



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

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 20

Volume 20

№ 2

Москва

Moscow

2024

## **Уважаемые Авторы!**

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

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

В связи с избытком в портфеле редакции формата клинических наблюдений данный формат не принимается с апреля по конец 2024 г. Отбор для рассмотрения на предмет публикации ранее поступивших клинических наблюдений осуществляется в том случае, если материал уникален, не представлен более широкими исследованиями с доказательной базой и имеет положительную экспертную оценку.

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

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

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

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

**Редакция журнала «Общая реаниматология»**

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

## OBŠAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит с 2005 г.

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

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

**Периодичность:** 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

# GENERAL REANIMATOLOGY

## OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal  
Since 2005

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

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

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

**Founder:**

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

**Издатель:**

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

**Publisher:**

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

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

**Контакты с редакцией:**

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

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

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

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

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

Цена свободная

**Подписано в печать:** 12.04.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Artwork:** Natalia V. Golubeva

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

**Printing House:**

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

**Contacts:**

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

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

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

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

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

**Subscription:**

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

**Signed for printing:** 12.04.2024



| СОДЕРЖАНИЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CONTENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>CLINICAL STUDIES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме<br><i>А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков, Е. А. Черневская, А. К. Шабанов, Д. А. Остапченко, М. А. Магомедов, О. А. Гребенчиков</i>                                                                                 | 4 The Role of Leu-Enkephalin Synthetic Analogue in Regulation of Systemic Inflammatory Response and Prevention of ARDS in Severe Combined Injury<br><i>Alexander Y. Ryzhkov, Victoria V. Antonova, Rostislav A. Cherpakov, Ekaterina A. Chernevskaya, Aslan K. Shabanov, Dmitry A. Ostapchenko, Marat A. Magomedov, Oleg A. Grebenchikov</i>                               |
| Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких<br><i>Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина, В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев</i>                                                                                                                                                                                                      | 14 Prognostic Markers of Acute Suppurative Lung Disease<br><i>Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Maria D. Vyazmina, Victor V. Moroz, Artem N. Kuzovlev, Vladimir M. Pisarev</i>                                                                                                                                                                                   |
| Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией<br><i>И. А. Руслякова, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайковская</i>                                                                                                                                                                                                          | 29 Relationship Between Sepsis Phenotypes and Treatment Characteristics of Patients with Viral and Bacterial Pneumonia<br><i>Irina A. Ruslyakova, Elvina Z. Shamsutdinova, Larisa B. Gaikovaya</i>                                                                                                                                                                         |
| <b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>FOR PRACTITIONER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта)<br><i>Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной, Е. Е. Петрайкина, А. В. Кияев, В. А. Петеркова, В. В. Копылов, П. А. Муратов, Ф. Н. Брезгин, С. М. Степаненко, А. В. Лазукин, К. В. Пишениснор, А. А. АLEXИНА</i> | 40 Diagnosis and Intensive Care in Children's Diabetic Acidosis: an Interdisciplinary Viewpoint<br><i>Yuri S. Aleksandrovich, Dmitry V. Prometnoy, Elena E. Petraykina, Alexey V. Kiyaev, Valentina A. Peterkova, Vladimir V. Kopylov, Petr A. Muratov, Fedor N. Brezgin, Sergey M. Stepanenko, Alexander V. Lazukin, Konstantin V. Pshenisnov, Alexandra A. Alyokhina</i> |
| <b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>EXPERIMENTAL STUDIES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели<br><i>А. Ю. Дубенский, И. А. Рыжков, К. Н. Лапин, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, З. И. Цоколаева, В. Т. Долгих, А. В. Гречко</i>                                                                                                                            | 55 Asphyxial Circulatory Arrest with a Complex of Resuscitation Measures in an Experimental Model<br><i>Alexey Y. Dubensky, Ivan A. Ryzhkov, Konstantin N. Lapin, Sergey N. Kalabushev, Lydia A. Varnakova, Zoya I. Tsokolaeva, Vladimir T. Dolgikh, Andrey V. Grechko</i>                                                                                                 |
| Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга<br><i>А. Д. Бочарников, Е. А. Боева, М. А. Милованова, В. В. Антонова, Э. И. Якупова, А. В. Гречко</i>                                                                                                                                                                                         | 65 Neuroprotection by Anesthetics in Brain Injury Models<br><i>Alexey D. Bocharnikov, Ekaterina A. Boeva, Marina A. Milovanova, Victoria V. Antonova, Elmira I. Yakupova, Andrey V. Grechko</i>                                                                                                                                                                            |
| <b>ОБЗОРЫ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>REVIEWS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Особенности контроля нутритивно-метаболического статуса и нутритивной поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом<br><i>А. В. Жуков, А. И. Грицан, К. Ю. Беляев, И. П. Беляева</i>                                                                                                                                                                                    | 70 Nutritional and Metabolic Status Control and Nutritional Support in Patients with Pancreatic Sepsis<br><i>Arthur V. Zhukov, Aleksey I. Gritsan, Kirill Y. Belyaev, Irina P. Belyaeva</i>                                                                                                                                                                                |
| <b>ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>ETHICAL AND LEGAL ISSUES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Этическая экспертиза в рамках геномной диагностики и геномной терапии<br><i>А. В. Кубышкин, А. И. Балашиха, Е. В. Гюльбасарова</i>                                                                                                                                                                                                                                       | 83 Ethical Expertise for Gene Diagnostics and Gene Therapy Clinical Studies<br><i>Alexey V. Kubyshkin, Anna I. Balashova, Ekaterina V. Gyulbasarova</i>                                                                                                                                                                                                                    |

## Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме

А. Ю. Рыжков<sup>1</sup>, В. В. Антонова<sup>1\*</sup>, Р. А. Черпаков<sup>1,2</sup>, Е. А. Черневская<sup>1</sup>,  
А. К. Шабанов<sup>1,2</sup>, Д. А. Остапченко<sup>1,3</sup>, М. А. Магомедов<sup>3,4</sup>, О. А. Гребенчиков<sup>1</sup>

