в обеих группах установили связи различной силы и направленности.

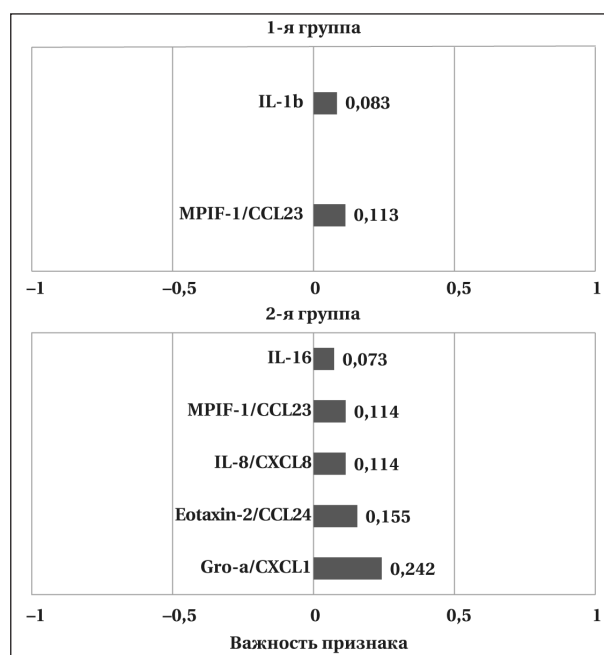


Рис. 1. Релевантные показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИИ легкой и умеренной степени тяжести на 2-й день госпитализации.

У пациентов 1-й группы установили значимую корреляцию между концентрацией MPIF-1/CCL23 и показателями Δ mRS ($r=0,217$, $p=0,0004$), Δ BI ($r=-0,225$, $p<0,0001$) и Δ NIHSS ($r=0,214$, $p<0,0001$). В отношении динамики когнитивных функций по шкале MoCA (Δ MoCA) — выявили их отрицательную связь с показателями концентрации Gro-a/CXCL1 ($r=-0,213$, $p=0,005$). Показатели исхода по mRS (Δ mRS) имели положительную корреляцию с концентрацией IL-16 ($r=0,244$, $p=0,0007$, рис. 3).

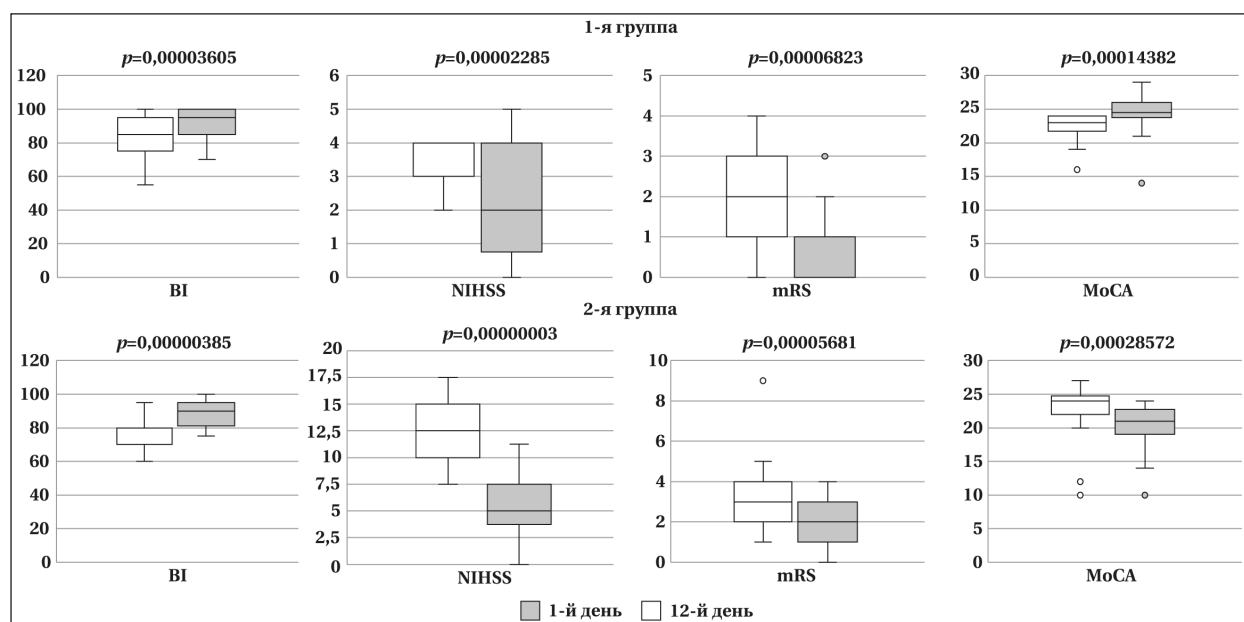


Рис. 2. Динамика показателей основных клинических шкал до и после лечения.

Таблица 2. Сравнительные характеристики клинических показателей при поступлении и на 12-й день госпитализации пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				<i>p</i>
	1, <i>n</i> =38		2, <i>n</i> =40		
	1-й день	12-й день	1-й день	12-й день	
BI	83 [70; 100]	93 [80; 100]	76 [55; 80]	87 [75; 100]	$p_1=0,0004^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3=0,163$
mRS	1,6 [0; 3]	0,5 [0; 1]	3,5 [1; 5]	2 [0; 4]	$p_1\leq 0,0001^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3\leq 0,001^*$
MoCA	23 [16; 29]	24 [15; 29]	21 [18; 25]	22,5 [11; 27]	$p_1=0,0057^*$ $p_2=0,0016^*$ $p_3=0,034$
NIHSS	4 [3; 4]	2 [0; 4]	10 [7; 13]	5 [0; 9]	$p\leq 0,0001^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3\leq 0,0001^*$

Примечание. p_1 – показатель статистического отличия между параметрами на 1-й и 12-й дни госпитализации в 1-й группе; p_2 – показатель статистического отличия между параметрами на 1-й и 12-й дни госпитализации во 2-й группе; p_3 – показатель статистического отличия параметров между группами на 12-й день госпитализации; * – статистически значимые отличия между группами сравнения.

Корреляционные взаимоотношения между показателями функционального исхода и концентрациями хемокинов подсемейства CXС у пациентов 2-й группы представили на рис. 3.

При оценке связи показателя когнитивного дефицита по шкале MoCA (Δ MoCA) с концентрацией цитокинов у пациентов 2-й группы выявили статистически значимую отрицательную корреляцию с показателями концентраций Eotaxin-2/CCL24 ($r=-0,388$, $p=0,00075$) и Gro-

a/CXCL1 ($r=-0,319$, $p=0,0035$) и IP-10/CXCL1 ($r=-0,274$, $p=0,00023$). Выявили статистически значимую обратную корреляцию показателей Δ BI с содержанием хемокинов MPIF-1/CCL23 ($r=-0,345$, $p=0,0024$) и Gro-a/CXCL1 ($r=-0,210$, $p=0,00001$). Отметили статистически значимую прямую корреляцию показателя Δ mRS с показателем MPIF-1/CCL23 ($r=0,294$, $p=0,00006$), Gro-a/CXCL1 ($r=0,230$, $p=0,0075$) и IL-16 ($r=0,200$, $p=0,00001$). Выявили также положительную

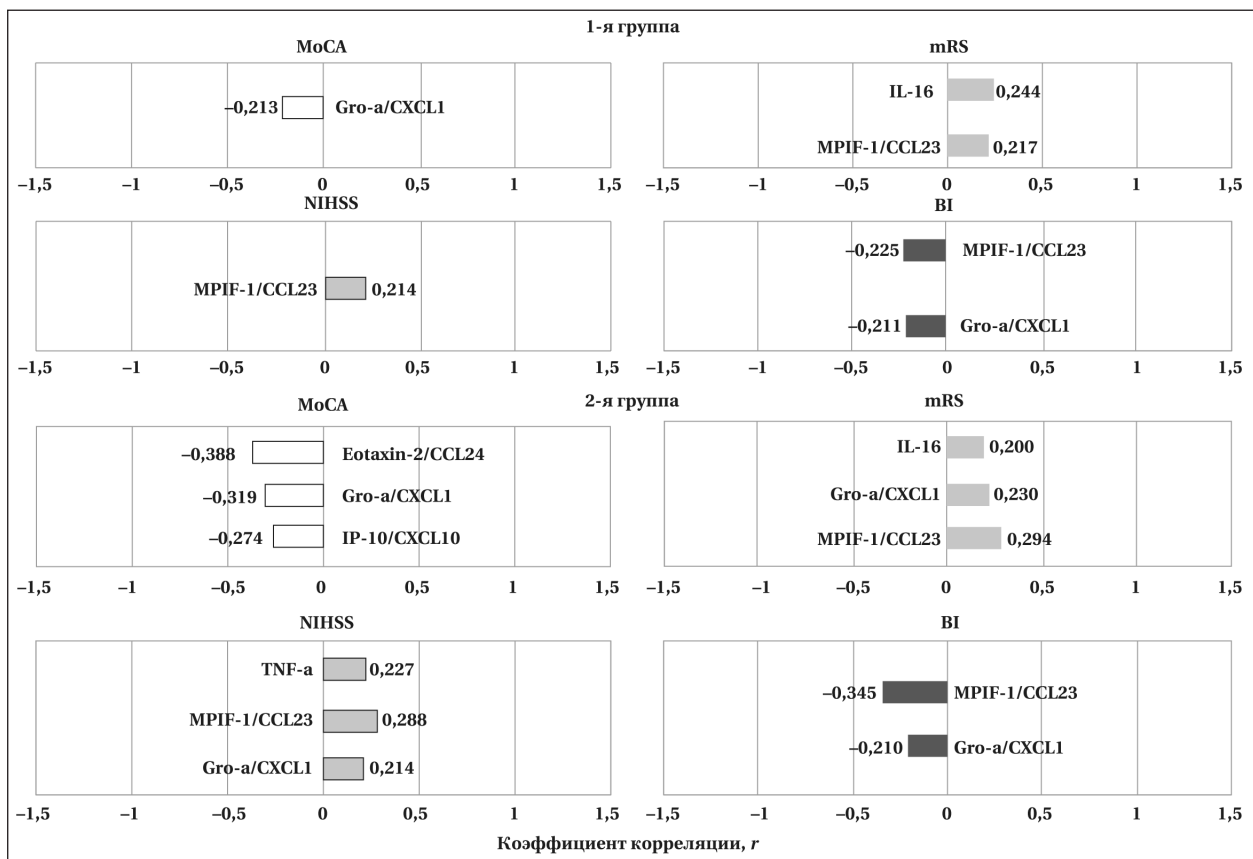


Рис. 3. Корреляция содержания цитокинов (пг/мл) с показателями основных клинических шкал (баллы) у пациентов с ИИ легкой и умеренной степени тяжести.

корреляцию показателей функционального исхода по NIHSS (Δ NIHSS) с концентрациями цитокинов TNF- α ($r=0,227$, $p=0,001$), MPIF-1/CCL23 ($r=0,288$, $p=0,00061$) и Gro- α /CXCL1 ($r=0,214$, $p=0,00001$).

Обсуждение

Прогнозирование функционального исхода пациентов с ишемическим инсультом представляет собой сложную задачу для большинства клиницистов в силу недостаточного понимания механизмов формирования ишемии и отсутствия четких прогностических алгоритмов [22–24]. Полиморфизм факторов, влияющих на функциональный исход заболевания, обуславливает целесообразность применения структурированных и комплексных методик для персонифицированной оценки состояния пациента в раннем периоде ИИ [25].

Результаты исследования статуса пациента с применением таких инструментов, как mRS, Barthel Index и MoCA, показали, что у пациентов с умеренной степенью тяжести инсульта в неврологическом и когнитивном статусе преобладают снижение повседневной активности, когнитивной функции и степени независимости, что подтверждает связь данных параметров с уровнем NIHSS.

Полученные результаты соответствуют данным других исследований, в которых показано, что в настоящее время основными предикторами восстановления пациента являются двигательные и когнитивные нарушения, возраст, грубые афатические расстройства и исходная функция повседневной активности [26–28]. Однако для разработки рациональной прогностической модели восстановления после инсульта применение оценочных шкал является недостаточным.

Так, шкала NIHSS, которая является универсальным инструментом мониторинга эффективности терапии, малоинформативна при оценке симптомов поражения переднего и заднего артериальных бассейнов и недоминантного полушария головного мозга [29]. Шкалы, продемонстрировавшие надежность и достоверность в отношении различных видов повседневной деятельности и исходов инсульта (BI и mRS), недостаточно чувствительны для оценки когнитивного профиля, речевой и зрительной функций [30]. Шкала MoCA обладает недостаточной специфичностью в отношении развернутой диагностики когнитивной дисфункции и, как правило, используется в качестве скрининга умеренных когнитивных нарушений.

Таким образом, для оптимизации прогнозирования функционального исхода ИИ необходимо расширить спектр предиктивных мар-

керов и, помимо использования результатов оценочных шкал, рассматривать лабораторные показатели в качестве информативных критериев в отношении восстановления пациента в остром периоде ИИ [31].

Для повышения достоверности прогноза целесообразно опираться на алгоритмы математического моделирования и построения дискретной функции с учетом клинических и параклинических данных.

Современные тенденции изучения иммунологических и биологических механизмов развития ишемии определяют новые направления в верификации биомаркеров функционального исхода пациентов с различной тяжестью инсульта и роли цитокинов в регуляции механизмов патогенеза ишемии [32, 33].

В настоящем исследовании результаты оценки содержания интерлейкинов с применением методов машинного обучения выявили наиболее важные признаки в отношении экспрессии IL-16 для пациентов с умеренной тяжестью инсульта. Связь повышенной концентрации IL-16 с неврологическим дефицитом объясняется его непосредственным действием на экспрессию воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6, что усугубляет ишемию и повреждение головного мозга [34, 35].

Исследование экспрессии хемокинов кластера CCL, членов подсемейства CC, выявило, что основными предсказателями данной группы, связанными с тяжестью инсульта, являются MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24.

Хемокиновый лиганд CCL23, обладающий хемотаксической активностью в отношении Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов и стимулирующий выработку провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, в настоящее время рассматривается, как новый перспективный биомаркер для ранней диагностики повреждений головного мозга [36, 37]. Результаты настоящего исследования демонстрируют непосредственную связь между повышением концентрации MPIF-1/CCL23 и снижением повседневной активности и уровня независимости по шкалам mRS, BI у пациентов с умеренной тяжестью ИИ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, демонстрирующих положительную корреляцию экспрессии MPIF-1/CCL23 с показателями NIHSS и отрицательную с показателями BI, что позволяет рассматривать данный хемокин в качестве инструмента прогнозирования функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом [38, 39].

Eotaxin-2/CCL24 является мощным хемотактантом для эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, распределенных в различных тканях, включая головной мозг [40].

Несмотря на то, что в современной литературе нет убедительных данных об изменении содержания Eotaxin-2 в острый период ИИ, полученные результаты демонстрируют отчетливое повышение Eotaxin-2/CCL24 в сыворотке пациентов с умеренной степенью тяжести ишемии и связь его концентрации с когнитивной дисфункцией по шкале MoCA.

Наиболее вероятным объяснением этих результатов является доказанное в экспериментальных исследованиях воздействие Eotaxin-2 на механизмы атерогенеза посредством индукции экспрессии толл-подобного рецептора 4 (TLR4) с последующим нарушением функции эндотелия и прогрессированием атеросклероза [41].

Важными показателями, связанными с тяжестью инсульта, явилось содержание хемокинов подсемейства CXC — Gro-a/CXCL1 и IL-8/CXCL8. Установили отчетливую обратную связь концентраций Gro-a/CXCL1 с показателями когнитивной функции по шкале MoCA и уровнем дневной активности по шкале Бартеля.

Gro-a/CXCL1, воздействуя через рецепторы CXCR2, является мощным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов. Наряду с макрофагами, нейтрофилы являются преобладающими иммунными клетками, присутствующими в зоне ишемии, непосредственно участвуя в механизмах атерогенеза, асептического воспаления и тромбообразования в остром периоде ИИ [42, 43].

Ранее рядом исследователей уже была определена роль CXCL1 в образовании активных форм кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют и модулируют процессы нейровоспаления [44]. Исследования последних лет демонстрируют связь уровня экспрессии CXCL1 в острой фазе ИИ с объемом гиподенсивных участков головного мозга по данным нейровизуализации [45]. Повышение концентрации Gro-a/CXCL1 в сыворотке крови пациентов в острой фазе ИИ отражают раннюю системную продукцию CXCL1. Не менее значимы результаты работ, посвященных изучению участия лиганда CXCR1 в механизмах нейрогенеза [46, 47].

Экспериментальные исследования демонстрируют экспрессию Gro-a/CXCL1 в зонах зубчатой извилины гиппокампа и микроглии после индуцированного, в том числе гипоксически-ишемического, повреждения головного мозга на моделях экспериментальных животных [48]. Подобные результаты были подтверждены и в ряде клинических исследований, демонстрирующих повышение CXCL1 в клетках-предшественниках нейронов гиппокампа человека и определение экспрессии CXCL1 в спинномозговой жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера [49].

Таким образом, полученные ранее экспериментальные и клинические данные сопоставимы с результатами настоящего исследования и могут объяснить взаимоотношения экспрессии Gro-a/CXCL1 с когнитивной дисфункцией и снижением показателей ВІ в группе пациентов с умеренной тяжестью ИИ.

IL-8 представляет собой хемотаксический цитокин, который также, как и Gro-a/CXCL1 является хемоаттрактантом нейтрофилов. Способствуя хемотаксису воспалительных клеток, приводящих к нейтрофильной инфильтрации в области ишемии, повышение содержания IL-8/CXCL8 усиливает воспалительный процесс, что усугубляет течение инсульта [50].

В настоящее время представлены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие положительную корреляцию степени клинического ухудшения и инвалидизации с содержанием сывороточного IL-8 [51]. Мы продемонстрировали связь CXCL8 только с тяжестью инсульта в отсутствии корреляционных взаимоотношений с другими клиническими шкалами.

Ограничения. Основным ограничением явилась недостаточная выборка пациентов, что было обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики и исключением из регистрационных данных пациентов с тяжелым инсультом.

Заключение

Основными цитокинами, связанными с динамикой параметров функционально-когнитивного статуса пациентов в остром периоде ИИ являются хемокины семейства CC — MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24, кластера CXC — Gro-a/CXCL1 и IL-16. Исходное повышение концентрации MPIF-1/CCL23 и Gro-a/CXCL1 негативно отражается на регрессе неврологического дефицита, восстановлении дневной активности и независимости пациента независимо от тяжести ИИ. Экспрессия IL-16 преимущественно связана с показателями инвалидизации в соответствии с Модифицированной шкалой Рэнкина. Повышение концентрации Eotaxin-2/CCL24 в большей степени ассоциировано с когнитивным статусом пациентов с умеренной тяжестью ИИ.

Несмотря на результаты, демонстрирующие отрицательное влияние повышения MPIF-1/CCL23, Gro-a/CXCL1, IL-16 и Eotaxin-2/CCL24 на регресс двигательных и когнитивных нарушений, необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на верификацию хемокинов подсемейств CXC и CC в качестве прогностических маркеров в отношении функционального исхода пациента в остром периоде ИИ.

Внедрение методов машинного обучения в неврологическую практику может, в свою очередь, обеспечить точные и доступные прогнозы функционального исхода пациента с инсультом, что является фундаментальной задачей современной клинической медицины и системы здравоохра-

нения. Дискриминантный анализ широкого спектра переменных, связанных с заболеванием, позволит практикующим врачам более эффективно прогнозировать возможности восстановления пациента с инсультом, не прибегая к трудоемким диагностическим методикам.

Литература

1. Ключихина О. А., Шпрах В. В., Стаховская Л. В., Полунина О. С., Полунина Е. А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6 (1): 75–80. [Klochikhina O. A., Shprach V. V., Stakhovskaya L. V., Polunina O. S., Polunina E. A. Dynamics of stroke morbidity and mortality over an eight-year period in the territories included in the Federal program for the reorganization of care for stroke patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6 (1): 75–80. (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2021–6.1.10.
2. Song S. H., Kim J. H., Lee J. H., Yun Y. M., Choi D. H., Kim H. Y. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 20. DOI: 10.1186/s12883-017-0808-3. PMID: 28143595.
3. Голубев А. М., Гречко А. В., Захарченко В. Е., Канарский М. М., Петрова М. В., Борисов И. В. Характеристика кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 23–34. [Golubev A. M., Grechko A. V., Zakharchenko V. E., Kanarsky M. M., Petrova M. V., Borisov I. V. Comparative characterization of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 23–34. (in Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
4. Maida C. D., Norrito R. L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (18): 6454. DOI: 10.3390/ijms21186454. PMID: 32899616.
5. Прилуцкая И. А., Крюк Ю. Я. Уровни фактора некроза опухолей α у больных ишемическим инсультом. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (4): 755–764. [Prilutskaya I. A., Kryuk Yu. Ya. Levels of tumor necrosis factor alpha in patients with ischemic stroke. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (4): 755–764. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-755-764.
6. Быкова А. Ю., Кулеш А. А., Кайлева Н. А., Куклина Е. М., Шестаков В. В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 18 (4): 16–25. [Bykova A. Yu., Kulesh A. A., Kayleva N. A., Kuklina E. M., Shestakov V. V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute period of ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy. *Bulletin of Siberian Medicine/Bulleten Sibirskoy Meditsiny*. 2020; 18 (4): 16–25. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-16-25.
7. Вознюк И. А., Ильина О. М., Коломенцев С. В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 4 (98): 90–98. [Voznyuk I. A., Ilyina O. M., Kolomentsev S. V. Ischemic stroke as a clinical form and pathogenetic model in the structure of central nervous system lesions in COVID-19. *Bulletin of Restorative Medicine/Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2020; 4 (98): 90–98. (in Russ.)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98.
8. Ransohoff R. M., Trettel F. Editorial Research Topic «Chemokines and chemokine receptors in brain homeostasis». *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 132. DOI: 10.3389/fncel.2015.00132. PMID: 25904848.
9. Голубев А. М., Петрова М. В., Гречко А. В., Захарченко В. Е., Кузовлев А. Н., Ершов А. В. Молекулярные маркеры ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 11–22. [Golubev A. M., Petrova M. V., Grechko A. V., Zakharchenko V. E., Kuzovlev A. N., Ershov A. V. Molecular markers of ischemic stroke. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (5): 11–22. (in Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22.
10. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2. PMID: 31291966.
11. Hughes C. E., Nibbs R. J. B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*. 2018; 285 (16): 2944–2971. DOI: 10.1111/febs.14466. PMID: 29637711.
12. Feng Y. Q., Xu Z. Z., Wang Y. T., Xiong Y., Xie W., He Y. Y., Chen L., et al. Targeting C-C chemokine receptor 5: key to opening the neurorehabilitation window after ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16: 876342. DOI: 10.3389/fncel.2022.876342. PMID: 35573839.
13. Chen C., Chu S. F., Liu D. D., Zhang Z., Kong L. L., Zhou X., Chen N. H. Chemokines play complex roles in cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2018; 112: 146–158. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.06.008. PMID: 28629771.
14. Воробьев С. В., Янишевский С. Н., Кудрявцев И. В., Шубина К. М., Антушева М. С., Кузнецова Р. Н., Серебрякова М. К., с соавт. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. *Медицинский Совет*. 2023; (3): 8–16. [Vorobyov S. V., Yanishevsky S. N., Kudryavtsev I. V., Shubina K. M., Antusheva M. S., Kuznetsova R. N., Serebryakova M. K., et al. Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Medical Council/Meditsinskiy Sovet*. 2023; (3): 8–16. (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-024.
15. Amin M., Vakilian A., Mahmoodi M. H., Hassanshahi G., Falaht-Pour S. K., Dolatabadi M. R., Nadimi A. E. Circulatory levels of C-X-C motif chemokine ligands 1, 9, and 10 are elevated in patients with ischemic stroke. *Eurasian J Med*. 2017; 49 (2): 92–96. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2017. PMID: 28638249.
16. Sidey-Gibbons J. A. M., Sidey-Gibbons C. J. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 64. DOI: 10.1186/s12874-019-0681-4. PMID: 30890124.
17. Deo R. C. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1920–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593. PMID: 26572668.
18. Adams H. P., Jr Bendixen B. H., Kappelle L. J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh E. E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
19. Kasner S. E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5 (7): 603–612. DOI: 10.1016/S1474-4422 (06)70495-1. PMID: 16781990.

20. Chen T., Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on knowledge discovery and data mining (KDD '16)*. Association for computing machinery, New York, NY, USA. 2016: 785–794. DOI: 10.1145/2939672.2939785.
21. Kursa M. B., Jankowski A., Rudnicki W. R. Boruta — a system for feature selection. *Fundamenta Informaticae*. 2010; 101 (4): 271–285. DOI: 10.3233/FI-2010-288.
22. Shin S., Lee Y., Chang W. H., Sohn M. K., Lee J., Kim D. Y., Shin Y. I., et al. Multifaceted assessment of functional outcomes in survivors of first-time stroke. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (9): e2233094. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33094. PMID: 36149652.
23. Yeh H. J., Huang N., Chou Y. J., Cheng S. P., Lee W. K., Lai C. C., Cheng C. C. Older age, low socioeconomic status, and multiple comorbidities lower the probability of receiving inpatient rehabilitation half a year after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98 (4): 707–715. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.08.468. PMID: 27633939.
24. Alonso A., Ebert A. D., Kern R., Rapp S., Hennerici M. G., Fatar M. Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40 (1–2): 10–17. DOI: 10.1159/000430871. PMID: 26022716.
25. Глуценкова Н. В., Саркисян О. Г., Гончарова З. А. Злокачественный ишемический инсульт: клинические и биохимические особенности диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023; 4 (2): 35–45. [Glushenkova N. V., Sarkisian O. G., Goncharova Z. A. Malignant ischemic stroke: clinical and biochemical features of diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice/Yuzhno-Rossiyskiy Zhurnal Terapevticheskoy Praktiki*. 2023; 4 (2): 35–45. (in Russ.)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45.
26. Kongsawadi S., Klaphajone J., Wivatvongvana P., Watcharasakul P. Prognostic factors of functional outcome assessed by using the modified rankin scale in subacute ischemic stroke. *J Clin Med Res*. 2019; 11 (5): 375–382. DOI: 10.14740/jocmr3799. PMID: 31019633.
27. Harvey R. L. Predictors of functional outcome following stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015; 26 (4): 583–98. DOI: 10.1016/j.pmr.2015.07.002. PMID: 31019633.
28. Chen W. C., Hsiao M. Y., Wang T. G. Prognostic factors of functional outcome in post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121 (3): 670–678. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.07.009. PMID: 34303583.
29. Abzhandadze T., Reinholdsson M., Stibrant Sunnerhagen K. NIHSS is not enough for cognitive screening in acute stroke: a cross-sectional, retrospective study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 534. DOI: 10.1038/s41598-019-57316-8. PMID: 31953508.
30. Siniscalchi A. Use of stroke scales in clinical practice: current concepts. *Turk J Emerg Med*. 2022; 22 (3): 119–124. DOI: 10.4103/2452-2473.348440. PMID: 35936953.
31. Тынтерова А. М., Моисеева Е. М., Голубев А. М., Шушарина Н. Н. Роль эндотелинергических и нитроксидагических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5). [Tynterova A. M., Moiseeva E. M., Golubev A. M., Shusharina N. N. The role of endothelinergic and nitroxydergic reactions in predicting the functional outcome in patients with ischemic stroke of different severity. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5). (in Russ.&Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2354.
32. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G., Kołodziejska R., Kozakiewicz M., Kopkowska E., Grzechowiak E., et al. The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 469–484. DOI: 10.2147/CIA.S233909. PMID: 32273689.
33. Mizum A., Yenari M. A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. *Front Neurol*. 2017; 8: 467–487. DOI: 10.3389/fneur.2017.00467. PMID: 28936196.
34. Ганковская Л. В., Стаховская Л. В., Греченко В. В., Кольцова Е. А., Уварова О. С., Демина М. Д., Громова Т. В., с соавт. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (4): 665–674. [Gankovskaya L. V., Stakhovskaya L. V., Grechenko V. V., Koltsova E. A., Uvarova O. S., Demina M. D., Gromova T. V., et al. Hyperexpression of TLR2 and TLR4 in patients with ischemic stroke in the acute period of the disease. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2020; 22 (4): 665–674. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-HOT-1971.
35. Kleinschnitz C., Kraft P., Dreykluft A., Hagedorn I., Göbel K., Schuhmann M. K., Langhauser F., et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*. 2013; 121: 679–91. DOI: 10.1182/blood-2012-04-426734. PMID: 23160472.
36. Faura J., Bustamante A., Penalba A., Giralto D., Simats A., Martínez-Sáez E., Alcolea D., et al. CCL23: a chemokine associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020; 73 (4): 1585–1595. DOI: 10.3233/JAD-190753. PMID: 31958084.
37. Черных Е. Р., Шевела Е. Я., Морозов С. А., Останин А. А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (1): 19–34. [Chernykh E. R., Shevela E. Ya., Morozov S. A., Ostanin A. A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2018; 20 (1): 19–34. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34.
38. Wang X., Yang Y., Zhao Z., Li P., Ma C., Zhu B. Diagnostic value of serum MIF and CCL23 in the patients with acute cerebral infarction. *Clin Lab*. 2020; 66 (11). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200239. PMID: 33180438.
39. Li Y. S., Chen W., Liu S., Zhang Y. Y., Li X. H. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with infarct volumes and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2017; 127 (6): 539–546. DOI: 10.1080/00207454.2016.1211648. PMID: 27402018.
40. Furer V., Hazan E., Mor A., Segal M., Katav A., Aloush V., Elkayam O., et al. Elevated levels of eotaxin-2 in serum of fibromyalgia patients. *Pain Res Manag*. 2018; 2018: 7257681. DOI: 10.1155/2018/7257681. PMID: 29861805.
41. Tsai C. S., Huang C. Y., Chen C. H., Lin Y. W., Shih C. M., Tsao N. W., Chiang K. H., et al. Eotaxin-2 increased toll-like receptor 4 expression in endothelial cells in vitro and exacerbates high-cholesterol diet-induced atherogenesis *in vivo*. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (12): 5338–5353. PMID: 28078007.
42. Sreeram Kumar V., Adrover J. M., Ballesteros I., Cuartero M. I., Rossaint J., Bilbao I., Nacher M., et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014; 346 (6214): 1234–1238. DOI: 10.1126/science.1256478. PMID: 25477463.
43. Gill D., Sivakumaran P., Wilding P., Love M., Veltkamp R., Kar A. Trends in C-reactive protein levels are associated with neurological change twenty-four hours after thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25 (8): 1966–1999. DOI: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2016.05.003. PMID: 27212272.
44. Boro M., Balaji K. N. CXCL1 and CXCL2 regulate NLRP3 inflammasome activation via G-Protein-coupled receptor CXCR2. *J Immunol*. 2017; 199 (5): 1660–1671. DOI: 10.4049/jimmunol.1700129. PMID: 28739876.
45. Zhu W., Nan Y., Wang S., Liu W. Bioinformatics analysis of gene expression profiles of sex differences in ischemic stroke. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 2478453. DOI: 10.1155/2019/2478453. PMID: 31183363.
46. Huang F., Lan Y., Qin L., Dong H., Shi H., Wu H., Zou Q., et al. Astragaloside IV promotes adult neurogenesis in hippocampal dentate gyrus of mouse through CXCL1/CXCR2 signaling. *Molecules*. 2018; 23 (9): 2178. DOI: 10.3390/molecules23092178. PMID: 30158469.

47. Zhang X. F., Zhao Y. F., Zhu S. W., Huang W. J., Luo Y., Chen Q. Y., Ge L. J., et al. CXCL1 Triggers caspase-3 dependent tau cleavage in long-term neuronal cultures and in the hippocampus of aged mice: implications in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48 (1): 89–104. DOI: 10.3233/JAD-150041. PMID: 26401931.
48. Shang Y., Tian L., Chen T., Liu X., Zhang J., Liu D., Wei J., et al. CXCL1 promotes the proliferation of neural stem cells by stimulating the generation of reactive oxygen species in APP/PS1 mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 515 (1): 201–206. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.130. PMID: 31146911.
49. Korbecki J., Gąssowska-Dobrowolska M., Wójcik J., Szatkowska I., Barczak K., Chlubek M., Baranowska-Bosiacka I. The importance of CXCL1 in physiology and noncancerous diseases of bone, bone marrow, muscle and the nervous system. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (8): 4205. DOI: 10.3390/ijms23084205. PMID: 35457023.
50. Shaheen H. A., Daker L. I., Abbass M. M., Abd E. L., Fattah A. A. The relationship between the severity of disability and serum IL-8 in acute ischemic stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018; 54 (1): 26. DOI: 10.1186/s41983-018-0025-z. PMID: 30294205.
51. Zhang L., Xu D., Zhang T., Hou W., Yixi L. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (1): 148–155. DOI: 10.21037/apm-20-2200. PMID: 33440979.

Поступила 26.10.2023
Принята 21.12.2023

Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19

С. А. Перепелица^{1,2*}

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: С. А. Перепелица. Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 15–23. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-15-23> [На русск. и англ.]

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

Резюме

Цель. Изучить морфометрические характеристики и иммунно-клеточную реакцию селезенки у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Провели проспективное обсервационное исследование, в которое включили 70 пациентов. Из них в группу «COVID-19» включили 45 пациентов, поступивших в инфекционный стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2», в группу сравнения «ОРВИ» (острая респираторная вирусная инфекция) — 25 пациентов. Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) селезенки, измеряли линейные размеры: длину, ширину, толщину селезенки, производили расчеты массы и коэффициента массы селезенки (КМС). Оценивали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов, проводили расчет лейкоцитарного (ЛИ) и нейтрофильно-лимфоцитарного индексов (NLR).

Результаты. В остром периоде COVID-19 выявили микроспленению, средняя величина КМС составила $1,6 \pm 0,2$. При этом в 17 (37,8%) случаях КМС находился в диапазоне от 1,0 до 1,5, и в 9 (20%) — критическая микроспленения соответствовала величине коэффициента менее 1,0. У пациентов группы «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», было снижено общее количество лейкоцитов (соответственно — $5,4 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$ и $10,8 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,00001$) и ускорено СОЭ (соответственно — $36,1 \pm 13,8$ мм/ч и $23,0 \pm 5,1$ мм/ч, $p = 0,03$). Течение COVID-19 характеризовалось незначительным уменьшением ЛИ с $0,29 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,01$ ($p = 0,19$), значимым увеличением NLR с $3,7 \pm 0,1$ до $4,3 \pm 0,12$ ($p = 0,002$). У пациентов группы «ОРВИ» исследованные индексы имели противоположные изменения. К 5-м сут лечения в группе «COVID-19» ЛИ был значимо ниже, чем в группе «ОРВИ» ($0,22$ [0,16; 0,39] против $0,48$ [0,29; 0,93], $p = 0,003$), а NLR — значимо выше ($4,3$ [2,5; 6,1] против $2,1$ [0,9; 2,9], $p = 0,002$).

Заключение. Течение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, характеризуется значительными иммунологическими сдвигами. Одним из патогномичных признаков является микроспленения, которая диагностируется с помощью УЗИ. Этот феномен ассоциирован с быстрым «истощением» селезенки, как вторичного иммунного органа, высоким риском развития острой иммунной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, иммунный дистресс, маркеры воспаления, селезенка, дыхательная недостаточность

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Immune Cell Response of the Spleen in COVID-19

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2*}

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University,
14A Nevskiy Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

Summary

Objective. To study the morphometric characteristics and splenic immune cell response in patients with COVID-19.

Material and methods. A prospective observational study included 70 patients. Of these, 45 patients admitted to the infectious diseases hospital with Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus diagnosis were included in the COVID-19 group, and 25 patients were included in the acute respiratory viral infection (ARVI) comparison group. Spleen linear dimensions, including length, width, and thickness were assessed using ultrasound imaging, and calculations of the spleen weight and spleen weight coefficient (SWC) were obtained. Additionally leukocyte count and formula, erythrocyte sedimentation rate (ESR) were estimated, and the leukocyte index (LI) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were calculated.

Results. Microsplenia was common in the acute period of COVID-19 with mean SWC value 1.6 ± 0.2 . In 17 (37.8%) patients the SWC varied from 1.0 to 1.5, and in 9 (20%) microsplenia was critical with SWC < 1.0 . Leukocyte count was lower, and ESR — higher in patients with COVID-19, compared to ARVI group ($5.4 \pm 2.1 \times 10^9/l$ and $10.8 \pm 4.8 \times 10^9/l$, respectively $P < 0.00001$, and ESR — 36.1 ± 13.8 mm/h and 23.0 ± 5.1 mm/h, respectively $P = 0.03$). The course of COVID-19 was characterized by a slight decrease in LI — from 0.29 ± 0.02 to 0.22 ± 0.01 ($P = 0.19$), and significant increase in NLR from 3.7 ± 0.1 to 4.3 ± 0.12 ($P = 0.002$). Opposite trends were documented in patients with ARVI. On Day 5 since initiation of treatment LI was significantly lower in the COVID-19 vs ARVI group ($0.22 [0.16; 0.39]$ vs. $0.48 [0.29; 0.93]$, $P = 0.003$), and NLR was significantly higher ($4.3 [2.5; 6.1]$ vs. $2.1 [0.9; 2.9]$, $P = 0.002$).

Conclusion. The course of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is characterized by significant immunological shifts. Microsplenia verified by ultrasonography stays as one of the pathognomonic signs. This phenomenon is explained by rapid «depletion» of the spleen as a secondary immune organ, and is associated with a high risk of developing acute immune deficiency.

Keywords: COVID-19, immune distress, inflammatory markers, spleen, respiratory failure

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

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

Введение

Предметом изучения коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), являются все аспекты ее развития и течения. За время пандемии COVID-19 получены многочисленные научные и клинические данные, которые быстро дополняются новыми сведениями о диагностике, методах лечения, течении этого заболевания. На основании этих данных определены факторы риска развития COVID-19, диагностические критерии гипериммунной реакции («цитокинового шторма») и степени тяжести течения [1–3], разработаны рекомендации по респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности [4].

Исход любого инфекционного заболевания зависит от состояния иммунной системы пациента, которая включает в себя три ключевых и взаимосвязанных аспекта: уязвимость, выраженность иммунного ответа, направленного на защиту организма, и вероятный иммунный дисбаланс.

Предшествующие инфекции, вакцинация формируют иммунную память, что обеспечивает полную или частичную иммунологическую защиту, которая проявляется в снижении риска развития инфекционного заболевания или способствует более легкому его течению. Вирус SARS-CoV-2 представляет собой этиологический фактор без предшествующего иммунного ответа. Иммунологическая память к нему не сформирована, что приводит в популяции к росту заболеваемости, возникновению иммунного дистресса, вплоть до острого иммунодефицитного состояния, и вносит свой негативный вклад в ближайшие и отдаленные исходы [5].

Тяжелая форма COVID-19 обусловлена развитием глубокой гипоксемии и гипериммунной реакции, что ассоциировано со значительным повышением содержания интерлейкинов 1β (IL- 1β), IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α), хемокинового лиганда 10 (C-X-C motif chemokine

ligand 10, CXCL10/CXC) или гамма-интерферон-индуцированного белка 10 (IP-10), макрофагального воспалительного белка 1α (macrophage inflammatory protein 1α , MIP- 1α), хемокинов, а также с дисбалансом содержания интерферона I типа (IFN-I) на разных стадиях заболевания. Для острого периода COVID-19 характерно низкое содержание IFN-I, а в поздней стадии — происходит его повышение [2, 6].

Важнейшим рецептором, участвующим в проникновении вируса в клетку, является ангиотензин-превращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2). Снижение его продукции приводит к появлению гиперцитокинемии, от выраженности которой и зависит степень воспалительных изменений и тяжесть течения COVID-19 [2, 4, 7]. РНК SARS-CoV-2 определяется не только в крови, но и во внутренних органах: легких, сердце, селезенке, печени, кишечнике, почках и головном мозге, т. е. вирус через рецептор ACE2 может связываться с большинством клеток [7]. Поэтому при COVID-19 характерно нарушение ряда функций вышеперечисленных органов [8]. В результате влияния вируса на органы и системы изменяется специфическая и неспецифическая иммунологическая реактивность [9].

В экспериментах показано, что гипоксия и повышенная продукция глюкокортикоидных гормонов, возникающая при критических состояниях, кардинально изменяют миелопоэз, нарушают миграцию зрелых лейкоцитов из костного мозга в кровотоки, в результате чего происходят изменения клеточного состава крови, появляется лейкоцитарная инфильтрация паренхиматозных органов [10].