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

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

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

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

**Для цитирования:** А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков, Е. А. Черневская, А. К. Шабанов, Д. А. Остапченко, М. А. Магомедов, О. А. Гребенчиков. Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-4-13> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Антонова Виктория Витальевна, [victoryant.sci@gmail.com](mailto:victoryant.sci@gmail.com)

### Резюме

**Цель исследования** — изучить влияние синтетического аналога лей-энкефалина на динамику маркеров воспалительного ответа и органную дисфункцию у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

**Материалы и методы.** Выполнили проспективное клиническое исследование с историческим контролем на двух клинических базах: ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. В исследование включили мужчин и женщин с тяжелой сочетанной травмой, в возрасте от 18 до 70 лет оценкой тяжести по шкале ISS 18–44 баллов. Всем пациентам проводили комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно современным международным, общероссийским, локальным протоколам и клиническим рекомендациям Российского общества хирургов «Сочетанная и множественная травма, сопровождающаяся шоком (Политравма)» от 2022 г. В основной группе лечение дополняли продленной инфузией исследуемого препарата через шприцевой дозатор с первого часа поступления пациента в течение 72 ч в соответствии с протоколом исследования. Оценивали влияние продленной инфузии препарата на лабораторные показатели: кортизол, прокальцитонин, интерлейкин 6, NTProBNP и уровень лейкоцитов. Лабораторный скрининг проводили до начала лечения, спустя 24 и 72 ч, а также на 7-е сут. Также оценивали динамику состояния пациентов по прогностическим шкалам APACHE II, SOFA и SAPS II, % развития органной дисфункции (почечной, дыхательной, сердечно-сосудистой), частоту возникновения септических осложнений и летальных исходов.

**Результаты.** Пациенты, которые получали препарат, имели значимо меньшие концентрации маркеров системного воспалительного ответа через сутки наблюдения, чем пациенты контрольной группы, а именно — PCT ( $p=0,001$ ) и IL-6 ( $p=0,010$ ). Также снизилась частота развития ОРДС ( $p=0,011$ ). Острое повреждение почек статистически незначимо ( $p=0,349$ ) развивалось чаще в группе контроля. Длительность госпитализации составила — 35 (17; 51) дней в группе контроля в сравнении с 18 (14; 30) днями в основной группе ( $p=0,140$ ).

**Заключение.** Применение синтетического аналога лей-энкефалина позволило уменьшить продукцию таких ключевых маркеров системного воспалительного ответа, как PCT и IL-6, и снизить концентрацию PCT в первые сутки лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой. В основной группе реже развивался ОРДС, значимой разницы частоты развития ОПП, ОШН и инфекционных осложнений между группами не выявили.

**Ключевые слова:** синтетический аналог лей-энкефалина; даларгин; системный воспалительный ответ; сочетанная травма; ОРДС; интенсивная терапия

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

## The Role of Leu-Enkephalin Synthetic Analogue in Regulation of Systemic Inflammatory Response and Prevention of ARDS in Severe Combined Injury

Alexander Y. Ryzhkov<sup>1</sup>, Victoria V. Antonova<sup>1\*</sup>, Rostislav A. Cherpakov<sup>1,2</sup>,  
Ekaterina A. Chernevskaya<sup>1</sup>, Aslan K. Shabanov<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Ostapchenko<sup>1,3</sup>,  
Marat A. Magomedov<sup>3,4</sup>, Oleg A. Grebenchikov<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,  
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

## Summary

**The aim of the study.** To study the effect of ley-enkephalin synthetic analogue on the dynamics of inflammatory response markers and organ dysfunction in patients with severe combined trauma.

**Materials and methods.** A prospective clinical study with historical control from two clinical centers — N. I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1 and N.V. Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine — included men and women with severe combined trauma and the ISS scores values of 18–44, aged 18 to 70 years. Diagnostic and therapeutic approaches in all patients followed current international, national & local protocols and 2022 clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons «Combined and multiple trauma in combination with shock (Polytrauma)». In the study group, treatment was supplemented with extended (72 hours from the admission) infusion of the test drug through a syringe dispenser following the study protocol. Effects of the test drug prolonged infusion were evaluated for the following laboratory parameters: levels of cortisol, procalcitonin, interleukin 6, NTproBNP and leukocyte count. Laboratory tests were performed at 4 time points: prior to test drug infusion, 24 hours and 72 hours after initiation of infusion, and on Day 7. The study evaluated patient's dynamics using APACHE II, SOFA and SAPS II scales and percentage of patients developing organ dysfunction (renal, respiratory, cardiovascular), rates of sepsis complications and mortality.

**Results.** Patients who received the test drug had significantly lower concentrations of systemic inflammatory response markers, i. e. PCT ( $P=0.001$ ) and IL-6 ( $P=0.010$ ) after 24 hours of follow-up vs the control group patients. The incidence of ARDS has also decreased in the study group ( $P=0.011$  vs control). Acute kidney injury (AKI) rate was insignificantly higher in the control group ( $P=0.349$ ). The duration of hospital stay in the control group was 35 (17; 51) days vs 18 (14; 30) days in the study group ( $P=0.140$ ).

**Conclusion.** The use of ley-enkephalin synthetic analogue inhibits production of such key systemic inflammatory response markers as PCT and IL-6, and reduces PCT concentrations within 24 hours in patients with severe combined trauma. ARDS developed less frequently in the study group, but there was no significant difference in the incidence of AKI, AHF and infectious complications between the groups.

**Keywords:** *synthetic analogue of leu-enkephalin; dalargin; systemic inflammatory response; combined trauma; ARDS; intensive care.*

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

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

## Введение

Существенные реформы, произошедшие в организации оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой, привели к оптимизации логистики тяжелых и крайне тяжелых пациентов, значительному снижению частоты летальных исходов. Однако, травма по-прежнему наносит колоссальный социальный и экономический ущерб, являясь одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди людей трудоспособного возраста [1, 2].

Летальность при тяжелой сочетанной травме в зависимости и доступности экстренной медицинской и высокотехнологичной помощи, по разным данным, варьирует от 15% в развитых регионах мира до почти 60% — в развивающихся [3, 4]. Ежегодно в результате политравмы погибает почти 6 млн человек [5].