Информативными маркерами, отражающими состояние иммунной системы организма, являются лимфоидные клетки, первичные и вторичные иммунные органы, активно реагирующие на различные неблагоприятные воздействия, в том числе инфекционный процесс. Селезенка является самым большим перифе-

рическим иммунным органом, при большинстве инфекционных заболеваний принимает активное участие в иммунном ответе, что проявляется признаками спленомегалии. Но при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на фоне выраженного воспалительного ответа, спленомегалия не определяется [3], хотя вирус обнаруживается в селезенке умерших пациентов [11].

При COVID-19 характерно быстрое развитие полиорганной недостаточности, в первую очередь иммунологической, которая проявляется критическим снижением Т-лимфоцитов, включая CD4-, CD8- и NK-клетки, регуляторных Т-клеток. Очень ранним неблагоприятным признаком заболевания является лимфопения тяжелой степени [11], которая ассоциирована с атрофией лимфатических узлов и селезенки.

У умерших пациентов в селезенке обнаруживаются дегенерация клеток, очаговый геморрагический некроз, пролиферация макрофагов и их выраженный апоптоз. Иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов и селезенки показывает снижение количества CD4 (+) и CD8(+) Т-клеток [12, 13].

Таким образом, селезенка при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, принимает активное участие в иммунном ответе.

Цель исследования — изучить морфометрические характеристики и иммунно-клеточную реакцию селезенки у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Проспективное обсервационное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского федерального университета им. И. Канта (выписка из Протокола заседания НЭК № 23 от 27.04.2021 г.) и выполнено в 2019–2021 гг. в ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области».

Первоначально в исследование включили 75 пациентов, которых разделили на 2 группы: «COVID-19» и «ОРВИ» (острая респираторная вирусная инфекция) (рис. 1).

Критерии включения в группу «COVID-19»: клинические признаки и лабораторное подтверждение коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Диагноз подтверждался на догоспитальном этапе с помощью полимеразной цепной реакции, в анализируемых образцах биологического материала был обнаружен фрагмент РНК, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2. Группу сформировали в 2021 г.

Критерии включения в группу «ОРВИ»: проявление симптомов ОРВИ, отрицательные бактериологические результаты. Группу сформировали в 2019 г. до начала пандемии COVID-19.

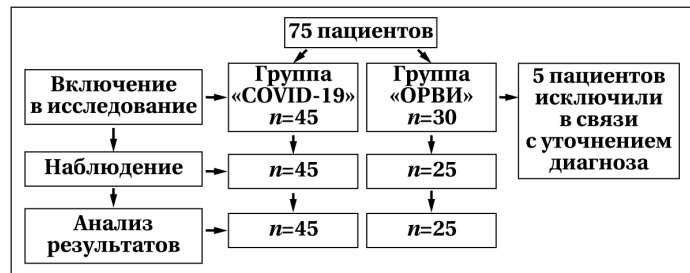


Рис. 1. Схема проведения проспективного клинического исследования.

На этапе включения в исследование проводили анализ анамнестических данных. Пациентов, имевших бактериальные и микотические осложнения, а также декомпенсированные формы соматических заболеваний, сразу исключали из групп.

Во всех случаях лечение начиналось в амбулаторных условиях, но без клинического эффекта, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар.

В группу «COVID-19» включили 45 пациентов, поступивших в инфекционный стационар с установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2». Для всех пациентов было характерно острое начало заболевания и появление следующих симптомов: повышение температуры тела до 38–40°, сухой кашель или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, гипосмия или аносмия, дисгевзия; симптомы общей интоксикации: слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея. Пациенты не получали гормональные и антицитокиновые препараты.

В группу «ОРВИ» включили 25 пациентов с ОРВИ верхних дыхательных путей, для которых также было характерно острое начало заболевания, повышение температуры тела до 38–40°, ринорея, боль в горле, кашель (сухой или влажный), слабость, общая утомляемость.

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

При поступлении в стационар (1-е сут, этап 1) и на этапе лечения (5-е сут, этап 2) исследовали общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, скорость оседания эритроцитов. Гематологическое исследование проводили на анализаторе 5diff MEK-8222K, Италия.

Рассчитывали лейкоцитарный индекс (ЛИ) по формуле: $ЛИ = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные лейкоциты}}$ [14];

Рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) по формуле: $NLR = \frac{\text{абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{абсолютное количество лимфоцитов}}$ [15];

Во время ультразвукового исследования легких (УЗИ) дополнительно выполнили линейные измерения длины, ширины и толщины селезенки в двух взаимно-перпендикулярных плоскостях. На осно-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп, *M (SD)*.

Показатель, ед. изм.	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	COVID-19, <i>n</i> =45	ОРВИ, <i>n</i> =25	
Возраст, лет	57,1±13,2	50,1±19,5	0,074
Масса тела, кг	81,5±19,6	77,6±17,8	0,413
Рост, см	170,4±7,9	168,8±9,5	0,427
Длительность болезни до госпитализации, сут	7,6±3,6	7,1±2,5	0,646
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	27 (60)	10 (40)	0,108
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	19 (42,2)	11 (44)	0,871
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	5 (11,1)	2 (8)	0,688

вании полученных морфометрических данных произвели расчеты массы селезенки (*Mc*) и коэффициента массы селезенки (*KMC*) по методике Возгомент О. В. и соавт.

Расчет *Mc* провели по формуле:

$Mc = 0,34 \times L^2h$, где *L* — длина селезенки, *h* — толщина селезенки (в см);

Расчет *KMC* — по формуле: $1000 m / \text{масса тела}$ (в граммах), где *m* — масса селезенки [16].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (*M*) и стандартное отклонение (*SD*). Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану (*Me*) и междуквартильный размах (*Q1*; *Q3*). Различия между двумя числовыми выборками, имеющие признаки негауссовского распределения, определяли при помощи критерия Манна–Уитни, а для сравнения связанных выборок использовали критерий Вилкоксона. Качественные данные анализировали путем вычисления доли (в процентах) каждого значения. Качественные признаки в группах сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Использовали двусторонний критерий (two-tailed *p*-value). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для анализа количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали параметрический корреляционный метод Пирсона.

Результаты

Основные клинические характеристики обследованных представили в табл. 1.

По основным антропометрическим характеристикам, возрасту, длительности болезни до госпитализации, частоте хронических соматических заболеваний статистически значимых отличий между группами не выявили ($p > 0,05$). У всех пациентов соматические заболевания находились в стадии компенсации.

Характеристики иммунно-клеточного ответа представили на рис. 2.

При поступлении в стационар между группами установили статистически значимые от-

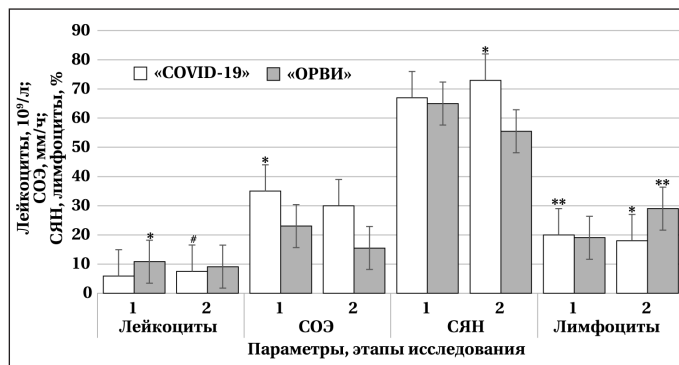


Рис. 2. Результаты исследования клеточного состава лейкоцитов и СОЭ.

Примечание. * — $p < 0,05$, статистически значимые отличия между группами; статистически значимые отличия на этапах исследования: # — $p < 0,05$, в группе «COVID-19»; ** — $p < 0,05$, в группе «ОРВИ». Этапы 1, 2 соответствуют 1-м и 5-м суткам лечения.

личия по двум показателям. Общее количество лейкоцитов было меньше, а СОЭ выше у пациентов в группе «COVID-19», чем в группе «ОРВИ» (соответственно $p < 0,001$; $p = 0,03$). Только в группе «COVID-19» у 14 (31%) пациентов при поступлении выявили лейкопению. Не установили различий между группами по количеству сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов ($p > 0,05$).

Через 5 сут от начала лечения в группе «COVID-19» общее количество лейкоцитов статистически значимо увеличилось с $5,9 \times 10^9/\text{л}$ до $7,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), остальные показатели практически не изменились. В группе «ОРВИ», по сравнению с 1-ми сут исследования, общее количество лейкоцитов и СОЭ несколько уменьшились ($p > 0,05$), произошло статистически значимое уменьшение сегментоядерных лейкоцитов ($p = 0,003$) и увеличение лимфоцитов ($p = 0,009$). При проведении межгруппового анализа установили, что к 5-м сут лечения процентное содержание сегментоядерных лейкоцитов в группе «COVID-19» стало больше, а лимфоцитов меньше, чем в группе «ОРВИ» (соответственно $p = 0,004$; $p = 0,039$).

Динамику ЛИ представили на рис. 3, а.

При поступлении в стационар медиана ЛИ в группе «COVID-19» составляла 0,29 [0,18; 0,51], в группе «ОРВИ» — 0,27 [0,15; 0,48], статистически значимых отличий не выявили ($p = 0,521$). Через 5 сут от начала лечения лейкоцитарный индекс

Таблица 2. Измеренные и расчетные морфометрические характеристики селезенки, $M (SD)$.

Показатель, ед. изм.	Значения показателей в группах		p
	COVID-19, $n=45$	ОРВИ, $n=25$	
Длина селезенки, см	9,5±1,5*	10,9±1,5	<0,001
Толщина селезенки, см	3,9±0,9*	4,9±0,8	<0,001
Ширина селезенки, см	4,3±1,6*	5,8±1	<0,001
Масса селезенки, г	127,8±67,7*	204,3±81,6	<0,001
Коэффициент массы селезенки, КМС	1,6±0,9*	2,6±1,1	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p<0,05$, статистически значимые отличия между группами.

имел разнонаправленные изменения. В группе «COVID-19» он начал снижаться, его величина составляла 0,22 [0,16; 0,39] ($p=0,19$), а у пациентов группы «ОРВИ» — увеличился в 1,8 раза, по сравнению с 1-ми сут, и достиг величины 0,48 [0,29; 0,93] ($p=0,025$). К 5-м сут лечения ЛИ в группе «COVID-19» был статистически значимо ниже, чем в группе «ОРВИ» ($p=0,003$).

При поступлении в стационар медиана NLR в группе «COVID-19» составляла 3,7 [2,1; 6,5], в группе «ОРВИ» — 3,4 [1,9; 5,4], (рис. 3, *b*), статистически значимых отличий между группами не выявили ($p=0,945$). К 5-м сут лечения NLR менялся разнонаправленно. В группе «COVID-19» он повысился до 4,3 [2,5; 6,1], а в группе «ОРВИ» — снизился до 2,1 [0,9; 2,9], выявили статистически значимые межгрупповые отличия ($p=0,002$).

Результаты ультразвукового морфометрического исследования селезенки представили в табл. 2.

У пациентов группы «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», все линейные средние размеры селезенки (длина, толщина и ширина) были статистически значимо меньше ($p<0,001$). На основании полученных линейных размеров произвели расчеты массы и коэффициента массы селезенки. Расчетная масса селезенки у лиц группы «COVID-19» находилась в диапазоне от 52 до 138 г, в группе «ОРВИ» — от 166 до 377 г. Средние значения и массы селезенки, и КМС у пациентов группы «COVID-19» оказались в 1,6 раза меньше, чем у пациентов группы «ОРВИ» ($p<0,001$). Диаграмму размаха коэффициента массы селезенки представили на рис. 4, *a*. Таким образом, для пациентов группы «COVID-19» была характерна микроспления.

В предыдущей работе показали, что с помощью КМС можно детально оценить степень изменения размеров селезенки и ранжировать пациентов по этому признаку. Величина КМС менее 1,5 соответствует микросплении, диапазон от 1,6 до 3,9 — нормальному размеру селезенки и более 4 — является признаком спленомегалии [17].

Ранжировали пациентов обеих групп в зависимости от величины КМС (рис. 4, *b*). Установили, что в группе «COVID-19», по сравнению с группой «ОРВИ», статистически значимо чаще встречается микроспления, соответствующая

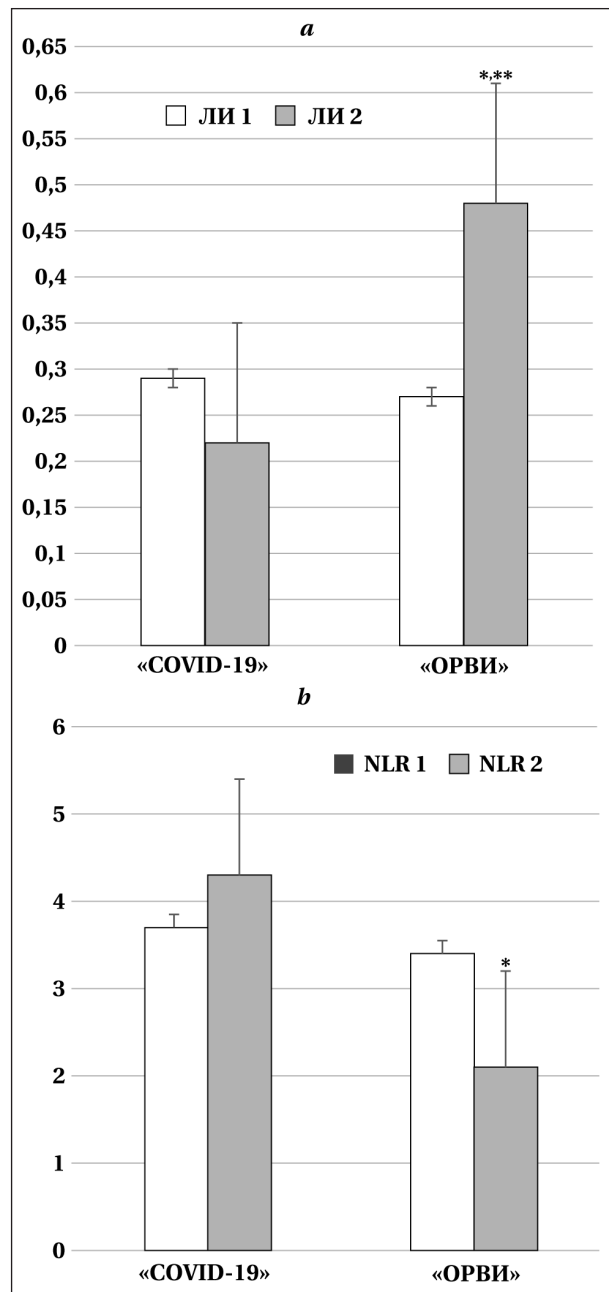


Рис. 3. Динамика лейкоцитарного индекса (а) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR) (b) в процессе лечения.

Примечание. * — $p<0,05$, статистически значимые отличия между группами на 5-е сут; ** — $p<0,05$, статистически значимые отличия в группе «ОРВИ», по сравнению с 1-ми сут. 1, 2 — этапы исследования.

КМС менее 1,5 ($p<0,001$). Для 17 (37,8%) пациентов группы «COVID-19» было характерно уменьшение размеров селезенки, т. к. КМС на-

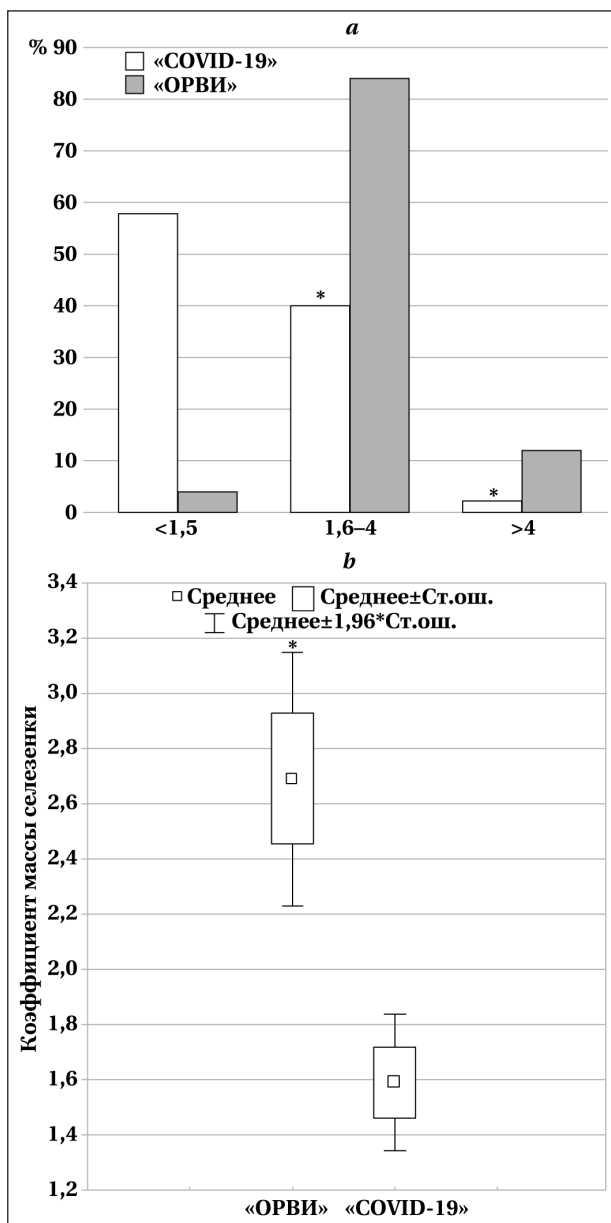


Рис. 4. Диаграмма размаха среднего коэффициента массы селезенки (а) и ранжирование пациентов по значению этого показателя (б).

Примечание. * — $p < 0,05$, статистически значимые отличия между группами.

ходился в диапазоне от 1,0 до 1,5, и в 9 (20%) случаях выявили критическую микросплению, соответствующую величине коэффициента менее 1,0. Нормальная величина селезенки, определяемая диапазоном от 1,6 до 3,9, была характерна для 18 (40%) пациентов группы «COVID-19» и 21 (84%) группы «ОРВИ». Данные отличия яв-

лялись статистически значимыми ($p < 0,001$). Начальные признаки спленомегалии выявили в 1 (2,2%) случае в группе «COVID-19» и в 3-х (12%) в группе «ОРВИ». Установленные отличия также являлись статистически значимыми ($p < 0,001$).

Только в группе «ОРВИ» установили прямую умеренную корреляцию между КМС и количеством лейкоцитов ($r = 0,588$; $p = 0,002$).

В группе «COVID-19» у 34 (75,6%) пациентов диагностировали средне-тяжелую форму течения болезни с развитием двусторонней интерстициальной пневмонии, в 10 (22,2%) наблюдениях — тяжелую форму и у 1 (2,2%) пациента отметили легкое течение по типу ОРВИ.

У всех пациентов группы «ОРВИ» отмечали среднюю степень тяжести заболевания.

Распределение пациентов по степени выраженности острой дыхательной недостаточности (ОДН) представили в табл. 3.

В группе «COVID-19» у 29 (64,4%) пациентов были признаки ОДН I степени или II–III степени. В группе «ОРВИ» признаков ОДН не было. Между группами установили статистически значимые различия по этому признаку ($p < 0,001$). Во всех случаях течение заболеваний было благоприятным, летальных исходов не регистрировали. Большинство пациентов обеих групп выписали домой. В группе «COVID-19» 6 (13,3%) больных нуждались в продолжении лечения, в связи с чем были переведены в другие стационары.

Обсуждение

Такие гематологические показатели, как количество лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, в целом отражают функциональное состояние иммунной системы в ответ на развитие инфекционного процесса. Для коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наиболее характерны лейкопения и ускоренная СОЭ [18, 19]. Лимфоцитопения, увеличение содержания ферритина, фибриногена, Д-димера, тропонина, выявленные при госпитализации, считаются предикторами риска летальности [18, 20, 21].

Интегральные индексы могут помочь в более детальной оценке иммунологических сдвигов и служат прогностическими маркерами течения заболевания [22, 23]. ЛИ отражает состояние и баланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [24]. В остром периоде ЛИ сни-

Таблица 3. Выраженность дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, либо ОРВИ, и исходы.

Показатель, n (%)	Значения показателей в группах		p
	COVID-19, n=45	ОРВИ, n=25	
ОДН 0 степени	17 (37,7)*	25 (100)	<0,001
ОДН I степени	24 (53,3)*	0 (0)	<0,001
ОДН II–III степени	5 (11,1)	0 (0)	0,085
ОДН всего	29 (64,4)*	0 (0)	<0,001
Выписаны домой	39 (86,7)	25 (100)	0,06
Переведены в другой стационар	6 (13,3)	0 (0)	0,06

жался в обеих группах, что свидетельствовало о иммунодепрессивном состоянии. Менялся этот показатель в группах разнонаправленно. Если у пациентов с ОРВИ он нормализовался, т. е., появилась активная реакция на воспаление, то при COVID-19 ЛИ несколько уменьшился, следовательно течение заболевания сопровождалось дальнейшим угнетением иммунной системы.

Лимфоцитопения, повышение NLR позволяют прогнозировать тяжелое течение вирусной инфекции [18, 20, 24]. Увеличение NLR было характерно для пациентов в остром периоде как COVID-19, так и ОРВИ, но его дальнейшая динамика в группах различалась. Если у пациентов с ОРВИ он снижался, а затем нормализовался, то при COVID-19 происходил дальнейший рост NLR, что свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе иммунной системы, проявляющемся низкой активностью фагоцитарных реакций и доминированием роли специфической иммунологической защиты.

Посредством УЗИ установили, что патогномичным симптомом коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является уменьшение размеров селезенки, что соответствовало данным других исследований [25]. Согласно данным патологоанатомических и гистологических исследований, показано, что при коронавирусной инфекции объем и клеточный состав селезенки уменьшается, а белая пульпа атрофируется, в результате чего нарушается соотношение красной и белой пульпы [26, 27]. Значительно уменьшается также количество лимфоидных фолликулов или они вообще не определяются, но иногда обнаруживается инфильтрация нейтрофилов или рассеянные плазматические клетки. В отдельных случаях регистрируется пролиферация макрофагов и гемофагоцитарные явления. Также характерны некроз и апоптоз лимфоцитов, тромбоз артериол и инфаркт селезенки. Результаты иммуногистохимического исследования [22] показали, что уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов происходит в различной степени, а в лимфоидной ткани вокруг селезеночной артерии накапливаются CD20(+) — В-клетки. Количество CD3(+), CD4(+) и CD8(+) Т-лимфоцитов уменьшается, а CD68(+) -клеток увеличивается. В работе J. Gu и соавт. представлены результаты гистологического исследования тканей пациентов с ОРДС, вызванным вирусом SARS-CoV-2. Во всех случаях был выделен вирус в циркулирующих лимфоцитах и лимфоидных органах, а также обнаружена атрофия селезенки и лимфатических узлов [28]. Посмертно высокая вирусная нагрузка определяется в легких, затем в печени и селезенке, что приводит к ее значительному уменьшению [27].

Селезенка является одним из органов-мишеней для вируса SARS-CoV-2. В ней протекают активные процессы, обусловленные прямым воздействием вируса на все структуры органа, что приводит к значительному уменьшению популяции лимфоцитов и развитию острого иммунодефицитного состояния. Угнетение иммунной системы на ранней стадии заболевания может стать причиной острейшего течения болезни [26, 28, 29]. В связи с этим возникает необходимость ранней оценки морфометрических показателей селезенки с помощью различных методов лучевой диагностики.

А. Batur и соавт. с помощью компьютерной томографии показали, что помимо повреждения легких, в патологический процесс вовлекается и селезенка. Во время болезни происходит изменение ее структуры и уменьшение размера, степень которого не зависит от выраженности патологических изменений в легких. Наиболее значимое уменьшение селезенки наблюдается в первые 2 нед. коронавирусной инфекции [30], при этом число Хаунсфилда (денситометрический показатель) значимо не меняется, что свидетельствует о гетерогенных изменениях паренхимы органа. Выявленные изменения могут быть обусловлены возникшим клеточным дисбалансом, пролиферацией, ответом на гипоксию, возникновением некроза [31].

УЗИ, проведенное L. Xie и соавт. также показало, что при COVID-19 уменьшаются линейные размеры селезенки. У больных с коронавирусной инфекцией средняя длина селезенки составила $89,57 \pm 11,49$ мм, а в контрольной группе (здоровые) — $103,82 \pm 11,29$ мм, выявленные отличия являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Средняя толщина селезенки в группах наблюдения и контрольной составляла $29,97 \pm 4,04$ мм и $32,45 \pm 4,49$ мм, соответственно ($p < 0,001$), т. е. течение заболевания сопровождалось уменьшением размеров селезенки. Микроспленения ассоциирована со снижением количества Т-лимфоцитов [25].

В остром периоде COVID-19 на фоне системного нарушения гемостаза возможно развитие тромбоза селезеночных артерии и вены, приводящего к тотальной ишемии органа [32]. Морфология инфарктов селезенки, определяемая с помощью ультразвукового исследования, носит полиморфный характер. Они могут быть как классическими, клиновидными, так и округлыми, или неправильной формы. В стадии выздоровления новые инфаркты не возникают, но на месте имеющихся появляются фиброз, рубцевание, сохраняется уменьшение размера органа, что проявляется изменением эхографической картины селезенки [33]. Возможно формирование кист [34].

Течение COVID-19, по сравнению с ОРВИ, характеризуется высокой частотой развития двусторонней интерстициальной пневмонии, острой дыхательной недостаточности, что ассоциировано не только с прямым вирусным повреждением дыхательных структур, но и развитием иммунного дистресса, как одного из ранних проявлений формирования полиорганной недостаточности.

Ограничения исследования. На этапе планирования исследования не производили предварительный расчет репрезентативной выборки.

Литература

- Garibaldi B. T., Fiksel J., Muschelli J., Robinson M. L., Rouhizadeh M., Perin J., Schumock G., et al. Patient trajectories among persons hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (1): 33–41. DOI: 10.7326/M20-3905. PMID: 32960645.
- Ramasamy S., Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34 (3): e00299–20. DOI: 10.1128/CMR.00299-20. PMID: 33980688.
- Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S., Fleece D., Bromberg M., Criner G. J. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323. PMID: 32978237.
- Fan E., Beitler J. R., Brochard L., Calfee CS., Ferguson N. D., Slutsky A. S., Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 816–821. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30304-0. PMID: 32645311.
- Chen Y., Klein S. L., Garibaldi B. T., Li H., Wu C., Osevala N. M., Li T., et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021; 65: 101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205. PMID: 33137510.
- Lagunas-Rangel F. A., Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN-gamma ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1789–1790. DOI: 10.1002/jmv.25900. PMID: 32297995.
- Rommelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Lavis P., et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24: 495. DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5. PMID: 32787909.
- Wölfel R., Corman V. M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M. A., Niemeyer D., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x. PMID: 32235945.
- Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021; 184 (4): 861–880. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007. PMID: 33497610.
- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Цейликман О. Б., Бубнов Н. В., Сеницкий А. И. Влияние триамцинолона ацетонида на распределение лейкоцитов в системе крови, мононуклеарную инфильтрацию печени и иммунореактивность при стрессовой сенсibilизации к гипоксии у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2005; 68 (1): 61–66. [Volchegorskiy I. A., Tseilikman V. E., Tseilikman O. B., Bubnov N. V., Sinitskiy A. I. Effect of triamcinolone acetonide on leukocyte distribution in the blood system, hepatic mononuclear infiltration and immunoreactivity during stress sensitization to hypoxia in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology/Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2005; 68 (1): 61–66. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-1-61-66.

Течение COVID-19 характеризуется значительными иммунологическими сдвигами. Этот феномен ассоциирован с быстрым «истощением» селезенки, как вторичного иммунного органа, высоким риском развития острой иммунной недостаточности. Одним из патогномичных симптомов заболевания является микроспления, которая диагностируется с помощью УЗИ.

- Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. DOI: 10.1016/J.CLIM.2020.108393. PMID: 32222466.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X. PMID: 32085846.
- Yao X., Li T., He Z., Ping Y., Liu H., Yu S., Mou H., et al. A pathological report of three COVID-19 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. PMID: 32172546.
- Коваленко Л. А., Суходолова Г. Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 24–28. [Kovalenko L. A., Sukhodolova G. N. Integral Hematological indices and immunological parameters in acute poisoning in children. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2013; 9 (5): 24–28. (In Russ. and Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-24.
- Carpio-Orantes L. D., García-Méndez S., Hernández-Hernández S. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex.* 2020; 156 (6): 527–531. DOI: 10.24875/GMM.M21000480. PMID: 33877106.
- Возгомент О. В., Пыков М. И., Зайцева Н. В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей. *Ультразв. и функц. диагностика.* 2013; 6: 56–62. [Vozgoment O. V., Pykov M. I., Zaitseva N. V. Ultrasound assessment of spleen size in children. New approaches. *Ultrasound and Functional Diagnostics/Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika.* 2013; 6: 56–62. (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 21482839.
- Перепелица С. А., Перминова Л. А., Степанян И. А., Захар Е. В. Морфометрическая характеристика селезенки при инфекционном мононуклеозе (ультразвуковое исследование). *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11 (3): 556–564. [Perepelitsa S. A., Perminova L. A., Stepanyan I. A., Zakhar E. V. Splenic morphometric characteristics in infectious mononucleosis (ultrasonic study). *Russian Journal of Infection and Immunity/Infektsiya i Immunitet.* 2021; 11 (3): 556–564. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-MCO-1481.
- Bohn M. K., Lippi G., Horvath A., Sethi S., Koch D., Ferrari M., Wang C.-B., et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1037–1052. DOI: 10.1515/cclm-2020-0722. PMID: 32459192.
- Xie J., Wang Q., Xu Y., Zhang T., Chen L., Zuo X., Liu J., et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease:

- a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10 (2): 1928–1949. DOI: 10.21037/apm-20-1863. PMID: 33548996.
20. Onur S. T., Altın S., Sokucu S. N., Fikri B. Y., Barça T., Bolat E., Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. 2021; 93 (3): 1672–1677. DOI: 10.1002/jmv.26543. PMID: 32965712.
 21. Бычинин М. В., Клыпа Т. В., Мандель И. А., Коршунов Д. И., Кольшикина Н. А., Джелиев Р. А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (4): 5765. [Bychinin M. V., Klypa T. V., Mandel I. A., Korshunov D. I., Kolyshkina N. A., Dzheliev R. A. Clinical and laboratory characteristics of intensive care patients of the first and second waves of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (4): 5765. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202204157.
 22. Carpio-Orantes L. D., García-Méndez S., Hernández-Hernández S. N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. *Gac Med Mex*. 2020; 156 (6): 527–531. DOI: 10.24875/GMM.M21000480. PMID: 33877106.
 23. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Еришов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., Бабкина А. С., Шабанов А. К., Тутельян А. В., Петриков С. С., Кузовлев А. Н. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. [Khadzhieva M. B., Gracheva A. S., Ershov A. V., Chursinova Y. V., Stepanov V. A., Avdeikina L. S., Grebenchikov O. A., Babkina A. S., Shabanov A. K., Tutelyan A. V., Petrikov S. S., Kuzovlev A. N. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31. (In Russ. and Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
 24. Зайченко А. В., Мищенко О. Я., Шарифов Х. Ш., Кошевая Е. Ю., Халева Е. Л. Влияние экстракта из листьев персика обыкновенного на состояние иммунологической реактивности крыс при хроническом иммобилизационном стрессе. *Вестник фармации*. 2019; 85 (3): 102–108. [Zajchenko A. V., Mishchenko O. Ya., Sharifov H. Sh., Koshevaya E. Yu., Haleeva E. L. Effect of ordinary peach leaves extract on the immunological reactivity of rats under chronic immobilization stress. *Bulletin of Pharmacy/Vestnik Farmacii*. 2019; 85 (3): 102–108. (In Russ.)].
 25. Xie L., Lin Y., Deng Y., Lei B. The effect of SARS-CoV-2 on the spleen and T lymphocytes. *Viral Immunol*. 2021; 34 (6): 416–420. DOI: 10.1089/vim.2020.0320. PMID: 33902347.
 26. Xu X., Chang X. N., Pan H. X., Su H., Huang B., Yang M., Luo D. J., et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (96): 576–582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278. PMID: 32340089.
 27. Brook O. R., Piper K. G., Mercado N. B., Gebre M. S., Barouch D. H., Busman-Sahay K., Starke C. E., et al. Feasibility and safety of ultrasound-guided minimally invasive autopsy in COVID-19 patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46 (93): 1263–1271. DOI: 10.1007/s00261-020-02753-7. PMID: 32939636.
 28. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202 (3): 415–424. DOI: 10.1084/jem.20050828. PMID: 16043521.
 29. Матюшков Н. С., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Боярков А. В., Казаков Д. Н., Костин Д. М., Средняков А. В., с соавт. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 47–60. [Matiushkov N. S., Tyurin I. N., Avdeikin S. N., Boyarkov A. V., Kazakov D. N., Kostin D. M., Srednyakov A. V., et al. Respiratory support in COVID-19 patients in Kommunarka hospital: a single-centered, retrospective study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2021; 3: 47–60. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-47-60.
 30. Batur A., Kılınċer A., Ateş F., Demir N. A., Ergün R. Evaluation of systemic involvement of Coronavirus disease 2019 through spleen; size and texture analysis. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (3): 972–980. DOI: 10.3906/sag-2009-270. PMID: 33421971.
 31. Ganeshan B., Goh V., Mandeville H. C., Ng Q. S., Hoskin P. J., Miles K. A. CT of non-small cell lung cancer: histopathological correlates for texture parameters. *Radiology*. 2013; 266: 326–336. DOI: 10.1148/radiol.12112428. PMID: 23169792.
 32. Vidali S., Morosetti D., Granai A. V., Legramante J. M., Buonomo O. C., Argirò R. Splenoportal-mesenteric axis thrombosis and splenic artery occlusion as initial presentations of COVID-19 disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (3): 1680–1683. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24879. PMID: 33629338.
 33. Boraschi P., Giugliano L., Mercogliano G., Donati F., Romano S., Neri E. Abdominal and gastrointestinal manifestations in COVID-19 patients: is imaging useful? *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (26): 4143–4159. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.4143. PMID: 34326615.
 34. Balcar I., Seltzer S. E., Davis S., Geller S. CT patterns of splenic infarction: a clinical and experimental study. *Radiology*. 1984; 151 (3): 723–729. DOI: 10.1148/radiology.151.3.671873. PMID: 6718733.

Поступила 14.05.2023
Принята 28.11.2023

Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде

М. С. Данилов^{1,2*}, И. С. Симутис^{1,2}, Д. С. Салыгина¹, Е. Г. Половцев¹,
А. А. Сыроватский¹, В. А. Ратников^{1,3}, А. А. Богатилов¹, А. Е. Карелов²

¹ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова
Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

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

³ Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина»
медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Для цитирования: М. С. Данилов, И. С. Симутис, Д. С. Салыгина, Е. Г. Половцев, А. А. Сыроватский, В. А. Ратников, А. А. Богатилов, А. Е. Карелов. Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 24–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-24-30> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Марк Самуилович Данилов, markdani@yandex.ru

Резюме

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности превентивного применения ибупрофена и кетопрофена при плановых операциях в условиях общей анестезии.

Материал и методы. Провели многоцентровое рандомизированное проспективное исследование. 58 пациентов разделили на 2 группы. За 30 мин до начала операции и далее каждые 12 ч в отделении реанимации и интенсивной терапии в группе 1 ($n=32$) вводили в/в капельно ибупрофен 800 мг, а в группе 2 ($n=26$) — кетопрофен 100 мг. Эффективность и безопасность оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по потребности в опиоидных анальгетиках, лабораторным критериям (кортизол, цистатин С, ОАК, коагулограмма, ТЭГ) и инструментальными методами (альгезиметрия — qNOX).

Результаты. Значения ВАШ в первые часы послеоперационного периода в группе 1 были ниже, чем в группе 2 на 32,4%, $p=0,003$. К концу 1-х сут на фоне применения промедола эта разница нивелировалась. Выявили корреляцию qNOX в конце операции и оценки по ВАШ после пробуждения пациента ($p=0,0007$). Концентрация кортизола в плазме в группах 1 и 2 значимо не различалась, $p=0,105$. Средний расход промедола за сутки в группах 1 и 2 составил $42 \pm 17,5$ мг/сут и $50 \pm 19,7$ мг/сут, соответственно, $p=0,022$. Концентрация цистатина С утром следующего после операции дня в группе ибупрофена составила $0,95 \pm 0,29$ мг/л, а в группе кетопрофена — $1,19 \pm 0,43$ мг/л, $p=0,027$. В период от окончания операции до утра следующего после операции дня в группе 1 признак дисфункции почек наблюдали у 4 пациентов из 32 (12, 5%), а в группе 2 — у 10 из 26 (38,5%), значение $\chi^2=0,031$. В обеих группах не обнаружили влияния НПВС на гемостаз.

Заключение. В послеоперационном периоде ибупрофен обладал более выраженным анальгетическим эффектом, чем кетопрофен, тогда как во время операции препараты показали сходную эффективность. Наблюдали значимое уменьшение потребности в дополнительных болюсах опиоидных анальгетиков в группе пациентов, получавших ибупрофен. Оба препарата показали отсутствие клинически существенного влияния на гемостаз и гемопоэз. Вместе с тем, в группе ибупрофена реже проявлялся признак почечной дисфункции, что свидетельствует о меньшей нефротоксичности этого препарата.

Ключевые слова: упреждающая анальгезия; обезболивание; нестероидные противовоспалительные препараты; НПВС; ибупрофен; кетопрофен; периоперационный период; аппаратный мониторинг седации; ОРИТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preemptive Analgesia with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Perioperative Period

Mark S. Danilov^{1,2*}, Ionas S. Simutis^{1,2}, Daria S. Salygina¹,
Evgeny G. Polovtsev¹, Alexey A. Syrovatsky¹, Vyacheslav A. Ratnikov^{1,3},
Alexander A. Bogatikov¹, Alexey E. Karelov²

¹ Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia,
4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

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

Summary

Objective. A comparative assessment of the efficacy and safety of the preemptive use of ibuprofen and ketoprofen in patients undergoing elective surgery under general anesthesia.

Material and methods. A multicenter randomized prospective study included 58 patients grouped into 2 arms. Ibuprofen 800 mg in Group 1 ($N=32$), and ketoprofen 100 mg in Group 2 ($N=26$) were administered intravenously 30 minutes prior to surgical procedure, and afterwards every 12 hours during patient's stay in the intensive care unit. Efficacy and safety were assessed using a visual analog scale (VAS), patient's need in opioid analgesics, laboratory parameters (serum levels of cortisol, cystatin C, CBC, coagulogram, TEG) and instrumental methods (algesimetry — qNOX).

Results. VAS values were 32.4% lower in Group 1 vs Group 2 in the immediate postoperative period, $P=0.003$. By the end of Day 1 this difference was no longer visible following the use of promedol. There was a correlation between qNOX values at the end of surgery and VAS values at patient's waking up from anesthesia ($P=0.0007$). Cortisol plasma concentrations in groups 1 and 2 did not differ significantly, $P=0.105$. The average daily promedol consumption in Groups 1 and 2 was 42 ± 17.5 mg/day and 50 ± 19.7 mg/day, respectively, $P=0.022$. Cystatin C concentrations in the first morning after surgery was 0.95 ± 0.29 mg/l in the ibuprofen group, and 1.19 ± 0.43 mg/l — in the ketoprofen group, $P=0.027$. Signs of renal dysfunction were documented in 4 out of 32 patients (12, 5%) from Group 1, and in 10 of 26 (38.5%) patients from Group 2 since the end of surgery and up to the first postop morning, the Chi-squared value was 0.031. Hemostasis was not affected by NSAIDs use in both groups.

Conclusion. Ibuprofen provided more powerful analgesia, than ketoprofen in the postoperative period, while during surgical procedure both drugs showed similar analgesic efficacy. Patients on ibuprofen required significantly fewer additional boluses of opioid analgesics. Both drugs showed no clinically significant effect on hemostasis and hematopoiesis. More rare occurrence of renal dysfunction in Group 1 patients is indicative of lower nephrotoxicity of ibuprofen.

Keywords: *preemptive analgesia; anesthesia; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs; ibuprofen; ketoprofen; perioperative period; automated monitoring of sedation; ICU*

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

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

Введение

Оперативное вмешательство — источник более или менее стойкого болевого синдрома, и одной из главных задач анестезиолога-реаниматолога является его контроль. Так, по разным данным, вне зависимости от операции более 80% пациентов страдают от послеоперационной боли, при этом менее 50% считают обезболивание адекватным [1–6]. Это актуальная проблема, поскольку боль значительно влияет на качество жизни и повседневную активность пациентов, на психосоциальную сферу жизни [6–11] и повышает потребность в медицинской помощи [12], в том числе в рамках ОМС [13].