В России же летальность при ТСТ составляет от 35 до 80%, существенно варьируя в зависимости от характера повреждений [6]. Анализ структуры летальности при политравме показывает уменьшение доли острой кровопотери при неизменной частоте развития инфекционных осложнений и синдрома полиорганной не-

достаточности (СПОН) [7, 8]. В патогенезе формирования полиорганной недостаточности ведущую роль играют такие процессы, как синдром системного воспалительного ответа, оксидативный дистресс и, как следствие, эндотелиальная дисфункция [9].

На сегодняшний день поиск лекарственных средств, предотвращающих развитие подобных осложнений, приводящих в конечном счете к развитию органной дисфункции, представляет собой первостепенную задачу анестезиологии-реаниматологии. Данные недавних экспериментальных исследований эффектов синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) убедительно показали его противовоспалительные и эндотелиопротекторные свойства [10, 11]. Полученные свидетельства таргетного влияния препарата на основные звенья формирования СПОН явились предпосылкой клинических исследований у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Цель исследования — изучить влияние синтетического аналога лей-энкефалина на динамику маркеров воспалительного ответа и органную дисфункцию у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

## Материал и методы

Выполнили проспективное клиническое исследование с историческим контролем на двух клинических базах: ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.

В исследование включили мужчин и женщин с тяжелой сочетанной травмой в возрасте от 18 до 70 лет, оценкой тяжести по шкале ISS 18–44 баллов, не имевших инфекционных заболеваний за последний месяц и давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании (рис. 1).

Критериями исключения из исследования являлись наличие:

- инфекционных заболеваний за последний месяц,
- инфарктов или инсультов в предшествующие 6 месяцев,
- факта перевода из другого стационара через 24 и более часов после сочетанной травмы,
- комбинированной травмы,
- массивного разможения мягких тканей,
- морбидного ожирения (индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>),
- потребности в инотропной и вазопрессорной поддержки, оцененной по шкале Vasoactive-Inotropic Score (VIS) [10] более 10 баллов,
- почечной недостаточности в анамнезе,
- уровня сознания по шкале комы Глазго менее 10 баллов,
- отягощенного аллергологического анамнеза,
- лекарственной непереносимости,
- повышенной чувствительности к компонентам препарата,
- ВИЧ/СПИД,
- психических, физических и прочих причин, не позволяющих пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

Всем пациентам проводили комплекс лечебно-диагностических мероприятий, согласно современным международным, общероссийским, локальным протоколам и клиническим рекомендациям Российского общества хирургов «Сочетанная и множественная травма, сопровождающаяся шоком (Политравма)» от 2022 г. В основной группе лечение дополняли продолженной инфузией исследуемого препарата через шприцевой дозатор с первого часа поступления пациента в течение 72 ч в соответствии с протоколом исследования (рис. 2).

Контрольные точки анализа крови для определения маркеров системного воспалительного ответа определили, как 0 (до начала введения исследуемого препарата), 24, 72 ч и 7-е сут. Цельную кровь получали из центральной вены с помощью вакуумной системы для забора крови в пробирки Vacutainer® SSTTM II Advance. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 1500 g в течение 15 мин. Для определения биомаркеров сыворотку разливали

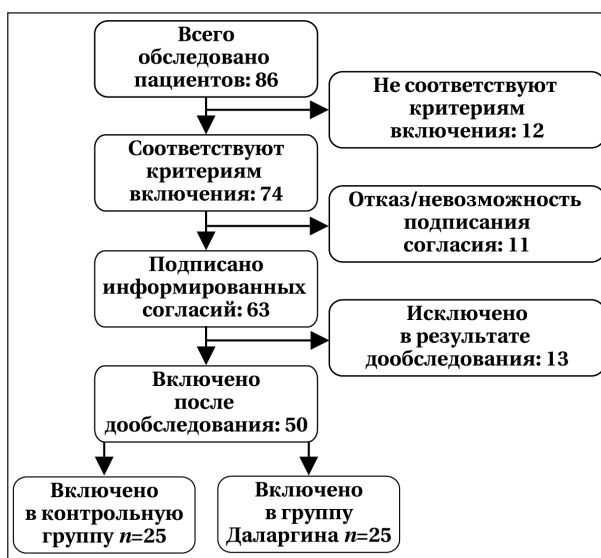


Рис. 1. Схема набора пациентов в исследование.

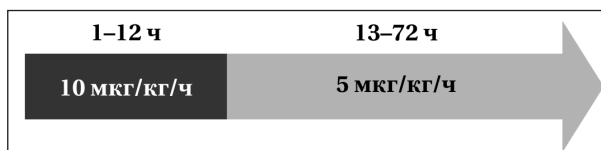


Рис. 2. Схема введения синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) в основной группе.

по 500 мкл в одноразовые пробирки типа эппендорф, замораживали и хранили до начала исследования при –20°C.

Образцы сыворотки крови объемом 200 мкл использовали для определения концентраций: прокальцитонина (PCT), интерлейкина-6 (IL-6) и кортизола с использованием соответствующих наборов реактивов (Roche Diagnostics; Швейцария). Биомаркеры измеряли на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e411 (Roche; Швейцария).

Исследование провели согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013 г.) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (от 19.06.2003 г. № 266). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» 23 декабря 2021 г., протокол № 5/21/7. Всего в исследование включили данные 119 пациентов: 57 из группы лечения даларгином и 62 из группы исторического контроля.

Учитывая систематическое смещение (bias), присущее исследованиям с историческим контролем, провели псевдорандомизацию методом propensity score matching (PSM). Для расчета индекса склонности (propensity score) использовали логистическую регрессию, для подбора — метод ближайшего соседа



**Таблица 1. Сравнение половозрастных характеристик и показателей шкал в группах.**

| Параметр, ед. изм.    | Значения параметров в группах |                        | <i>p</i> -value |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------|
|                       | Контроль, <i>n</i> =25        | Даларгин, <i>n</i> =25 |                 |
| Возраст, лет          | 34 (IQR 30–48)                | 35 (IQR 32–49)         | 0,691           |
| Пол, М                | 15 (60%)                      | 14 (56%)               | 0,774           |
| ISS, баллы            | 34 (IQR 27–36)                | 29 (IQR 25–36)         | 0,697           |
| APACHE II — 1-е сутки | 16 (IQR 9–23)                 | 16 (IQR 11–23)         | 0,946           |
| SAPS II — 1-е сутки   | 30 (IQR 19–38)                | 35 (IQR 23–41)         | 0,351           |

(допуск на совпадение 0,008). Проверили сбалансированность ковариаций в группах внутри страт по индексу склонности, используя стандартизованные разности и графики распределения индекса склонности.

После проведенной псевдорандомизации в исследование включили 50 пациентов, 25 в группу, получавших даларгин (основную), и 25 в группу контроля, из них — 14 мужчин и 11 женщин в основной группе, 15 мужчин и 10 женщин — в контрольной ( $p=0,774$ ), медиана возраста составила 35 (IQR 32–49) лет и 34 (IQR 30–48) лет ( $p=0,691$ ), соответственно. Все пациенты с тяжелой сочетанной травмой получали лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ и ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ в период 2022–2023 гг. Для определения тяжести повреждений и состояния использовали шкалы: ISS, APACHE II, SAPS II. Средний балл по шкале ISS составил 29 (IQR 25–36) и 34 (IQR 27–36) ( $p=0,697$ ), APACHE II — 16 (IQR 11–23) и 16 (IQR 9–23) ( $p=0,946$ ) и SAPS II — 35 (IQR 23–41) и 30 (IQR 19–38) ( $p=0,351$ ) в основной группе и группе контроля, соответственно (табл. 1).

Преобладающим механизмом получения травмы пациентами было падение с высоты (кататравма), на втором месте по частоте — поездная травма, третье место разделили дорожно-транспортные происшествия (ДТП) и иные причины (бытовая травма, производственная травма и т. д.) (рис. 3).

**Статистические методы.** Данные копили и анализировали с использованием табличного процессора «Microsoft Office Excel 2019». Количественные данные описали в формате *Me* (*Q1*; *Q3*), где *Me* — медианное значение, *Q1* — первый квартиль (25-й процентиль) и *Q3* — третий квартиль (75-й процентиль). Частотные

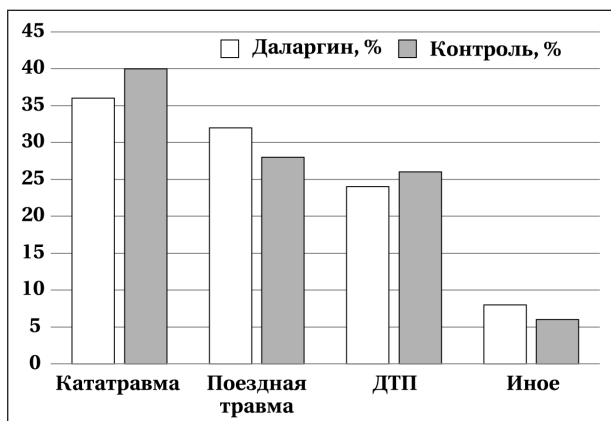
данные — в формате *N* (%), где *N* — абсолютное количество наблюдений в группе, а % — процент числа наблюдений в группе.

Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Распределение большей части количественных не связанных переменных значимо отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивали с использованием непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Частотные переменные в несвязанных группах сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  либо же точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода была менее 10%). Силу взаимосвязи между параметрами оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический двусторонний уровень значимости *p* установили на уровне 0,05. В процессе статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp), а также MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023), для создания графиков динамики, точечных диаграмм и табличного представления — программную платформу «Microsoft Office Excel 2019».

## Результаты

**Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на лабораторные показатели и клинические исходы у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.** Пациенты, которые получали даларгин, имели значимо меньшие концентрации маркеров системного воспалительного ответа через сутки наблюдения, чем пациенты контрольной группы, а именно — PCT ( $p=0,001$ ) и IL-6 ( $p=0,010$ ). Разница концентрации PCT через сутки наблюдения в сравнении с исходными показателями ( $\Delta$ PCT 24 ч — 0 ч) была также значимо меньше в основной группе в абсолютных величинах ( $p<0,001$ ) (табл. 2, рис. 4).

Что касается органной дисфункции в раннем посттравматическом периоде, то в основной группе отметили меньшую частоту развития ОРДС, чем в контрольной ( $p=0,011$ ). При этом острое повреждение почек (ОПП) статистически незначимо ( $p=0,349$ ) развивалось чаще в группе контроля (16%), чем в группе даларгина (4%) (табл. 3). Длительность госпитализации составила — 35 (17; 51) дней в группе контроля в сравнение с 18 (14; 30) днями в основной группе ( $p=0,140$ ) (табл. 3).



**Рис. 3. Распределение пациентов в группах по механизму получения травмы.**

**Таблица 2. Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на лабораторные показатели у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.**