Важно заметить, что несмотря на сходство причин боли, каждым пациентом она воспринимается индивидуально и, следовательно, требует персонализированного подхода [14]. Для персонализации обезболивания можно использовать альгезиметрию, например, метод CONOX (контролируемый показатель — qNOX). Вместе с тем, метод применим интраоперационно в условиях общей анестезии, а как такая персонализация повлияет на обезболивание в послеоперационном периоде, остается не вполне ясным.

В основе качественного обезболивания лежит концепция мультимодальной анальгезии, включающей применение нестероидных

противовоспалительных средств (НПВС), опиоидов, местных анестетиков и, в ряде случаев, адъювантов, например, габапентина [15]. Важную роль в этой концепции играет превентивное назначение обезболивающих препаратов, в первую очередь НПВС, в предоперационном периоде [16–19], вместе с тем считается, что для качественного обезболивания необходимо интенсивное использование анальгетиков, в том числе, в ближайшем послеоперационном периоде [20]. Показано, что подобный подход может снижать интенсивность боли после операции и уменьшает потребность в дополнительной анальгезии опиоидными препаратами [12, 21–26]. С другой стороны, сохраняется вопрос о безопасности НПВС, как компонента обезболивания. Так, известно, что у них есть ограничения применения в связи с профилем безопасности: возможным почечным повреждением, нарушением гемостаза и т. д. [27–29]. Вместе с тем, мета-анализ Cochrane 2021 г. [21] свидетельствует о неоднозначности результатов периоперационного использования НПВС и необходимости дальнейших исследований. Наконец, существенным моментом является малое количество публикаций, касающихся упреждающей анальгезии внутривенной формой ибупрофена.

Таблица 1. Критерии отбора пациентов для исследования.

Критерии включения	1. Подписанная форма информированного согласия 2. Мужчины и женщины в возрасте не менее 18 лет 3. Плановая торакальная/урологическая операция
Критерии не включения	1. Гиперчувствительность к НПВС 2. Бронхиальная астма 3. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ 4. Печеночная недостаточность 10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью 5. Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин) 6. Декомпенсированная сердечная недостаточность 7. Цереброваскулярное или иное кровотечение (в том числе внутричерепное кровоизлияние) 8. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция) 9. Беременность, период грудного вскармливания 10. Детский возраст до 18 лет
Критерии пострандомизационного исключения	1. Отзыв информированного согласия 2. Отказ от дальнейшего наблюдения согласно протоколу исследования

Таблица 2. Характеристика пациентов.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	ибупрофен	кетопрофен	
n	32	26	
Мужской пол, %	66,7	62,5	0,73
Возраст, лет [min; max]	57 [38; 70]	61 [40; 73]	0,89
ХСН (NYHA), медиана [min; max]	3 [1; 5]	3 [1; 5]	0,89
Аритмии, %	32,4	20,0	0,82
Сахарный диабет 2 типа, %	44,4	42,7	0,70
ХОБЛ, %	14,8	20,0	0,87
Индекс массы тела более 30,0, %	44,4	40,0	0,74

Полагаем, что представленная работа способствует развитию упреждающей анальгезии как основы мультимодального обезболивания в периоперационном периоде.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности превентивного применения ибупрофена и кетопрофена при плановых операциях в условиях общей анестезии.

Материал и методы

Многоцентровое рандомизированное проспективное исследование провели на базе Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в 2023 г после одобрения локальным этическим комитетом (Протокол № 4 заседания ЛЭК ФГБУ СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова от 27.03.2023).

Отбор пациентов для участия в исследовании происходил в соответствии с критериями, представленными в табл. 1. Предварительного расчета размера выборки и «ослепления» участников исследования не производили, рандомизацию проводили методом конвертов.

Всего обследовали 58 пациентов, которым выполнялись операции по поводу заболеваний органов грудной клетки (торакоскопические) и органов мочевыводящей системы, средний возраст — 59,6±17,6 лет (табл. 2, 3).

Пациентов разделили на 2 группы. В группе 1 (n=32) пациентам за 30 мин до начала операции и далее каждые 12 ч в отделении реанимации и интенсивной

Таблица 3. Характеристика вида выполненных операций.

Вид операции	Группы, n (%)	
	ибупрофен	кетопрофен
Верхняя лобэктомия	7 (21,9)	8 (30,8)
Средняя лобэктомия	3 (9,4)	1 (3,8)
Нижняя лобэктомия	6 (18,8)	2 (7,7)
Тимэктомия	3 (9,4)	2 (7,7)
Резекция булл, плеврэктомия	8 (25,0)	11 (42,3)
Резекция почки	5 (15,6)	2 (7,7)
Итого	32 (100)	26 (100)

терапии (ОРИТ) вводили ибупрофен 800 мг в/в капельно. Пациентам группы 2 (n=26) в аналогичное время вводили кетопрофен 100 мг в/в капельно.

Изучаемые группы были сопоставимы по характеристикам пациентов (табл. 2). Трех пациентов, которых предполагали включить в группу 2, исключили в соответствии с критериями исключения (табл. 1), в результате, несмотря на рандомизацию, размеры групп различались.

Длительность операций составляла в среднем 194,3±37,6 мин. Средние дозы использованных препаратов: индукция анестезии — пропофол 1,9±0,6 мг/кг, фентанил 151,1±50,6 мкг; поддержание анестезии — севофлуран 1–3 об%, фентанил 2–3 мкг/кг/ч, рокурония бромид — 101,2±33,7 мг.

Пациентам проводили однотипную анестезию: индукцию анестезии — пропофолом и фентанилом, для поддержания анестезии использовали севофлуран и микроструйное введение фентанила, в зависимости от травматичности этапа операции. Релаксацию поддерживали рокурония бромидом с использованием TOF-мониторинга.

Во время операции использовали Гарвардский стандарт мониторинга. Кроме того, для оценки ноцицептивного ответа по динамике показателя qNOX использовали прибор для оценки степени обезбоживания и глубины угнетения сознания во время общей анестезии — монитор CONOX Fresenius Kabi (Германия). Одновременный контроль индексов qCON и qNOX обеспечивает клиническую оценку глубины анестезии и измерение анальгетического компонента в качестве прогностического критерия реакции на различные стимулы, что позволяет снизить риски, связанные с анестезией, оптимизировать дозирование гипнотиков и анальгетиков. Последнее значение фиксировали в момент окончания операции. В остальном интенсивная терапия в послеоперационном периоде в группах не отличалась.

Послеоперационный период разделили на 8 этапов. Эффективность и безопасность анальгезии оценивали по ВАШ каждые 3 часа с момента поступления пациента в отделение реанимации, а также по потребности в опиоидных анальгетиках и лабораторным критериям (кортизол, цистатин С, ОАК с ретикулоцитами, ТЭГ). Опиоидные анальгетики (болюсы промедола (тримеперидин), «Московский эндокринный завод», Россия) назначали при оценке по ВАШ >4 на фоне проводимой плановой обезболивающей терапии.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Jampov (версия 2.3.18). Выбрали 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний уровень значимости $p < 0,05$. Для проверки на нормальность выбрали критерий Шапиро–Уилка. Для сравнения полученных данных использовали t -критерий и коэффициент корреляции Пирсона, а также непараметрический критерий χ^2 без поправки на непрерывность. По всем описанным далее сравнениям, кроме оценки по ВАШ, при проверке на нормальность получили значение критерия Шапиро–Уилка $p > 0,05$, что свидетельствовало о нормальности распределения.

Результаты и обсуждение

На первом этапе оценивали влияние превентивного применения НПВС на качество обезбоживания в ходе операции. Отметили, что индукция анестезии обеспечивала достаточный уровень обезбоживания в обеих группах, но, вместе с тем, к моменту завершения анестезии показания альгезиметра возрастали. Так, индекс qNOX в группе ибупрофена в начале операции составлял $37,5 \pm 7,3$, а к концу операции — $61,8 \pm 8,4$, в группе кетопрофена — $40,6 \pm 4,8$ и $57,2 \pm 9,0$, со-

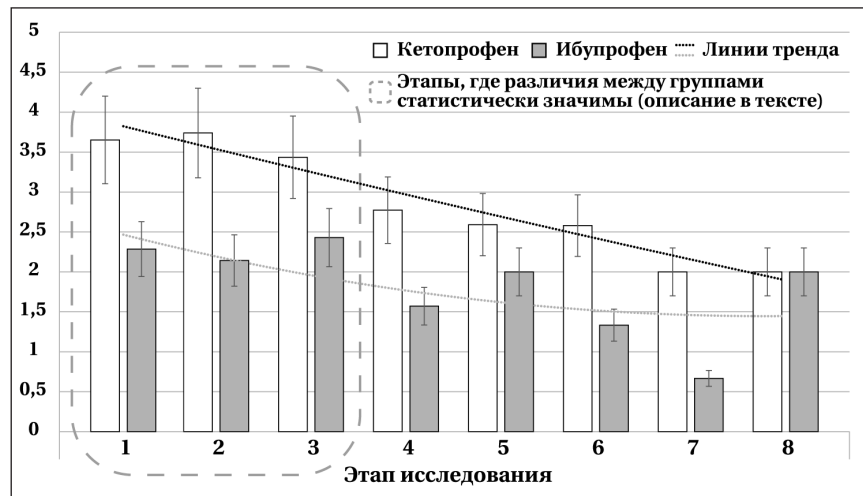


Рис. 1. Динамика показателей ВАШ на этапах послеоперационного периода.

Примечание. По оси абсцисс — 3-часовые этапы послеоперационного периода; по оси ординат — оценка по ВАШ (см), средняя и стандартное отклонение.

ответственно. Разница показателей между этапами внутри каждой группы была значима при $p < 0,05$, однако при сравнении групп статистически значимой разницы не выявили.

Можно полагать, что превентивное применение изучаемых НПВС оказывает сходное влияние на выраженность боли интраоперационно.

Сравнили также группы по интенсивности боли в послеоперационном периоде. В течение всего времени наблюдения в группе ибупрофена значения ВАШ были ниже, чем в группе кетопрофена.

На первом этапе послеоперационного периода показатель ВАШ в группе ибупрофена составил $2,93 \pm 1,53$ см, а в группе кетопрофена $4 \pm 2,30$ см, $p = 0,04$; на втором — $2,25 \pm 0,86$ см (ибупрофен) и $3,67 \pm 1,79$ см (кетопрофен), $p = 0,036$; на третьем — $2,31 \pm 1,08$ см и $3,38 \pm 1,86$ см, $p = 0,044$ (критерий χ^2), т. е. максимальную разницу наблюдали в первые часы, она составляла в среднем 32,4% (рис. 1). Спустя 9 ч послеоперационного периода статистически значимая разница по ВАШ между группами нивелировалась, при этом полностью различия исчезли только к концу первых суток после операции.

Для выявления связи между оценкой ВАШ после пробуждения пациента и значением qNOX в конце операции выполнили корреляционный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,43 ($p = 0,0007$), что свидетельствовало о соответствии восприятия боли пациентом в послеоперационном периоде ее инструментальной оценке интраоперационно (рис. 2).

Ибупрофен и кетопрофен обладали сходной интраоперационной анальгезией, однако при поступлении в ОРИТ пациенты из группы ибупрофена отмечали меньшую интенсивность болевого синдрома. Представляется маловероятным, что действие кетопрофена прекращается

в момент завершения анестезии, поэтому причиной различий оценки боли между группами, скорее всего, служила именно особенность восприятия пациентом болевого ощущения. Иными словами, вероятно, ибупрофен оказывает влияние не только на очаг боли, но и на ее осознанное восприятие в ЦНС.

При оценке динамики содержания кортизола в плазме значимой межгрупповой разницы не отметили: в группе 1 его концентрация в конце наблюдения составила $571,3 \pm 336,8$ нмоль/л, а в группе 2 — $402,2 \pm 265,0$ нмоль/л, $p=0,105$, при этом потребность в опиоидных анальгетиках возникала существенно реже в группе ибупрофена. Так, в этой группе потребность в болюсах промедола возникала у 10 из 32 пациентов (31%), а в группе кетопрофена — у 17 из 26 (65%). Средний расход препарата за сутки оценивали только среди тех пациентов, кто его получал. В группе 1 средняя суточная потребность в промедоле составила $42 \pm 17,5$ мг против $50 \pm 19,7$ мг в группе 2, различия статистически были значимы при $p=0,022$.

Полученные данные позволяют судить о том, что, хотя различия в самооценке боли пациентами и нивелировались к концу первых суток, это происходило за счет большей дозы опиоидных анальгетиков во 2-й группе.

При сравнительной оценке влияния препаратов на почки по содержанию мочевины, креатинина статистически значимых отличий между группами не выявили. Концентрация цистатина С сразу после операции составила $0,92 \pm 0,24$ мг/л в группе ибупрофена и $1,17 \pm 0,42$ мг/л в группе кетопрофена, однако различия между группами статистически не были значимы, $p=0,05$. При этом у 10 пациентов (31,3%) в группе 1 и у 5 (19,2%) в группе 2 значения данного показателя превышали верхнюю границу референсного интервала.

Концентрация цистатина С утром следующего после операции дня в группе ибупрофена составила $0,95 \pm 0,29$ мг/л, а в группе кетопрофена — $1,19 \pm 0,43$ мг/л, $p=0,027$. При этом в группе 1 наблюдали 14 случаев (43,8%) выхода за верхнюю границу референсных значений, а в группе 2 — 15 (57,8%).

Повышение содержания цистатина С от нормальных величин до уровня выше референсного является проявлением почечной дисфункции.

В период от окончания операции до утра следующего после операции дня признаков дис-

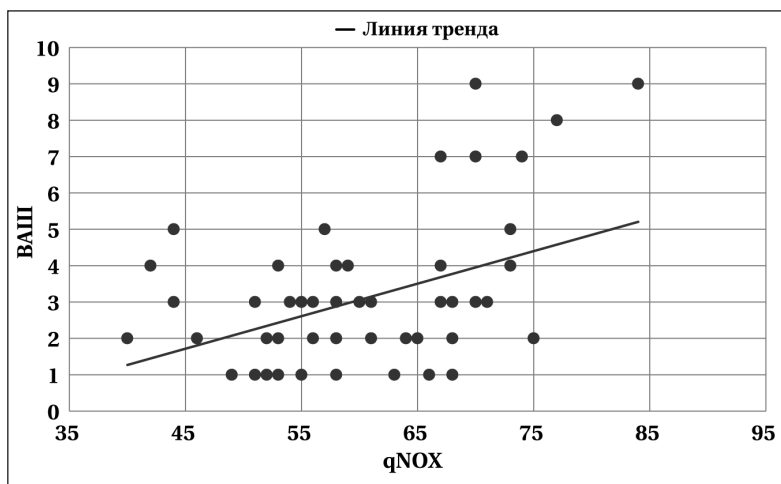


Рис. 2. Корреляция значений ВАШ после пробуждения пациента и qNOX в конце операции.

функции почек наблюдали в группе 1 у 4 пациентов из 32 (12,5%), а в группе 2 — у 10 из 26 (38,5%), значение χ^2 составило 0,031 что подтвердило межгрупповые различия при уровне значимости 5%.

Можно полагать, что повышение маркера почечной дисфункции сразу после операции свидетельствует о комбинированном повреждающем действии хирургического стресса и применяемого препарата. Вместе с тем, учитывая сравнимую структуру операций в группах, можно говорить и о том, что меньшая частота почечной дисфункции в группе ибупрофена свидетельствует о лучшем профиле безопасности этого препарата в сравнении с кетопрофеном.

Оценивая гемостаз, сравнивали показатели коагулограммы (фибриноген, АЧТВ, Д-димер, МНО) и данные ТЭГ. Выявили отсутствие значимых межгрупповых различий как по статическим, так и по динамическим тестам, что позволяет судить об отсутствии сколько-нибудь существенного влияния изучаемых препаратов на функцию свертывающей системы крови при использованной схеме их применения. Не обнаружили также влияния обоих НПВС на гемопоэз (количество ретикулоцитов не было ниже референсного интервала ни у одного пациента).

В целом, применение ибупрофена в периперационном периоде обеспечивало более качественное обезболивание, чем использование кетопрофена. Вместе с тем, авторы понимают, что отсутствие предварительного расчета размера выборки является ограничением исследования.

Заключение

Превентивное введение ибупрофена и кетопрофена приводило к сходному анальгетическому эффекту при плановых операциях в условиях общей анестезии. Выявили статистически значимое уменьшение потребности в допол-

нительных болюсах опиоидных анальгетиков в группе пациентов, получавших ибупрофен в послеоперационном периоде.

Оба препарата не оказывали клинически существенного влияния на гемостаз и гемопоэз. Вместе с тем, в группе ибупрофена реже выявляли признаки почечной дисфункции.

Литература

1. Taylor K. O. Morbidity associated with axillary surgery for breast cancer. *ANZ J Surg.* 2004; 74 (5): 314–317. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x. PMID: 15144248.
2. Bradley N., Davis L., Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30 (2): 123–131. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.02.015. PMID: 16125027.
3. Di Maio M., Gridelli C., Gallo C., Manzione L., Brancaccio L., Barbera S., Robbiati S. F., et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2004; 90 (12): 2288–2296. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601810. PMID: 15162156.
4. Huang S. S., Chang V. T., Cogswell J., Morales M., Srinivas S., Kasimis B. Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28 (5): 421–432. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.023.
5. van den Beuken-van Everdingen M. H. J., Hochstenbach L. M. J., Joosten E. A. J., Tjan-Heijnen V. C. G., Janssen D. J. A. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51 (6): 1070–1090.e9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340. PMID: 27112310.
6. Kroenke K., Theobald D., Wu J., Loza J. K., Carpenter J. S., Tu W. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 40 (3): 327–341. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.023. PMID: 20580201.
7. Porter L. S., Keffe F. J. Psychosocial issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15 (4): 263–270. DOI: 10.1007/s11916-011-0190-6. PMID: 21400251.
8. Rief W., Bardwell W. A., Dimsdale J. E., Natarajan L., Flatt S. W., Pierce J. P. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130 (2): 579–586. DOI: 10.1007/s10549-011-1614-z. PMID: 21656272.
9. He Q.-H., Liu Q.-L., Li Z., Li K.-Z., Xie Y.-G. Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients. *Pain Manag Nurs.* 2015; 16 (3): 307–313. DOI: 10.1016/j.pmn.2014.08.003. PMID: 25439118.
10. Owayolu N., Owayolu Ö., Serçe S., Tuna D., Çöçelli L. P., Sevinç A. Pain and quality of life in Turkish cancer patients. *Nurs Health Sci.* 2013; 15 (4): 437–443. DOI: 10.1111/nhs.12047. PMID: 23480371.
11. Oliveira K. G. von Zeidler S. V., Podestá J. R., Sena A., Souza E. D., Lenzi J., Bissoli N. S., et al. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer.* 2014; 14: 39. DOI: 10.1186/1471-2407-14-39. PMID: 24460780
12. Bona L. G., Geleta D., Dulla D., Deribe B., Ayalew M., Ababi G., Bogale N., et al. Economic burden of cancer on cancer patients treated at Hawassa university comprehensive specialized hospital. *Cancer Control.* 2021; 28: 107327482110092. DOI: 10.1177/10732748211009252. PMID: 33858225.
13. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. [Chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. Clinical recommendations. 2016. (in Russ.)]. Hronicheskij-bolevoj-sindrom-HBS-u-vzroslykh-1.pdf (pro-palliativ.ru)
14. Попов А. С., Экстрем А. В., Казанцев Д. А. Персонализированная терапия послеоперационной боли: Монография. Волгоградский государственный медицинский университет. 2019. [Popov A. S., Ekstrem A. V., Kazantsev D. A. Personalized therapy of postoperative pain: Monograph. Volgograd State Medical University. 2019. (in Russ.)]. ISBN 978-5-9652-0554-7.
15. Aurilio C., Pace M. C., Sansone P., Giaccari L. G., Coppolino F., Pota V., Barbarisi M. Multimodal analgesia in neurosurgery: a narrative review. *Postgrad Med.* 2022; 134 (3): 267–276. DOI: 10.1080/00325481.2021.2015221. PMID: 34872428.
16. Ochroch E. A., Mardini I. A., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs.* 2003; 63 (24): 2709–2723. DOI: 10.2165/00003495-200363240-00002. PMID: 14664651.
17. Silva P. U. J., Meneses-Santos D., de Andrade Vieira W., Ramacciato J., da Silva R. P., Silva M. C. P., Rode S. M., et al. Pre-emptive use of intravenous ibuprofen to reduce postoperative pain after lower third molar surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinics.* 2021; 76 (1): e2780. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2780.
18. Кислицын А. А. Упреждающая анальгезия в эндодонтической практике. *Устойчивое Развитие Науки И Образования.* 2019; 4: 452–455. [Kislitsyn A. A. Pre-emptive analgesia in endodontic practice. *Sustainable Development of Science and Education/Ustoichivoe Razvitie Nauki i Obrazovaniya.* 2019; 4: 452–455. (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 38564758
19. Болобошко К. Б., Ходьков Е. К., Кубраков К. М., Абдулина З. Н. Эффективность комплексного подхода к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава. *Новости хирургии.* 2020; 28 (1): 53–61. [Balaboshka K. B., Khadzokou Y. K., Kubrakov K. M., Abdulin Z. N. Efficacy of integrated approach to total knee replacement perioperative management. *Novosti Khirurgii.* 2020; 28 (1): 53–61. (in Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.1.53.
20. Burkey D. R. Regional anesthesia and pain management. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009: 403–414. ISBN13-9781416033448.
21. Doleman B., Leonardi-Bee J., Heinink T. P., Boyd-Carson H., Carrick L., Mandalia R., Lund J. N., et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 6 (6): CD012978. DOI: 10.1002/14651858.CD012978.pub2. PMID: 34125958
22. Helander E. M., Menard B. L., Harmon C. M., Homra B. K., Al-lain A. V., Bordelon G. J., Wyche M. Q., et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21 (1): 3. DOI: 10.1007/s11916-017-0607-y. PMID: 28132136.
23. Ozlem S., Banu C., Saracoglu K. T. The effect of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on the intraoperative hemodynamic parameters, recovery characteristics, and acute pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Anesthetics and Anesthesiology.* 2020; 7 (4). Open access. DOI: 10.23937/2377-4630/1410118

24. Pýnar H. U., Karaca Ö., Karakoç F., Dođa R. Effects of addition of preoperative intravenous ibuprofen to pregabalin on post-operative pain in posterior lumbar interbody fusion surgery. *Pain Research and Management*. 2017. Open access. DOI: 10.1155/2017/1030491.
25. Selçuk I., Selçuk N., Can M. F., Yılmaz A. T. Karotis arter stenozunda cerrahi endarterektomi ile endovasküler stent implantasyonunun orta ve geç dönemde morbidite ve mortalite sonuçlarının karşılaştırılması. *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2021; 27 (2): 155–160. (in Turk.). Comparison of mid-, and late-term morbidity and mortality results of surgical endarterectomy versus endovascular stent implantation in carotid artery stenosis. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society*. 2021; 27 (2): 155–160. DOI: 10.5222/GKDAD.2021.63496.
26. Садыкова Т. Т., Жалгасбаев С. К. Упреждающее влияние внутривенной формы ибупрофена на снижение потребности в опиоидах в онкогинекологии. Личный опыт. *Инновации. Наука. Образование*. 2021; 43: 846–852.
- [Sadykova T. T., Zhalgasbaev S. K. The pre-emptive effect of intravenous ibuprofen on reducing the need for opioids in oncogynecology. Personal experience. *Innovation. Science. Education. / Innovatsii. Nauka. Obrazovaniye*. 2021; 43: 846–852. (in Russ.)). eLIBRARY ID: 47235514.
27. Drożdżał S., Lechowicz K., Szostak B., Rosik J., Kotfis K., Machoy-Mokrzyńska A., Białecka M., et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs — myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9 (4): e00817. DOI: 10.1002/prp2.817. PMID: 34310861.
28. NSAIDs and acute kidney injury. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2013NSAIDS.htm> (дата обращения/ accessed: 10.07.2023).
29. Schafer A. I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35 (3): 209–219. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04050.x. PMID: 7608308

Поступила 13.07.2023
Принята 12.01.2024

Effect of Different Methods of Anesthesia on Surgically Created Arteriovenous Fistula

Richard Koyš¹, Beata Sániová Drobná^{1*}, Eva Drobná²

¹ Clinic of Anesthesiology and Intensive Medicine, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Martin University Hospital
2 Kollarova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

² Department of Informatics, Academy of the Armed Forces of General M. R. Štefánik, L. Mikuláš
393 Demanovska cesta, 03101 Liptovsky Mikulas, Slovak Republic

For citation: Richard Koyš, Beata Sániová Drobná, Eva Drobná. Effect of Different Methods of Anesthesia on Surgically Created Arteriovenous Fistula. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2024; 20 (1): 31–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-20-X> [In Engl.]

*Correspondence to: Beata Sániová Drobná, beata.saniova@uniba.sk

Summary

Aim of the study was to determine the advantages of peripheral nerve blocks (PNB) versus local infiltration anesthesia (LIA) in the formation of arteriovenous fistula (AVF) surgically created for hemodialysis treatment

Type of study: prospective non-randomized study. Approved by the ethics committee of JLF UK in Martin.

Type of workplace: clinical workplace of a university hospital.

Material and method. The cohort of patients ($N=40$) who required arteriovenous fistula (AVF) creation was divided into 2 groups, 20 patients each: patients operated under peripheral nerve blockade and patients operated under local infiltration anesthesia. The preserved function of the fistula was monitored 24 hours, 6 weeks and one year after the operation, without revision. Patient inclusion criteria included: age 19–75 years, ASA 3–4, weight 40–120 kg, BMI up to 40. Statistical treatment of data included Mann-Whitney exact test, Fisher's test, t -test, Shapiro–Wilk normality test.

Results. After 24 hours, all fistulas created with peripheral nerve blockade were functional whereas only 90% developed under local infiltration anesthesia remained functional ($P>0.05$ between groups). However, after 6 weeks, 80% of fistulas created under peripheral nerve block were functional, compared to 50% of functional fistulas created in patients under local infiltration anesthesia ($P=0.048$). One year after surgery, the difference remained as a trend since 55% of fistulas created under peripheral nerve block remained functional while only 35% of fistulas created in patients receiving local infiltration anesthesia were functional without complications ($P=0.097$).

Conclusion. In our study, the peripheral nerve block anesthesia seem superior in term of improved survival of created fistula compared to local infiltration anesthesia.

Keywords: brachial plexus block; local infiltration anesthesia; peripheral nerve block; arteriovenous fistula

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

Влияние различных методов анестезии на хирургически созданную артериовенозную фистулу

Р. Койш¹, Б. С. Дробна^{1*}, Е. Дробна²

¹ Братиславский университет им. Коменского, медицинский факультет им. Ессениуса в Мартине, Университетская клиника, Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

² Кафедра информатики Академии Вооруженных Сил генерала М. Р. Штефаника, Л. Микулаша, Словацкая Республика, 03101, Липтовский Микулаш, ул. Демановская, д. 393

Для цитирования: Р. Койш, Б. С. Дробна, Е. Дробна. Влияние различных методов анестезии на хирургически созданную артериовенозную фистулу. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 31–36. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-20-X> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Беата Саниова Дробна, beata.saniova@uniba.sk

Резюме

Цель исследования — определить преимущество блокады периферических нервов (БПН) или инфильтрационной анестезии при хирургическом наложении артериовенозной фистулы (АВФ) для последующего проведения гемодиализа.

Тип исследования. Проспективное нерандомизированное исследование. Одобрено комитетом по этике JLF UK в г. Мартин.

Место проведения исследования. Клиническая больница Университета.

Материалы и методы. Когорту пациентов ($n=40$), которым требовалось наложение артериовенозной фистулы (АВФ), разделили на 2 равные группы для проведения операции с применением БПН или под местной инфильтрационной анестезией. Сохранность функции АВФ без ревизии проверяли через 24 ч, 6 нед. и один год после наложения. Применяли следующие критерии включения в иссле-

дование: возраст пациентов 19–75 лет, состояние по шкале ASA — 3–4 балла, вес 40–120 кг, ИМТ до 40. При статистической обработке данных использовали критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера, *t*-критерий — при сравнении групп и критерий Шапиро–Уилка — при определении характера распределения переменных.

Результаты. Через 24 ч все фистулы, наложенные под БПН, были функциональными, тогда как в группе с применением инфильтрационной анестезии функционировали только 90% АВФ (межгрупповые различия: $p > 0,05$). Однако через 6 нед. функциональными остались 80% фистул в группе БПН и 50% — в группе инфильтрационной анестезии (межгрупповые различия: $p = 0,048$). Через год после операции наблюдали аналогичные различия, однако уже в виде тенденции: в группе БПН функциональными остались 55% фистул, а в группе инфильтрационной анестезии — только 35% АВФ функционировали без осложнений ($p = 0,097$).

Вывод. Показали преимущество анестезии с применением блокады периферических нервов для наложения АВФ по сравнению с инфильтрационной анестезией с точки зрения лучшей сохранности функционирующей фистулы.

Ключевые слова: блокада плечевого сплетения; местная инфильтрационная анестезия; блокада периферических нервов; артериовенозная фистула

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Introduction

Supraclavicular block of the brachial plexus is a relatively new form of anesthesia used in the surgical creation of arteriovenous fistulas (AVF) on the distal forearm [1]. These are currently the gold standard of vascular access for patients who require chronic hemodialysis treatment. In Europe, local infiltration anesthesia (LIA) is still the most common type of anesthesia for AVF formation. There are several reasons. It is simple to perform, safe, does not require the presence of an anesthesiology team, is not time-consuming and is cheap. However, early or late AVF failure is common, most often due to stenosis, poor maturation or thrombosis of the fistula. In the USA, general anesthesia (GA) is often used, but it does not have the advantages of local infiltration anesthesia and poses an increased risk in this group of patients with numerous comorbidities [2, 3]. Therefore, in recent years, peripheral nerve blocks (PNBs) that represent supraclavicular brachial plexus block with ultrasound navigation have also been promoted, which seem to have certain advantages over GA or LIA [4]. Several studies have recently been conducted that support this view. They compared LIA and PNB or LIA and GA [5, 6]. Comparison of all three types of anesthesia is rare [7]. A large multicenter randomized trial ACCess comparing PNB and LIA is currently underway in the UK. The results should be published in 2025 [8]. In our study, the LIA and PNB were compared. The study took place between January 2020 and May 2022.

The aim of the study was to determine the advantages of peripheral nerve blocks (PNB) versus local infiltration anesthesia (LIA) in the formation of arteriovenous fistula (AVF) surgically created for hemodialysis treatment.

Material and Methods

The set of patients was in ASA category 3 or 4, comorbidities were similar with respect to chronic kidney damage, comorbidities were more significant in older patients. After informed consent, the patients chose the method of anesthesia (PNB or LIA) by themselves. A total

of 40 patients were included in the study. Twenty patients were operated under PNB and 20 patients received LIA.

PNB was performed as a supraclavicular block of the brachial plexus under dual navigation by ultrasound and neurostimulation. 20 ml of 0.5% levobupivacaine and 10 ml of 1% trimecaine were administered. We have chosen this PNB method because of relatively simple execution and high efficiency even with a less experienced anesthesiologist to decrease the risk of failure. A higher dose of local anesthetic was supposed to ensure a longer duration of PNB and an expected increased and long lasting effect on the sympathetic system and dilation of the vessels of the operated limb [8]. Neurostimulation was used mainly for educational reasons [9]. LIA was administered by the surgeon in a total dose of 20 ml of 1% trimecaine. Inclusion criteria for the study were age 19–75 years, ASA 3–4, weight 40–120 kg, BMI up to 40. Standard anesthesia monitoring was used for LIA and PNB and included ECG, NIBP, SpO₂ monitoring. The primary AVF was created in the area of the distal forearm above the wrist of the non-dominant hand, the skin incision was also more or less identical, the operators were three experienced vascular surgeons.

The primary monitored indicators were: AVF functionality 24 hours after the operation (pulsation of the draining vein and auscultation murmur above the fistula) and after 6 weeks after the operation (the flow and parameters of the supply and draining vessels were monitored sonographically), when the AVF was considered mature. We also monitored the functionality of the fistula one year after the operation without the need for intervention.

Another important monitored parameter was the change in diameter of a. radialis after the administration of anesthesia compared to the initial value and the change in diameter of v. cephalica after administration of anesthesia compared to the initial value. Measurement of blood vessels in the location of planned AVF creation was performed sonographically at an accuracy of 0.1 mm.

We also monitored the following parameters: 1) the time required to perform the operation and the length of anesthetic care for individual groups, 2) the occurrence of serious adverse events requiring medical intervention during the operation for individual types of anesthesia

(cardiovascular, respiratory, neurological), 3) the visual analog scale (VAS) of pain value at the end of anesthesia and the highest value of VAS during the first 24 hours after the operation, and 4) the necessity of administration of analgesics during the first 24 hours after the surgery. Statistical methods used in study: Mann–Whitney exact test, Fisher's test, *t*-test, Shapiro–Wilk normality test. Even in a small cohort with a sample size of $N=20$, after testing for the normal distribution, the Student's *t*-test exhibited sufficient validity and reliability.

Results

No final conclusions can be drawn due to the small cohort of 40 patients in the study. There were 15 men and 5 women in the LIA group, aged from 36 to 75 years, the average age was 64.2 years. There were 16 men and 4 women in the PNB group, in a range of 28–75 years old, the average age was 57.7 years.

When comparing the effect of methods of anesthesia on the diameter a. radialis in the distal forearm of the operated limb, we found that in PNB, there was an average dilation of 0.45mm (average +20.4%). In patients under LIA, dilation occurred by an average of 0.09 mm (an average of +4.8%). Compared to LIA, there was a statistically significant dilation of artery diameter in patients under PNB ($P=0.0003$, *t*-test). When comparing the change of diameter of v. basilicae in the distal forearm of the operated hand after administration of individual types of anesthesia, we found that in patients under PNB there was an average dilation of 0.93 mm (average 51.6%), whereas patients under LIA exhibited the average change in the lumen of the vein by 0.13 mm in terms of vasoconstriction (average –1%). When comparing PNB versus LIA, there was a statistically significant change in a vessel diameter in terms of dilation in PNB group compared to LIA group ($P=0.000025$, *t*-test).

When monitoring AVF functionality 24 hours after surgery, we found that there was no early failure of function in fistulas created in PNB and early failure in 10% of fistulas in LIA. No significant differences in AVF functionality after 24 hours were revealed between the PNB and LIA groups ($P=0.487$, Fisher test).

When monitoring the functionality of the AVF after 6 weeks from the operation in individual groups of anesthesia, we found that 80% of the fistulas created in the PNB were functional. For fistulas created in LIA, only 50% of fistulas were functional after 6 weeks. When comparing PNB versus LIA, a significant difference in fistula survival was found in favor of PNB ($P=0.048$, Fisher test).

When monitoring the functionality of the fistula without complications one year after the operation, 55% of fistulas created under PNB and 35% created under LIA were functional without complication or any intervention. There was, however, a marginal

trend toward difference in fistula survival in favor of PNB ($P=0.097$, Fisher test).

We also compared the length of anesthesia care in the operating room for individual types of anesthesia. PNB anesthetic care was significantly longer than LIA care ($P=0.017$, *t*-test). Another monitored parameter was the duration of surgery for individual types of anesthesia. The duration of the operation under PNB compared to LIA differed significantly, with PNB the performance was shorter ($P=0.012$, *t*-test).

The incidence of adverse events and effects on methods of anesthesia was as follows: in PNB patients it was 5% and in LIA patients there were no such events. The occurrence of adverse effects during surgery between RA and LA was statistically insignificant ($P=1$, Fisher test). There were no critical incidents during the study.

We investigated further, whether there was a difference in VAS when the patients left the operating room. There was no significant difference between PNB patients and LIA patients ($P=1$, Fisher's test).

When monitoring the maximum VAS during the first 24 hours after surgery, no significant difference between PNB patients and LIA patients found ($P=0.7$, Mann–Whitney exact test). The average maximum of VAS value was 1.7 in PNB group and 1.35 in LIA group.

The last monitored parameter was the need to administer analgesics during the first 24 hours after the procedure. The need for administration of analgesics had been revealed in 40% of patients receiving PNB and in 65% of patients receiving LIA. The association between the groups during the first 24 hours after the procedure, however, was insignificant ($P=0.63$, Fisher's test). Descriptive statistical results are presented in a table.

Discussion

Our study was focused on comparing several parameters when using different types of anesthesia. The main monitored parameter was the preserved functionality of the fistula 24 hours after the operation, 6 weeks after the operation, when the fistula is already considered mature, and after 1 year. Twenty-four hours after surgery, all AVFs created under PNB were functional, and 10% of AVFs failed in LIA. Significant difference between PNB and LIA in term of AVF functionality was absent at this time point. Primary failure of AVF had been further compared depending on a method of anesthesia. Six weeks post-surgery, when AVF maturation should have occurred, 80% of AVFs formed under PNB anesthesia were functional. At the same time point, only 50% of the AVFs created in the LIA remained functional with significant difference in fistula survival in favor of PNB. One year after the operation, 55% of fistulas created by PNB and only 35% of

Table. Values of monitored parameters, valid cases N=20.

Parameters	95% CI	Mean	Median	Standard deviation	Quartil		Interquartile range
					Lower	Upper	
Change of diameter of a. radialis in PNB, mm	0.3–0.6	0.46	0.45	0.2542	0.3	0.6	0.3
Change of diameter of a. radialis in LIA, mm	0–0.3	0.13	0.15	0.2975	0	0.3	0.3
Change of diameter of v. cephalica in PNB, mm	0.5–1.5	1.03	1	0.882	0.5	1.65	1.15
Change of diameter v. cephalica in LIA, mm	–0.7–0.4	–0.115	0.1	0.691	–0.75	0.4	1.15
PNB — length of anaesthesia care, min	130–165	148	142.5	28.81	127.5	170	42.5
LIA — length of anaesthesia care, min	100–155	125.75	117.5	37.14	95	157.5	62.5
Duration of surgery in PNB patients, min	60–80	77.75	75	25.26	60	85	25
Duration of surgery in LIA patients, min	65–120	94.25	90	35.88	65	120	55
Maximal VAS 24 h after surgery in PNB patients	0–4	1.7	0.5	2.13	0	4	4
Maximal VAS 24 h after surgery in LIA patients	0–3	1.35	0.5	1.4965	0	3	3

fistula created under LIA were functional without complications (Fig. 1). the results suggest that it might be more advantageous to use PNB because of better AVF functionality.

Another important monitored parameter was the effect of individual types of anesthesia on a lumen of *a. radialis* and *v. cephalica* in the distal forearm, i. e. at the site of creation of the primary fistula. Local anesthetic administered by infiltration at the site of surgery generally has a vasodilating effect depending on its concentration. Higher concentrations of anesthetic provided increased vasodilating effect, whereas lower concentrations remained neutral or even slightly vasoconstrictive [10]. Under PNB, the local anesthetic by blocking sympathetic nerve fibers causes significant vasodilation in the innervated area [11].

We found that arterial dilatation occurred in all types of anesthesia, with average dilatation of 20.4% in PNB group and only 4.8% in LIA patients. When comparing PNB versus LIA, there was a statistically significant dilatation in PNB patients. When comparing the change in lumen diameter of *v. basilicae* after administration of individual types of anesthesia, we found that in patients receiving PNB the dilation occurred by an average of 51.6%, whereas in LIA patients the lumen of the vessel even decreased by an average of 1% (Fig. 2). When comparing the vasodilation effect in PNB and LIA groups, there was a statistically significant change in a vessel diameter in terms of dilation in PNB patients compared to LIA patients. These changes in the lumen of the vessels in the area of the distal forearm, i. e. in the place where the AVF was subsequently created, seem to have had a significant impact on the duration of the surgical procedure and the functionality of the AVF itself after 24 hours, 6 weeks and 1 year. Vasodilation of both vessels used in AVF creation had an impact on operative technique, when the operator could work more easily on wider vessels, and a few hours after the operation, the persistent vasodilation improved primary functionality of the AVF.