| Параметр, ед. изм.                   | Значения параметров в группах |                       | p-value |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------|
|                                      | Контроль, n=25                | Даларгин, n=25        |         |
| Кортизол 0 ч, нмоль/л                | 778,1 (665; 821,4)            | 687,9 (646,7; 803)    | 0,256   |
| Кортизол 24 ч, нмоль/л               | 501,2 (414,7; 710,5)          | 435,4 (296; 614,8)    | 0,318   |
| Кортизол 72 ч, нмоль/л               | 410 (301,3; 489,7)            | 474,2 (316,5; 517)    | 0,273   |
| Кортизол 7 д., нмоль/л               | 683,3 (577,2; 732,7)          | 666 (557,6; 768)      | 0,982   |
| PCT 0 ч, нг/мл                       | 0,13 (0,07; 0,23)             | 0,12 (0,07; 0,27)     | 0,912   |
| PCT 24 ч, нг/мл                      | 1,5 (0,98; 2,77)              | 0,46 (0,38; 1,75)     | 0,001*  |
| PCT 72 ч, нг/мл                      | 0,42 (0,16; 1,01)             | 0,19 (0,07; 0,56)     | 0,119   |
| PCT 7 д., нг/мл                      | 0,05 (0,03; 0,35)             | 0,07 (0,03; 0,21)     | 0,940   |
| IL6 0 ч                              | 188 (151,4; 215)              | 164,5 (123,6; 210,9)  | 0,322   |
| IL6 24 ч                             | 111,9 (87,7; 165,8)           | 75,9 (54; 114,7)      | 0,010*  |
| IL6 72 ч                             | 48,7 (30; 102,4)              | 49,8 (15,9; 79,1)     | 0,470   |
| IL6 7 д.                             | 18,5 (12,6; 47,65)            | 19,75 (10; 71,23)     | 0,689   |
| ΔPCT 24 ч — 0 ч, нг/мл               | 1,23 (0,86; 1,93)             | 0,3 (0,1; 1,02)       | <0,001* |
| ΔPCT 72 ч — 0 ч, нг/мл               | 0,29 (–0,04; 0,91)            | 0,04 (–0,03; 0,53)    |         |
| ΔPCT 72 ч — 0 ч, нг/мл               | 0,29 (–0,04; 0,91)            | 0,04 (–0,03; 0,53)    | 0,230   |
| ΔPCT 7 д. — 0 ч, нг/мл               | –0,04 (–0,14; 0,16)           | –0,04 (–0,11; 0)      |         |
| ΔPCT 7 д. — 0 ч., нг/мл              | –0,04 (–0,14; 0,16)           | –0,04 (–0,11; 0)      | 0,763   |
| ΔIL6 24–0 ч                          | –51 (–79,2; –21,2)            | –58,7 (–100,8; –20,4) |         |
| ΔIL6 24 ч — 0 ч                      | –51 (–79,2; –21,2)            | –58,7 (–100,8; –20,4) | 0,421   |
| ΔIL6 72 ч — 0 ч                      | –111,4 (–146,3; –55,5)        | –88,8 (–135,6; –46,6) |         |
| ΔIL6 72 ч — 0 ч                      | –111,4 (–146,3; –55,5)        | –88,8 (–135,6; –46,6) | 0,476   |
| ΔIL6 7 д. — 0 ч                      | –145,1 (–188,9; –84,4)        | –110,05 (–162,2; –86) |         |
| NTProBNP 0 ч, пг/мл                  | 82,85 (59,3; 187,3)           | 73,3 (41,5; 104,75)   | 0,173   |
| NTProBNP 24 ч, пг/мл                 | 299,5 (123,7; 398,5)          | 198,7 (105,9; 318)    | 0,126   |
| NTProBNP 72 ч, пг/мл                 | 456,35 (202,3; 723,4)         | 483,4 (278,9; 732,1)  | 0,765   |
| NTProBNP 7 д., пг/мл                 | 99,3 (75,2; 200,7)            | 112,9 (79,7; 290,2)   | 0,581   |
| WBC 1 с, 10 <sup>9</sup> /литр       | 13,9 (13; 14,7)               | 13,9 (12,8; 14,5)     | 1,000   |
| WBC 3 с, 10 <sup>9</sup> /литр       | 9,9 (8,3; 13)                 | 9,7 (8,5; 12)         | 0,742   |
| WBC 7 с, 10 <sup>9</sup> /литр       | 7 (6,5; 9)                    | 7,2 (6,6; 7,9)        | 0,851   |
| ΔNTProBNP 24 ч — 0 ч, пг/мл          | 153,75 (35,9; 255,1)          | 119,8 (42,8; 246,75)  | 0,859   |
| ΔNTProBNP 72 ч — 0 ч, пг/мл          | 346,7 (135,3; 500,8)          | 365,75 (208; 576,55)  | 0,509   |
| ΔNTProBNP 7 д.–0 ч., пг/мл           | 13,4 (3,5; 120,6)             | 39,3 (22,1; 254,56)   | 0,124   |
| ΔWBC 3 с. — 1 с., 10 <sup>9</sup> /л | –2,95 (–5,2; –1,55)           | –2,75 (–4,9; –1,7)    | 1,000   |
| ΔWBC 7 с. — 1 с., 10 <sup>9</sup> /л | –5,3 (–6,7; –4,6)             | –6 (–7; –4,15)        | 0,729   |
| ΔWBC 7 с. — 3 с., 10 <sup>9</sup> /л | –1,6 (–3; –0,9)               | –2,05 (–2,7; –0,9)    | 0,832   |

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: \* — p-value<0,05.

**Таблица 3. Влияние синтетического аналога лей-энкефалина на клиническое течение тяжелой сочетанной травмы.**

| Параметр, ед. изм.                                         | Значения параметров в группах |                   | p-value |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|---------|
|                                                            | Контроль, n=25                | Даларгин, n=25    |         |
| Группа (даларгин), %                                       | 0 (0%)                        | 25 (100%)         | NA      |
| Мужчины, %                                                 | 15 (60%)                      | 14 (56%)          | 0,774   |
| ОПП, %                                                     | 4 (16%)                       | 1 (4%)            | 0,349   |
| ОРДС, %                                                    | 9 (36%)                       | 1 (4%)            | 0,011*  |
| ОСН, %                                                     | 3 (12%)                       | 2 (8%)            | 0,999   |
| Пневмония, %                                               | 14 (56%)                      | 9 (36%)           | 0,156   |
| Менингоэнцефалит, %                                        | 6 (24%)                       | 4 (16%)           | 0,725   |
| Сепсис, %                                                  | 5 (20%)                       | 3 (12%)           | 0,306   |
| Летальный исход, %                                         | 6 (24%)                       | 4 (16%)           | 0,725   |
| Возраст, лет                                               | 34 (31; 44)                   | 35 (32; 45)       | 0,691   |
| ISS, балл                                                  | 34 (27; 35)                   | 29 (25; 36)       | 0,697   |
| APACHEII                                                   | 16 (10; 22)                   | 16 (12; 22)       | 0,946   |
| SAPS 1 сут, балл                                           | 30 (19; 37)                   | 35 (24; 40)       | 0,351   |
| SAPS 3 сут, балл                                           | 19 (14; 26)                   | 19 (15; 28)       | 0,662   |
| SAPS 7 сут, балл                                           | 10 (6; 13)                    | 7 (4; 11)         | 0,08    |
| ΔSAPS 3 с — 1 с                                            | –11 (–12; –5)                 | –10 (–14; –8)     | 0,613   |
| ΔSAPS 7 с — 1 с                                            | –16 (–25; –12)                | –23 (–26,5; –14)  | 0,115   |
| ΔSAPS 7 с — 3 с                                            | –5,5 (–11; –4)                | –11 (–15,5; –4,5) | 0,178   |
| Длительность госпитализации, сут                           | 35 (17; 51)                   | 18 (14; 30)       | 0,140   |
| Длительность госпитализации выживших пациентов, сут        | 38 (26; 53)                   | 18 (14,5; 32)     | 0,011*  |
| Длительность госпитализации умерших пациентов, сут         | 8,5 (3,75; 36,5)              | 15 (6,25; 86)     | 0,524   |
| Длительность госпитализации в ОРИТ, сут                    | 12 (5; 20)                    | 5 (4; 14)         | 0,239   |
| Длительность госпитализации в ОРИТ выживших пациентов, сут | 12 (6; 21)                    | 5 (3; 12)         | 0,088   |
| Длительность госпитализации в ОРИТ умерших пациентов, сут  | 8,5 (3,75; 36,5)              | 15 (6,25; 86)     | 0,524   |
| Длительность ИВЛ, сут                                      | 2 (1; 4)                      | 2 (0; 5)          | 0,702   |