The length of anesthesia care in the operating room was statistically significantly longer with PNB than with LIA, it is related to the time needed

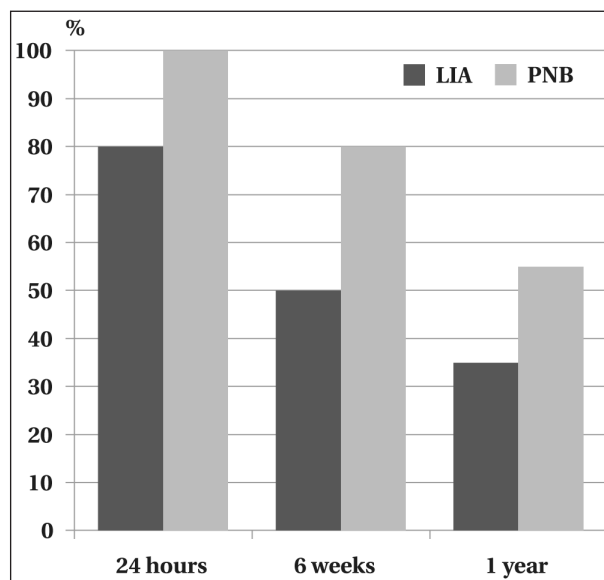


Fig. 1. Functionality of fistulas after operation.

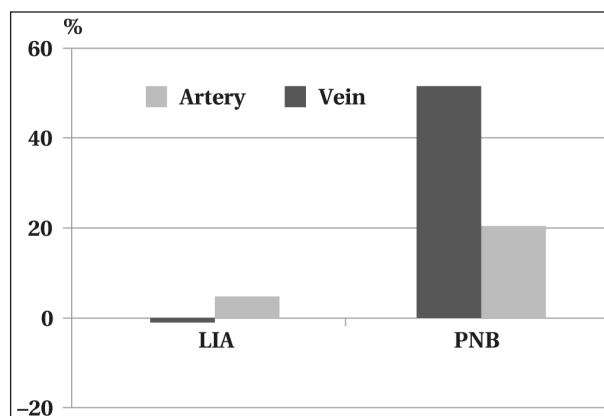


Fig. 2. Change in vein and artery diameter after administration of different types of anesthesia.

to perform the block and its onset. It can be reduced by performing a blockade outside the OR by another team.

When monitoring the time needed to perform the operation, we found that when comparing PNB and LIA, the operation time was statistically significantly shorter with PNB. From this it can be concluded that PNB, if performed outside the operating room, can speed up the operation in the operating room.

When monitoring adverse events and effects in individual types of anesthesia (we monitored the occurrence of severe hypertension, hypotension, arrhythmia, cardiovascular and neurological complications with the need for therapeutic intervention), the incidence was only 5% in PNB group (1 patient with symptomatic arterial hypertension). No such events occurred under LIA. The incidence of adverse events during the procedure was not significant when PNB and LIA were compared. There were no critical incidents. If we consider the administration of PNB, it is necessary to take into account anticoagulant or antiplatelet treatment, which may represent a relative contraindication for the administration of PNB [12].

There was no statistically significant difference between PNB and LIA when monitoring the VAS when leaving the operating room or the maximum VAS during the first 24 hours after the operation.

The last monitored parameter was the need to administer analgesics in individual anesthesia groups during the first 24 hours after the procedure. Administration of analgesics required in 40% of PNB patients and in 65% of LIA patients. The association between the PNB and LIA groups was only statistically insignificant ($P > 0.05$ between groups). Our data confirm previously published results of other studies [13–16].

Patients with chronic renal failure who are being prepared for hemodialysis treatment or have an acute dialysis catheter in place and are indicated for the AVF creation in the forearm for hemodialysis represent a serious medical problem for a relatively broad group of patients. This group may include patients from young adults to elderly patients who are varying in diagnosis that cause kidney failure. They usually have developed a wide spectrum of diseases associated with renal failure and fall into the ASA classification of anesthetic risk 3 or more

(commonly, risk 4). General anesthesia itself can represent a relatively high risk for them [17, 18]. The operation is performed on the vessels of the forearm (*a. radialis* and *v. cephalica*), and the non-dominant hand is preferred. Vascular conditions are often limited by a narrow lumen or sclerotic changes in the vessels. This complicates the operative technique during the operation itself and often causes early or late failure of the AVF function and necessitates reoperations, radiointervention procedures, or formation of a new fistula proximally, or using the other upper extremity. Sometimes it is necessary to insert an acute or permanent hemodialysis catheter until a new fistula is formed. This entails the risk of various serious medical complications, exposes the patient to repeated invasive procedures and significantly worsens the patient's quality of life. In addition, increased demands for the provided health care and financial costs negatively impact the complications.

Conclusion

In our study, we sought to determine the potential advantages of PNB over LIA in AVF formation. The results of our small cohort suggest that the use of PNB could improve fistula functionality at 6 weeks and 1 year postoperatively versus LIA. It seems that the use of this method also shortens the duration of the operation due to the improved conditions for the operator. This is probably due to the vasodilatation of the vessels used to create the AVF, which persists for some time even in the postoperative period and improves the flow in the newly created AVF in the first critical hours after the operation. No major conclusions can be drawn from our small sample. Large randomized trials are needed for definitive conclusions, some of which are currently underway and their results may influence future clinical practice.

References

1. Armstrong R. A., Wilson C., Elliott L., Fielding C. A., Rogers C. A., Caskey F. J., Hinchliffe R. J., et al. Regional anaesthesia practice for arteriovenous fistula formation surgery. *Anaesthesia*. 2020; 75 (5): 626–633. DOI: 10.1111/anae.14983. PMID: 32030735.
2. Macfarlane A. J. R., Neuman M. D., Aitken E. Could anaesthetic technique be blocking successful outcomes in arteriovenous fistula surgery? *Br J Anaesth*. 2021; 126 (2): 349–352. DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.014. PMID: 33187637.
3. Gao C., Weng C., He C., Xu J., Yu L. Comparison of regional and local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20 (1): 219. DOI: 10.1186/s12871-020-01136-1. PMID: 32867692.
4. Kearns R. J., Womack J., Macfarlane A. J. Regional anaesthesia research — where to now? *Br J Pain*. 2022; 16 (2): 132–135. DOI: 10.1177/20494637221091139. PMID: 35419194.
5. Aitken E., Jackson A., Kearns R., Steven M., Kinsella J., Clancy M., Macfarlane A. Effect of regional versus local anaesthesia on outcome after arteriovenous fistula creation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10049): 1067–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)30948-5. PMID: 27492881.
6. Cerneviute R., Sahebally S. M., Ahmed K., Murphy M., Mahmood W., Walsh S. R. Regional versus local anaesthesia for haemodialysis arteriovenous fistula formation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 53 (5): 734–742. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.01.025. PMID: 28285956.
7. Shemesh D., Raikhin Y., Goldin I., Olsha O. General, regional or local anesthesia for successful radial cephalic arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. 2017; 18 (Suppl. 1): 24–28. DOI: 10.5301/jva.5000676. PMID: 28297053.
8. Macfarlane A. J., Kearns R. J., Clancy M. J., Kingsmore D., Stevenson K., Jackson A., Mark P., et al. Access collaborative group; ACCess collaborative group. Anaesthesia Choice for Creation of Arteriovenous Fistula (ACCess) study protocol: a randomised controlled trial comparing primary unassisted patency at 1 year of primary arteriovenous fistulae created under regional compared to local anaesthesia. *BMJ Open*. 2021; 11 (12): e052188. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052188. PMID: 34937718.
9. Hadzic A. Hadzic's textbook of Regional anesthesia and acute pain management. McGraw-Hill Education. 2017: 568–573. ISBN 978-0-07-1717595. LCCN 2016008484
10. Sung H.-J., Ok S.-H., Sohn J.-Y., Son Y. H., Kim J. K., Lee S. H., Han J. Y., et al. Vasoconstriction potency induced by ami-

- doamide local anaesthetics correlates with lipid solubility. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 170958. DOI: 10.1155/2012/170958. PMID: 22778542.
11. Flood P., Rathmell J. P., Shafer S. (eds). Stoelting's pharmacology & physiology in anesthetic practice — 5th edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, USA. 2015: 301. ISBN-13: 978-1-60547-550-9.
 12. Horlocker T. T., Vandermeulen E., Kopp S. L., Gogarten W., Leffert L. R., Benzon H. T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43 (3): 263–309. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000763. PMID: 29561531.
 13. Metogo M. J., Halle M. P., Mvondo C. M. V. E., Toua M. M., Sango J., Massom A., Yakana L., et al. Comparison between ultrasound guided regional anaesthesia and general anaesthesia in arteriovenous fistula creation at the Douala General Hospital. *African Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021; 13 (2): 13–19. DOI: 10.5897/AATCVS2021.0026
 14. Stolić R., Markovic-Jovanovic S., Peric V., Mitrović V., Relic G., Bulatović K., Sovtic S., et al. The importance of anesthesiological methods in the creation of arteriovenous fistulas. *Int Surg J.* 2021; 8 (3): 1068. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20210954.
 15. Aitken E., Kearns R., Gaianu L., Jackson A., Steven M., Kinsella J., Clancy M., et al. Long-term functional patency and cost-effectiveness of arteriovenous fistula creation under regional anesthesia: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (8): 1871–1882. DOI: 10.1681/ASN.2019111209. PMID: 32709710.
 16. Jorgensen M. S., Farres H., James B. L. W., Li Z., Almerey T., Sheikh-Ali R., Clendenen S., et al. The role of regional versus general anesthesia on arteriovenous fistula and graft outcomes: a single-institution experience and literature review. *Ann Vasc Surg.* 2020; 62: 287–294. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.016. PMID: 31382001.
 17. Ismail A., Abushouk A. I., Bekhet A. H., Abunar O., Hassan O., Khamis A. A., Al-Sayed M., et al. Regional versus local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access.* 2017; 18 (3): 177–184. DOI: 10.5301/jva.5000683. PMID: 28478618.
 18. Palaniappan S., Subbiah V., Gopalan V. R., Kumar P. V., Vinothan R. J. S. Observational study of the efficacy of supraclavicular brachial plexus block for arteriovenous fistula creation. *Indian J Anaesth.* 2018; 62 (8): 616–620. DOI: 10.4103/ija.IJA_293_18. PMID: 30166657.

Received 09.08.2023

Accepted 30.11.2023

Online first 29.12.2023

Влияние трансфузии и гипоксии на клетки модели нейроваскулярной единицы *in vitro*

А. А. Ивкин^{1*}, Е. В. Григорьев¹, Е. Д. Хилажева², А. В. Моргун²

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Для цитирования: А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Е. Д. Хилажева, А. В. Моргун. Влияние трансфузии и гипоксии на клетки модели нейроваскулярной единицы *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 37–42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2350> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Артем Александрович Ивкин, ivkiaa@kemcardio.ru

Резюме

Частота развития послеоперационного делирия при коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) достигает 57%. В поиске путей профилактики церебрального повреждения при коррекции ВПС у детей важным является вопрос — что опаснее: гипоксия при отказе от трансфузии или действие повышенного системного воспалительного ответа (СВО) при ее применении. Исследование действия гипоксии и СВО на клетки нейроваскулярной единицы (НВЕ) *in vitro* способствует решению данного вопроса.

Цель исследования — сравнить влияние гипоксии различной выраженности и системного воспалительного ответа на функциональную активность клеток нейроваскулярной единицы.

Материалы и методы. Сформировали *in vitro* модель НВЕ, состоящую из нейронов, астроцитов и эндотелиоцитов. Влияние гипоксии на НВЕ оценивали в контрольной (К) и 4 исследуемых (Г1–Г4) группах. Группы сформировали по содержанию O₂ в среде: К — стандартные условия культивирования: N₂ — 75%, O₂ — 20%, CO₂ — 5%; Г1: N₂ — 99%, O₂ — 1%; Г2: N₂ — 98%, O₂ — 2%; Г3: N₂ — 97%, O₂ — 3%; Г4: N₂ — 96%, O₂ — 4%. Значимость различий составила 0,0125. Влияние содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) на НВЕ определяли при культивировании клеток с добавлением сыворотки крови пациентов детского возраста с минимальным, либо максимальным напряжением СВО. Оценку провели в контрольной и 2 исследуемых группах: «Контроль» — интактная модель НВЕ; группы «Минимум» и «Максимум» — образцы с минимальным либо максимальным содержанием ИЛ-6 в культуре соответственно. Значимость различий составила 0,017. Инкубацию клеток проводили в режиме нормотермии в течение 30 мин. Затем оценивали функциональную активность клеток НВЕ методом измерения трансэндотелиального сопротивления (ТЭС) в течение 24 ч и измерения проницаемости для красителя Lucifer Yellow (LY) через 60 и 90 мин от начала эксперимента.

Результаты. После инкубации в условиях гипоксии изменения ТЭС наступили во всех исследуемых группах клеток. Однако, только в группе с 1% содержанием кислорода в среде они были статистически значимы. Снижения ТЭС в данной группе наблюдали через 2, 4 и 24 ч. Проницаемость клеток для красителя LY изменилась через 60 и 90 мин также только в условиях их инкубации в среде с 1% кислородом. При культивировании клеток НВЕ с сывороткой крови пациентов выявили минимальные значения ТЭС через 4 ч и их дальнейшее повышение через 24 ч для обеих исследуемых групп НВЕ. Проницаемость клеток для LY значительно изменилась к 60-й мин как в группе с минимальным, так и с максимальным содержанием ИЛ-6 в среде. При этом к 90-й мин различий этого показателя в исследуемых группах и в контрольной группе уже не наблюдали.

Заключение. Напряженный СВО оказал более выраженное, но кратковременное действие на модель НВЕ, чем гипоксия. Гипоксия нарушила функциональную активность НВЕ только при концентрации кислорода в среде — 1%.

Ключевые слова: трансфузия; гипоксия; нейроваскулярная единица, системный воспалительный ответ, интерлейкин-6; церебральное повреждение; искусственное кровообращение; дети; кардиохирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00258, <https://rscf.ru/project/22-15-00258/>.

The Effect of Transfusion and Hypoxia on Cells in an *in vitro* Model of the Neurovascular Unit

Artem A. Ivkin^{1*}, Evgeny V. Grigoriev¹, Elena D. Khilazheva², Andrey V. Morgun²

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease
6 Sosnovy bulvar, 650002 Kemerovo, Russia

Summary

Up to 57% of patients develop postoperative delirium after surgery for congenital heart defects (CHD). To reduce cerebral damage in pediatric patients during CHD surgery it is important to find out what inflicts the worse damage: would it be a systemic inflammatory response (SIR) triggered by transfusion, or hypoxia developed in non-transfused patients? *In vitro* evaluation of hypoxia and SIR effects on the neurovascular unit (NVU) cells might contribute to finding the answer.

The aim of the study was to compare the effect of varying severity hypoxia and SIR on the functional activity of NVU cells *in vitro*.

Materials and methods. An *in vitro* NVU model was designed including neurons, astrocytes and endothelial cells. The effect of hypoxia on NVU was evaluated in the control (C) and 4 study groups (H 1–4), formed based on O₂ content in the medium. The C group NVU were cultivated in standard conditions: N₂ — 75%, O₂ — 20%, CO₂ — 5%; H1: N₂ — 99%, O₂ — 1%; H2: N₂ — 98%, O₂ — 2%; H3: N₂ — 97%, O₂ — 3%; H4: N₂ — 96%, O₂ — 4%. The significance of the differences was 0.0125. The effect of interleukin-6 (IL-6) content on NVU was measured by adding to culture medium pediatric patients' serum with known minimal or maximal SIRS-response. The assessment was made in the Control — an intact NVU model, and 2 study groups — «Minimum» and «Maximum», i. e. samples with minimum or maximum IL-6 content in culture, respectively. The significance of the differences was 0.017. The cells were incubated at a normothermia regimen for 30 minutes. Then, the functional activity of NVU cells was evaluated by measuring transendothelial resistance (TER) for 24 hours and Lucifer Yellow (LY) permeability test at 60 and 90 minutes after the start of the experiment.

Results. After incubation under hypoxic conditions, TER changes occurred in all studied groups. However, they were statistically significant only in the group with 1% oxygen content in the medium. TER decrease in this group was observed after 2, 4 and 24 hours. LY permeability also changed at 60 and 90 minutes, similarly — in NVU cultivated with 1% oxygen in the medium. Minimal TER values were documented at 4 hours after patients' serum was added to NVU cells culture medium, and TER increased at 24 hours in both study groups. Cellular permeability to LY changed significantly after 1 hour exposure in both groups — with minimum and maximum IL-6 content in the medium. Although at 90 minutes, there was no difference between the 3 groups in LY permeability tests.

Conclusion. Intensive SIR demonstrated short-term but more deleterious than hypoxia, effect on cells in the NVU model. Hypoxia disrupted functional activity of NVU cells only at 1% O₂ concentration in the medium.

Keywords: transfusion; hypoxia; neurovascular unit; systemic inflammatory response; interleukin-6; cerebral damage; cardiopulmonary bypass; children; cardiac surgery

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

Funding. The research was supported by No. 22-15-00258; <https://rscf.ru/project/22-15-00258/> grant from the Russian Science Foundation.

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

Введение

Современная кардиохирургия и кардионаркология развиваются быстрыми темпами и все большее количество операций проводятся с использованием мини-инвазивных или эндоваскулярных технологий. Однако, коррекция врожденных пороков сердца (ВПС) у детей во многих случаях требует большого объема операции и применения искусственного кровообращения (ИК). Такие оперативные вмешательства несут угрозу повреждения головного мозга ребенка за счет большого количества патогенных факторов, исходящих, в первую очередь, от ИК. Воздействие ИК может быть, как непосредственным (эмболия, гипоксия, гемодинамические сдвиги), так и опосредованным, через инициацию системного воспалительного ответа (СВО) из-за контакта крови с экстракорпоральным контуром, гемолиза и нарушений нормального терморегуляционного режима [1–4]. Более того, головной мозг ребенка, особенно первого года жизни, имеет большое количество особенностей — в нем происходит активный

процесс дифференцировки нейронов и синаптогенеза, активный рост глиальных клеток и миелинизация, он обладает высокой гидрофильностью и скоростью метаболизма [5, 6]. Все это делает мозг уязвимым к любым патологическим факторам, чем и обусловлена такая высокая частота послеоперационных когнитивных расстройств. К примеру, частота развития послеоперационного делирия при коррекции ВПС достигает 57% [7]. Имеет немаловажное значение и то, что пока почти неизученным остается вопрос влияния какого-либо повреждения и дисфункции головного мозга в детском возрасте на дальнейшее развитие ребенка. При этом существуют исследования, доказывающие снижение когнитивных способностей у детей, перенесших кардиохирургическую операцию через год после нее [8].

Таким образом, актуальным является поиск путей профилактики церебрального повреждения при коррекции ВПС у детей. Одним из перспективных направлений является минимизация периоперационного использования

трансфузий. Данная стратегия основана на том, что компоненты донорской крови иницируют у пациента СВО, который в головном мозге реализуется как нейровоспаление с дальнейшим повреждением всей нейроваскулярной единицы (НВЕ), то есть комплекса из нейронов, астроцитов и эндотелиоцитов [2, 9]. Однако, необходимо понимать, что, отказываясь от трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, мы допускаем риск развития гемической гипоксии из-за гемодилюции, возникающей во время ИК. По этой причине важным является вопрос — что опаснее для НВЕ: гипоксия при отказе от трансфузии или действие повышенного СВО при ее применении? Ответ на этот вопрос невозможно получить в клиническом исследовании, так как оно представляет опасность для пациентов. Тем не менее, решение есть, и это — использование клеточной модели *in vitro* [10] для сравнения влияния гипоксии различной выраженности и системного воспалительного ответа на функциональную активность клеток НВЕ, что и явилось целью нашего исследования.

Материал и методы

В распоряжении имелась коллекция сыворотки крови 78 пациентов детского возраста — от 1 мес. до 6,5 лет (13 [9–23] мес.) с массой тела от 3,3 до 21,5 кг (8,7 [6,9–11,0] кг), которым проводилась оперативная коррекция септальных врожденных пороков сердца в условиях ИК на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. В каждом образце определили концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6), как одного из главных показателей СВО [11]. На этап исследования *in vitro* отобрали по 3 образца сыворотки из данной коллекции с наибольшей и наименьшей концентрацией ИЛ-6. Замороженную сыворотку транспортировали с соблюдением температурной цепочки в Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ).

В лаборатории КрасГМУ разработали способ оценки повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях на основе клеточной модели нейроваскулярной единицы, которая может культивироваться в различных условиях, имитирующих факторы интраоперационного периода.

Получение первичных культур клеток головного мозга *in vitro*. Использовали первичные культуры клеток эндотелия, астроцитов и нейронов головного мозга, полученных из крыс линии Wistar. Животных содержали в клетках со свободным доступом к корму и воде. Поддерживали постоянную температуру $21 \pm 1^\circ\text{C}$. Световой цикл составлял 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества

(2010/63/EC). Общее количество животных — $n=10$.

Для получения клеточной модели НВЕ *in vitro* потребовалось несколько этапов:

1. Выделение церебральных эндотелиоцитов.
2. Выделение и культивирование нейросфер.
3. Получение астроцитов и нейронов из полученных нейросфер путем направленной дифференцировки в астроциты и нейроны.

4. Формирование модели НВЕ *in vitro*. Для этого смесь эндотелиоцитов и нейронов помещали на дно лунок культурального планшета, затем устанавливали культуральные вставки (Corning-Costar, США), на которые помещали астроциты. Смесь клеток культивировали в среде, состоящей из DMEM с FBS, глутамином, смесью антибиотиков при 37°C с 5% CO_2 [12].

После формирования клеточной модели НВЕ проводили основной эксперимент.

Схема эксперимента. Для определения эффектов ИЛ-6 на клеточную модель НВЕ *in vitro* в культуральную среду добавляли образцы сыворотки крови с минимальной и максимальной концентрацией ИЛ-6.

Сформировали группы в зависимости от концентрации ИЛ-6 в образце:

1. «Контроль» — интактная модель НВЕ.
2. «Минимум» — образцы с минимальным содержанием ИЛ-6 в культуре.
3. «Максимум» — образцы с максимальным содержанием ИЛ-6 в культуре.

Число повторности в группах инкубации с сывороткой — 10.

В соответствии с условиями гипоксической инкубации НВЕ сформировали группы:

1. Контрольная (К), стандартные условия культивирования:
 N_2 — 75%, O_2 — 20%, CO_2 — 5%.
2. Гипоксия 1 (Г1):
 N_2 — 99%, O_2 — 1%, CO_2 — 0%.
3. Гипоксия 2 (Г2):
 N_2 — 98%, O_2 — 2%, CO_2 — 0%.
4. Гипоксия 3 (Г3):
 N_2 — 97%, O_2 — 3%, CO_2 — 0%.
5. Гипоксия 4 (Г4):
 N_2 — 96%, O_2 — 4%, CO_2 — 0%.

Число повторности в группах гипоксической инкубации — 5.

Длительность инкубации — 30 мин. Температурный режим — нормотермия ($37,0^\circ\text{C}$).

Оценка функционирования НВЕ. Для оценки воздействия гипоксии и сыворотки крови с различным содержанием ИЛ-6 на клеточную культуру регистрировали трансэндотелиальное сопротивление и проницаемость эндотелиального слоя в модели НВЕ, как показателей функционирования гематоэнцефалического барьера.

Регистрацию трансэндотелиального сопротивления (ТЭС) в клеточной модели *in vitro* проводили через 1, 2, 4 и 24 ч культивирования. Непосредственное измерение трансэндотелиального электрического потенциала (TEER) производили эпителиальным

Таблица 1. Показатели ТЭС при инкубации клеток в условиях гипоксии.

Этапы измерения	Значения ТЭС в группах				
	К	Г1	Г2	Г3	Г4
0 ч	199,5 [197,25–201,5]	197,0 [196,75–199,25] $p=0,1533$	197,5 [196,25–199,25] $p=0,3316$	192,5 [190,75–195,0] $p=0,0407$	195,0 [194,75–196,5] $p=0,1169$
1 ч	204,25 [202,75–206,0]	191,0 [189,75–193,0] $p=0,03$	191,0 [189,5–192,5] $p=0,031$	191,0 [189,75–193,25] $p=0,033$	193,0 [191,5–195] $p=0,034$
2 ч	200,0 [196,75–203,5]	185,0 [182,25–187,25] $p=0,0105$	191,5 [188,75–194,75] $p=0,0407$	192,0 [187,5–195,0] $p=0,066$	193,0 [190,75–194,5] $p=0,0408$
4 ч	194,5 [193–195,75]	175,5 [174,5–176,75] $p=0,0105$	177,0 [175,75–178,25] $p=0,0151$	183,5 [182,0–185,5] $p=0,0329$	189,0 [187,5–191,25] $p=0,1441$
24 ч	203,0 [200,75–205,5]	141,0 [138,75–143,0] $p=0,0105$	162,0 [160,0–164,0] $p=0,021$	179,5 [175,0–183,25] $p=0,0152$	192,0 [191,0–192,75] $p=0,0531$

Примечание. Для табл. 1, 3, рис. 1, а: К — контрольная группа; Г — группы «гипоксия» 1–4.

вольтметром EVOM2 с использованием электрода STX2 (World Precision Instruments, США).

Для оценки проницаемости в культуральную среду добавляли флуоресцентный краситель Lucifer Yellow (LY) в конечной концентрации 50 мкМ. Через 60 и 90 мин среду собирали из нижнего отсека лунок и оценивали оптическую плотность раствора на спектрофлуориметре-спектрофотометре СМ 2203 («СОЛАР», Беларусь). По изменению концентрации LY в опытных группах по сравнению с контрольной высчитывали относительную проницаемость.

Данные обрабатывали статистически с помощью программы BioStat Pro 5.9.8. Данные в тексте, таблицах и на рисунках представили в виде медианы (Me), верхнего (Q1) и нижнего (Q3) квартилей так как большинство данных имело характер распределения, отличный от нормального (критерий Шапиро–Уилка, $p<0,05$). Количественные переменные сравнивали с использованием одностороннего критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для сравнения нескольких групп использовали поправку Бонферони.

Влияние гипоксии на НВЕ оценивали в 4 исследуемых и одной контрольной группе, значимость различий составила 0,0125. Влияние ИЛ-6 на НВЕ — в двух исследуемых группах и одной контрольной, значимость различий составила 0,017.

Результаты и обсуждение

При оценке влияния условий гипоксии на НВЕ (табл. 1, рис. 1, а) через 1 ч от ее воздействия

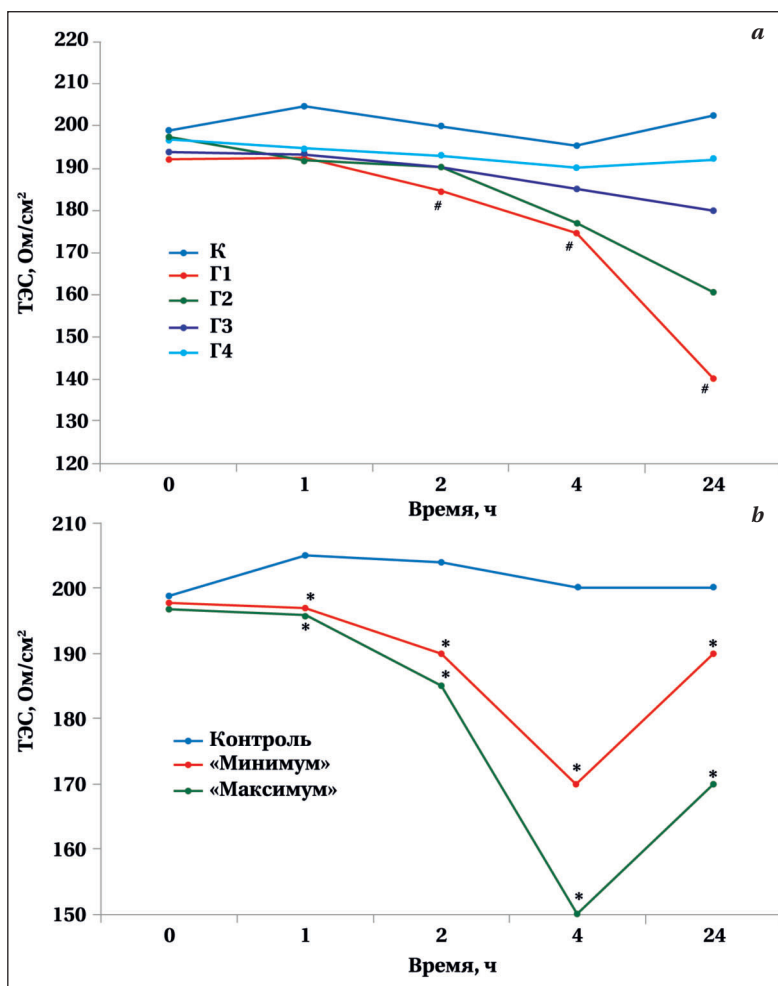


Рис. Влияние гипоксии (а) и сыворотки крови пациентов с различным содержанием ИЛ-6 (b) на показатель трансэндотелиального сопротивления.

Примечание. # — $p<0,0125$, * — $p<0,017$, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони.

показатель трансэндотелиального сопротивления (ТЭС) не значительно снизился во всех группах, в среднем на 7%.

Через 2, 4 и 24 ч снижение ТЭС фиксировали во всех группах, но статистически значимым оно было только в группе с содержанием кис-

Таблица 2. Показатели ТЭС при инкубации клеток с сывороткой крови.

Этапы измерения	Значения ТЭС в группах		
	Контроль	«Минимум»	«Максимум»
0 ч	198,0 [197,0–200,0]	199,0 [197,0–199,0] $p=0,25$	197,0 [195,0–198,0] $p=0,073$
1 ч	206,0 [205,0–207,0]	197,0 [196,0–198,0] $p=0,00027$	196,0 [196,0–197,0] $p=0,00016$
2 ч	203,0 [202,0–204,0]	190,0 [188,0–192,0] $p=0,00017$	185,0 [185,0–188,0] $p=0,00016$
4 ч	200,0 [196,0–203,0]	168,0 [168,0–170,0] $p=0,00016$	151,0 [148,0–152,0] $p=0,00017$
24 ч	199,0 [198,0–202,0]	190,0 [188,0–192,0] $p=0,00020$	169,0 [169,0–172,0] $p=0,00031$

Таблица 3. Показатели относительной проницаемости (ОП) клеток при инкубации в условиях гипоксии.

Этапы измерения	Значения ОП в группах				
	К	Г1	Г2	Г3	Г4
60 мин	99,5 [98,0–101,5]	121,0 [117,5–124,25] $*p=0,01008$	119,5 [118,5–120,75] $p=0,0140$	100,5 [99,5–101,25] $p=0,44084$	101,0 [100,75–102,5] $p=0,37185$
90 мин	99,5 [99,0–100,0]	146,0 [143,75–148,0] $*p=0,00971$	139,0 [137,5–141,0] $p=0,01942$	110,0 [107,75–112,0] $p=0,03228$	107,0 [106,0–109,0] $p=0,05095$

Примечание. * — $p<0,0125$, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони.

лорода в среде — 1 %. В данной группе через 2 ч ТЭС было снижено на 7,5%, через 4 ч — на 9,8% и через 24 ч — на 30,5%. В целом это подтверждает факт влияния даже краткосрочной гипоксии на величину ТЭС, однако демонстрирует разную степень влияния гипоксии на НВЕ в зависимости от процентного содержания кислорода в среде. Кроме того, учитывая отсутствие значимых изменений ТЭС в группах с 2, 3 и 4% кислородом, можно предположить, что умеренная краткосрочная гипоксия не нарушала функциональную активность НВЕ.

При оценке влияния ИЛ-6 на показатель ТЭС (рис. 1, *b*, табл. 2) выявили, что через 2 ч ТЭС в группе «Минимум» статистически значимо уменьшилось на 5%, а в группе «Максимум» — на 7,5%, по сравнению с контролем (рис. 1, *b*). Через 4 часа после воздействия ИЛ-6 показатель ТЭС снизился, по сравнению с контролем, на 15% в группе «Минимум» и на 25% в группе «Максимум». К 24 ч показатель величины ТЭС увеличился, но оставался статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, в группе «Максимум», так и в группе «Минимум». Таким образом, влияние сыворотки крови, содержащей ИЛ-6, заключалось в уменьшении величины ТЭС, однако носило обратимый характер, причем это воздействие по сравнению с гипоксией было более выраженное и быстрое, но кратковременное. При этом отметили статистически значимую разницу показаний ТЭС между группами «Минимум» и «Максимум» в следующих

временных точках: 2 ч ($p=0,00640$), 4 ч ($p=0,00017$), 24 ч ($p=0,00016$), что приводит к заключению о разной степени повреждения НВЕ в зависимости от концентрации ИЛ-6 в среде, а, следовательно, от выраженности системного воспаления.

Величина ТЭС является показателем функционального состояния эндотелия гематоэнцефалического барьера, поэтому, в связи с ее изменениями, провели исследование проницаемости клеток для красителя LY (табл. 3, 4).

Проницаемость клеток для LY под влиянием кратковременной гипоксии увеличилась через 60 мин инкубации на 21,6% и через 90 мин — на 46,7% только в группе Гипоксия 1 (табл. 3).

Результаты оценки проницаемости клеток соотносились с изменениями ТЭС, свидетельствуя,

Таблица 4. Показатели относительной проницаемости (ОП) клеток при инкубации с сывороткой крови.

Этапы измерения	Значения ОП в группах		
	Контроль	«Минимум»	«Максимум»
60 мин	99,5 [98,75–100,5]	119,5 [118,75–121,0] $*p=0,01046$	114,5 [114,0–115,25] $*p=0,01470$
90 мин	99,5,0 [99,0–100,5]	106,5 [105,75–107,25] $p=0,05314$	109,5 [108,75–110,5] $p=0,03291$

Примечание. * — $p<0,017$, критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони.

в целом, о влиянии на НВЕ только предельно низкой концентрации кислорода в среде — 1%.

Влияние сыворотки крови пациентов на проницаемость клеток представили в табл. 4. Через 60 мин от воздействия наблюдали увеличение относительной проницаемости на 15–20% в обеих экспериментальных группах. Интересно, что через 90 мин проницаемость в контрольной и экспериментальных группах уже не различалась, что подтверждает предположение о быстром, но кратковременном и, возможно, обратимом эффекте сыворотки с ИЛ-6. При этом в группе с максимальным содержанием ИЛ-6 в среде значение проницаемости клеток для LY было статистически значимо выше ($p=0,01470$), чем в группе с минимальным его содержанием, что может подтверждать зависимость степени повреждения гематоэнцефалического барьера от выраженности системного воспаления.

Заключение

Исследование на клеточной модели НВЕ показало, что гипоксия продолжительностью 30 минут не оказывает значимого влияния на клетки головного мозга крыс. Изменения ТЭС и проницаемости клеток для LY наступали лишь при концентрации кислорода в среде — 1%. Воздействие сыворотки крови пациентов, содержащей ИЛ-6, приводило к более выраженному, но кратковременному повреждению НВЕ. Выраженность повреждения зависела от концентрации ИЛ-6 в среде, то есть — напряженности воспалительного ответа. Таким образом, можно предположить, что отказ от интраоперационной трансфузии как средство ограничения СВО и

гемическая гипоксия, как его следствие, окажут меньшее повреждающее действие на головной мозг пациента, чем инициированное трансфузией повышение активности системного воспаления.

С помощью исследования ТЭС и проницаемости для LY удалось выявить тенденции воздействия гипоксии и СВО на модель НВЕ.

Продолжение исследований с использованием маркеров функциональной активности НВЕ, таких как белок s100 β , нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок, окклюдин, клаудин и ряда других, позволит дать подробную характеристику функциональной активности НВЕ под воздействием патологических факторов.

Литература

1. Guenther U., Theuerkauf N., Frommann I., Brimmers K., Malik R., Stori S., Scheidemann M., et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Ann Surg.* 2013; 257 (6): 1160–1167. DOI: 10.1097/sla.0b013e318281b01c. PMID: 23426334.
2. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66 (2): 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1. PMID: 29185163.
3. Engelman R., Baker R. A., Likosky D. S., Grigore A., Dickinson T. A., Shore-Lesserson L., Hammon J. W. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical practice guidelines for cardiopulmonary bypass — temperature management during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29 (4): 1104–1113. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.07.011. PMID: 26279227.
4. Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л., Корнелюк Р. А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей. *Общая реаниматология.* 2022; 18 (3): 30–37. [Borisenko D., Ivkin A., Shukevich D., Kornelyuk R. The effect of erythrocyte — containing donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit on the development of systemic inflammation during correction of congenital heart defects in children. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (3): 30–37. (in Russ&Eng.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
5. Hansen T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25 (1): 65–72. DOI: 10.1111/pan.12548. PMID: 25266176.
6. Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and neurotoxicity: how much do we know? *Anesthesiol Clin.* 2016; 34 (3): 439–451. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.04.001. PMID: 27521190.
7. Alvarez R. V., Palmer C., Czaja A. S., Peyton C., Silver G., Traube C., Mourani P. M., et al. Delirium is a common and early finding in patients in the pediatric cardiac intensive care unit. *J Pediatr.* 2018; 195: 206–212. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.064. PMID: 29395177.
8. Gunn J. K., Beca J., Hunt R. W., Goldsworthy M., Brizard C. P., Finucane K., Donath S., et al. Perioperative risk factors for impaired neurodevelopment after cardiac surgery in early infancy. *Arch Dis Child.* 2016; 101 (11): 1010–1016. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309449. PMID: 27272973.
9. Ferraris V. A., Ballert E. Q., Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg.* 2013; 205 (4): 457–465. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.042. PMID: 23414633.
10. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Моргунов А. В. Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022; 11 (4): 177–183. [Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Morgun A. V. Substantiation of protection of a neurovascular unit in the clinical model of cardiopulmonary bypass. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases/Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabolevaniy.* 2022; 11 (4): 177–183. (in Russ.)). DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183.
11. Jekarl D. W., Lee S.-Y., Lee J., Park Y.-J., Kim Y., Park J. H., Wee J. H., et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 75 (4): 342–347. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011. PMID: 23391607
12. Khilazheva E. D., Boytsova E. B., Pozhilenkova E. A., Solonchuk Yu. R., Salmina A. B. Obtaining a three-cell model of a neurovascular unit *in vitro*. *Cell Tiss Biol.* 2015; 9 (6): 447–451. DOI: 10.1134/S1990519X15060048

Поступила 07.06.2023
Принята 11.12.2023
Онлайн 14.12.2023

Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита

К. В. Дергилев^{1*}, З. И. Цоколаева^{1,2}, А. Д. Гуреенков¹,
М. Т. Расулова³, Е. В. Парфенова¹

¹ Институт экспериментальной кардиологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

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

³ Ферганский медицинский институт общественного здоровья,
Узбекистан, Ферганская область, г. Фергана, ул. Янги Турон, д. 2-А

Для цитирования: К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, А. Д. Гуреенков, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова. Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): ??-??. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2366> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Константин Владимирович Дергилев, kvdergilev@cardio.ru

Резюме

Перикардит — это группа полиэтиологичных заболеваний, которые часто ассоциированы с развитием жизнеугрожающих состояний. Существенные сложности при их диагностике и лечении в значительной степени обусловлены ограниченным пониманием клеточных механизмов развития перикардита и отсутствием релевантных подходов при его изучении.

Цель работы — выявление изменения активности аутофагии в клетках эпикарда при остром перикардите.

Материалы и методы. Острый перикардит в сердце мышей моделировали путем интраперикардального введения 50 мкл адьюванта Фрейнда ($n=15$). Контрольным животным интраперикардально вводили 50 мкл раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) ($n=15$) или выполняли операции без интраперикардального введения какого-либо препарата (ложнооперированные животные, $n=7$). На 3-й или 5-й день от проведения хирургической операции после ингаляционной наркотизации изофлюраном производили эктаназию животных. Активность воспаления в зоне эпикарда и выраженность аутофагии исследовали с помощью иммунофлуоресцентных методов окрашивания криосрезов сердца и иммуноблоттинга.

Результаты. Обнаружили развитие воспалительной реакции и появление признаков острого перикардита, ассоциированного с утолщением зоны эпикарда: $68\pm 9\%$ в контроле (после введения ФСБ) и $124\pm 22\%$ после введения адьюванта Фрейнда, $p=0,009$, его полиморфно-клеточной инфильтрацией и формированием множественных спаек. В составе эпикардального слоя наблюдали признаки реорганизации клеток мезотелия, 11-кратное повышение соотношения в них маркеров аутофагии LC3 II/LC3 I: $0,07\pm 0,02$ в контроле (после введения ФСБ) и $0,84\pm 0,07$ при остром перикардите, $p=0,04$, а также аккумуляцию коллагеновых волокон.

Заключение. Развитие острого перикардита сопровождается активацией клеток эпикардального мезотелия, повышением выраженности аутофагии и развитием фиброзных изменений в зоне эпикарда/субэпикарда. Изучение возможности модуляции аутофагии с целью воздействия на развитие острого перикардита является предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: аутофагия; острый перикардит; эпикард

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ 19-15-00384 (моделирование острого перикардита) и 23-15-00540 (исследование аутофагии).

Autophagy Activity in Epicardial Cells in Acute Pericarditis

Konstantin V. Dergilev^{1*}, Zoya I. Tsokolaeva^{1,2},
Alexander D. Gureenkov¹, Mohidil T. Rasulova³, Elena V. Parfenova¹

¹ Experimental Cardiology Institute,
Acad. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a Cherepkovskaya 3rd Str., 121552 Moscow, Russia

² 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

³ Fergana Medical Institute for Public Health,
2A Yangi Turon Str., 150100 Fergana, Fergana region, Uzbekistan

Summary

Pericarditis is a group of polyetiological diseases often associated with emergence of life-threatening conditions. Poor knowledge of underlying cellular mechanisms and lack of relevant approaches to investigation of pericarditis result in major challenges in diagnosis and treatment.

The aim of this work was to identify changes in the activity of autophagy in epicardial cells in acute pericarditis.

Materials and methods. Acute pericarditis in mice was induced by intrapericardial injection of Freund's adjuvant in the study group ($N=15$). The control group included animals receiving either intrapericardial injection of phosphate-buffered saline (PBS) ($N=15$), or sham surgery without injections ($N=7$). On Days 3 or 5 after surgery the animals were euthanized under isoflurane anesthesia. Immunofluorescence staining of cardiac tissue cryo-sections and immunoblotting were used to assess the intensity of inflammation and autophagy in the epicardium.

Results. Inflammation and other signs of acute pericarditis resulting in thickening of some epicardial areas were found: $68\pm 9\%$ in the control (after PBS injection) and $124\pm 22\%$ after Freund's adjuvant injection ($P=0.009$); other signs included cellular infiltration of epicardium and multiple adhesions. The epicardial layer exhibited signs of mesothelial cells reorganization with 11-fold increase of autophagy markers LC3 II/LC3 I ratio: 0.07 ± 0.02 in the control group (after PBS injection) and 0.84 ± 0.07 — in acute pericarditis ($P=0.04$), and accumulation of collagen fibers.

Conclusion. Development of acute pericarditis is accompanied by activation of epicardial mesothelial cells, intensified autophagy and development of fibrous changes in epicardial/ subepicardial areas.

Keywords: *autophagy; acute pericarditis; epicardium*

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

Financing. The work was financially supported by RSF grants: 19-15-00384 (modeling of acute pericarditis) and 23-15-00540 (investigation of autophagy).

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

Введение

Перикардит — воспалительное повреждение серозных оболочек сердца, характеризующийся утолщением, сращением и фиброзной трансформацией листков перикарда и в ряде случаев приводящее к сдавлению камер сердца и ограничению их диастолического наполнения [1–3]. Он является достаточно частой клинической «находкой» при обследовании экстренно госпитализированных пациентов с торакалгиями, одышкой и другими проявлениями сердечной недостаточности. Согласно литературным данным, перикардит выявляется у 0,1–0,2% госпитализированных пациентов с болями в груди не ишемической этиологии, а острый перикардит регистрируют у 5–7% поступивших в отделение неотложной помощи [3, 4].

По данным биопсии, в независимости от этиологии процесса, в большинстве случаев обнаруживаются фиброзные изменения висцерального листка перикарда (эпикарда), которые часто сочетаются с развитием фиброза в нижележащих слоях миокарда и развитием сердечной недостаточности [5, 6]. При этом распространение фиброза в нижележащие отделы сердечной мышцы ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [7–9]. При подборе терапии для таких пациентов часто учитывается только характер течения заболевания и проводимое лечение ограничивается назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина [10]. В значительной степени это обусловлено тем, что многие компоненты патогенеза перикардита остаются малоизученными, а клеточные механизмы его развития неизвестны.

Согласно результатам последних исследований, одним из механизмов ответа клеток на действие воспалительного микроокружения является изменение активности аутофагии [11, 12]. Аутофагия — эволюционно-консервативный механизм, который на базовом уровне способствует поддержанию клеточного гомеостаза путем утилизации макромолекул и органелл через лизосомальный путь деградации [13, 14]. В условиях «стресса» аутофагия может способствовать выживанию клеток, обеспечивая временную клеточную адаптацию к неблагоприятным условиям, однако ее чрезмерная активация вызывает противоположные эффект, ведет к клеточной гибели и развитию патологии, включая прогрессирование фиброза.

Цель работы — выявление изменения активности аутофагии в клетках эпикарда при остром перикардите.

Материал и методы

Моделирование острого перикардита. Острый перикардит моделировали *in vivo* на самцах мышей линии C57BL/6 ($n=37$, возраст 8 недель, вес 28–30 г). Опыты с животными проводили в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.), ETS N 123, «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», разработанными и опубликованными в 1985 г. Советом международных научных организаций «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приложением к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г.

№ 755. Животных содержали на стандартной диете, обеспечили им свободный доступ к воде. Операции проводили в асептических условиях под общей анестезией (авертин, внутривенное введение). Интубировали трахею мыши и подключали ее к аппарату искусственного дыхания (MiniVent. Hugo Sachs Elektronik / Harvard Apparatus. Germany). После подготовки операционного поля производили продольный разрез кожи по передней срединной линии от угла грудины до основания мечевидного отростка. Подлежащие ткани разделяли путем тупой препаровки. После обнажения наружной поверхности межреберных мышц, для проникновения в грудную полость и обеспечения доступа к сердцу, выполняли горизонтальный разрез по ходу 9-го межреберного промежутка от реберно-грудинного сочленения до средней подмышечной линии. Животным исследуемой группы под визуальным контролем с помощью операционного микроскопа Leica M620 в полость перикарда вводили 50 мкл полного адьюванта Фрейнда ($n=15$). Контрольным животным интраперикардиально вводили 50 мкл раствора фосфатно-солевого буфера ($n=15$) или выполняли операции без интраперикардиального введения какого-либо препарата (ложнооперированные животные, $n=7$). После этого послойно ушивали рану. На 3-й или 5-й день после проведения хирургической операции после ингаляционной наркотизации изофлюраном производили эвтаназию животных путем дислокации шейных позвонков.

Анализ криосрезов сердца после моделирования острого перикардита. Для оценки проявлений острого перикардита сердца мышей извлекали, промывали физиологическим раствором, заключали в среду Tissue-Tek O.C.T. Compound (Sakura Finetek), замораживали в парах жидкого азота и использовали для подготовки криосрезов. Криосрезы (толщиной 7 мкм) помещали на предметные стекла и хранили при -70°C . Срезы сердец окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Маллори в соответствии с ранее описанными протоколами [15–18]. Для окрашивания с помощью метода Маллори использовали следующие растворы: раствор А (1% кислый фуксин), В (1% фосфомолибденовая кислота) и С (2% оранжевый G, 0,5% метиловый синий, 2%-щавелевая кислота). Зафиксированные криосрезы инкубировали последовательно в растворе А (2 мин), растворе В (4 мин) и растворе С (15 мин). Между каждым окрашиванием слайды промывали дистиллированной водой, обезжизивали и монтировали, используя среду на основе ксилола.

Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили с использованием антител к маркерам активированного эпикарда Wt1 (Abcam, США), макрофагов CD68 (Abcam, США), аутофагии LC3B (Abclonal, Китай; Millipore, Германия) и вторичных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 594.

Морфометрический анализ проводили с помощью ручного подсчета в программе Image J (National Institutes of Health, США).

Оценка экспрессии LC3 методом иммуноблоттинга. Для анализа активности аутофагии использовали образцы соскобов эпикардиального слоя сердца контрольных животных и мышей после моделирования острого перикардита. Белки разделяли методом ДСН-электрофореза в 10% полиакриламидном геле на приборе Mini-PROTEAN 2 («Bio-rad», США). Электроперенос осуществляли на ПВДФ-мембрану («Millipore», США) на приборе Trans-blot Turbo («Bio-rad», США). После электропереноса мембрану инкубировали в блокирующем буфере (фосфатно-солевой буфер, содержащий 5% сухое обезжиренное молоко («AppliChem», США). Далее, мембрану инкубировали антителами против LC3 I/II (Abclonal, США) в течение 12 ч, $+4^{\circ}\text{C}$ при постоянном перемешивании. Затем мембрану отмывали 3 раза в ФСБ, содержащем 0,05% Tween-20 (каждая отмывка по 10 минут при постоянном перемешивании). После промывок мембрану инкубировали с вторичными антителами против иммуноглобулинов кролика, конъюгированными с пероксидазой хрена AffiniPure (H + L) («Jackson ImmunoResearch», США). Затем мембрану отмывали 3 раза по 10 мин каждый в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,05 % Tween-20. Детекцию белков осуществляли с помощью хемилюминесцентного субстрата SuperSignal West Pico («Thermo Scientific», США). Сигнал фиксировали с помощью геле-документирующей системы Fusion-SL 3500.WL («Vilber Lourmat», Франция). Морфометрический анализ проводили в программе Image J (National Institutes of Health, США).

Микроскопия и анализ изображений. Структуры клеток и криосрезов миокарда анализировали с использованием флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 M («Carl Zeiss», США) и программного обеспечения AxioVision 4.8 («Carl Zeiss», США).

Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Данные представили в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

Введение адьюванта Фрейнда в полость перикарда вызывало появление признаков острого перикардита. Интраперикардиальное введение в полость перикарда адьюванта Фрейнда вызывало манифестацию воспалительного процесса в листках перикарда. На 3-й день наблюдения острый воспалительный ответ проявлялся экссудативным компонентом и полиморфно-клеточной инфильтрацией, включающей лимфоциты, моноциты и плазматические клетки. Макроскопически к 5-му дню после введения индуктора наблюдали утолщение листков перикарда, они теряли прозрачность и образовывали спайки с плеврой, диафрагмой и легкими. Результаты окрашивания гематок-

силином и эозином показали, что ложнооперированные животные не демонстрировали признаков морфологических изменений эпикардialного слоя сердца и не экспрессировали маркер Wt1 в зоне эпикарда. При этом висцеральный перикард (эпикард) мышцей опытной группы был заметно более утолщен (рис. 1, *a, b*), чем эпикард мышцей контрольной группы, которым проводили введение ФСБ.

Процент зоны утолщенного эпикарда в контроле (после введения ФСБ) и после введения адьюванта Фрейнда составил $68 \pm 9\%$ и $124 \pm 22\%$, соответственно, $p=0,009$, ($n=6$). В нем обнаруживали Wt1+ клетки активированного эпикардialного мезотелия, реорганизацию

зоны эпикарда/субэпикарда и накопление в ней коллагенов (рис. 2, *c, d*), чего практически не наблюдали в контрольной группе.

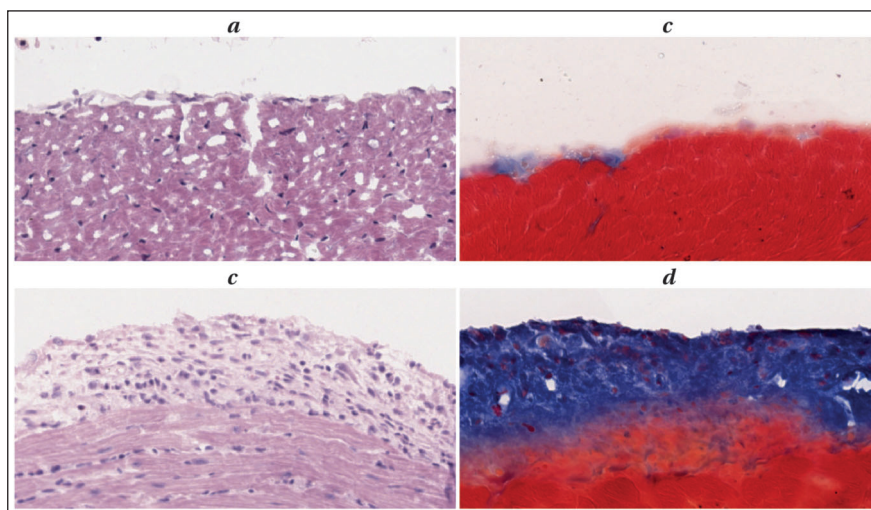


Рис. 1. Характеристика морфологических изменений в зоне эпикарда/субэпикарда сердца после моделирования острого перикардита (5-й день).

Примечание. Срезы сердец мышцей, окрашенные: *a, b* — гематоксилином-эозином; *c, d* — по методу Маллори. *a, c* — контрольная группа; *b, d* — после моделирования острого перикардита. Синее окрашивание — визуализация коллагенов.

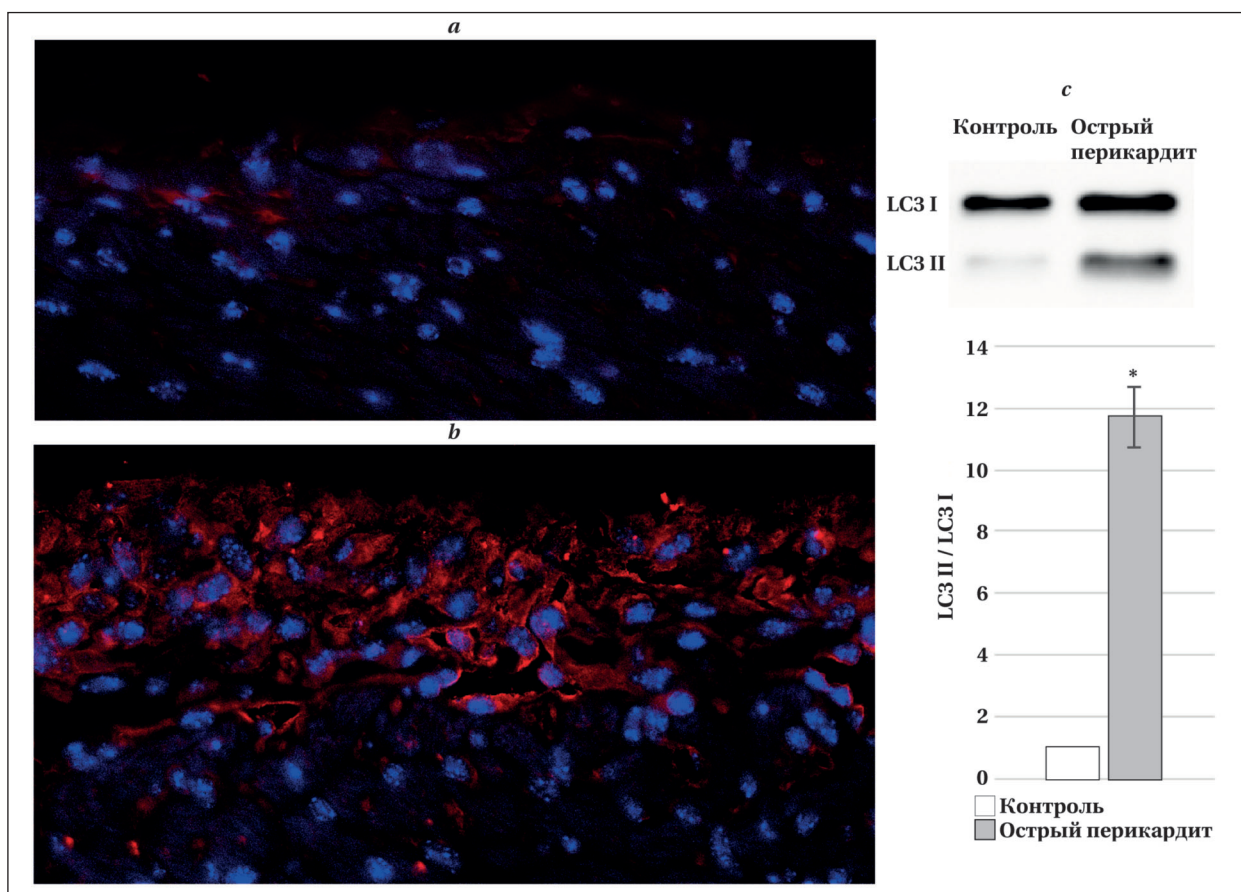


Рис. 2. Развитие острого перикардита вызывает повышение экспрессии маркера аутофагии LC3 в эпикардialных клетках сердца мышцей.

Примечание. Красный цвет (*a, b*) — окрашивание маркера аутофагии LC3 II. *a* — контрольная группа (после введения ФСБ); *b* — после индукции острого перикардита; *c* — оценка экспрессии маркеров аутофагии LC3 I и LC3 II методом иммуноблоттинга и графически. Соотношение LC3 II/LC3 I в контроле приняли за единицу. * — $p=0,04$. Представили данные на 5-й день после проведения операции.

Развитие фиброзной трансформации листка перикарда сопровождается активацией аутофагии в клетках эпикарда. Многочисленные исследования показывают, что развитие воспалительных и профиброзных изменений в различных тканях организма ассоциировано с дисрегуляцией аутофагии. Учитывая эти данные, провели анализ активности аутофагии после моделирования острого перикардита. Обнаружили, что экспрессия LC3 II была существенно повышена в клетках активированного эпикардального слоя после введения адъюванта (рис. 2, *b*) в сравнении с таковой у мышей контрольной группы (после введения ФСБ) (рис. 2, *a*).

С помощью иммуноблоттинга подтвердили (рис. 2, *c*), что при развитии перикардита в клетках эпикарда наблюдается 11-кратное повышение соотношения LC3 II / LC3 I ($0,07 \pm 0,02$ (контроль) и $0,84 \pm 0,07$ (острый перикардит), $p=0,04$), что указывает на признаки усиления «сборки» аутофагосом и повышения активности аутофагии.

Обсуждение

В настоящее время перикардит остается достаточно редким заболеванием, которое вызывает существенные сложности при диагностике у врачей первичного звена [19, 20]. При этом, даже в случае успешной постановки диагноза, медикаментозное лечение обладает ограниченной эффективностью, назначается зачастую без учета этиологии процесса, не оказывает влияние на прогрессирование фиброза в листках перикарда и долгосрочной прогноз. В значительной степени это обусловлено ограниченным пониманием клеточных механизмов развития и отсутствием релевантных животных моделей при изучении перикардита [21].

При моделировании острого перикардита на мышах впервые показали: 1) интраперикардальное введение адъюванта Фрейнда вызывало развитие острого воспалительного процесса в сердечной сумке, утолщение, фиброзную трансформацию висцерального листа перикарда и развитие спаечного процесса; 2) развитие проявлений острого перикардита сопровождалось признаками активации аутофагии в клетках эпикарда/субэпикарда.

Введение адъюванта Фрейнда в полость перикарда вызывало хаотичное перераспределение клеток эпикарда и значительное утолщение висцерального листка перикарда. В основе этих изменений, вероятно, лежит способность клеток эпикарда под действием факторов провоспалительного микроокружения инициировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что вызывает их вступление в

клеточный цикл, усиление миграционной способности, ведет к дифференцировке в направлении фибробластов/миофибробластов и накоплению матрикса [22]. Кроме того, в клетках активированного эпикарда происходило накопление белка LC3 II, участвующего в сборке аутофагосом, что является признаком активации аутофагии — высококонсервативного процесса, направленного на развитие, дифференцировку, адаптацию клеток к условиям специализированного микроокружения [23, 24].

Эти данные хорошо согласуются с исследованиями других научных групп, указывающими на важную роль аутофагии в регуляции воспалительного ответа, ассоциированного с фиброзом [25–27]. Показано, что высокая активность аутофагии сопряжена с формированием и поддержанием провоспалительного микроокружения. В частности, аутофагия может сама регулировать секрецию цитокинов, включая IL-1, IL-18, TNF- α и IFN γ [28, 29]. Так, секреция зрелой формы IL-1 β макрофагами происходит нетрадиционным способом и зависит от шаперон-опосредованной аутофагии, которая в «базовом» состоянии препятствует его секреции [30]. Секретированный макрофагами IL-1 β способен подавлять трансформацию фибробластов в миофибробласты, однако в то же время стимулирует в них синтез провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (MMP), что поддерживает воспаление и способствует ремоделированию матрикса [31].

Анализ результатов исследований последних лет указывает на сохранение высокого научного интереса к изучению механизмов участия аутофагии в развитии фиброза в разных тканях [32, 33]. При этом данные об участии аутофагии в патогенезе острого перикардита и развитии фиброза сердца отсутствуют. Между тем, внимание заслуживают работы, связанные с изучением участия аутофагии в образовании пула миофибробластов, которые являются ключевыми участниками прогрессирующего фиброза. Было обнаружено, что подавление аутофагии препятствует трансформации сердечных фибробластов в миофибробласты, что сопровождалось уменьшением экспрессии α SMA и ED-A фибронектина, а также снижением сократительной и миграционной активности миофибробластов [34]. В недавнем исследовании было показано, что аутофагия может способствовать секреции коллагена I дермальными фибробластами [35].

Таким образом, активация аутофагии, наблюдаемая при развитии острого перикардита, может ассоциироваться с развитием фиброза в зоне эпикарда за счет поддержания провоспалительного микроокружения, образования фиб-

робластов/миофибробластов и накопления коллагенов. Исследования возможности воздействия на прогрессирование фиброза в зоне эпикарда за счет модуляции уровня аутофагии может служить перспективным направлением исследований, направленных на разработку новых высокоэффективных способов лечения перикардитов. Первые шаги в этом направлении уже были сделаны исследователями из Новой Зеландии, которые показали успешное применение ингибитора аутофагии — гидроксихлорохина для купирования ревматического перикардита [36]. Возможность использования гидроксихлорохина нашло подтверждение в работах российских исследователей [37], показавших его эффективность в плане воздействия на выраженность воспаления и динамику образования выпота при пери-

кардитах подострого и хронического течения, как в виде монотерапии, так и в комбинации с небольшими дозами кортикостероидов. Эти данные позволяют рассматривать аутофагию как перспективную терапевтическую мишень для лечения воспалительных заболеваний перикарда.

Заключение

Развитие острого перикардита сопровождается активацией клеток эпикардального мезотелия, повышением активности аутофагии и развитием фиброзных изменений в зоне эпикарда/субэпикарда.

Изучение возможности модуляции аутофагии с целью воздействия на развитие острого перикардита является предметом дальнейших исследований.

Литература

1. Лутай Ю. А., Крючкова О. Н., Ицкова Е. А., Турна Э. Ю. Современные подходы к диагностике и лечению перикардитов. Крымский терапевтический журнал. 2015; 4: 41–45. [Lutay U. A., Kryuchkova O. N., Itskova E. A., Turna E. U. Modern approaches to diagnosis and treatment of pericarditis. *Crimean Therapeutic Journal / Krymskiy Terapevticheskii Zhurnal*. 2015; 4: 41–45. (in Russ.)].
2. Демин А. А., Дробышева В. П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016; (1): 90–98. [Dyomin A. A., Drobysheva V. P. Pericardium diseases. *Russian Journal of Cardiology / Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2016; (1): 90–98. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98.
3. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36 (42): 2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318. PMID: 26320112.
4. Косоногов А. Я., Немирова С. В., Поздышев В. И., Никольский А. В., Косоногов К. А., Рыбинский А. Д., Сидоров М. А., с соавт. Жизнеугрожающие состояния при перикардитах различной этиологии: диагностика и лечение. Медицинский альманах. 2019; 2 (59): 40–45. [Kosonogov A. Ya., Nemirova S. V., Pozdishev V. I., Nikolskiy A. B., Kosonogov K. A., Rybinskiy A. D., Sidorov M. A., et al. Life-threatening conditions in pericarditis of different etiologies: diagnosis and treatment. *Medical Almanac / Meditsinskiy Almanah*. 2019; 2 (59): 40–45. (in Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-2-40-45.
5. He Y., Sawalha A. H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 490–497. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000522. PMID: 29870500.
6. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O., Mann D. L., Braunwald E., Tomaselli G. F. Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier; 2019. <https://books.google.ru/books?id=CJyzQEACAAJ>.
7. Imazio M., Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*. 2015; 101 (14): 1159–1168. DOI: 10.1136/HEARTJNL-2014-306362. PMID: 25855795.
8. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периперационных кардиальных осложнений. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 53–78. [Kozlov I. A., Ovezov A. M., Petrovskaya E. L. Perioperative myocardial damage and heart failure in non-cardiac surgery. Part 1. Etiopathogenesis and prognosis of perioperative cardiac complications (review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 53–78. (in Russ&Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-53-78.
9. Козлов И. А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периперационное повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 2. Снижение риска периперационных кардиальных осложнений с помощью фармакологических мер и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 83–101. [Kozlov I. A., Ovezov A. M., Petrovskaya E. L. Perioperative myocardial damage and heart failure in non-cardiac surgery Part 2. Reduction of the risk of perioperative cardiac complications by pharmacological measures and optimization of anesthetic and critical care support. (review). *General Reanimatology / Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 83–101. (in Russ&Eng.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-83-101.
10. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П., Кудрявцев А. Н., Радивилко А. С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонификации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019; (2): 48–57. [Grigoriev E. V., Shukevich D. L., Plotnikov G. P., Kudryavtsev A. N., Radivilko A. S. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personification (literature review). *Ann Crit Care / Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2019; (2): 48–57. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/18-474-X-2019-2-48-57.
11. Deretic V., Klionsky D. J. Autophagy and inflammation: A special review issue. *Autophagy*. 2018; 14 (2): 179–180. DOI: 10.1080/15548627.2017.1412229. PMID: 29304718.
12. Qian M., Fang X., Wang X. Autophagy and inflammation. *Clin Transl Med*. 2017; 6 (1): 24. DOI: 10.1186/s40169-017-0154-5. PMID: 28748360.
13. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*. 2023; 24 (6): 382–400. DOI: 10.1038/s41576-022-00562-W. PMID: 36635405.
14. Vargas J. N. S., Hamasaki M., Kawabata T., Youle R. J., Yoshimori T. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023; 24 (3): 167–185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2. PMID: 36302887.
15. Богданов Л. А., Шишкова Д. К., Кутихин А. Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы. *Сибирский научный меди-*

- цинский журнал. 2019; 39 (6): 46–54. [Bogdanov L. A., Shishkova D. K., Kutikhin A. G. Different progressive hematoxylin stains for histological examination of myocardium, blood vessels, liver and spleen. *Siberian Scientific Medical Journal/ Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2019; 39 (6): 46–54. In Russ.]. DOI: 10.15372/SSMJ20190606.
16. Dergilev K. V., Makarevich P. I., Tsokolaeva Z. I., Boldyreva M. A., Beloglazova I. B., Zubkova E. S., Menshikov M. Y., et al. Comparison of cardiac stem cell sheets detached by Versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tissue Cell*. 2017; 49 (1): 64–71. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.001. PMID: 28041835.
 17. Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Рыжков И. А., Парфенова Е. В. Трансплантация пластов мезенхимальных прогениторных клеток сердца для васкуляризации миокарда после инфаркта. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 28–40. [Dergilev K. V., Tsokolaeva Z. I., Ryzhkov I. A., Parfenova E. V. Transplantation of cardiac mesenchymal progenitor cell sheets for myocardial vascularization after an infarction. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 28–40. (in Russ&Eng.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-28-40.
 18. Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Василец Ю. Д., Белоглазова И. Б., Парфенова Е. В. Клеточные пласты на основе кардиальных прогениторных клеток продуцируют проангиогенные факторы роста и оказывают локальное стимулирующее воздействие на формирование капилляров после инфаркта миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10 (3): 34–43. [Dergilev K. V., Tsokolaeva Z. I., Vasilets Yu. D., Beloglazova I. B., Parfenova E. V. Cardiac progenitor cell sheets secrete proangiogenic growth factors and locally activate capillarogenesis after infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases/Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabol-evany*. 2021; 10 (3): 34–43. (in Russ.]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-3-34-43.
 19. Shahid R., Jin J., Hope K., Tunuguntla H., Amdani S. Pediatric pericarditis: update. *Curr Cardiol Rep*. 2023; 25 (3): 157–170. DOI: 10.1007/s11886-023-01839-0. PMID: 36749541.
 20. Mohan T., Tressa J. M., Ushasree P., Tharani P., Muzaffar A. Myocarditis and pericarditis. *Innov Technol Sci Educ*. 2023; 2 (9): 1885–1896.
 21. Kosmopoulos M., Liatsou E., Theochari C., Stavropoulos A., Chatzopoulou D., Mylonas K. S., Georgiopoulos G., et al. Updates on the global prevalence and etiology of constrictive pericarditis: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2023. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000529. PMID: 36883817.
 22. Li J., Takasato M., Xu Q., Bijkerk R. Editorial: epithelial plasticity and complexity in development, disease and regeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2023; 10: 1105402. DOI: 10.3389/fcell.2022.1105402. PMID: 36712966.
 23. Popov S. V., Mukhomedzyanov A. V., Voronkov N. S., Derkachev I. A., Boshchenko A. A., Fu F., Sufianova G. Z., et al. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis*. 2023; 28 (1–2): 55–80. DOI: 10.1007/s10495-022-01786-1. PMID: 36369366.
 24. Wang Y., Gao J., Fan B., Hu Y., Yang Y., Wu Y., Li F., et al. Different levels of autophagy induced by transient serum starvation regulate metabolism and differentiation of porcine skeletal muscle satellite cells. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 13153. DOI: 10.1038/s41598-023-40350-Y. PMID: 37573414.
 25. Ruby M., Gifford C. C., Pandey R. P., Raj V. S., Sabbisetti V. S., Ajay A. K. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF- β 1 in autophagy and kidney fibrosis. *Cells*. 2023; 12 (3): 412. DOI: 10.3390/cells12030412. PMID: 36766754.
 26. Macias-Ceja D. C., Barrachina M. D., Ortiz-Masià D. Autophagy in intestinal fibrosis: relevance in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1170436. DOI: 10.3389/fphar.2023.1170436. PMID: 37397491.
 27. Su H. Y., Yang J. J., Zou R., An N., Chen X.-C., Yang C., Yang H.-J., et al. Autophagy in peritoneal fibrosis. *Front Physiol*. 2023; 14: 1187207. DOI: 10.3389/fphys.2023.1187207. PMID: 37256065.
 28. Weigert A., Herhaus L. Immune modulation through secretory autophagy. *J Cell Biochem*. Published online 2023. DOI: 10.1002/jcb.30427. PMID: 37260061.
 29. Zuo H., Chen C., Sa Y. Therapeutic potential of autophagy in immunity and inflammation: current and future perspectives. *Pharmacol Reports*. 2023; 75 (3): 499–510. DOI: 10.1007/s43440-023-00486-0. PMID: 37119445.
 30. Dupont N., Jiang S., Pilli M., Ornatowski W., Bhattacharya D., Deretic V. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J*. 2011; 30 (23): 4701–4711. DOI: 10.1038/emboj.2011.398. PMID: 22068051.
 31. Frangogiannis N. G. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*. 2015; 3 (1): e41. DOI: 10.15190/d.2015.33. PMID: 26273700.
 32. Wen J.-H., Li D.-Y., Liang S., Yang C., Tang J.-X., Liu H.-F. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis. *Front Immunol*. 2022; 13: 946832. DOI: 10.3389/fimmu.2022.946832. PMID: 36275654.
 33. Dai R., Zhang L., Jin H., Wang D., Cheng M., Sang T., Peng C., et al. Autophagy in renal fibrosis: protection or promotion? *Front Pharmacol*. 2022; 13: 963920. DOI: 10.3389/fphar.2022.963920. PMID: 36105212.
 34. Gupta S. S., Zeglinski M. R., Rattan S. G., Landry N. M., Ghavami S., Wagle J. T., Klonisch T., et al. Inhibition of autophagy inhibits the conversion of cardiac fibroblasts to cardiac myofibroblasts. *Oncotarget*. 2016; 7 (48): 78516–78531. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.12392. PMID: 27705938.
 35. Nakamura T., Yamashita M., Ikegami K., Suzuki M., Yanagita M., Kitagaki J., Kitamura M., et al. Autophagy facilitates type I collagen synthesis in periodontal ligament cells. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 1291. DOI: 10.1038/s41598-020-80275-4. PMID: 33446772.
 36. Wilson N. J., Concannon A., Malcolm J., Davidakova S., Martin W. J., Webb R., Moreland N. J. The Treatment of acute rheumatic fever: novel use of hydroxychloroquine. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (7): e120–e122. DOI: 10.1097/INF.0000000000002647. PMID: 32221169.
 37. Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (11): 11–22. [Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V. Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostic, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine. *Russian Journal of Cardiology/ Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*; 25 (11): 11–22. (in Russ.]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-3840.

Поступила 29.09.2023
Принята 29.11.2023
Онлайн 20.12.2023

Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование)

А. М. Радовский^{1*}, И. В. Воротынцев², А. А. Атласкин², А. Н. Петухов², С. С. Крючков², М. Е. Атласкина², А. Н. Степакова², А. О. Маричев¹, Е. К. Барыгин¹, В. В. Осовских¹, В. Д. Селемир³, С. Н. Буранов³, В. В. Голованов³, А. С. Ширшин³, Ю. В. Валуева², В. В. Пичугин⁴, С. Е. Домнин⁵, А. Е. Баутин^{1*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Россия, 125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

³ Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики, Россия, 607188, г. Саров, пр. Мира, д. 37.

⁴ Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁵ НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. Б. А. Королева, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209

Для цитирования: А. М. Радовский, И. В. Воротынцев, А. А. Атласкин, А. Н. Петухов, С. С. Крючков, М. Е. Атласкина, А. Н. Степакова, А. О. Маричев, Е. К. Барыгин, В. В. Осовских, В. Д. Селемир, С. Н. Буранов, В. В. Голованов, А. С. Ширшин, Ю. В. Валуева, В. В. Пичугин, С. Е. Домнин, А. Е. Баутин. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 50–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Максимович Радовский, svetlbii@mail.ru; Андрей Евгеньевич Баутин, abautin@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить воздействие высоких концентраций оксида азота на полипропиленовые полые волокна оксигенаторов.

Материалы и методы. Исследование провели в два этапа. На первом этапе с помощью масс-спектрометрии и инфракрасной спектроскопии выполнили оценку стабильности мембраны оксигенатора из полых волокон полипропилена после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси, содержащей NO в концентрации 500 пропромилле, или 500 частей на миллион — parts per million (ppm). На втором этапе провели эксперимент на 10 свиньях с подключением аппарата искусственного кровообращения (ИК). Животным основной группы ($n=5$) в оксигенатор подавали воздушно-кислородную смесь, содержащую NO в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы ($n=5$) в оксигенатор подавали воздушно-кислородную смесь без NO. Процедура ИК длилась 4 ч, затем следовало наблюдение в течение 12 ч. Оценивали NO, NO₂ (на входе и выходе из оксигенатора), динамику метгемоглобина. После отключения от ИК оксигенаторы тестировали на герметичность, а также выполняли сканирующую электронную микроскопию (СЭМ).

Результаты. Оксигенатор из полипропиленовых полых волокон сохранял свои газотранспортные характеристики после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси с добавлением NO в концентрации 500 ppm. По данным ИК-Фурье спектроскопии показали, что NO не влияет на структуру мембран из полипропилена. Добавление NO в дозировке 100 ppm во время 4 ч ИК у свиней не сопровождалось повышением концентрации NO₂ до токсичного уровня 2 ppm в 91% измерений: среднее значение составило $1,58 \pm 0,28$ ppm. Концентрация метгемоглобина не превышала верхнего предела допустимых значений (3%), не обнаружили каких-либо статистически значимых различий при сравнении с группой контроля. Все исследуемые оксигенаторы выдержали тестирование на герметичность. По результатам СЭМ оксигенаторы группы контроля характеризовались большим количеством отложений фибрина, чем оксигенаторы основной группы.

Заключение. Негативного воздействия NO в концентрации 500 ppm на мембраны оксигенаторов из полых волокон полипропилена не обнаружили. Подача в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm NO₂ не приводила к превышению безопасного содержания NO₂ и метгемоглобина в эксперименте на животных. Выявили снижение образования отложений фибрина на полых волокнах мембран оксигенаторов из полипропилена при подаче NO в концентрации 100 ppm.

Ключевые слова: оксид азота; искусственное кровообращение; оксигенатор; полипропиленовые полые волокна; кардиохирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поддержка исследования. Исследование выполнили при поддержке и в сотрудничестве с ФГУП «Российский Федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики». Договор на выполнение составной части научно-исследовательской

работы СД-22-04-48. Часть исследования провели в рамках выполнения темы Государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения», № 123021000129-1.

The Effect of High Nitric Oxide Concentrations on Oxygenators in Cardiopulmonary Bypass Machines (Experimental Study)

Alexey M. Radovskiy^{1*}, Ilya V. Vorotyntsev², Artem A. Atlaskin², Anton N. Petukhov², Sergey S. Kryuchkov², Maria E. Atlaskina², Anna N. Stepakova², Alexander O. Marichev¹, Egor K. Barygin¹, Victor V. Osovskikh¹, Victor D. Selemir³, Sergey N. Buranov³, Vladimir V. Golovanov³, Alexander S. Shirshin³, Yulia V. Valueva³, Vladimir V. Pichugin⁴, Stepan E. Domnin⁵, Andrey E. Bautin^{1*}

¹ Almazov National Medical Research Center,

2 Akkuratova str., Saint-Petersburg 197341, Russia

² Mendelev University of Chemical Technology of Russia,

9 Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia

³ Russian Federal Nuclear Center, All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics,

37 Mira av., Sarov 607188, Russia

⁴ Privolzhsky Research Medical University,

10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod 603005, Russia

⁵ Research Institute «Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B. A. Koroleva»,

209 Vaneeva street, Nizhny Novgorod 603950, Russia

Summary

The aim of the study. To study the effect of high nitric oxide concentrations on hollow polypropylene fibers of oxygenators.

Materials and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, we evaluated the stability of oxygenator membrane made of hollow polypropylene fibers after six hours of exposure to air-oxygen mixture containing NO at 500 parts per million, or 500 pro pro mille (ppm) concentration, using mass spectrometry and infrared spectroscopy. At the second stage, an experiment with cardiopulmonary bypass (CPB) was conducted on 10 pigs. In the study group ($N=5$) animals sweep gas was supplied to the oxygenator as an air-oxygen mixture with NO at 100 ppm. In the control group animals ($N=5$) an air-oxygen mixture was used without NO. The CPB lasted for 4 hours, followed by observation for 12 hours. NO, NO₂ (at the inlet and outlet of the oxygenator), and the dynamics of methemoglobin were evaluated. After weaning of animals from CPB, the oxygenators were tested for leakproofness, and scanning electron microscopy (SEM) was performed.

Results. The oxygenator made of polypropylene hollow fibers retained its gas transfer parameters after six hours of exposure to air-oxygen mixture containing NO at 500 ppm. Based on IR-Fourier spectroscopy findings, NO did not affect structural integrity of polypropylene membranes. NO added to gas mixture at 100 ppm did not increase NO₂ to toxic level of 2 ppm in 91% of control tests during 4 hours CPB in pigs; mean value was 1.58 ± 0.28 ppm. Methemoglobin concentration did not exceed the upper limit of permissible level (3%), and there were no statistically significant differences with the control group. All tested oxygenators have passed the leakproofness test. According to SEM findings, larger amounts of fibrin deposits were found in the control group oxygenators vs study group.

Conclusion. There were no negative effects of NO at 500 ppm concentration on the oxygenator membrane made of hollow polypropylene fibers. NO at 100 ppm in a gas-mixture supplied to oxygenators did not lead to an exceedance of safe NO₂ and methemoglobin concentrations in an animal model. Reduced fibrin deposits on hollow fibers of polypropylene oxygenator membranes were observed when with NO at a level of 100 ppm was added to a gas mixture.

Keywords: nitric oxide; cardio-pulmonary bypass; oxygenator; polypropylene hollow fibers; cardiac surgery.

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

Funding and Support. The research was carried out with the support and in cooperation with the Russian Federal Nuclear Center, All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics under the contract SD-22-04-48 for performance of a constituent part of the research. Part of this research was carried out within the framework of the State task No. 123021000129-1 implementation «Development of a new device for supplying nitric oxide synthesized from ambient air to heart-lung and auxiliary blood circulation devices».