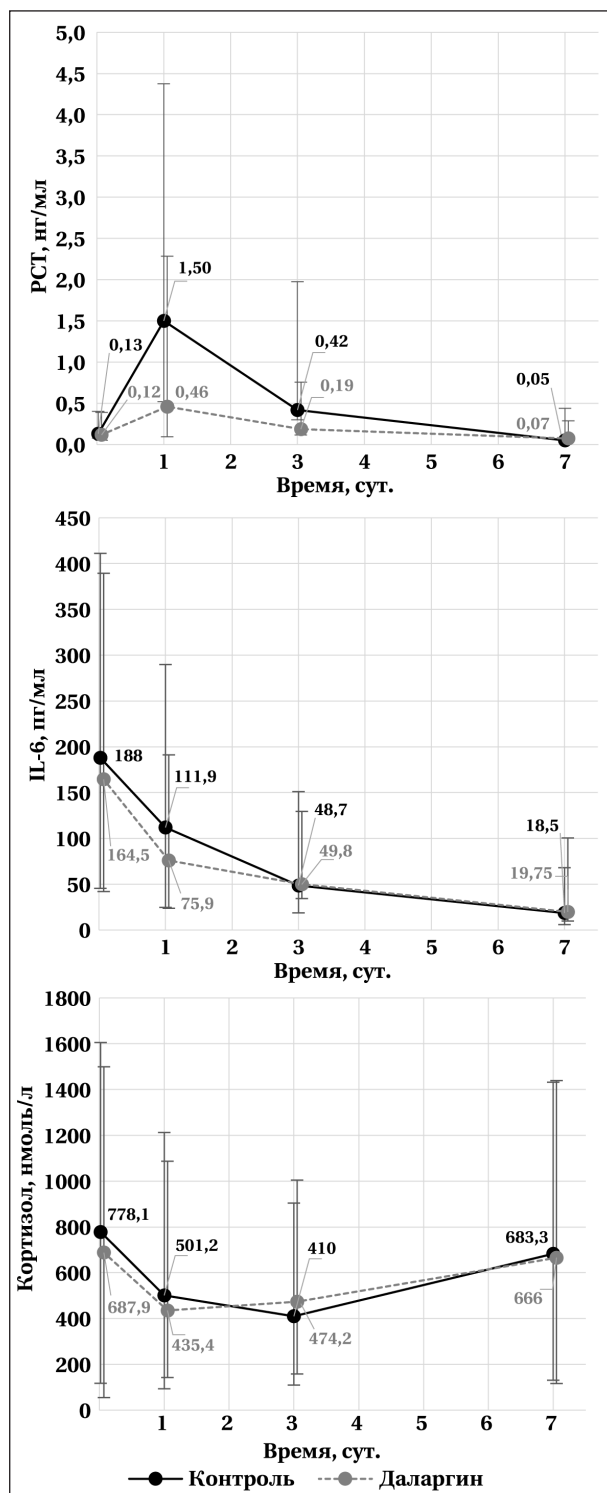


Рис. 4. Оценка динамики лабораторных показателей в группах сравнения.

**Корреляционный анализ лабораторных показателей.** В соответствии с классическим подходом к интерпретации значения коэффициента корреляции Спирмена  $r_s$  некоторые взаимосвязи определили, как сильные — например: IL-6 24 ч и ПСТ 24 ч ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,73$ ), IL-6 24 ч и ПСТ 72 ч ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,71$ ), IL-6 72 ч и ПСТ 72 ч ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,74$ ), WBC 3 с и IL-6 72 ч ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,71$ ). Эти данные подтвердили выраженную

взаимосвязь IL-6 и ПСТ на всех этапах исследования и отражали динамику развития воспалительного ответа (рис. 5, 6).

## Обсуждение

Полиорганная недостаточность является одной из основных причин поздней летальности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой [12, 13]. По данным недавнего мета-анализа, включившего в себя 17 исследований у 24 267 пациентов, частота ОПП у пациентов с политравмой составляет 20,4% [14]. По данным ретроспективного исследования, включившего в себя 2704 пациентов политравмой у 432 (16%), развился ОРДС. Из них, согласно Берлинским дефинициям, у 100 (23%) — легкий, 176 (41%) — умеренный, и у 156 (36%) — тяжелый [15]. Представляют также интерес данные недавнего проспективного исследования у 297 пациентов с ТСТ, с оценкой по шкале ISS 29 (22–35) баллов, причем у 25% были диагностированы СПОН: 45% пациентов развились инфекционные осложнения госпитальной летальность составила 15% [16].

Патогенез органной дисфункции при ТСТ во многом зависит от длительности и тяжести системной гипоперфузии органов и тканей, что во многом определяет риск развития системной воспалительной реакции в раннем посттравматическом периоде [17, 18]. Инициация воспалительного ответа, вызванная повреждением ткани, опосредуется «сигналами опасности», к которым относятся молекулярные структуры, образующиеся в результате повреждения собственных тканей (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [19]. Дальнейшая активация нейтрофилов и макрофагов с вовлечением эндотелия в воспалительный каскад, способствует развитию органной дисфункции [11].