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

Введение

Подавляющее большинство кардиохирургических вмешательств выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) [1]. Не-

смотря на совершенствование методик проведения перфузии, создание все более безопасного оборудования и используемых расходных материалов, ИК остается нефизиологичной про-

цедурой и оказывает негативное влияние на организм человека. К отрицательным эффектам ИК относят синдром системной воспалительной реакции, ишемическое и реперфузионное повреждение, а также повреждение форменных элементов крови, ведущее к гемолизу [2–4]. Свободный гемоглобин (cfHb), образующийся в результате гемолиза, удаляется из кровотока с помощью гаптоглобина, белка CD 163. Когда способность внутрисосудистых механизмов элиминации cfHb исчерпана, его содержание в крови возрастает, что влечет за собой неблагоприятные клинические последствия. Образующийся при деградации cfHb гем является цитотоксическим прооксидантом и может катализировать образование свободных радикалов [5]. Кроме того, негативные эффекты cfHb реализуются опосредованно через связывание эндогенного оксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, а также способствует стимуляции адгезии лейкоцитов [6]. Высвобождаемая при гемолизе аргиназа катализирует синтез орнитина из L-аргинина — субстрата для синтеза NO, что является дополнительным фактором снижения биодоступности NO [7].

NO способен окислять cfHb до менее токсичного метгемоглобина, таким образом оказывая органопротективные эффекты [8]. Кроме того, NO обладает антиаггезивными свойствами в отношении лейкоцитов и тромбоцитов, что обуславливает его противовоспалительный потенциал [9, 10]. Показано, что за счет взаимодействия с такими белками как растворимая гуанилатциклаза, протеинкиназа G и митохондриальные K-АТФ каналы NO может оказывать защитное действие в условиях ишемического и реперфузионного повреждения [11]. Таким образом, учитывая вероятный дефицит и снижение биодоступности NO у пациентов, подвергшихся процедуре ИК, возникли предпосылки для добавления этого газа в оксигенатор с целью непосредственного воздействия на кровь и возможного улучшения клинических исходов в кардиохирургии.

В последние годы число экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению свойств NO при добавлении его в оксигенатор ИК, значительно выросло [12, 13]. Однако работ, направленных на анализ взаимодействия NO с полипропиленом — полимером полых волокон мембран оксигенаторов, недостаточно. Так, нам известно лишь об одном исследовании, в котором изучалось влияние оксида азота на газообмен и структурную целостность полипропиленового мембранного оксигенатора. Это исследование продемонстрировало, что NO и его побочный продукт NO₂ не влияют на струк-

турную целостность и не нарушают газообмен в оксигенаторе с полипропиленовой мембраной в течение 6 ч ИК *in vitro* [14].

Цель исследования — изучение воздействия высоких концентраций оксида азота на полипропиленовые полые волокна оксигенаторов аппаратов искусственного кровообращения.

Материал и методы

Исследование провели в два этапа. На первом этапе выполнили оценку стабильности мембран оксигенаторов из полых волокон полипропилена в присутствии NO в воздушно-кислородной смеси. Для этого комплексно исследовали их массообменные характеристики с помощью экспериментального стенда, сопряженного с масс-спектрометрическим комплексом. После проведения процедуры, материал мембран исследовали методом инфракрасной спектроскопии. На втором этапе провели эксперимент на животных с подключением аппарата ИК, в оксигенатор которого подавали воздушно-кислородную смесь, содержащую NO в концентрации 100 parts per million (ppm).

Проведение комплексного тестирования стабильности мембран из полых волокон полипропилена в присутствии воздушно-кислородной газовой смеси, содержащей NO. Исследования выполняли в лаборатории мирового уровня SMART Полимерных материалов и технологий Российского химико-технологического Университета им. Д. И. Менделеева. Разработали уникальный экспериментальный лабораторный стенд для тестирования стабильности мембраны из полых волокон полипропилена оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия) в газовой смеси, содержащей NO (его принципиальную схему представили на рис. 1).

Экспериментальный стенд включал в себя систему регуляторов расхода газа, подключенных к камере смешения, термостатированную емкость с дистиллированной водой, емкость с водным раствором NaCl 0,9%, аналитический комплекс, представленный масс-спектрометром с двумя вакуумными постами.

Воздушный поршневой компрессор Remeza СБ4/С-24.OLD10 (Remeza, Белоруссия) со встроенным регулятором давления обеспечивал напуск сжатого воздуха через систему фильтрации (механический фильтр, блок отделения воды) в регулятор расхода газа Bronkhorst El-Flow Prestige (Bronkhorst, Нидерланды), затем сжатый воздух с известной величиной расхода подавался в камеру смешения. Кислород через газовый редуктор также подавался в аналогичный регулятор расхода газа, который в свою очередь сообщался с камерой смешения. Напуск газовой смеси N₂ и NO осуществлялся аналогичным образом. Таким образом, приготовление газовой смеси, предназначенной для напуска в мембранный контактор, осуществлялось методом динамического смешения по-

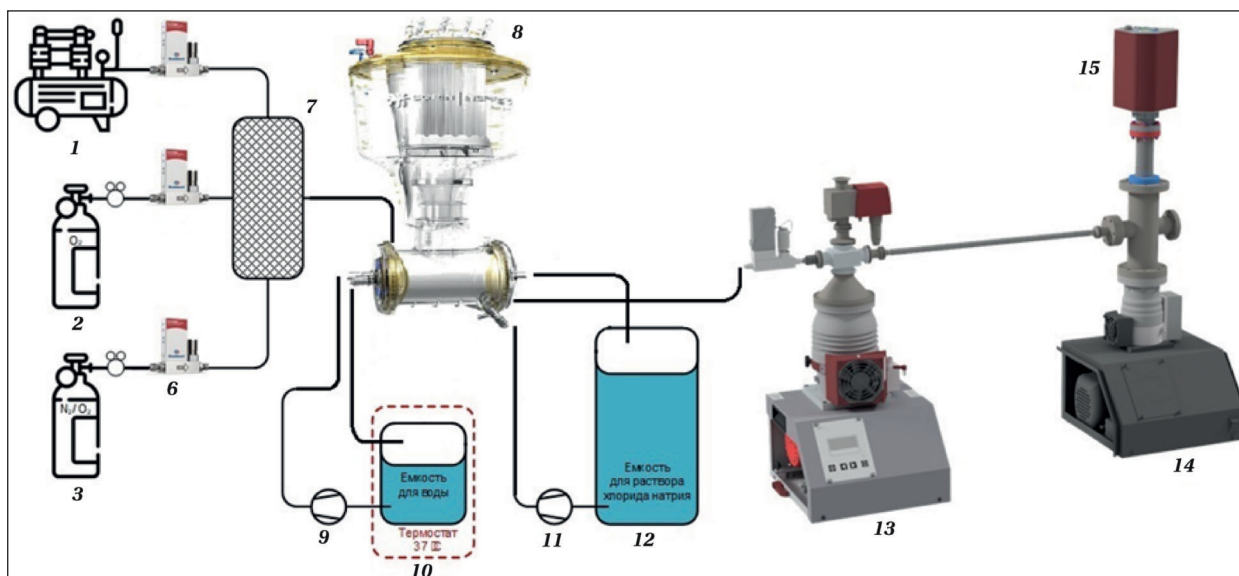


Рис. 1. Принципиальная схема экспериментальной установки для тестирования стабильности мембранных контакторов.

Примечание. 1 — воздушный компрессор; 2 — баллон с O_2 ; 3 — баллон со смесью N_2 и NO ; 4, 5, 6 — регуляторы расхода газа; 7 — камера смешения; 8 — система оксигенации; 9, 11 — помпы; 10 — термостатированная емкость с дистиллированной водой; 12 — емкость с раствором $NaCl$ 0,9%; 13 — высокопроизводительный вакуумный пост; 14 — высоковакуумный пост; 15 — масс-спектрометр.

токов. Раствор $NaCl$ 0,9% подавался в систему оксигенации из стеклянной емкости с помощью помпы.

Таким образом, в результате одновременного напуска газовой смеси и раствора $NaCl$ 0,9% в систему оксигенации на мембранном контакторе (мембрана из полых волокон оксигенатора) реализовался контакт двух фаз. Компоненты газовой смеси частично растворялись в растворе $NaCl$ 0,9%, а нерастворенная часть газовой смеси удалялась из блока мембранного контактора через специальный ниппель, установленный на корпусе оксигенатора. Ниппель подключали к высокоточному регулятору расхода газа Bronkhorst El-Flow Metal Sealed (Bronkhorst, Нидерланды), через который осуществлялся напуск выходящей из мембранного контактора газовой смеси в аналитический комплекс. Аналитический комплекс был представлен масс-спектрометром Pfeiffer PrismaPro QMG 250 M2, 1 — 200 u (Pfeiffer, Германия), сопряженным с высокопроизводительным вакуумным постом Pfeiffer HiCube 300 H Eco (Pfeiffer, Германия), предназначенным для создания разрежения перед камерой масс-спектрометра, и вакуумным постом высокого вакуума Pfeiffer HiCube 80 Eco (Pfeiffer, Германия) для создания высокого вакуума непосредственно в камере масс-спектрометра. Для управления системой регуляторов расхода газа использовали официальное программное обеспечение, разработанное производителем Bronkhorst (Нидерланды).

Первоначально выполняли имитацию рабочего режима, которая подразумевала напуск газовой смеси $N_2/O_2=50/50$ об.% и раствора $NaCl$ 0,9% в систему оксигенации в течение 6 ч. На протяжении всего эксперимента с помощью масс-спектрометрического

комплекса снималась зависимость состава газовой смеси на выходе из мембранного контактора системы оксигенации от длительности эксперимента. Таким образом, определили состав газовой смеси в стационарном режиме работы оксигенатора, что позволяло определить фактор разделения системы.

Далее осуществляли подачу газовой смеси $N_2/O_2/NO$ в соотношении 49,975/49,975/0,05 об.% и раствора $NaCl$ 0,9% в систему, предварительно отработавшую под смесью $N_2/O_2=50/50$ об.%. Остальные условия эксперимента были аналогичны описанным ранее. Так же, как и в предыдущем случае, на протяжении всего эксперимента определяли зависимость концентраций компонентов газовой смеси от длительности эксперимента. Поскольку концентрация NO в сырьевом потоке была низкая (0,05 об.% (500 ppm)), то эта величина в потоке газа, выходящем из оксигенатора, не могла являться репрезентативной. Ввиду указанных обстоятельств изменение газотранспортных характеристик (фактора разделения) оценивали по изменению концентраций азота и кислорода, нормированных на 100%.

Для оценки стабильности мембранного контактора (мембраны из полых волокон оксигенатора) использовали параметр, характеризующий массообмен в системе в целом. В качестве такого параметра применяли фактор разделения, который рассчитывали через отношение концентраций компонентов смеси в двух различных газовых потоках системы. По результатам определения зависимости концентрации N_2 и O_2 в потоке газа, выходящем из блока мембранного контактора системы, определили состав газовой смеси в установившемся (стационарном) режиме работы.

На основе этих экспериментальных данных рассчитывали фактор разделения с помощью следующей формулы:

$$SF = \frac{x_{N_2,r}/x_{O_2,r}}{x_{N_2,f}/x_{O_2,f}}$$

где $x_{N_2,r}$ — концентрация азота в потоке ретентата об.%; $x_{O_2,r}$ — концентрация кислорода в потоке ретентата, об.%; $x_{N_2,f}$ — концентрация азота в сырьевом потоке, об.%; $x_{O_2,f}$ — концентрация кислорода в сырьевом потоке, об.%. В этом случае поток газа, выходящий из мембранного блока системы оксигенации, являлся потоком ретентата. Таким образом, для определения фактора разделения системы рассчитывали отношение отношений концентрации N_2 к концентрации O_2 в потоке ретентата и сырьевом потоке.

С целью проведения дополнительного испытания мембран и изучения возможных химических взаимодействий с NO, регистрировали ИК-Фурье спектры в диапазоне 4000–700 cm^{-1} . Анализ выполняли на приборе IRAffinity-1 (Shimadzu, Kioto, Япония) при температуре окружающей среды с разрешением 4 cm^{-1} с использованием приставки HATR (Pike) (США). В исследовании использовали мембрану из полых волокон полипропилена оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия). Для получения результатов 20 сканирований усреднили по сигналу.

Экспериментальное исследование на животных с подачей в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения воздушно-кислородной смеси, содержащей NO. Исследование, одобренное Биоэтической комиссией Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (НМИЦ им. В. А. Алмазова, Протокол № ПЗ_22_6_V2 от 08.06.2022 г.), выполнили на базе центра доклинических трансляционных исследований НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Животные. В исследование включили 10 домашних свиней (Ландрас) женского пола в возрасте от 3 до 4,3 мес. Медиана массы тела составила 38,9 (37,7; 40,9) кг. Животных разделили на две группы — контрольную и экспериментальную. Животным экспериментальной группы во время ИК в оксигенатор к воздушно-кислородной смеси добавляли NO в концентрации 100 ppm. Животным контрольной группы NO в оксигенатор не подавали. Всем животным выполняли процедуру ИК в течение 4 ч с дальнейшим наблюдением в течение 12 ч. После этого всех животных вывели из эксперимента.

Анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение. Проводили сочетанную анестезию, предполагающую использование общей комбинированной анестезии и регионарной анестезии в виде блокады межреберных нервов. Премедикация включала внутримышечное введение золазепама/тилетамина (Zoletil Virbac, Франция) в дозировке 20 мг/кг. В асептических условиях осуществляли пункцию и катетеризацию периферической вены

(ушная вена) катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (Пропофол-липуро, В. Braun, Германия) в дозе 2–3 мг/кг проводили прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. После интубации трахеи вводили недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид в дозе 0,6–1,2 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли путем ингаляции изофлурана (Aerran Baxter healthcare corporation США) с помощью испарителя Neyer Medical AG (Dräger, Германия) в дозировке 1,5–2,5 об.%. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления (ЦВД) и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполняли катетеризацию яремной вены. Инвазивный мониторинг артериального давления (АД) осуществляли путем катетеризации бедренной артерии катетером В. Braun 20 G (В. Braun, Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля темпа и характера диуреза устанавливали мочевого катетер Нелатона 10 Fr.

Витальные функции мониторовали с помощью мониторной системы Mindray BeneView T8 (Mindray, КНР). Мониторный контроль во время проведения эксперимента включал в себя пульсоксиметрию, электрокардиографию (ЭКГ), измерение центральной температуры, инвазивного АД и ЦВД, газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоты дыхания (ЧД).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовали наркозно-дыхательный аппарат Mindray Wato Ex-35 (Mindray, КНР). Параметры интраоперационной ИВЛ: режим вентиляции с контролем по объему (VCV), минутный объем дыхания (МОД) 20–30 мл/кг/мин. ЧД 8–14 в мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 65%. Параметры ИВЛ корректировали по результатам оксиметрии, капнометрии и анализа газового состава артериальной крови.

Перед началом основного этапа операции обеспечивали регионарный компонент сочетанной анестезии: хирург выполнял блокаду межреберных нервов раствором ропивакаина (Ропивакаин, Фармзашита Россия), 5 мг/кг.

ИК во время эксперимента обеспечивали аппаратом искусственного кровообращения WEL-1000B plus (Tianjin Welcome Medical Equipment, КНР) с использованием оксигенатора Inspire 8M Sorin (LivaNova, Италия). Безопасность перфузии обеспечивали мониторингом давления в кровопроводящих магистралах, датчиком уровня крови в кардиотомном резервуаре и датчиком наличия пузырей газа. Обязательными составляющими первичного объема заполнения (прайма) экстракорпорального контура являлись гелофузин (Гелофузин, В. Braun, Германия), гепарин (Гепарин натрий Браун, В. Braun, Германия), из расчета 3 Ед/мл прайма и бикарбонат натрия с целью нормализации pH из расчета 3 ммоль/100 мл прайма. Перед началом ИК вводили гепарин в дозе 300 Ед/кг. Через 5 мин после введения гепарина

контролировали АСТ, при достижении целевых значений (АСТ > 480 сек) начинали ИК. Объемная скорость перфузии составляла 3 л/мин/м². Исходный газоток — 2 л/мин, далее его корректировали на основании оценки газов крови. Управление газовым составом крови осуществляли в α -stat режиме. С целью поддержания гипокоагуляции при необходимости дополнительно вводили гепарин в дозе 100–200 ЕД/кг, измерение АСТ выполняли каждые 30 мин. Адекватность ИК оценивали по значениям среднего АД (50–80 мм рт. ст.), показателям газового состава крови, кислотно-основного состояния. Нормотермию поддерживали с помощью подключенного к оксигенатору теплообменника с целевой температурой 37,5–38°C. Избегали реверсии гепарина протамина сульфатом, предпочитая тщательный хирургический гемостаз. В случае использования протамин сульфата (Протамин сульфат, Элара, Россия), его дозу рассчитывали исходя из соотношения 1–1,3 мг протамин сульфата на 100 единиц инициально введенного гепарина, расчетную дозу протамин сульфата вводили в течение 20 мин.

В послеоперационном периоде все животные находились в условиях продленной ингаляционной анестезии изофлураном, поддерживали стабильные параметры гемодинамики. Проводили протективную ИВЛ, по показаниям — инотропную и вазопрессорную поддержку. Продолжали мониторинг витальных функций.

Хирургическая процедура. Выполняли левостороннюю торакотомию по 3 межреберью. После достижения целевого уровня гипокоагуляции последовательно устанавливали аортальную канюлю в восходящую аорту (канюля аортальная 20 Fr, Medtronic, США) и венозную канюлю в полость правого предсердия через ушко (канюля венозная 31 Fr, Medtronic, США). После отключения от ИК и удаления канюль контролировали гемостаз. После установки дренажа в левую плевральную полость с заходом в полость перикарда послойно ушивали рану.

Подача NO в контур ИК. В экспериментальной группе животных на протяжении всего периода ИК синтетизированный NO из экспериментального образца установки плазмохимического синтеза подавали в магистраль доставки воздушно-кислородной смеси в оксигенатор в концентрации 100 ppm [15, 16]. Животным из контрольной группы в оксигенатор ИК

подавали воздушно-кислородную смесь без NO. Воздушно-кислородную смесь доставляли в технологический порт оксигенатора «gas in» через ПВХ-трубки диаметром 1/4. Предварительно в линии подачи устанавливали тройники Discosif C (B. Braun, Германия): за 10 см до оксигенатора присоединялся шланг подачи NO, через 5 см после него — шланг для мониторинга концентрации NO и NO₂ (рис. 2).

С целью контроля газового состава подаваемой в оксигенатор смеси проводили мониторинг NO и NO₂ как перед оксигенатором, так и после него. Верхнюю границу допустимого содержания NO₂ в контуре оксигенатора определили, как 2 ppm. При превышении указанного значения подачу NO прекращали. В постоянном режиме контролировали содержание NO и NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор. Содержание NO и NO₂ в выходном тракте из оксигенатора отслеживали в дискретном режиме с интервалом 30 мин.

Определение концентрации метгемоглобина.

С целью оценки безопасности подачи в оксигенатор NO в высоких дозах проводили анализ содержания метгемоглобина. Его динамику исследовали в трех точках: 2 ч от начала ИК, при отключении от ИК, через 6 ч после отключения от ИК.

Тестирование образцов мембранных контакторов оксигенаторов на герметичность. Образцы полипропиленовых оксигенаторов Inspire 8M (LivaNova, Италия) тестировали на герметичность для выявления внутренних повреждений оксигенатора. В результате одновременного напуска сжатого воздуха и раствора NaCl 0,9% в систему оксигенации в мембранном контакторе имитировали рабочий процесс. В рамках эксперимента давление газа увеличивали ступенчато от 0,1 до 0,5 Мегапаскалей (МПа) с шагом в 0,1 МПа. Таким образом, через пористую мембрану осуществлялся контакт двух фаз: газа под избыточным давлением и раствора NaCl 0,9%. Растворенный в растворе NaCl 0,9% газ десорбировался в емкости, из которой осуществляли напуск раствора. 3 образца оксигенаторов Inspire 8M, предварительно использованных в экспериментах на животных (2 из основной группы, 1 из группы контроля), тестировали на герметичность.

Исследование поверхности образцов полых волокон мембранных контакторов методом сканирующей электронной микроскопии. В рамках

исследования с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) провели анализ поверхности образцов полых волокон из полипропилена мембран оксигенаторов, использованных во время ИК у экспериментальных животных. Исследовали 3 образца мембран оксигенаторов Inspire 8M (2 из основной группы, 1 из группы контроля). После отключения от ИК оксигенаторы отмывали с использованием 10 литров раствора NaCl 0,9%, после чего с целью фиксации заполнили 2% глутаровым альдегидом [13]. Использовали сканирующий электронный микроскоп JEOL 1610LV (JEOL,

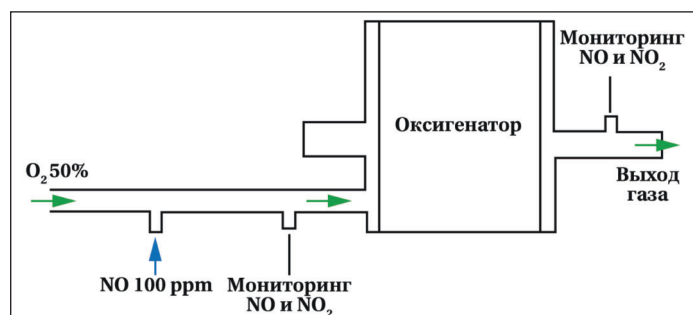


Рис. 2. Схема подачи в оксигенатор воздушно-кислородной смеси, NO и мониторинга NO, NO₂.

Япония). В результате получили массив микрофотографий поверхности полых волокон с различным увеличением — от $\times 45$ до $\times 15000$.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета MedCalc Statistical Software 20.218 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Учитывая малый объем выборки, использовали непараметрические методы. Для сравнения количественных показателей использовали *U*-критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Многогрупповое сравнение выполняли с применением поправки Бонферрони. Данные представили в виде медиана (*Q1*; *Q3*). Использовали двусторонний *p*-уровень значимости. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

Результаты

Проведение комплексного тестирования стабильности мембран полипропиленового оксигенатора в присутствии воздушно-кислородной смеси, содержащей NO. Определение газотранспортных характеристик полипропиленового оксигенатора. По результатам анализа состава газового потока, выходящего из мембранного блока системы оксигенации, определили концентрации N_2 и O_2 в стационарном режиме работы оксигенатора. Графики динамики концентраций N_2 и O_2 в потоке газа, выходящем из мембранного блока оксигенации, в зависимости от длительности эксперимента, представили на рис. 3. Результаты показали, что состав газовой смеси, выходящей из мембранного блока системы оксигенации характеризуется незначительным отличием от сырьевого потока, выраженном в увеличении концентрации N_2 на 0,83 об. %, по сравнению с сырьевым потоком. При сравнении состава газовых смесей на выходе из оксигенатора для случаев напуска смеси N_2/O_2 и $N_2/O_2/NO$ выявили незначительное изменение в виде увеличения концентрации N_2 на 0,38 об. %. В дополнение к графикам зависимости состава газовой смеси от длительности эксперимента на рис. 4 представили масс-спектры газовой смеси на выходе из мембранного блока системы оксигенации. При проведении эксперимента с газовой смесью, содержащей NO, на представленных масс-спектрах обнаружили характерный пик $m/z=30$, что подтверждало наличие этого компонента в системе. Усредненные значения концентраций N_2 и O_2 в потоке газа, выходящего

из мембранного блока системы оксигенации (для установившегося (стационарного) режима работы) и рассчитанные значения фактора разделения представили в табл. 1.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что оксигенатор Inspire 8M сохраняет свои массообменные характеристики в присутствии NO в концентрации 500 ppm в составе рабочей газовой смеси как минимум на протяжении 6 ч.

Анализ ИК спектров (преобразование Фурье), полученных в результате исследования. С целью определения возможных химических реакций NO и полипропилена полых мембран оксигенатора результаты ИК-спектроскопии подвергли преобразованию Фурье (рис. 5). Полученные данные свидетельствовали о том, что материал мембраны не подвергся каким-либо изменениям при воздействии NO, что подтвердилось отсутствием отвечающих за хемосорбцию NO характерных сдвигов полос в ИК-спектре полипропилена полых мембраны. Также не обнаружили признаков физической сорбции NO на полипропилене. По данным библиотеки Национального института стандартов и технологий (National Institute of Standards and Technology (NIST), США), пик ИК-спектра, «отвечающий» за колебания связей в молекуле NO, находится в диапазоне 1830–1900 $см^{-1}$. Различий между контрольными образцами мембраны из полипропилена и образцами, подвергнутыми воздействию NO в концентрации 500 ppm не выявили. Таким образом, можно сделать заключение о том, что присутствие NO в концентрации 500 ppm в воздушно-кислородной смеси не оказывает воздействия на полые волокна из полипропилена.

Результаты экспериментального исследования на животных при подаче NO в оксигенаторы аппарата искусственного кровообращения. Анализ концентрации NO и NO₂ на входе и выходе из оксигенатора. В соответствии с разработанным протоколом исследования, провели 5 кардиохирургических операций на свиньях в условиях искусственного кровообращения с подачей NO в контур оксигенатора из полипропилена. На протяжении периода ИК продолжительностью 240 минут в оксигенатор Inspire 8M подавали NO с концентрацией 100 ppm. Работа экспериментального образца

Таблица 1. Концентрация N_2 и O_2 в потоке, выходящем из мембранного блока системы оксигенации и фактор разделения.

Модель системы оксигенации	$x_{N_2, r}$ об. %	$x_{O_2, r}$ об. %	SF
Газовая смесь N_2/O_2			
Inspire 8M	50,83	49,17	1,03
Газовая смесь $N_2/O_2/NO$			
Inspire 8M	51,21	48,79	1,05

Примечание. $x_{N_2, r}$ — концентрация азота в потоке ретентата об.%; $x_{O_2, r}$ — концентрация кислорода в потоке ретентата; SF — фактор разделения.

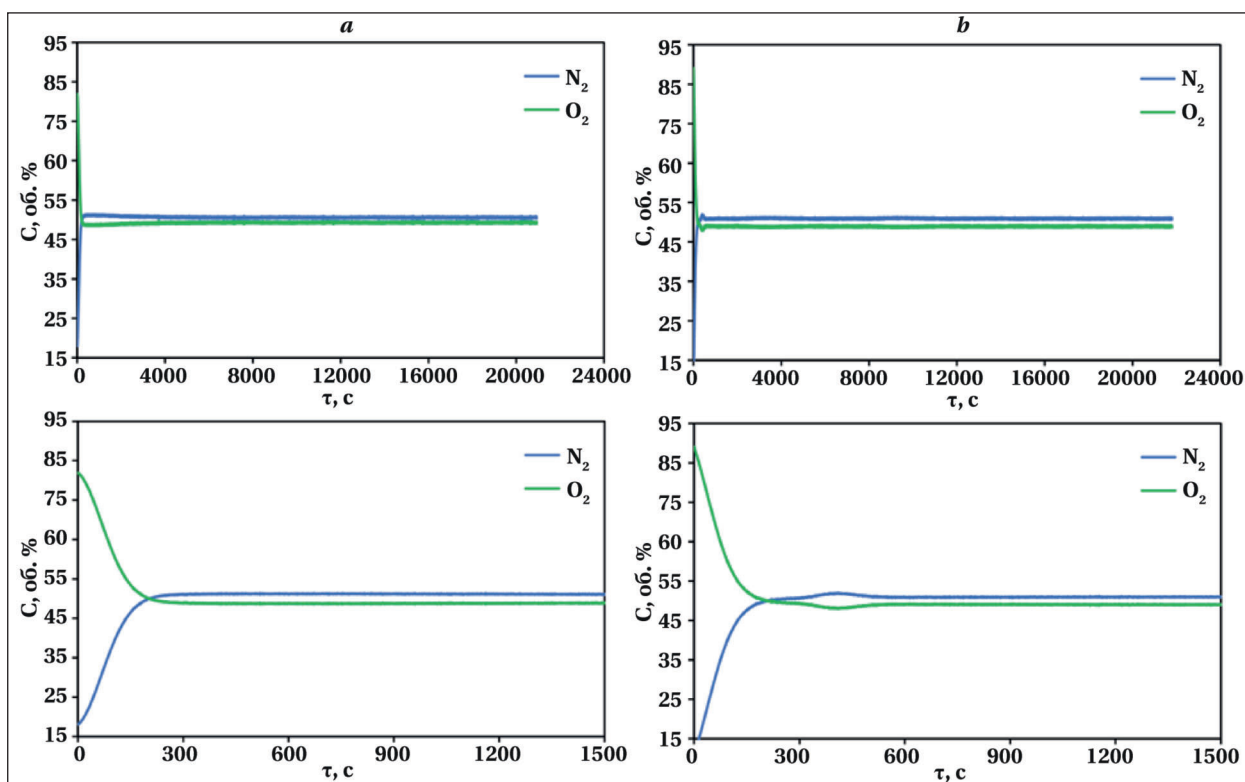


Рис. 3. Зависимость концентрации (об. %) N_2 и O_2 в выходном потоке мембранного блока Inspire 8M от времени проведения эксперимента.

Примечание. Имитация рабочего процесса с применением водного раствора NaCl 0,9% при пропускании газовой смеси: *a* — N_2/O_2 50/50 об. %; *b* — $N_2/O_2/NO$ 49,975/49,975/0,05 об. %.

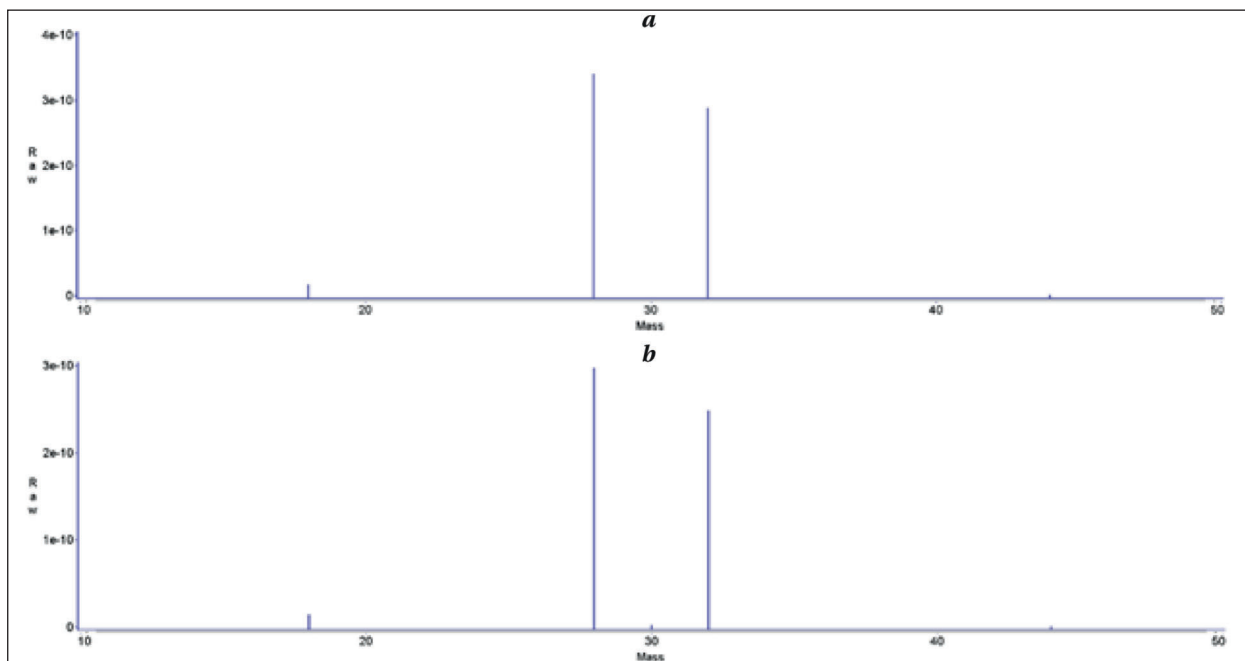


Рис. 4. Масс-спектр выходного потока мембранного блока Inspire 8M.

Примечание. Имитация рабочего процесса с применением водного раствора NaCl 0,9% при пропускании газовой смеси: *a* — N_2/O_2 50/50 об. %; *b* — $N_2/O_2/NO$ 49,975/49,975/0,05 об. %.

установки в автоматическом режиме с целевым значением содержания NO на входе в оксигенатор 100 ppb позволяла поддерживать средний показатель концентрации $99,2 \pm 5,6$ ppb, с диапазоном значений от 95,7 до 111,3 ppb. Обна-

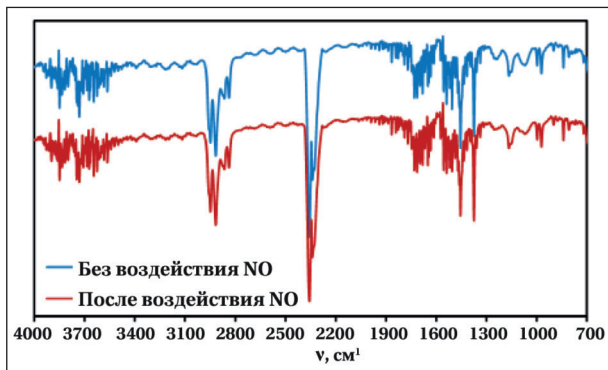
ружили значимые различия содержания NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте на всех этапах измерений во время искусственного кровообращения (табл. 2). В общей выборке из 45 измерений среднее содержание NO в вы-

Таблица 2. Концентрация NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте оксигенатора во время ИК, медиана (Q1; Q3), n=5.

Время от начала ИК, мин	NO на входе в оксигенатор, ppm	NO выходной тракт оксигенатора, ppm	Манна-Уитни U-тест
10	99,5 (98,5; 103,3)	56,1 (35,3; 61,6)	p=0,008
40	99,4 (98,1; 100,1)	56,8 (52,3; 60,2)	p=0,008
70	99,8 (98; 100,6)	59 (54,8; 61,3)	p=0,008
100	99,1 (97,9; 100,2)	61,8 (54,2; 62,7)	p=0,008
130	100 (91,2; 100,3)	63,9 (53,2; 67,5)	p=0,032
160	99,7 (99,2; 101,4)	63,2 (61,4; 67,2)	p=0,008
190	100,1 (99,8; 100,5)	65,4 (63,7; 67,3)	p=0,029
220	99,7 (99,4; 100,4)	65,2 (64,5; 67,4)	p=0,008
240	100,4 (100,2; 101,2)	68,9 (67,8; 72,1)	p=0,009

Таблица 3. Концентрация NO₂ на входе в оксигенатор АИК и в выходном тракте оксигенатора во время ИК, медиана (Q1; Q3), n=5.

Время от начала ИК, мин	NO ₂ на входе в оксигенатор, ppm	NO ₂ выходной тракт оксигенатора, ppm	Манна-Уитни U-тест
10	1,45 (0,9; 1,85)	1,15 (0,7; 1,2)	p=0,237
40	1,75 (1,4; 1,9)	1,1 (1,1; 1,15)	p=0,024
70	1,7 (1,4; 1,85)	1,2 (1,1; 1,6)	p=0,191
100	1,1 (1,08; 1,25)	1,5 (0,7; 1,2)	p=0,8
130	1,8 (1,65; 1,8)	1,3 (1; 1,6)	p=0,045
160	1,5 (1,4; 1,65)	1,2 (1; 1,35)	p=0,06
190	1,65 (1,5; 1,75)	1,25 (1,1; 1,35)	p=0,029
220	1,45 (1,35; 1,7)	1,3 (1,15; 1,5)	p=0,026
240	1,6 (1,45; 1,65)	1,4 (1,38; 1,6)	p=0,366

**Рис. 5. ИК-спектры (преобразование Фурье) полых мембран из полипропилена до и после контакта с газовой смесью, содержащей NO.**

ходном тракте составило 60,5±9,6 ppm, что было значимо ниже концентрации на входе в оксигенатор ($p<0,0001$). Медиана значения снижения концентрации NO в выходном тракте составила 36,7 (33,7; 40,7) ppm.

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению содержания NO в выходном тракте к моменту завершения ИК, однако статистического подтверждения эти различия не получили. Найденные закономерности указывают на возможное значимое поглощение NO кровью при подаче в оксигенатор, достигающее 35–50%.

Данные о содержании NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор из полипропилена и в выходном тракте представили в табл. 3. При анализе этих показателей выявили стабильные значения концентрации NO₂ во время ИК, без тенденции к нарастанию. Обращало на себя внимание меньшее содержание

Таблица 4. Динамика содержания метгемоглобина (%) во время выполнения кардиохирургических операций с применением АИК, медиана (Q1; Q3), n=10.

Этап исследования	Метгемоглобин, %	
	Контрольная группа, n=5	Группа NO, n=5
Исходно	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
2 ч ИК	0,8 (0,4; 0,9)	1,1 (1; 1,4)
4 ч (конец ИК)	1,9 (1,2; 1,9)	1,5 (1,1; 2,2)

NO₂ в выходном тракте, что на нескольких этапах получило статистическое подтверждение.

В совокупной выборке из 45 измерений концентрации NO₂ в магистрали подачи газовой смеси в оксигенатор среднее значение показателя составило 1,58±0,28 ppm, что было значимо выше величин, полученных в выходном тракте оксигенатора — 1,22±0,26 ppm ($p<0,001$). Медиана значения снижения концентрации NO₂ в выходном тракте составила 0,4 (0,2; 0,7) ppm.

При проведении исследования отметили четыре случая превышения содержания NO₂ уровня 2 ppm. В этих ситуациях подачу NO прекращали, и возобновляли после снижения NO₂ до уровня менее 1 ppm. Кроме указанных, других случаев прекращения подачи NO не было.

Анализ динамики метгемоглобина. Данные о содержании метгемоглобина во время операций с использованием ИК представили в табл. 4. Как следует из указанных данных, подача NO в полипропиленовый оксигенатор в дозировке 100 ppm не сопровождалась значимым нарастанием содержания метгемоглобина. Концентрация метгемоглобина не превышала верхнего предела допустимых значений (3%), каких-

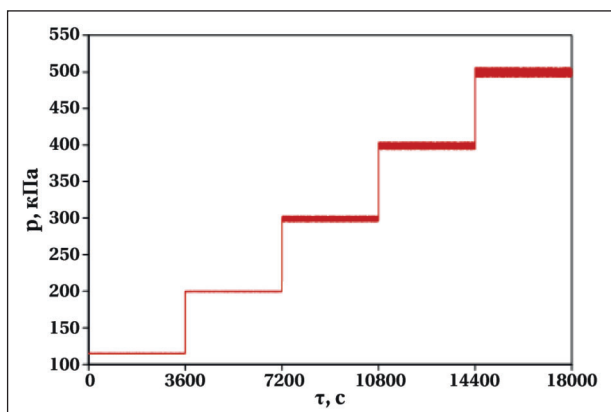


Рис. 6. График зависимости давления газа на выходе из мембранного контактора системы оксигенации от длительности эксперимента при ступенчатом повышении давления в системе.

либо статистически значимых различий при сравнении с группой контроля не обнаружили.

Тестирование образцов мембранных контакторов оксигенаторов на герметичность. Изучили три оксигенатора Inspire 8M, предварительно использованные во время ИК у животных (2 из основной группы, 1 из группы контроля). На рис. 6 представили зависимость величины давления в полости мембранного контактора, которая заполнялась газом от длительности эксперимента. В рамках этого эксперимента не обнаружили существенных различий в функционировании трех исследованных образцов и значительного разброса в величине давления газа на выходе из этих образцов. Эпизодов падения давления не наблюдали ни на одном из этапов исследования. Данные представили в виде усредненных значений измеренных величин давления газа на выходе из мембранного контактора для трех рассмотренных образцов.

Исследование поверхности образцов полых волокон мембраны из полипропилена методом сканирующей электронной микроскопии. Микрофотографии образцов полых волокон мембран из полипропилена после процедур, проведенных на экспериментальных животных, представили на рис. 7.

В результате сравнения микрофотографий поверхности полых волокон мембран из полипропилена для контрольных образцов (без воздействия NO) и образцов после ИК с подачей NO в оксигенатор, обнаружили, что на поверхности мембран контрольных образцов находится существенно большее число сгустков, образовавшихся в результате контакта с кровью. Так, на микрофотографиях поверхности мембраны контрольного образца (рис. 7, а) обнаружили 12 (микрофотография с приближением $\times 45$) и 10 (микрофотография с приближением $\times 50$) групп отложений фибрина. На микрофотографиях

образцов мембран, бывших под воздействием оксида азота, отметили меньшее число отложений фибрина (рис. 7, б). На первом изображении с увеличением $\times 50$ обнаружили 5 групп таких отложений, на втором — 1.

Микрофотографии образцов с приближением $\times 150$ доказывают вышеуказанное утверждение. На поверхности образца из контрольной группы (рис. 7, с) присутствовало 7 групп отложений фибрина, в то время как на поверхности волокна образца, подвергнутого воздействию оксида азота (рис. 7, д), обнаружили только 1 группу отложений.

Таким образом, в результате исследования поверхности полых волокон мембран из полипропилена методом СЭМ продемонстрировали меньшее формирование сгустков фибрина при подаче в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm в сравнении с контрольными образцами.

Обсуждение результатов

Доказали, что оксигенатор из полипропиленовых полых волокон сохраняет свои газотранспортные характеристики после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смеси с добавлением NO в концентрации 500 ppm. Состав газовой смеси, выходящей из мембранного блока системы оксигенации, значимо не отличался от состава подаваемой смеси. Результаты выполненной работы указывают на то, что воздействие NO в такой высокой концентрации не влияет на массоперенос в оксигенаторе из полипропиленовых полых волокон. Кроме того, с помощью метода ИК-Фурье спектроскопии впервые показали, что NO в концентрации 500 ppm не влияет на структуру мембран из полипропилена.

Полученные данные подтверждают результаты единственного исследования, посвященного изучению воздействия NO на оксигенаторы полипропиленового типа. S. C. Body и соавт. рассмотрели влияние NO на газообмен и структурную целостность мембранного оксигенатора из полипропилена. Девять мембранных оксигенаторов находились под воздействием 224 ± 10 ppm NO и $6,7 \pm 1,7$ ppm NO₂ и 73% O₂ в азоте, а шесть оксигенаторов под воздействием 73% O₂ в азоте. В замкнутом контуре циркулировала гепаринизированная тромбоцитопеническая кровь крупного рогатого скота в течение 6 ч.

Сравнение скорости переноса по O₂ или CO₂ между группами в 0, 1, 3 и 6 ч не выявило различий. Ни один оксигенатор не «провалил» гидравлические испытания на целостность конструкции и не вышел из строя во время эксперимента. Во внешнем виде оксигенаторов не было обнаружено никаких признаков деградации материала эксперимента. Не было выявлено

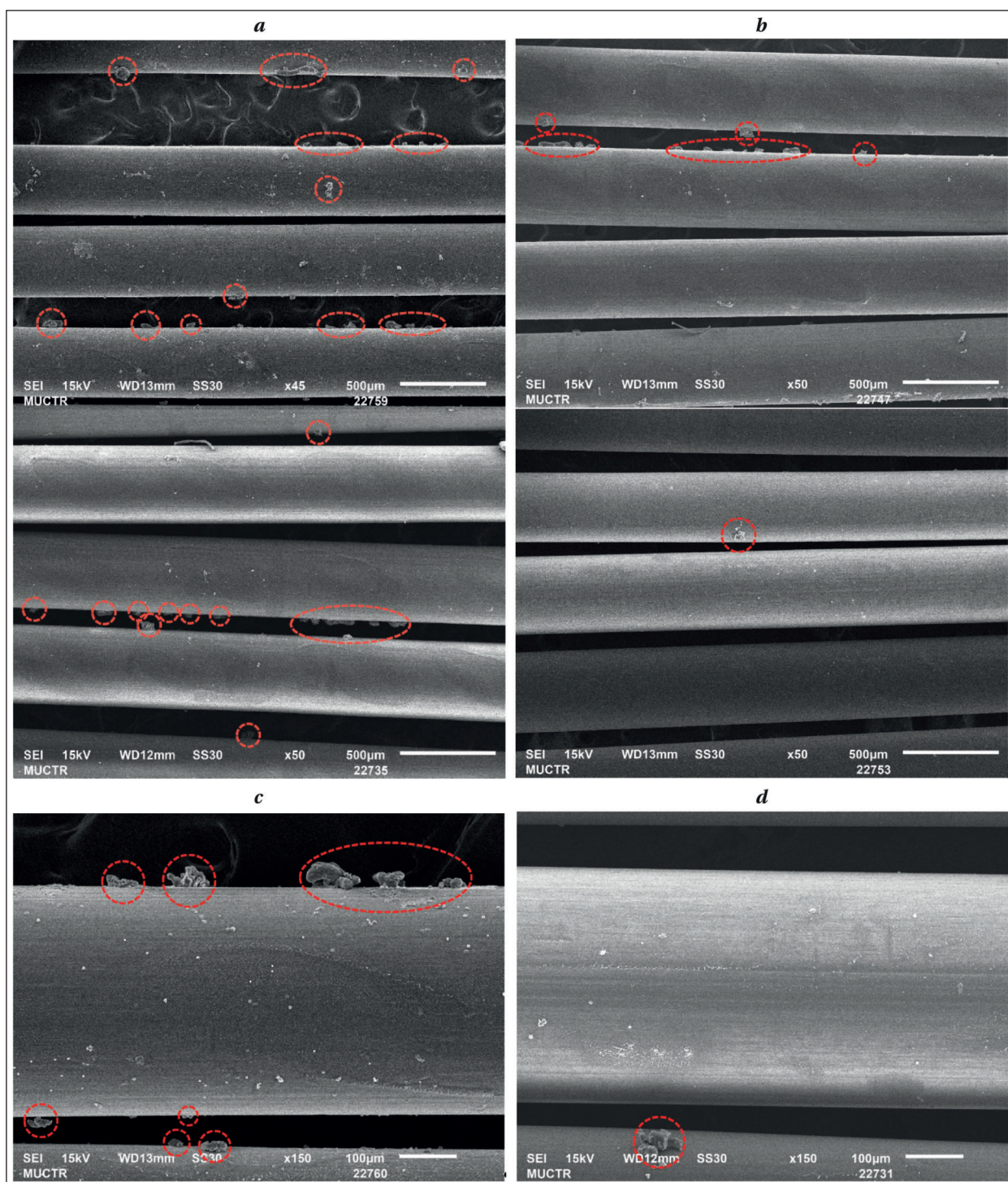


Рис. 7. Микрофотографии поверхности полых волокон мембран из полипропилена, полученные методом сканирующей электронной микроскопии.

Примечание. *a* — группа контроля; *b* — группа подачи NO в оксигенатор; *c* — группа контроля; *d* — группа NO. Увеличение: *a* — $\times 45$ и $\times 50$; *b* — $\times 50$; *c*, *d* — $\times 150$. Красным цветом обвели отложения фибрина.

также никакого различия гематологических показателей. Градиенты давления в оксигенаторах не различались между группами в любой момент времени и не менялись со временем. СЭМ не выявила различий в размерах пор, структуры мембран или потери структурной целостности даже у оксигенаторов, подвергающихся дальнейшему механическому повреждению во время

испытаний на структурную целостность. Однако следует учесть, что в указанной работе не были исследованы возможные химические взаимодействия полипропилена и NO [14].

Второй этап нашего исследования подразумевал выполнение кардиохирургических операций на животных в условиях ИК с подачей NO в контур оксигенатора из полипропилена. Вы-

явили значимые различия в содержании NO на входе в оксигенатор и в выходном тракте на всех этапах ИК, что подтверждало насыщение крови животного NO. Кроме того, в течение ИК отметили рост концентрации NO на выходе из оксигенатора с медианой 56,1 (35,3; 61,6) на 10 мин ИК и медианой 68,9 (67,8; 72,1) на 240 мин ИК. Полученные данные позволяют предполагать, что на определенном этапе ИК происходит истощение механизмов депонирования NO с невозможностью дальнейшего насыщения.

Обзор литературы показал, что в большинстве клинических исследований, посвященных изучению эффектов NO, добавляемого в оксигенатор аппарата ИК, обычно используется концентрация NO 20–40 ppm [17–20]. Мы продемонстрировали, что добавление NO в дозировке 100 ppm во время ИК не сопровождалось повышением концентрации NO₂ до токсичного уровня 2 ppm в 91% измерений: среднее значение показателя составило 1,58±0,28 ppm. В уже упомянутой работе J. Body и соавт. было показано, что подача NO в концентрации 224±10 ppm не повреждала мембрану оксигенатора из полипропилена, но сопровождалась повышением уровня NO₂ до 6,7±1,7 ppm [14], что является токсичной концентрацией для живых организмов. Таким образом, можно предположить, что концентрация NO 100 ppm могла бы быть безопасна для применения в клинических условиях.

Анализ концентрации метгемоглобина выявил отсутствие превышения допустимых значений на протяжении всего эксперимента. При межгрупповом сравнении концентраций метгемоглобина каких-либо статистически значимых различий или тенденций не обнаружили,

что не соответствует фармакокинетическим представлениям о терапии NO, а также результатами исследований, выполненных ранее. Так, в первом клиническом исследовании, посвященном эффектам подаваемого в оксигенатор NO в дозировке 100 ppm и включившим 47 пациентов, концентрация метгемоглобина была значимо выше в основной группе по сравнению с группой контроля [21]. Возможно, полученные нами результаты были обусловлены различной подверженностью гемолизу крови людей и животных.

Все исследуемые оксигенаторы прошли тестирование на герметичность: нарушения целостности мембранного материала и корпуса изделия не обнаружили. Впервые выполнили СЭМ оксигенаторов из полых волокон полипропилена после подачи в них NO в эксперименте *in vivo*. Результаты СЭМ после 4 ч ИК продемонстрировали положительные эффекты добавляемого в оксигенатор NO. Оксигенаторы группы контроля характеризовались большим количеством отложений фибрина по сравнению с оксигенаторами основной группы.

Заключение

В результате комплексного исследования негативного воздействия NO в концентрации 500 ppm на мембраны оксигенаторов из полых волокон полипропилена не обнаружили. В эксперименте на животных с подачей в оксигенатор NO в концентрации 100 ppm значимого превышения допустимого безопасного уровня содержания NO₂ и метгемоглобина не выявили. Показали снижение интенсивности образования отложений фибрина на полых волокнах мембран оксигенаторов из полипропилена при подаче NO.

Литература

1. Patel V., Unai S., Gaudino M., Bakaeen F. Current readings on outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 31 (4): 726–733. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2019.05.012. PMID: 31125606.
2. Bronicki R. A., Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: pathophysiology and treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17 (8 Suppl 1): S272–278. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000759. PMID: 27490610.
3. Wetz A. J., Richardt E. M., Schotola H., Bauer M., Bräuer A. Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery: is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care.* 2017; 45 (1): 58–66. DOI: 10.1177/0310057X1704500109. PMID: 28072936.
4. Datt V., Wadhhwa R., Sharma V., Virmani S., Minhas H. S., Malik S. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: a review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J Card Surg.* 2021; 36 (10): 3749–3760. DOI: 10.1111/jocs.15805. PMID: 34251716.
5. Di Masi A., De Simone G., Ciaccio C., D'Orso S., Coletta M., Ascenzi P. Haptoglobin: from hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med.* 2020; 73: 100851. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100851. PMID: 32660714.
6. Schaer C. A., Deuel J. W., Schildknecht D., Mahmoudi L., Garcia-Rubio I., Owczarek C., Schauer S., et al. Haptoglobin preserves vascular nitric oxide signaling during hemolysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193 (10): 1111–1122. DOI: 10.1164/rccm.201510-2058OC. PMID: 26694989.
7. Steppan J., Tran H. T., Bead V. R., Oh Y. J., Sikka G., Bivalacqua T. J., Burnett A. L., et al. Arginase inhibition reverses endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, and vascular stiffness in transgenic sickle cell mice. *Anesth Analg.* 2016; 123 (3): 652–658. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001378. PMID: 27537757.
8. Spina S., Lei C., Pincioli R., Berra L. Hemolysis and kidney injury in cardiac surgery: the protective role of nitric oxide therapy. *Semin Nephrol.* 2019; 39 (5): 484–495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.008. PMID: 31514912.
9. Galkina S. I., Golenkina E. A., Viryasova G. M., Romanova Y. M., Sud'ina G. F. Nitric oxide in life and death of neutrophils. *Curr Med Chem.* 2019; 26 (31): 5764–5780. DOI: 10.2174/0929867326666181213093152. PMID: 30543162.
10. Gesele P., Momi S., Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem Pharmacol.* 2019; 166: 300–312. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.05.030. PMID: 31173724.
11. Zhang Y. Q., Ding N., Zeng Y.-F., Xiang Y.-Y., Yang M.-W., Hong F.-F., Yang S.-L. New progress in roles of nitric oxide during

- hepatic ischemia reperfusion injury. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (14): 2505–2510. DOI: 10.3748/wjg.v23.i14.2505. PMID: 28465634.
12. Loughlin M., Browne L., Hinchion J. The impact of exogenous nitric oxide during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. *Perfusion*. 2022; 37 (7): 656–667. DOI: 10.1177/02676591211014821. PMID: 33983090.
 13. Пичугин В. В., Баутин А. Е., Домнин С. Е., Рязанов М. В., Сандалкин Е. В. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 108–116. [Pichugin V. V., Bautin A. E., Domnin S. E., Ryazanov M. V., Sandalkin E. V. Delivery of gaseous nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit: experimental and clinical data: a review. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A. I. Saltanova*. 2021; 3: 108–116. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116.
 14. Body S. C., FitzGerald D., Voorhees C., Hansen E., Crowley C., Voorhees M. E., Sherman S. K. Effect of nitric oxide upon gas transfer and structural integrity of a polypropylene membrane oxygenator. *ASAIO J*. 1999; 45 (6): 550–4. DOI: 10.1097/00002480-199911000-00008. PMID: 10593685.
 15. Баутин А. Е., Селемир В. Д., Нурғалиева А. И., Морозов К. А., Никифоров В. Г., Бикташева Л. З., Афанасьева К. Ю., с соавт. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2021; 3: 98–107. [Bautin A. E., Selemir V. D., Nurgalieva A. I., Morozov K. A., Nikiforov V. G., Biktasheva L. Z., Afanasyeva K. Yu., et al. Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the post-operative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A. I. Saltanova*. 2021; 3: 98–107. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/18-474 X-2021-3-98-107.
 16. Мазурок В. А., Нурғалиева А. И., Баутин А. Е., Ржеутская Р. Е., Мазурок А. В., Оразмагомедова И. В., Груздова Д. Г., с соавт. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки гемодинамики у взрослых с некоррегированными врожденными пороками сердца и легочной артериальной гипертензией. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 6: 58–67. [Mazurok V. A., Nurgalieva A. I., Bautin A. E., Rzhеutskaya R. E., Mazurok A. V., Orazmagomedova I. V., Gruzdova D. G., et al. Volumetric compression oscillometry for the assessment of hemodynamics in adults with corrected congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiol.Reanimatol/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; 6: 58–67. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202206158.
 17. James C., Millar J., Horton S., Brizard C., Molesworth C., Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6. PMID: 27686343.
 18. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N., Svirko Y. S., Pekarskiy S. E., Evtushenko V. V., Lugovsky V. A., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182. PMID: 32718702.
 19. Niebler R. A., Chiang-Ching H., Daley K., Janecke R., Jobe S. M., Mitchell M. E., Varner C., et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: a pilot randomized controlled trial. *Artif Organs*. 2021; 45 (1): 22–28. DOI: 10.1111/aor.13788. PMID: 32737900.
 20. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B., Johnson K., Long D. A., Buckley D. H. F., Erickson S., et al.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: The NITRIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 328 (1): 38–47. DOI: 10.1001/jama.2022.9376. PMID: 35759691.
 21. Lowson S. M., Hassan H. M., Rich G. F. The effect of nitric oxide on platelets when delivered to the cardiopulmonary bypass circuit. *Anesth Analg*. 1999; 89 (6): 1360–1365. DOI: 10.1097/00000539-199912000-00005. PMID: 10589608.

Поступила 10.06.2023
Принята 11.12.2023
Онлайн 18.12.2023

Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы (мета-анализ)

К. К. Каданцева^{1,2}, М. Я. Ядгаров¹, В. В. Субботин^{1,2},
Л. Б. Берикашвили^{1,3}, Р. А. Акчулпанов², А. В. Смирнова¹, И. В. Кузнецов¹,
П. В. Рыжков¹, Е. А. Золотарева⁴, А. Н. Кузовлев¹, В. В. Лихванцев^{1,4}

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

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: К. К. Каданцева, М. Я. Ядгаров, В. В. Субботин, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, А. В. Смирнова, И. В. Кузнецов, П. В. Рыжков, Е. А. Золотарева, А. Н. Кузовлев, В. В. Лихванцев. Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы (мета-анализ). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 63–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2367> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Кристина Кирилловна Каданцева, kristina161093@gmail.com

Хайлайт. Регионарная анестезия в составе комбинированной общей анестезии не оказывает влияния на онкологические исходы.

Резюме

Метастатические процессы остаются основной причиной летальных исходов в онкологии. Анестезиологические методы, в частности регионарная анестезия, рассматриваются как возможные модуляторы иммунного ответа и метастазирования. Неоднозначность существующих данных по влиянию на метастазирование регионарной и общей анестезии частично обусловлена тем фактом, что достаточно часто сопутствующий общий анестетик в расчет не принимается, а это, в свою очередь, маскирует возможное влияние регионарной анестезии.

Цель мета-анализа — сравнительная оценка эффекта общей анестезии и общей анестезии в комбинации с регионарной на безрецидивную и общую выживаемость онкологических пациентов после оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Проанализировали 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1822 пациентов, сравнивающих группы онкологических пациентов, которым в ходе оперативного вмешательства применялась общая анестезия (тотальная внутривенная (ТВА) или ингаляционная (ИА)) или общая анестезия в комбинации с регионарной анестезией (ТВА+РА или ИА+РА, соответственно). Из анализа исключили работы с комбинированным применением ингаляционных и внутривенных анестетиков для более точной оценки влияния регионарной анестезии.

Исследование соответствует рекомендациям Кокрановского сообщества и стандартам PRISMA. Протокол зарегистрировали на платформе INPLASY. Использовали базы PubMed, Google Scholar и CENTRAL. Применили подгрупповой анализ и оценку качества доказательств по GRADE.

Результаты. Не выявили статистически значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости при сравнении различных методов анестезии. Для ТВА против ТВА+РА, ОШ=1,20 [95% ДИ 0,92–1,55]; для ИА против ИА+РА, ОШ=1,10 [95% ДИ 0,94–1,29]. Аналогичные результаты получили для общей выживаемости.

Заключение. На основании проведенного мета-анализа не выявили влияния регионарной анестезии на безрецидивную и общую выживаемость пациентов в онкохирургии.

Ключевые слова: регионарная анестезия; онкологические исходы; общая анестезия; метастазы; хирургический стресс

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>

Effect of Regional Anesthesia on Oncological Outcomes (Meta-Analysis)

Kristina K. Kadantseva^{1,2}, Mikhail Ya. Yadgarov¹, Valerii V. Subbotin^{1,2},
Levan B. Berikashvili^{1,3}, Roman A. Akchulpanov², Anastasia V. Smirnova¹,

Ivan V. Kuznetsov¹, Pavel V. Ryzhkov¹, Ekaterina A. Zolotareva⁴,
Artem N. Kuzovlev¹, Valery V. Likhvantsev^{1,4}

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

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Highlight. Regional anesthesia when used in combination with general anesthesia
has no effect on oncological outcomes.

Summary

Metastatic processes remain the main cause of deaths in oncology. Methods of anesthesia, in particular regional anesthesia, are considered as potential modulators of the immune response and metastatic spread. The ambiguity of the available data on the effect of regional and general anesthesia on metastatic spread is partly due to the fact that general anesthetic in combined anesthesia is quite often not taken into account, and this, in turn, masks the possible influence of regional anesthesia.

The purpose of this meta-analysis was to make a comparative assessment of the effect of general anesthesia and general anesthesia in combination with regional anesthesia on the relapse-free and overall survival of cancer patients after surgery.

Materials and methods. We analyzed 8 randomized controlled trials involving 1822 patients and comparing the groups of cancer patients who were operated either under general anesthesia (total intravenous (TIVA) or inhalation (IA)), or general anesthesia in combination with regional anesthesia (TIVA+RA or IA+RA, respectively). Trial using combinations of inhaled and intravenous anesthetics was excluded from the analysis for a more accurate assessment of the effect of regional anesthesia. The study complies with the recommendations of the Cochrane Community and PRISMA standards. The protocol was registered on the INPLASY platform. We used PubMed, Google Scholar and CENTRAL databases. We used a subgroup analysis and GRADE tool to assess the quality of evidence.

Results. There were no statistically significant differences in relapse-free and overall survival when comparing different anesthesia methods. For a relapse-free survival, comparing TIVA vs TIVA+RA resulted in no significant difference: OR=1.20 [95% CI 0.92–1.55]; when IA vs IA+RA were compared, OR=1.10 [95% CI 0.94–1.29]. Similar results were obtained for overall survival.

Conclusion. Based on the meta-analysis results, regional anesthesia had no effect on relapse-free and overall survival in oncosurgery patients.

Keywords: regional anesthesia; oncological outcomes; general anesthesia; metastases; surgical stress

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

Financing. The research was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>

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

Введение

Повышенное внимание, уделяемое проблеме метастазов, является легко объяснимым, поскольку именно метастатические процессы, а не первичные опухоли, становятся причиной подавляющего большинства (90%) летальных исходов в онкологии [1]. Известно, что хирургический стресс, инициирующий синдром системного воспалительного ответа (ССВО), активацию симпатической и гипоталамо-гипофизарной систем, может влиять на прогрессирование онкологических заболеваний, характеризующихся преимущественно метастатическими изменениями [2]. Однако в последнее десятилетие исследовательский интерес в отношении рисков метастазирования сместился от традиционных механизмов интраоперацион-

ного хирургического стресса к значимости периоперационной иммуномодуляции. Этот аспект приобрел критическую важность в оценке рецидивов опухолевых процессов, подчеркивая уязвимость периоперационной фазы с точки зрения долгосрочных результатов в онкологии [3]. Даже на ранних этапах развития опухоли циркулирующие опухолевые клетки уже присутствуют в различных частях организма [4] и, хотя это ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом [5], лишь менее 0,01% этих клеток успешно формирует метастатические очаги [6]. Обнаружение возможности модуляции рецепторных мишеней на иммунных клетках под воздействием анестетических средств подкрепило гипотезу о значимом влиянии анестезирующих агентов на долгосрочные результаты

в онкологии [7, 8]. Эта закономерность получила подтверждение в ряде исследований, указывающих на отрицательный эффект некоторых анестетических агентов на функциональную активность натуральных киллеров, макрофагов и нейтрофилов [9, 10]. Акцент на протоколах ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERAS), ключевым компонентом которых являются методики анестезии и посленаркозной реабилитации, в том числе привел к необычайной популярности регионарных методик анестезии или нейроаксиальной блокады ввиду лучшего контроля послеоперационной боли, уменьшения потребления опиоидов и сокращения длительности госпитализации [11, 12]. Однако, в течение последнего десятилетия завершилось несколько рандомизированных клинических исследований, направленных на верификацию гипотез о влиянии регионарной анестезии на метастатический потенциал злокачественных опухолей, результаты которых, в том числе и обобщенные в виде метаанализов, не выявили значимых преимуществ регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией в отношении общей и безрецидивной выживаемости [13, 14]. При этом стоит отметить, что сравнение смешанных групп, в которых использовались различные типы общих анестетиков, могло существенно повлиять на итоговые результаты.

Цель мета-анализа — сравнительная оценка эффекта общей анестезии и комбинации общей и регионарной анестезии на безрецидивную и общую выживаемость онкологических пациентов после оперативного вмешательства.

Материал и методы

Исследование выполнили в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества с соблюдением стандартов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для систематических обзоров и метаанализов [15]. Протокол исследования зарегистрировали на Международной платформе протоколов систематических обзоров и метаанализов (INPLASY) под регистрационным номером INPLASY202390088 (doi: 10.37766/inplasy2023.9.0088).

Стратегия поиска. Систематический поиск научных работ, опубликованных в период с 2008 г. по 2023 г., провели два независимых исследователя в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Поиск осуществляли в форме запросов: («Anesthesia, Inhalation»[Mesh] OR «Anesthesia, Intravenous»[Mesh] OR «Anesthesia, General»[Mesh] OR «Anesthesia, Conduction»[Mesh] OR sevoflurane OR isoflurane OR propofol OR midazolam OR «anesthesia, regional» OR «anesthesia, epidural» OR «epidural analgesia» OR «anesthesia, mixed» OR «paravertebral block») AND («Neoplasms»[Mesh] OR

cancer OR carcinoma OR neoplasm OR malignancy OR tumor OR NSCLC) AND («Survival»[Mesh] OR «Survival Analysis»[Mesh] OR «Survival Rate»[Mesh] OR «disease-free survival» OR «recurrence» OR «event-free survival» OR «overall survival» OR «recurrence-free survival»). Кроме того, проводили анализ источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей (backward snowballing method), и анализ цитирований (forward snowballing). Ограничения по языку не применяли. Использовали термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms).

Отбор исследований. Провели независимую проверку исследований, извлеченных из баз данных, на этапе анализа заголовков и аннотаций. Рассмотрели рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие группы онкологических пациентов, которым в ходе оперативного вмешательства применялась общая тотальная внутривенная или ингаляционная анестезия (ТВА или ИА) и общая анестезия в комбинации с регионарной анестезией (ТВА+РА или ИА+РА, соответственно). Сравнение проводили относительно безрецидивной и общей выживаемости. После исключения дублирующих записей окончательное решение о включении работ принимали на основе детального анализа полнотекстовых статей, выполненного двумя независимыми экспертами. Разногласия разрешали консенсусом.

Для исследования использовали следующие критерии включения:

1. РКИ, сравнивающие использование общей анестезии и регионарной анестезии в комбинации с общей анестезией у взрослых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству по поводу онкологического заболевания;

2. в исследовании сообщается о безрецидивной и/или общей выживаемости пациентов.

Исключали исследования, удовлетворяющие хотя бы одному из следующих критериев:

1. перекрестные сравнения (ТВА против ИА+РА, ИА против ТВА+РА) и другие протоколы анестезии;

2. нет данных об исходах выживаемости;

3. наблюдательные или ретроспективные исследования;

4. клинические наблюдения;

5. обзоры;

6. мета-анализы;

7. педиатрические пациенты.

Извлечение данных и оценка исходов. Основную информацию об исследовании (первый автор, дизайн, размер выборки, тип анестезии, период включения пациентов, критерии включения, период наблюдения за пациентами), информацию об объектах исследования (возраст, доля мужчин, стадия TNM, шкала ASA, тип опухоли, оперативное вмешательство и его продолжительность), исходы лечения извлекли независимо два исследователя и впоследствии сопоставили для проверки. Конечной точкой исследования была общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в период 1, 2, 3 и 5-ти лет от по-

становки диагноза. Для извлечения данных о выживаемости при необходимости применяли анализ кривых Каплана–Майера, представленных в исходных работах [16].

Оценка риска систематической ошибки. Внутреннюю валидность и риск систематической ошибки (bias) включенных исследований работ оценивали два независимых исследователя в соответствии с последней версией Кокрановского инструмента «RoB 2» (Cochrane Risk-of-bias tool 2.0) [17]. Расхождения в оценках разрешали консенсусом. Систематическую ошибку публикации, или «publication bias», которая возникает из-за предпочтения публикации исследований со статистически значимыми результатами, оценили с использованием теста Эггера и посредством анализа воронкообразных диаграмм «funnel plots» [18].

Статистический анализ. Для выполнения мета-анализа применяли программу STATA 17 (StataCorp LLC, Техас, США). Оценку гетерогенности между исследованиями осуществляли с использованием критерия Q-Кокрана и коэффициента гетерогенности I^2 . Считали, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$ и/или $I^2 \geq 50\%$. Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал для ОВ и БРВ рассчитывали для каждого отдельного исследования с использованием метода обратной дисперсии (метод Мантеля–Хензеля [19]). Для синтеза результатов и получения обобщенного ОШ использовали рекомендуемую модель случайных эффектов (метод: REML, Restricted maximum likelihood) [20]. Статистическую значимость (p -value) для проверки гипотез установили на уровне 0,05.

Подгрупповой анализ. Подгрупповой анализ осуществляли с использованием нескольких методических подходов.

Во-первых, проводили отдельные сравнения для двух категорий исследований: ТВА против комбинации ТВА и РА (ТВА+РА), и ИА против комбинации ИА и РА (ИА+РА).

Во-вторых, для оценки устойчивости результатов применяли метод последовательного исключения: каждое исследование удаляли из общего анализа, после чего проводили повторный анализ.

Кроме того, выполняли отдельный анализ показателей выживаемости через 1 год, 2, 3 и 5 лет.

Оценка качества доказательств. Для оценки качества доказательств по всем исследуемым исходам применяли систематический подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [21]. Согласно существующим рекомендациям, базовый уровень доказательств для РКИ считается высоким [21]. Два автора данного обзора проводили оценку качества доказательств независимо, разногласия решали путем консенсуса.

Результаты и обсуждение

В ходе первичного поиска отобрали 1695 статей, 85 из которых провели полнотекстовый анализ на соответствие критериям



Рис. 1. Блок-схема процесса отбора исследований.

включения и исключения. Блок-схему, иллюстрирующую процесс отбора исследований, представили на рис. 1.

Всего в мета-анализ включили 1822 пациента из 8 РКИ [22–29].

В трех из восьми включенных исследований сравнивались ТВА против ТВА+РА [22–24], и в пяти — ИА против ИА+РА [25–29]. Пациенты с раком молочной железы были представлены в двух работах [23, 24], в других исследованиях были представлены колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы (табл. 2). В двух исследованиях применялось двойное ослепление [24, 28], в четырех — простое ослепление [22, 23, 26, 27], и два исследования не использовали ослепления [25, 29]. Два исследования использовали пропופол на индукцию в группе ИА [25, 27]. Доля пациентов с метастатическим поражением на момент постановки диагноза варьировала от 0 до 23%, а возраст пациентов составлял от 51 до 70 лет (табл. 1). Характеристики включенных исследований привели в табл. 1.

Безрецидивная выживаемость. На рис. 2, а представили диаграмму «forest-plot», иллюстрирующую результаты мета-анализа трех исследований с участием 819 онкологических пациентов. В этих исследованиях проводили сравнение БРВ при применении двух различных методов анестезии: ТВА и комбинированной ТВА+РА. Согласно данным мета-анализа, статистически значимых различий между двумя группами не выявили: ОШ=1,20 [95% ДИ

Таблица 1. Характеристики РКИ, включенных в мета-анализ.

№ ссылки	Автор, год публикации, страна, журнал	Ослепление	Количество центров	Тип сравнения	Размер выборки, OA/OA+PA	Средний возраст, лет	Доля мужчин, %	ИМТ, кг/м ²	Онкология	Хирургия	Время операции, мин.
29	Christopherson R., 2008, США, <i>Anesth Analg</i>	Нет	Мультицентровое	ИА/ИА+РА	177, 92/85	68,85	100	26,5	КРР	Резекция толстой кишки	НД
28	Binczak M., 2013, Франция, <i>Annales Ann Fr Anesth Reanim</i>	Двойное	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	132, 63/69	57,5	62,9	НД	Разные	Абдоминал. хирургия	НД
27	Tsui B. C., 2010, Канада, <i>Can J Anesth</i>	Простое	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	99, 50/49	63,45	100	28,15	Аденокарцинома простаты	Простатэктомия	114,5
26	Myles P S., 2011, Австралия, <i>Nov. Зеландия и др., BMJ</i>	Простое	Мультицентровое	ИА/ИА+РА	446, 216/230	70,5	56,5	НД	Разные	Абдоминал. хирургия	НД
25	Pi J., Китай, <i>J Int Med Res</i>	Нет	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	149, 75/74	51	51,7	22,7	НМРЛ	Резекция	218,37
24	Karmakar M. K., 2017, Китай, <i>Anticancer Res</i>	Двойное	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	173, 58/115	51,3	0	НД	РМЖ	Мастэктомия	НД
23	Yu L., 2022, Китай, <i>BMC Surgery</i>	Простое	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	503, 252/251	52,15	0	23,90	РМЖ	Мастэктомия	83,5
22	Rangel F P., 2021, Бразилия, <i>BMJ</i>	Простое	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	143, 71/72	67	100	24,10	РПЖ	Простатэктомия	НД

Примечание. OA — общая анестезия; PA — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия; ИМТ — индекс массы тела; КРР — коректальный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; РМЖ — рак молочной железы; РПЖ — рак предстательной железы; НД — нет данных.

0,92–1,55], p -значение для эффекта 0,17, p -значение для неоднородности 0,74, $I^2=0\%$ (рис. 2, а; табл. 2).

В рамках мета-анализа проанализировали данные четырех исследований, включающих 826 онкологических пациентов. Эти исследования сравнивали БРВ при использовании двух методов анестезии: ИА против ИА+РА. Статистически значимых различий не обнаружили: ОШ=1,10 [95% ДИ 0,94–1,29], p -значение для эффекта 0,24, p -значение для неоднородности 0,22, $I^2=0\%$ (рис. 2, b; табл. 2).

Общая выживаемость. На рис. 2, с представили диаграмму «forest-plot», иллюстрирующую результаты мета-анализа двух исследований (676 пациентов), в которых проводили сравнение ОВ при применении ТВА и комбинированной ТВА+РА. Статистически значимых различий между двумя группами не выявили: ОШ=1,09 [95% ДИ 0,70–1,70], p -значение для эффекта 0,70, p -значение для неоднородности 0,68, $I^2=0\%$ (рис. 2, с; табл. 2).

Анализ четырех исследований (904 пациента), сравнивающих ОВ при использовании ИА против ИА+РА показал отсутствие статистически значимых различий: ОШ=1,22 [95% ДИ 0,97–1,53], p -значение для эффекта 0,09, p -значение для неоднородности 0,37, $I^2=19\%$ (рис. 2, d; табл. 2).

Отсутствие статистически значимых различий подтвердили при проведении всех подгрупповых анализов, в т. ч. при оценке показателей выживаемости в различные временные периоды.

Оценка качества исследований показала, что высокому риску систематической ошибки было подвержено только одно исследование (рис. 3).

Риск систематической ошибки публикации был статистически значим для сравнения ИА против ИА+РА при оценке ОВ ($p=0,003$), что подтвердили анализом графиков «funnel-plot» (рис. 4).

Качество доказательств для рассмотренных исходов оценили с применением методологии GRADE. Факторы, приводящие к снижению уровня доказательств, систематизировали и представили в табл. 3. Уровень доказательств для БРВ и ОВ варьировал от очень низкого до низкого.

Данный мета-анализ стал первым исследованием, оценивающим долгосрочные исходы онкологических пациентов в контексте применения регионарной и общей анестезии, с учетом разграничения групп общих анестетиков на ингаляционные и внутривенные.

Несмотря на высокую методическую надежность включенных исследований, уровень доказательств в отношении безрецидивной и общей выживаемости колебался от очень низ-

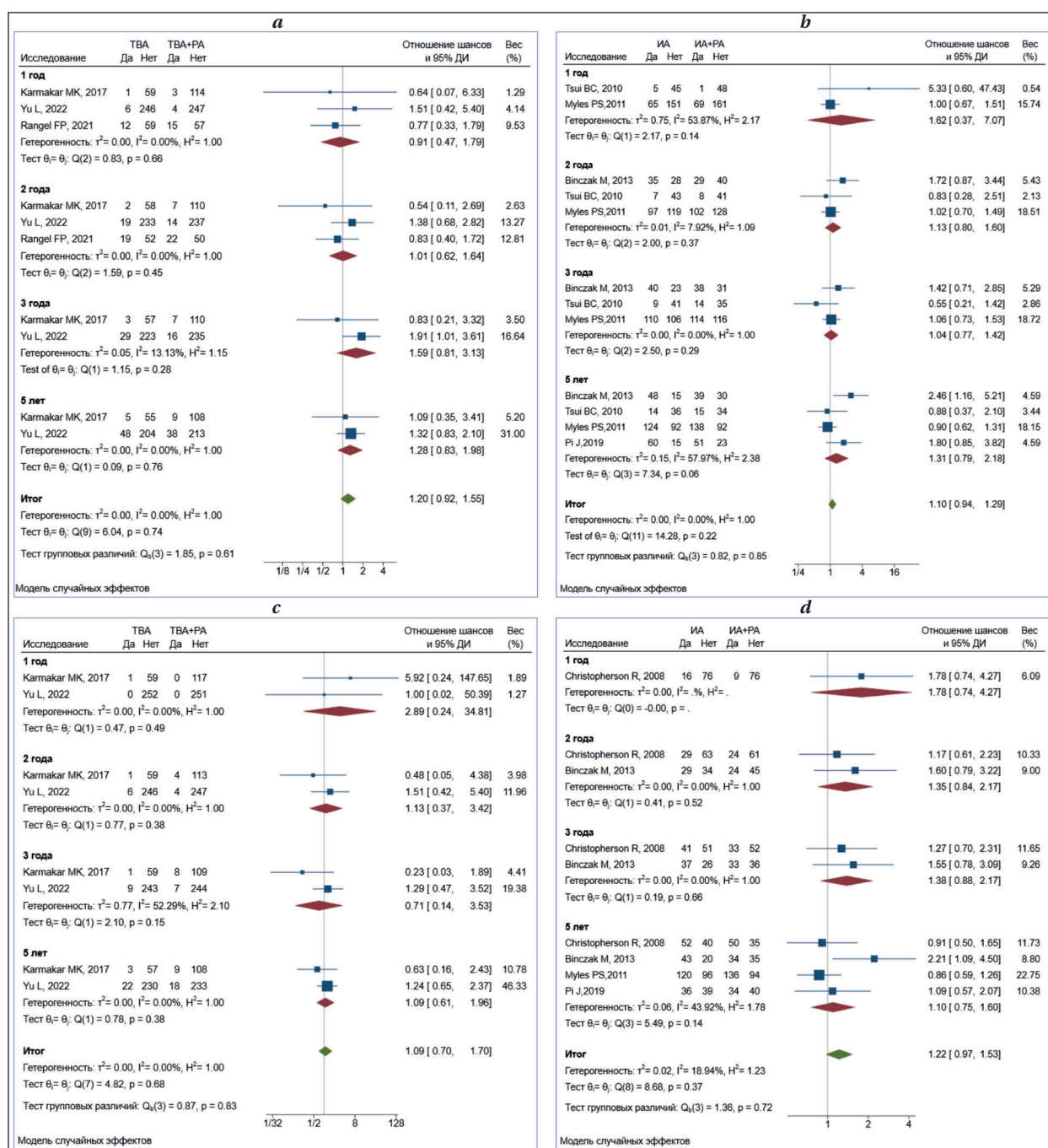


Рис. 2. Диаграмма «forest-plot» и данные мета-анализа безрецидивной (a, b) и общей (c, d) выживаемости у онкологических пациентов при применении ТВА против ТВА+РА (a, c), ИА против ИА+РА (b, d).

кого до низкого. Тем не менее, исследование подкрепило ранее полученные данные о том, что регионарная анестезия не обладает значимыми преимуществами перед тотальной внутривенной и ингаляционной анестезией в контексте долгосрочных онкологических исходов. Полученные результаты сопоставимы с выводами ранее проведенных мета-анализов, которые, стоит отметить, имели несбалансированное соотношение между рандомизированными клиническими исследованиями и ретроспективными исследованиями [30–32]. В самом крупном мета-анализе, включавшем 25 ретроспективных

исследований и 3 рандомизированных клинических исследования с общим числом 67577 пациентов, несмотря на отсутствие значимого преимущества в общей выживаемости при анализе усредненных данных, было обнаружено небольшое преимущество в выживаемости при рассмотрении только РКИ, где взвешенные коэффициенты риска составили 0,83 (HR=0,83) и 0,88 (HR=0,88) для общей и безрецидивной выживаемости, соответственно [31].

Традиционные концепции рецидива и прогрессии злокачественных новообразований утверждают, что иммунная функция играет

Таблица 2. Результаты мета-анализа.

Исход и подгруппа	Статьи	N, ОА	N, ОА+РА	ОШ (95% ДИ)	Общий эффект	I ² , %	Тест Эггера
БРВ	ИА/ИА+РА	4	404	422	1,10 (0,94–1,29)	0,27	0
	ТВА/ТВА+РА	3	381	438	1,20 (0,92–1,55)	0,17	0
ОВ	ИА/ИА+РА	4	446	458	1,22 (0,97–1,53)	0,09	19
	ТВА/ТВА+РА	2	310	366	1,09 (0,70–1,70)	0,70	0

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОА — общая анестезия; РА — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия.

Таблица 3. Уровень доказательств для изучаемых исходов (GRADE approach).