В ряде недавних работ показано значимое увеличение в первые сутки после ТСТ таких маркеров воспалительного ответа, как ПСТ, IL-6, CRP [20, 21].

Важно отметить, что в недавнем мета-анализе исследований, посвященных прогностическому значению ПСТ у пациентов с ТСТ, было убедительно показано, что пиковый уровень ПСТ в 1-е сутки после травмы можно использовать в качестве раннего предиктора развития полиорганной недостаточности и летального исхода [22]. Другой мета-анализ, основанный на данных, полученных у 775 пациентов с политравмой, показал, что сывороточная концентрация IL-6 в первые часы после травмы является хорошим предиктором посттравматических осложнений, особенно полиорганной недостаточности и летальности [23]. Эти исследования доказывают, насколько важна роль избыточного воспалительного ответа в патогенезе органной дисфункции при ТСТ и на-

**Рис. 5. Корреляционный анализ лабораторных показателей — значения  $p$ -value критерия корреляции Спирмена.**  
**Примечание.** Зеленая заливка ячейки — статистически значимая корреляция.

**Рис. 6. Корреляционный анализ лабораторных показателей — значения  $r_s$  коэффициента Спирмена.**  
Примечание. Теплые тона — положительная корреляция; холодные тона — отрицательная корреляция; нз — корреляция статистически не значима.

Прошло более 35 лет после внедрения в клиническую практику синтетического аналога лей-энкефалина (даларгина) с  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидной активностью, представляющего собой гексапептид с последовательностью аминокислот Тир-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg [27]. Даларгин на сегодняшний день разрешен к клиническому



применению только для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, и острого панкреатита в составе комплексной терапии.

На сегодняшний день в ряде работ *in vitro* показан защитный эффект даларгина на эндотелий [28] и противовоспалительный эффект на активированные ЛПС и формилпептидом (fMLP) нейтрофилы [29]. В недавних исследованиях *in vivo* также были подтверждены противовоспалительные свойства синтетического аналога лей-энкефалина в на модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей, которые выражались в снижении IL-6 в крови и летальности [30, 31].

Выполненное исследование подтвердило предположение о возможности использования даларгина у пациентов с ТСТ для уменьшения выраженности воспалительного ответа, о чем убедительно свидетельствовало значимое снижение концентрации IL-6 и PCT в первые сутки после травмы. Получили также обнадеживающие данные о снижении частоты развития ОРДС в раннем посттравматическом периоде. В тоже время инфузия даларгина не оказала влияния на выраженность симпатoadреналового ответа организма на тяжелое травматическое повреждение.

Важно отметить, что на сегодняшний день выполнен только ряд небольших РКИ, в одном из которых было показано улучшение клинических исходов при применении даларгина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения [32], в другом — значимое снижение маркеров оксидантного стресса у пациентов с ТСТ [33].

Также в некотором роде «Terra Incognita» остается влияние даларгина на динамику маркера повреждения миокарда — NT-ProBNP. Не-

сомненна выраженная корреляция уровня данного белка с маркерами воспаления (IL-6 и PCT), однако, вероятнее всего, его увеличение связано не со столь очевидными процессами, как альтеративные изменения на фоне сочетанной травмы. Учитывая важную роль развития как острого, так отсроченного повреждения миокарда в ухудшении прогнозов течения полиорганной недостаточности, оценка влияния даларгина на уровень натрийуретического пептида и процессы, которые за этим стоят, является крайне перспективным и важным направлением дальнейшего изучения.

**Ограничения исследования.** Выборка из 50 пациентов с ТСТ из двух московских стационаров является малой (всего по 25 наблюдений в каждой группе) и не может обладать достаточной репрезентативностью для анализа таких важных показателей как исходы лечения и выявление побочных эффектов исследуемого препарата. Не анализировали также отдаленные последствия перенесенной травмы, степень инвалидизации после выписки из стационара.

## Заключение

Применение синтетического аналога лей-энкефалина позволило уменьшить продукцию таких ключевых маркеров системного воспалительного ответа, как PCT и IL-6, и снизить концентрацию PCT в первые сутки лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой. В основной группе реже развивался ОРДС, значимой разницы частоты развития ОПП, ОСН и инфекционных осложнений между группами не выявили.

Учитывая результаты исследования, а также накопленный опыт изучения органопротективных свойств синтетического аналога лей-энкефалина, представляется обоснованным организация крупного многоцентрового РКИ его свойств у пациентов с ТСТ.

## Литература

1. Collins R. C., Kennedy M. C. Serving families who have served: providing family therapy and support in interdisciplinary polytrauma rehabilitation. *J Clin Psychol.* 2008; 64 (8): 993–1003. DOI: 10.1002/jclp.20515. PMID: 18553369.
2. Абазова И. С., Тутуков И. С., Шомахова Б. Ю., Калабоева М. В. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия пострадавших с сочетанной травмой. *Военная и Тактическая Медицина, Неотложная Медицина.* 2022; 1 (4): 22–25. Abbazova I. S., Tutukov I. S., Shomakhova B. Yu., Kalaboeva M. V. Anesthesiological support and intensive care for victims with combined trauma. *Military and Tactical Medicine, Emergency Medicine=Voennaya i Takticheskaya Meditsina, Neotlozhnaya Meditsina.* 2022; 1 (4): 22–25. (in Russ.). DOI: 10.55359/q7182-9049-8871-d.
3. Aldrian S., Wernhart S., Negrin L., Halat G., Schwendenwein E., Vécsei V., Hajdu S. Epidemiological and economic aspects of polytrauma management in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124 (3–4): 78–84. DOI: 10.1007/s00508-011-0105-x. PMID: 22138762.
4. Бондаренко А. В., Герасимова О. А., Лукьянов В. В., Тимофеев В. В., Круглыхин И. В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы. *Политравма.* 2014; (1): 15–28. Bondarenko A. V., Gerasimova O. A., Lukyanov V. V., Timofeev V. V., Kruglykhin I. V. Composition, structure of injuries, mortality and features of rendering assistance for patients during treatment of polytrauma. *Polytrauma=Polytravma.* 2014; (1): 15–28. (in Russ.).
5. Lecky F. E., Bouamra., Woodford M., Alexandrescu R., O'Brien S. J. Epidemiology of polytrauma. *Damage Control Management in the Polytrauma Patient.* 2010; 13–23. DOI: 10.1007/978-0-387-89508-6\_2.
6. Хромов А. А., Гуманенко Е. К., Линник С. А., Кравцов А. Г., Кучеев И. О., Лазутин А. С. Эволюция стратегии и тактики при лечении пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и политравмой. *Современные Проблемы Науки и Образования.* 2021; 6: 185. Khromov A. A., Gumanenko E. K., Linnik S. A., Kravtsov A. G., Kucheev I. O., Lazutin A. S. Evolution of strategy and tactics in treatment of victims with severe combined trauma and polytrauma.