Положение	D1	D2	D3	D4	D5	D6	ИТОГ
Использование сочетания ТВА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению БРВ, в сравнении с анестезией ТВА	N/S (0)	Выражена (–1)	Выражена (–1)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕○○○ Очень низкий
Использование сочетания ТВА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению ОВ, в сравнении с анестезией ТВА	N/S (0)	N/S (0)	Выражена (–1)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕⊕○○
Использование сочетания ИА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению БРВ, в сравнении с анестезией ИА	N/S (0)	Выражена (–1)	N/S (0)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕⊕○○ Низкий
Использование сочетания ИА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению ОВ, в сравнении с анестезией ИА	Выражена (–1)	Выражена (–1)	N/S (0)	Очень выражена (–2)	Выражена (–1)	Нет	⊕○○○ Очень низкий

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; РА — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия. Домены: D1 — общий риск систематической ошибки; D2 — клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 — несоответствие выборки заявленному положению; D4 — неточность; D5 — систематическая ошибка публикации; D6 — повышения уровня доказательств. (0) — нет снижения уровня доказательств; (–1) — снижение на один уровень; (–2) — снижение на два уровня. N/S — не выражена; N/A — не применимо. Базовый уровень доказательств: высокий.

Исследование	Исход	D1	D2	D3	D4	D5	Итог
Christopherson R., 2008	ОВ	–	!	+	+	+	–
Binczak M., 2013	БРВ	+	+	+	+	+	+
Binczak M., 2013	ОВ	+	+	+	+	+	+
Tsui B. C., 2010	БРВ	+	!	+	+	+	!
Myles P. S., 2011	БРВ	+	+	+	+	+	+
Myles P. S., 2011	ОВ	+	+	+	+	+	+
Pi J., 2019	БРВ	!	!	+	+	+	!
Pi J., 2019	ОВ	!	!	+	+	+	!
Karmakar M. K., 2017	БРВ	+	+	+	+	+	+
Karmakar M. K., 2017	ОВ	+	+	+	+	+	+
Yu L., 2022	БРВ	+	+	+	+	+	+
Yu L., 2022	ОВ	+	+	+	+	+	+
Rangel F. P., 2021	БРВ	+	+	+	+	+	+

D1 — процесс рандомизации
D2 — отклонение от назначенных вмешательств
D3 — отсутствующие данные
D4 — оценка исходов
D5 — выборочное представление результатов

– Высокий риск + Низкий риск
! Средний риск

Рис. 3. Анализ качества включенных в мета-анализ исследований — оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента «RoB 2».

ключевую роль в выживаемости опухолевых клеток [33, 34]. В этом контексте проводились исследования, рассматривающие взаимосвязь

между анальгетиками и динамикой опухолевого процесса. Например, агонисты мю-опиоидных рецепторов стимулируют миграцию, рост и метастазирование опухолевых клеток [35]. Напротив местные анестетики не только блокируют механизмы миграции опухолевых клеток [36], препятствуют их дифференцировке или пролиферации и обладают анальгетическими и противовоспалительными свойствами [37], но также уменьшают периоперационное потребление опиоидов. В обсервационном исследовании, проведенном А. К. Exadaktylos и коллегами на выборке из 129 пациентов, было установлено, что контрольная группа, подвергавшаяся общей анестезии с последующей анальгезией на основе морфина, имела значительно больший риск рецидива онкологических заболеваний по сравнению с экспериментальной группой, которая получала паравертебральную блокаду в сочетании с общей анестезией ($p=0,012$) [38]. Тем не менее, для повышения уровня доказательности необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования с адекватной статистической мощностью, целью которых будет являться оценка влияния опиоид-сберегающего эффекта регионарной анестезии на отдаленные онкологические исходы.

Необходимо учитывать, что включение в анализ исследований с разнообразными типами злокачественных новообразований может искажать итоговые результаты. Это связано с тем, что выживаемость при раковых заболеваниях может значительно различаться в зависимости

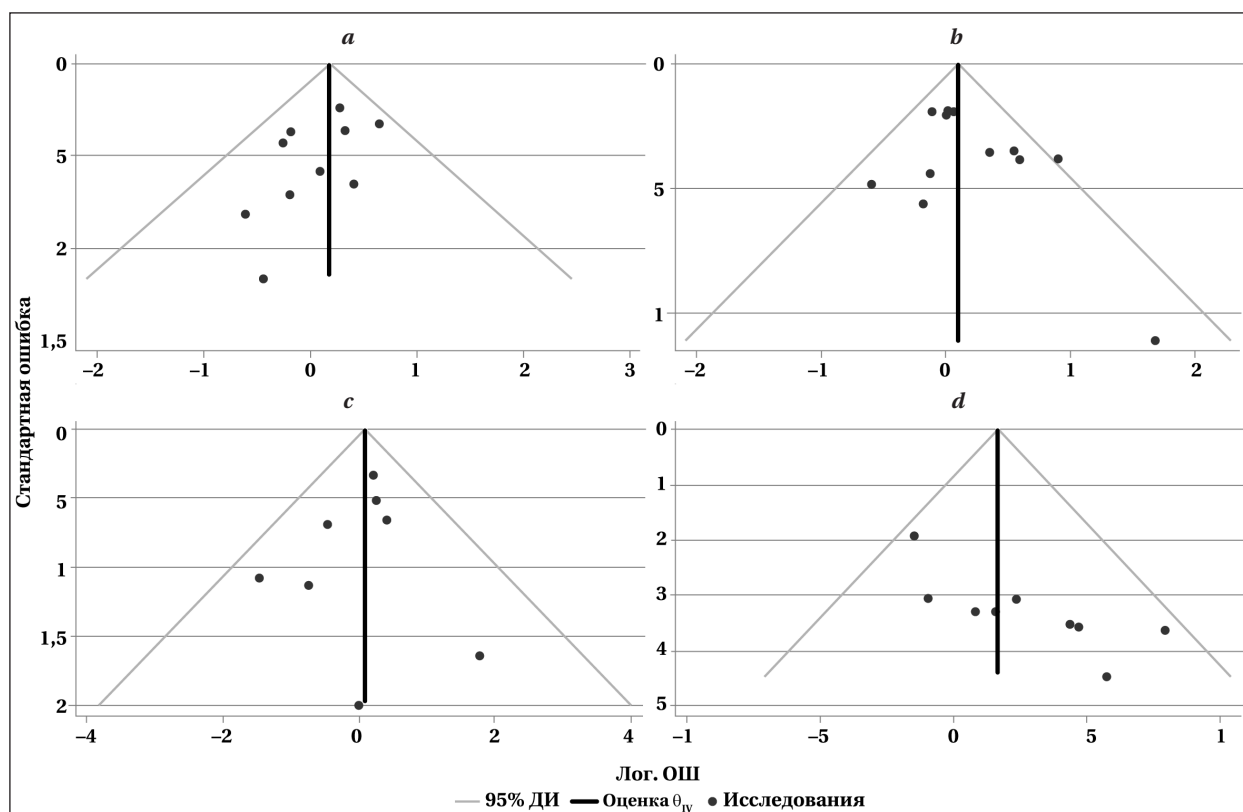


Рис. 4. Диаграмма «funnel-plot»: риск систематической ошибки публикации для исследований, сравнивающих без-рецидивную (*a, b*) и общую (*c, d*) выживаемость при ТВА/ТВА+РА (*a, c*) и ИА/ИА+РА (*b, d*) у онкологических пациентов.

от типа опухоли и возможности радикального лечения. В качестве примера, меланомы, рак мочевого пузыря и рак легких характеризуются 5-летней выживаемостью на уровне 92%, 53–77% и 16–19%, соответственно [39, 40]. Так, М. Weng и его коллеги, проведя подгрупповой анализ в своем исследовании, подтвердили гипотезу о статистически значимой связи между применением нейроаксиальной анестезии и улучшением показателей общей выживаемости при колоректальном раке (ОР 0,653, доверительный интервал 0,430–0,991, $p=0,045$) [41].

Ограничения. В двух из восьми представленных РКИ объем выборки достигал нескольких сотен участников, но большинство исследований были организованы на базе одного медицинского центра. Одноцентровой характер этих исследований ограничивает их внешнюю валидность, что особенно критично в контексте интенсивной терапии, практики которой могут существенно различаться между разными странами. Эти факторы могут потенциально искажать реальный эффект регионарной анестезии на частоту рецидивов онкологических заболеваний.

Другим существенным недостатком явилась неоднородность анестезиологического пособия в исследуемых группах. Несмотря на стремление авторов разграничить группы по методам поддержания анестезии — тотальной

внутривенной анестезии и использованию ингаляционных анестетиков — в ряде РКИ при индукции в группах с ингаляционными анестетиками применялся пропофол. Известно, что онкогенный потенциал опухоли коррелирует с уровнем экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) и его последующими эффектами на пролиферацию и миграцию клеток, а также на развитие химиорезистентности. Согласно некоторым данным, пропофол способен ингибировать активацию HIF-1α, а также ослаблять активацию HIF-1α, индуцированную изофлураном, частично уменьшая таким образом онкогенную активность раковых клеток [42]. Кроме того, в каждом из проведенных исследований режимы послеоперационной аналгезии различались, варьируя от использования опиоидных анестетиков до полного отсутствия обезболивания, что также могло затруднить точную оценку влияния местных анестетиков.

Несмотря на ценный вклад выполненного мета-анализа в осмысление взаимосвязи между типом анестезии и онкологическими исходами, текущий уровень научной убедительности остается недостаточным. Для этого необходимы новые рандомизированные исследования, фокусирующиеся на опиоид-сберегающих эффектах регионарной анестезии. Унификация протоколов анестезиологического ведения и

стандартизация списка используемых анестетиков могут существенно повысить достоверность будущих данных. Следует также учесть, что статистические показатели выживаемости могут существенно разниться в зависимости от типа онкологического заболевания, что требует более дифференцированного подхода в будущих исследованиях.

Заключение

На основании мета-анализа из 8 РКИ с участием 1822 пациентов не выявили статистически

значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости между применением общей и комбинированных методов анестезии, с учетом детализации групп, получавших общую анестезию, по типам используемых анестетиков.

Таким образом, данные подчеркивают сложность и неоднозначность текущего понимания взаимосвязи между выбором анестезиологической методики и онкологическими исходами.

Литература

- Gupta G. P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006; 127 (4): 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001. PMID: 17110329.
- Dubowitz J. A., Sloan E. K., Riedel B. J. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018; 35 (4): 347–358. DOI: 10.1007/S10585-017-9862-X. PMID: 28894976.
- Colacchio T. A., Yeager M. P., Hildebrandt L. W. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *Am J Surg*. 1994; 167 (1): 174–179. DOI: 10.1016/0002-9610(94)90070-1. PMID: 8311130.
- Martin O. A., Anderson R. L., Narayan K., MacManus M. P. Does the mobilization of circulating tumour cells during cancer therapy cause metastasis? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (1): 32–44. DOI: 10.1038/NRCLINONC.2016.128. PMID: 27550857.
- Hardingham J. E., Grover P., Winter M., Hewett P. J., Price T. J., Thierry B. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in colorectal cancer-20 years of progress. *Mol Med*. 2015; 21 Suppl 1: S25–31. DOI: 10.2119/MOLMED.2015.00149. PMID: 26605644.
- Chiang S. P. H., Cabrera R. M., Segall J. E. Tumor cell intravasation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016; 311 (1): C1–14. DOI: 10.1152/AJPCELL.00238.2015. PMID: 27076614
- Yuki K., Eckenhoff R. G. Mechanisms of the immunological effects of volatile anesthetics: a review. *Anesth Analg*. 2016; 123 (2): 326–335. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001403. PMID: 27308954.
- Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Di Piazza M., Каданцева К. К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая Реаниматология*. 2020; 16 (6): 91–104. [Likhvanisev V., Yadgarov M., Di Piazza M., Kadanseva K. Inhalation vs total intravenous anesthesia in cancer surgery: where is the «pendulum» now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 91–104. (in Russ&Eng.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
- Brand J. M., Kirchner H., Poppe C., Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 83 (2): 190–194. DOI: 10.1006/clin.1997.4351. PMID: 9143381.
- Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G., Shakhar K., Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg*. 2003; 97 (5): 1331–1339. DOI: 10.1213/01.ANE.0000082995.44040.07. PMID: 14570648.
- Sen S., Koyyalamudi V., Smith D. D., Weis R. A., Molloy M., Spence A. L., Kaye A. J., et al. The role of regional anesthesia in the propagation of cancer: a comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019; 33 (4): 507–522. DOI: 10.1016/J.BPA.2019.07.004. PMID: 31791567.
- Худяков П. А., Потанов А. Л. Оценка эффективности общей и регионарной анестезии при дерматолитофасциэктомии у пациенток с постмастэктомическим отеком верхней конечности. *Анестезиология и Реаниматология*. 2022; (4): 66–70. [Khudyakov P. A., Potanov A. L. Effectiveness of general and regional anesthesia for dermatolipofascioectomy in patients with upper limb swelling following mastectomy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022; (4): 66–70. (in Russ.)). DOI: 10.17116/ANAESTHESIOLOGY202204166.
- Ang E., Ng K. T., Lee Z. X., Ti L. K., Chaw S. H., Wang C. Y. Effect of regional anaesthesia only versus general anaesthesia on cancer recurrence rate: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2020; 67: 110023. DOI: 10.1016/J.JCLINANE.2020.110023. PMID: 32805685.
- Li T., Meng X., Wang D., Wang Q., Ma J., Dai Z. Regional anesthesia did not improve postoperative long-term survival of tumor patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2023; 21 (1): 68. DOI: 10.1186/S12957-023-02957-3. PMID: 36849919.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., Antes G., Atkins D., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. PMID: 19621072.
- PlotDigitizer. PlotDigitizer: Extract Data from Graph Image Online 2022. <https://plotdigitizer.com/> (accessed September 15, 2023).
- Sterne J. A. C., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., Cates C. J., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: 14898. DOI: 10.1136/bmj.14898. PMID: 31462531.
- Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018; 74 (3): 785–794. DOI: 10.1111/biom.12817. PMID: 29141096.
- Higgins J. P. T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Handbook. 2011: 649. <https://training.cochrane.org/handbook/current%0A> (accessed September 15, 2023).
- Seide S. E., Röver C., Friede T. Likelihood-based random-effects meta-analysis with few studies: empirical and simulation studies. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 16. DOI: 10.1186/s12874-018-0618-3. PMID: 30634920.
- Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H. J.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7650): 924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.ad. PMID: 18436948.
- Rangel F. P., Auler J. O. C., Carmona M. J. C., Cordeiro M. D., Nahas W. C., Coelho R. F., Simões C. M. Opioids and premature biochemical recurrence of prostate cancer: a randomised prospective clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021; 126 (5): 931–939. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.031. PMID: 33712224.
- Yu L., Cui X., Song P., Li C., Zhao H., Chang Y. Perioperative pectoral nerve block type II and postoperative recurrence in breast cancer: a randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2022; 22 (1): 447. DOI: 10.1186/s12893-022-01895-3. PMID: 36585623.

24. Karmakar M. K., Samy W., Lee A., Li J. W., Chan W. C., Chen P. P., Tsui B. C. H. Survival analysis of patients with breast cancer undergoing a modified radical mastectomy with or without a thoracic paravertebral block: a 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Anticancer Res.* 2017; 37 (10): 5813–5820. DOI: 10.21873/anticancer.12024. PMID: 28982906.
25. Pi J., Sun Y., Zhang Z., Wan C. Combined anesthesia shows better curative effect and less perioperative neuroendocrine disorder than general anesthesia in early stage NSCLC patients. *J Int Med Res.* 2019; 47 (10): 4743–4752. DOI: 10.1177/0300060519862102. PMID: 31510831.
26. Myles P. S., Peyton P., Silbert B., Hunt J., Rigg J. R. A., Sessler D. I. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011; 342: d1491. DOI: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
27. Tsui B. C. H., Rashedi S., Schopflocher D., Murtha A., Broemling S., Pillay J., Finucane B. T. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anesth.* 2010; 57 (2): 107–12. DOI: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
28. Binczak M., Tournay E., Billard V., Rey A., Jayr C. Major abdominal surgery for cancer: does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013; 32 (5): e81–88. DOI: 10.1016/j.anfr.2013.02.027. PMID: 23618609.
29. Christopherson R., James K. E., Tableman M., Marshall P., Johnson F. E. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008; 107 (1): 325–32. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
30. Pei L., Tan G., Wang L., Guo W., Xiao B., Gao X., Wang L., et al. Comparison of combined general-epidural anesthesia with general anesthesia effects on survival and cancer recurrence: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114667. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0114667. PMID: 25548913.
31. Grandhi R. K., Lee S., Abd-Elseyed A. The relationship between regional anesthesia and cancer: a metaanalysis. *Ochsner J.* 2017; 17 (4): 345–361. DOI: 10.1043/TOJ-16-0100.
32. Cakmakaya O. S., Kolodzie K., Apfel C. C., Pace N. L. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014 (11): CD008877. DOI: 10.1002/14651858.CD008877.pub2. PMID: 25379840.
33. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85 (1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X. PMID: 10923599.
34. Friedlander R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med.* 2003; 348 (14): 1365–1375. DOI: 10.1056/NEJMRA022366. PMID: 12672865.
35. Heaney Á., Buggy D. J. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012; 109 Suppl 1: i17–i28. DOI: 10.1093/BJA/AES421. PMID: 23242747.
36. Piegeler T., Votta-Velis E. G., Liu G., Place A. T., Schwartz D. E., Beck-Schimmer B., Minshall R. D., et al. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology.* 2012; 117 (3): 548–559. DOI: 10.1097/ALN.0B013E3182661977. PMID: 22846676.
37. Lucchinetti E., Awad A. E., Rahman M., Feng J., Lou P.-H., Zhang L., Ionescu L., et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology.* 2012; 116 (4): 841–856. DOI: 10.1097/ALN.0B013E31824BABFE. PMID: 22343474.
38. Exadaktylos A. K., Buggy D. J., Moriarty D. C., Mascha E., Sessler D. I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006; 105 (4): 660–664. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00008. PMID: 17006061.
39. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70 (1): 7–30. DOI: 10.3322/CAAC.21590. PMID: 31912902.
40. Health and social care — Office for National Statistics n.d. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/> (accessed September 26, 2023).
41. Weng M., Chen W., Hou W., Li L., Ding M., Miao C. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (12): 15262–15273. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.7683. PMID: 26918830.
42. Huang H., Benzonana L. L., Zhao H., Watts H. R., Perry N. J. S., Bevan C., Brown R., et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer.* 2014; 111 (7): 1338–1349. DOI: 10.1038/BJC.2014.426. PMID: 25072260.

Поступила 02.10.2023
Принята 07.11.2023
Онлайн 30.11.2023

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2023 год*

- Абрамовский С. В. 1 (20–26)
Аврамов А. А. 3 (20–27)
Азизова Г. М. 5 (46–52)
Александрова Д. А. 5 (39–45)
Александрова Е. В. 6 (25–38)
Алферова А. П. 1 (13–19)
Андреев С. С. 2 (4–13)
Антипин Э. Э. 3 (28–38)
Антонова В. В. 2 (60–67), 3 (46–53)
Арафат Н. М. 2 (33–39)
- Бабкина А. С. 3 (54–65)
Баева А. А. 2 (60–67)
Баланюк Э. А. 6 (39–47)
Баранова Е. А. 2 (40–50)
Баринов Е. Х. 5 (53–58)
Батигян О. А. 5 (21–30)
Батунова В. Ю. 2 (68–82)
Баутин А. Е. 4 (12–19), 5 (39–45)
Баялиева А. Ж. 5 (21–30)
Белобородова Н. В. 6 (4–12)
Белоглазова И. Б. 1 (43–49)
Березина А. В. 5 (39–45)
Берикашвили Л. Б. 1 (27–33), 4 (29–42)
Благодаров М. Л. 5 (53–58)
Боева Е. А. 3 (46–53)
Борате К. С. 6 (62–70)
Бочкарева Н. А. 3 (28–38)
Бронов О. Ю. 6 (39–47)
Брутян А. Г. 2 (40–50)
Булганин А. А. 3 (12–19)
- Вайнишкер Ю. И. 6 (13–24)
Варнакова Л. А. 3 (46–53)
Васильева Л. Г. 5 (39–45)
Ватутин С. Н. 5 (21–30)
Вейлер Р. В. 5 (21–30)
Волков Д. А. 5 (31–38)
Волков Е. В. 5 (21–30)
- Габер А. 2 (33–39)
Гецина М. Л. 6 (4–12)
Голубев А. М. 3 (54–65), 5 (13–20)
Гончарова А. В. 1 (13–19)
Гребенчиков О. А. 1 (27–33), 4 (20–28)
Гребенчикова А. А. 3 (46–53)
Грекова М. С. 1 (13–19)
Гречко А. В. 3 (54–65)
Григорьев Е. К. 5 (4–12)
Гринь О. О. 1 (13–19)
Грицан А. И. 5 (21–30)
Гурьянов М. И. 5 (59–64)
Гутников А. И. 2 (68–82)
- Давыдова Л. А. 2 (68–82)
Давыдова Н. С. 2 (23–32)
Данилов М. С. 1 (20–26)
Денисов С. О. 3 (46–53)
Дергилев К. В. 1 (43–49)
Джуваляков П. Г. 5 (53–58)
Дмитриев А. А. 5 (21–30)
Дмитриева С. С. 1 (13–19)
Долгих В. Т. 1 (50–59), 2 (51–59)
- Дробный М. 1 (34–42)
Дроботова Е. Ф. 3 (28–38)
Дунц П. В. 5 (21–30)
- Еременко А. А. 1 (13–19), 6 (48–53)
Ермохина Н. В. 4 (29–42)
Ершов А. В. 2 (60–67), 4 (20–28), 5 (53–58)
- Жаворонкова Л. А. 2 (51–59)
Жданова М. А. 1 (50–59)
- Заболотских И. Б. 5 (21–30)
Захарова Н. Е. 6 (25–38)
Зокеев А. К. 6 (48–53)
Золотов А. Н. 6 (54–61)
Зюляева Т. П. 1 (13–19)
- Ибадов Р. А. 5 (46–52)
Ибрагимов С. Х. 5 (46–52)
Иванов Е. В. 3 (20–27)
Иванова Г. Г. 1 (20–26)
Иоценко А. В. 3 (12–19)
- Каданцева К. К. 1 (27–33), 4 (29–42)
Казаков А. С. 4 (20–28)
Калабушев С. Н. 3 (46–53)
Канарский М. М. 4 (4–11)
Карзин А. В. 2 (68–82)
Кецкало М. В. 2 (4–13)
Киреева Г. С. 6 (39–47)
Киров М. Ю. 5 (31–38)
Клищенко О. А. 4 (12–19)
Клостер Е. А. 3 (12–19)
Ключникова Е. И. 6 (54–61)
Ковзель В. А. 2 (68–82)
Ковтун О. П. 2 (23–32)
Козлов И. А. 1 (4–12)
Койш Р. 1 (34–42)
Кондратьев А. Н. 4 (12–19)
Кононов А. В. 6 (54–61)
Корабельников Д. И. 2 (14–22), 3 (4–11)
Корешкова К. Ю. 6 (62–70)
Королева Н. И. 3 (28–38)
Корпачева О. В. 6 (54–61)
Костенкова И. З. 1 (50–59)
Коцюбинский Д. В. 6 (39–47)
Краснов В. Г. 5 (21–30)
Крюков И. А. 2 (60–67)
Кузовлев А. Н. 2 (51–59), 5 (21–30)
Кулагина В. К. 4 (43–51)
Курганский А. А. 2 (23–32)
- Лапин К. Н. 3 (46–53)
Лебединский К. М. 5 (21–30)
Литвиненко И. В. 6 (13–24)
Лихванцев В. В. 1 (27–33), 4 (29–42)
Лукьянец О. Б. 4 (4–11)
Лысенко М. А. 2 (4–13)
Любомудров М. А. 3 (54–65)
- Магомедалиев М. О. 2 (14–22), 3 (4–11)
Магомедов М. А. 5 (21–30)
Мазурок В. А. 5 (39–45)
- Макаревич Д. Г. 1 (27–33), 4 (29–42)
Мамаева С. А. 4 (43–51)
Мартынов Д. В. 5 (21–30)
Марченко Т. В. 6 (48–53)
Мачадо К. 1 (34–42)
Мачадо Я. 1 (34–42)
Мелехов А. В. 3 (20–27)
Менгисту Э. М. 1 (50–59)
Мензулин Р. С. 3 (20–27)
Милованова М. А. 3 (46–53)
Мозговой С. И. 6 (54–61)
Моисеева Е. М. 5 (13–20)
Мороз В. В. 6 (4–12)
Мусаева Т. С. 5 (21–30)
Мухаметшин Р. Ф. 2 (23–32)
- Народе Ш. А. 6 (62–70)
Нарусова П. О. 2 (4–13)
Недашковский Э. В. 3 (28–38)
Неймарк М. И. 1 (60–71), 3 (12–19)
Некрасова Ю. Ю. 4 (4–11)
Никифорчин А. И. 3 (20–27)
Никола В. В. 6 (48–53)
- Овезов А. М. 5 (21–30)
Одинак М. М. 6 (13–24)
Оразгомедова И. В. 5 (39–45)
Острова И. В. 3 (54–65)
- Паромов К. В. 5 (31–38)
Парфенова Е. В. 1 (43–49)
Перепелица С. А. 6 (62–70)
Петров А. С. 1 (13–19)
Петрова М. В. 1 (50–59), 4 (4–11)
Пивоварова А. А. 5 (21–30)
Писарев В. М. 5 (4–12)
Погосбекян Э. Л. 6 (25–38)
Полутан А. А. 2 (68–82)
Попов А. С. 5 (21–30)
Попугаев К. А. 2 (40–50)
Пронин И. Н. 2 (51–59), 6 (25–38)
Проценко Д. Н. 6 (39–47)
- Расулова М. Т. 1 (43–49)
Ратников В. А. 1 (20–26)
Рахмонов А. А. 1 (60–71)
Романова О. Л. 5 (53–58)
Роша Феррейра С. 6 (62–70)
Рыжков И. А. 3 (46–53)
Рябова Д. В. 1 (13–19)
- Сабиров Д. М. 5 (46–52)
Салимов К. А. 2 (40–50)
Саниова Б. Д. 1 (34–42)
Селиверстова Е. Г. 2 (40–50)
Сергеев И. В. 4 (4–11)
Силачев Д. Н. 3 (46–53)
Симутис И. С. 1 (20–26)
Синкин М. В. 2 (40–50)
Скрипаленко Д. А. 6 (48–53)
Смирнова А. В. 4 (29–42)
Соболева Г. 1 (34–42)
Соколов Д. А. 1 (4–12)

* Цифра перед скобкой — № журнала; цифры в скобках — страницы статьи.

- Сорокина Е. А. 6 (4–12)
Сорсунов С. В. 5 (21–30)
Субботин Е. А. 3 (12–19)
Сыроватский А. А. 1 (20–26)
- Теплых Б. А. 6 (39–47)
Терехов И. С. 4 (12–19)
Титова З. А. 1 (60–71)
Торшин В. И. 5 (53–58)
Трактув Д. О. 1 (43–49)
Трембач Н. В. 5 (21–30)
Туклия Н. Р. 6 (62–70)
Тынтерова А. М. 5 (13–20)
Тюрин И. Н. 5 (4–12)
Тютюнова Е. В. 5 (21–30)
- Угарова Т. Б. 5 (46–52)
Учнова С. 1 (34–42)
- Фадеева Л. М. 6 (25–38)
Федунец Д. Э. 5 (21–30)
Фишер В. В. 5 (21–30)
Фокин И. В. 3 (39–45)
- Харер А. М. 6 (62–70)
Хороненко В. Э. 5 (21–30)
Хорошилов С. Е. 2 (14–22), 3 (4–11)
- Царенко С. В. 2 (68–82)
Ценципер Л. М. 4 (12–19)
Цоколаева З. И. 1 (43–49)
Цыган В. Н. 4 (43–51), 6 (13–24)
- Черневская Е. А. 6 (4–12)
Черниенко Л. Ю. 5 (21–30)
Черпаков Р. А. 5 (4–12), 6 (4–12)
Чумаченко А. Г. 5 (4–12)
- Шабаев В. С. 5 (39–45)
Шабанов А. К. 6 (4–12)
Шарипова В. Х. 3 (39–45)
Шарова Е. В. 2 (51–59), 6 (25–38)
Шевелев О. А. 1 (50–59)
Шевырев С. Н. 5 (21–30)
Шеметова М. М. 5 (21–30)
Шестопалов А. Е. 4 (4–11)
Шмелев В. В. 1 (60–71)
- Штерн М. В. 2 (51–59), 6 (25–38)
Шушарина Н. Н. 5 (13–20)
- Щеглов А. Н. 1 (20–26)
Щепарев И. С. 6 (39–47)
- Эль-Багури И. М. 2 (33–39)
Эльменеза С. А. 2 (33–39)
Эшонходжаев О. Д. 5 (46–52)
- Юрьев М. Ю. 1 (50–59)
- Яблонский П. К. 5 (59–64)
Ядгаров М. Я. 1 (27–33), 4 (29–42)
Яковенко М. П. 3 (28–38)
Якупова Э. И. 3 (46–53)
Яроцкая И. А. 4 (4–11)
Яцук И. В. 5 (21–30)
- 1 (4–12) И. А. Козлов, Д. А. Соколов Оценка биомаркера
напряжения миокарда NT-proBNP в реальной
клинической практике
- 1 (13–19) А. А. Еременко, Т. П. Зюляева, Д. В. Рябова,
М. С. Грекова, А. П. Алферова, А. В. Гончарова,
О. О. Гринь, С. С. Дмитриева, А. С. Петров
Сравнительная оценка результатов измерения
емкости вдоха с помощью побудительного спи-
рометра и метода ультразвуковой спирографии
в раннем послеоперационном периоде у кар-
диохирургических пациентов
- 1 (20–26) В. А. Ратников, А. Н. Щеглов, С. В. Абрамовский,
И. С. Симутис, М. С. Данилов, Г. Г. Иванова,
А. А. Сыроватский Предикторы клинической
эффективности гемосорбции цитокинов при
COVID-19
- 1 (27–33) Д. Г. Макаревич, О. А. Гребенчиков, М. Я. Ядгаров,
Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, В. В. Ли-
хванцев Создание и поддержание эффективной
концентрации ионов лития в крови пациентов
с помощью таблетированной формы препарата
- 1 (34–42) М. Дробный, Б. Д. Саниова, С. Учнова, Г. Соболева,
Р. Койш, К. Мачадо, Я. Мачадо 3D ЭЭГ и клини-
ческие признаки смерти мозга. Предваритель-
ное сообщение
- 1 (43–49) К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, И. Б. Белоглазова,
Д. О. Трактув, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова
3D сфероиды — клеточная модель для изу-
чения воздействия гипоксии на эпикардальное
микроокружение
- 1 (50–59) О. А. Шевелев, М. В. Петрова, М. Ю. Юрьев,
В. Т. Долгих, Э. М. Менгисту, М. А. Жданова,
И. З. Костенкова Исследование температурного
баланса головного мозга методом микровол-
новой радиотермометрии (обзор)
- 1 (60–71) М. И. Неймарк, В. В. Шмелев, А. А. Рахмонов,
З. А. Титова Этиология и патогенез послеопе-
рационной когнитивной дисфункции (обзор)
- 2 (4–13) С. С. Андреев, М. В. Кецкало, П. О. Нарусова,
М. А. Лысенко Вторичные инфекции у паци-
ентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во
время проведения ЭКМО
- 2 (14–22) М. О. Магомедалиев, Д. И. Корабельников,
С. Е. Хорошилов Прогностическое значение
цистатина-С как предиктора развития острого
повреждения почек при COVID-19
- 2 (23–32) Р. Ф. Мухаметшин, О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова,
А. А. Курганский Факторы риска летального
исхода новорожденных, нуждающихся в меж-
госпитальной транспортировке
- 2 (33–39) С. А. Эльменеза, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури,
А. Габер Интер-альфа ингибиторные белки как
предиктор некротизирующего энтероколита
у новорожденных
- 2 (40–50) М. В. Синкин, А. Г. Брутян, Е. Г. Селиверстова,
К. А. Салимов, Е. А. Баранова, К. А. Попугаев
Тоническое открывание глаз, связанное с па-
ттерном «вспышка-подавление», пациентов
с острым аноксическим повреждением голов-
ного мозга (клинические наблюдения)
- 2 (51–59) М. В. Штерн, Е. В. Шарова, Л. А. Жаворонкова,
В. Т. Долгих, А. Н. Кузовлев, И. Н. Пронин Мето-
дика фМРТ анализа двигательной функцио-
нальной системы у пациентов после тяжелой
черепно-мозговой травмы
- 2 (60–67) А. В. Ершов, И. А. Крюков, В. В. Антонова,
А. А. Баева Влияние ксенона на активность
гликоген-синтазы киназы-3β в перифокальной
зоне ишемического инсульта (эксперимен-
тальное исследование)
- 2 (68–82) В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, А. В. Карзин,
С. В. Царенко, В. Ю. Батурова, А. А. Полупан,
А. И. Гутников Методы экстракорпоральной
гемокоррекции при сепсисе (обзор)
- 3 (4–11) Д. И. Корабельников, М. О. Магомедалиев,
С. Е. Хорошилов Прогностическое значение
цистатина С как предиктора неблагоприятного
исхода при пневмонии тяжелого течения, ас-
социированной с COVID-19
- 3 (12–19) М. И. Неймарк, Е. А. Клостер, А. А. Булганин,
А. В. Иоценко, Е. А. Субботин Применение ме-
глюмина натрия сукцината при диабетическом
кетозацитозе
- 3 (20–27) А. А. Аврамов, Е. В. Иванов, А. В. Мелехов,
Р. С. Мензулин, А. И. Никифорчин Факторы
риска неблагоприятного исхода COVID-19 в
ОРИТ перепрофилированных стационаров
разного типа
- 3 (28–38) М. П. Яковенко, Э. Э. Антипин, Н. А. Бочкарева,
Н. И. Королева, Е. Ф. Дроботова, Э. В. Недаш-
ковский Модифицированные блокады над-
ключичного и грудных нервов при импланта-

- ции внутривенной порт-системы у онкологических пациентов
- 3 (39–45) В. Х. Шарипова, И. В. Фокин Эффективность продленной блокады фасциальной плоскости мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер
- 3 (46–53) Е. А. Боева, Д. Н. Силачев, Э. И. Якупова, М. А. Милованова, Л. А. Варнакова, С. Н. Калабушев, С. О. Денисов, В. В. Антонова, И. А. Рыжков, К. Н. Лапин, А. А. Гребенчикова Изучение нейрорепрогективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта
- 3 (54–65) И. В. Острова, А. С. Бабкина, М. А. Любомудров, А. В. Гречко, А. М. Голубев Применение фотохимического тромбоза для моделирования ишемического инсульта (обзор)
- 4 (4–11) И. В. Сергеев, М. В. Петрова, А. Е. Шестопалов, М. М. Канарский, О. Б. Лукьянец, И. А. Яроцкая, Ю. Ю. Некрасова Нутритивный статус пациентов в длительном критическом состоянии
- 4 (12–19) И. С. Терехов, О. А. Клиценко, А. Е. Баутин, Л. М. Ценципер, А. Н. Кондратьев Оценка риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с повреждением головного мозга
- 4 (20–28) А. С. Казаков, О. А. Гребенчиков, А. В. Ершов Особенности респираторной поддержки у пациентов с различным индексом массы тела во время робот-ассистированной радикальной простатэктомии
- 4 (29–42) Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, Н. В. Ермохина, М. Я. Ядгаров, Д. Г. Макаревич, А. В. Смирнова, В. В. Лихванцев Послеоперационные нейрокognitive расстройства: некоторые итоги почти 400-летней истории вопроса (обзор)
- 4 (43–51) В. Н. Цыган, С. А. Мамаева Виртуоз патофизиологического эксперимента: к 100-летию со дня рождения академика В. К. Кулагина
- 5 (4–12) А. Г. Чумаченко, Е. К. Григорьев, Р. А. Черпаков, И. Н. Тюрин, В. М. Писарев Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности
- 5 (13–20) А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, А. М. Голубев, Н. Н. Шушарина Роль эндотелинергических и нитроксидаергических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта
- 5 (21–30) Н. В. Трембач, М. А. Магомедов, В. Г. Краснов, Л. Ю. Черниенко, С. Н. Шевырев, А. С. Попов, Е. В. Тютюнова, С. Н. Ватутин, А. А. Дмитриев, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, В. Э. Хорошенко, М. М. Шеметова, А. И. Грицан, С. В. Сорсунов, П. В. Дунц, А. Ж. Баялиева, А. М. Овезов, А. А. Пивоварова, Д. В. Мартынов, О. А. Батигян, К. М. Лебединский, А. Н. Кузовлев, Д. Э. Федунец, Т. С. Мусаева, Р. В. Вейлер, И. Б. Заболотских Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии
- 5 (31–38) К. В. Паромов, Д. А. Волков, М. Ю. Киров Восприимчивость к инфузионной нагрузке на фоне регионарной анестезии после коронарного шунтирования на работающем сердце
- 5 (39–45) В. С. Шабает, И. В. Оразмагомедова, В. А. Мазурок, А. В. Березина, А. Е. Баутин, Л. Г. Васильева, Д. А. Александрова Спирометрические и структурно-функциональные изменения работы аппарата внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- 5 (46–52) Р. А. Ибадов, Д. М. Сабиров, О. Д. Эшонходжаев, С. Х. Ибрагимов, Г. М. Азизова, Т. Б. Угарова Факторы риска развития и тяжелого течения вентилатор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких
- 5 (53–58) О. Л. Романова, М. Л. Благоднравов, П. Г. Джуваяев, В. И. Торшин, А. В. Ершов, Е. Х. Баринев Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом (экспериментальное исследование)
- 5 (59–64) М. И. Гурьянов, П. К. Яблонский Дестабилизация организованной структуры фибрилляции желудочков при реперфузии
- 6 (4–12) 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
- 6 (13–24) Ю. И. Вайншенкер, Н. В. Цыган, М. М. Одинак, И. В. Литвиненко Прогноз выхода из вегетативного состояния
- 6 (25–38) 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
- 6 (39–47) И. С. Щепарев, Б. А. Теплых, Г. С. Киреева, Д. Н. Проценко, Д. В. Коцюбинский, О. Ю. Бронев, Э. А. Баланюк Эволюция методики и новые протоколы ультразвукового исследования легких при COVID-19 пневмониях
- 6 (48–53) 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)
- 6 (54–61) Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева, С. И. Мозговой, А. Н. Золотов, А. В. Кононов Влияние стрессоустойчивости на экспрессию проаутофагического маркера Beclin-1 в миокарде после экспериментального ушиба сердца
- 6 (62–70) 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

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



espnice2024.kenes.com

The European Society of
Paediatric and Neonatal
Intensive Care



Европейское общество детской и неонатальной интенсивной терапии (ESPNIC) — общеевропейская медицинская ассоциация, которая занимается продвижением стандартов детской и неонатальной интенсивной терапии среди специалистов здравоохранения, особенно врачей и медсестер. **С 11 по 14 июня 2024 г.** в Риме, Италия, состоится 33-й ежегодный конгресс ESPNIC.

Информация:
espnice2024.kenes.com

Уважаемые Авторы!

Журнал «Общая реаниматология» приглашает вас принять участие в специальном выпуске, посвященном критическим состояниям новорожденных и пациентов детского возраста.

Тематические статьи по профилю анестезиология-реаниматология, а также все вопросы по включению в специальный выпуск, пожалуйста, направляйте в редакцию журнала по адресу: **journal_or@mail.ru** или на сайт журнала: **www.reanimatology.com**

Прием статей заканчивается 01 августа 2024 г.

Редакция журнала «Общая реаниматология»



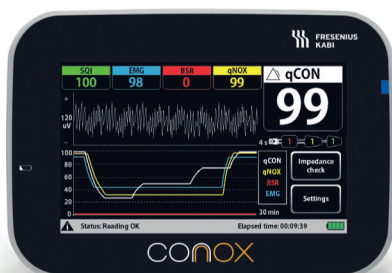
Conox®*

Интеллектуальный Мониторинг Анестезии

Conox® – неинвазивный монитор ЭЭГ, оценивающий гипнотический и анальгетический эффекты общей анестезии.

Два мониторируемых параметра в одном устройстве

Улучшенные алгоритмы для определения глубины анестезии**



*«Монитор для контроля глубины анестезии и анальгезии Conox® QM7000-M». РЗН 2022/17297
 **По сравнению с моделью «Монитор Conox для оценки глубины анестезии». РЗН 2020/11891

Предоставленный материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников и не может быть использован иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения об использовании медицинского изделия. Продукция имеет рекомендацию к использованию. Необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

ООО «Фрезениус Каби»
 125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
 Т.: (495) 988-4578, Ф.: (495) 988-4579
 E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
 www.fresenius-kabi.ru

CON-2022-JUN-207-02 19.06.2023



**FRESENIUS
KABI**

caring for life