- Current Problems of Science and Education=Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2021; 6: 185. (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.31232.
7. Weihs V, Frenzel S, Dedeyan M., Hruska F, Staats K, Hajdu S, Negrin L. L., et al. 25 year experience with adult polytraumatized patients in a European level 1 trauma center: polytrauma between 1995 and 2019. What has changed? A retrospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023; 143 (5): 2409–2415. DOI: 10.1007/s00402-022-04433-1. PMID: 35412071.
  8. Probst C., Pape H.-C., Hildebrand F, Regel G., Mahlke L., Giannoudis P, Krettek C., et al. 30 years of polytrauma care: an analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury*. 2009; 40 (1): 77–83. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.004. PMID: 19117558.
  9. Шабанов А. К., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Бадыхов С. А., Черпаков Р. А., Кулабухов В. В., Клычкова Е. В., с соавт. Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Политравма*. 2022; 4: 56–65. Shabanov A. K., Evseev A. K., Goroncharovskaya I. V., Badygov S. A., Cherpakov R. A., Kulabukhov V. V., Klychnikova E. V., et al. Dynamics of oxidative stress and apoptosis indicators in patients with severe concomitant injury. *Polytrauma=Polytrauma*. 2022; 4: 56–65. (in Russ.). DOI: 10.24412/1819-1495-2022-4-56-65.
  10. Belletti A., Leroze C. C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
  11. Гребенчиков О. А., Долгих В. Т., Прокофьев М. Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния. *Вестник СурГУ Медицина*. 2021; 0 (3 (49)): 51–60. Grebenchikov O. A., Dolgikh V. T., Prokofiev M. D. Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical conditions. *Bulletin of SurGU Medicine=Vestnik SurGU. Medicina*. 2021; 0 (3 (49)): 51–60. (in Russ.). DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.
  12. Владимиров Е. С., Иванов П. А., Бадыхов С. А., Попова И. Е., Рей С. И., Алексеечкина О. А., Бердникова Г. А., с соавт. Ранняя диагностика и лечение полиорганной недостаточности у больного с тяжелой сочетанной травмой. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 708–717. Vladimirova E. S., Ivanov P. A., Badigov S. A., Popova I. E., Rey S. I., Alekseechkina O. A., Berdnikov G. A., et al. Prognosis, early diagnosis and treatment of multiple organ failure in a patient with severe concomitant trauma. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»=Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2023; 11 (4): 708–717. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-708-717.
  13. Grigoryev 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 personalization. *Annals of Critical Care*. 2019; 2019 (2): 48–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-48-57.
  14. Haines R. W., Fowler A. J., Kirwan C. J., Prowle J. R. The incidence and associations of acute kidney injury in trauma patients admitted to critical care: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86 (1): 141–147. DOI: 10.1097/TA.0000000000002085. PMID: 30358765.
  15. Daher P, Teixeira P. G., Cooper T. B., Brown L. H., Ali S., Aydelotte J. D., Ford B. J., et al. Mild to moderate to severe: what drives the severity of ARDS in trauma patients? *American Surgeon*. 2018; 84 (6): 808–812. PMID: 29981606.
  16. Van Wessem K. J. P., Hietbrink F, Leenen L. P. H. Attenuation of MODS-related and ARDS-related mortality makes infectious complications a remaining challenge in the severely injured. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020; 5 (1): e000398. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000398. PMID: 32154377.
  17. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: региональный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть I). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 66–89. Moroz V. V., Ryzhkov I. A. Acute blood loss: regional blood flow and microcirculation (Review, part I). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (2): 66–89. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89.
  18. Остапенко Д. А., Гутников А. И., Давыдова Л. А. Современные подходы к терапии травматического шока (обзор). 2021; 17 (4): 65–76. *Общая реаниматология*. Ostapchenko D. A., Gutnikov A. I., Davydova L. A. Current approaches to the treatment of traumatic shock (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (4): 65–76. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-65-76.
  19. Krysko D. V., Agostinis P, Krysko O., Garg A. D., Bachert C., Lambrecht B. N., Vandebeebe P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*. 2011; 32 (4): 157–164. DOI: 10.1016/j.it.2011.01.005. PMID: 21334975.
  20. Dekker A.-B. E., Krijnen P, Schipper I. B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J Crit Care Med*. 2016; 5 (3): 187–200. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i3.187. PMID: 27652210.
  21. Шабанов А. К., Хубутия М. Ш., Булава Г. В., Белобородова Н. В., Кузовлев А. Н., Гребенчиков О. А., Косолапов Д. А., с соавт. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая Реаниматология*. 2013; 9 (5): 11. Shabanov A. K., Khubutia M. Sh., Bulava G. V., Beloborodova N. V., Kuzovlev A. N., Grebenchikov O. A., Kosolapov D. A., et al. Time course changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2013; 9 (5): 11. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-11.
  22. Alrawahi A. N., Alhinai F. A., Doig C. J., Ball C. G., Dixon E., Xiao Z., Kirkpatrick A. W. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 390. DOI: 10.1186/s13054-019-2669-1. PMID: 31796098.
  23. Qiao Z., Wang W., Yin L., Luo P., Greven J., Horst K., Hildebrand F. Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018; 44 (5): 679–687. DOI: 10.1007/s00068-017-0880-9. PMID: 29138874.
  24. Kwok A. M., Davis J. W., Dirks R. C., Sue L. P., Wolfe M. M., Kaups K. Prospective evaluation of admission cortisol in trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2020; 5 (1): e000386. DOI: 10.1136/tsaco-2019-000386. PMID: 32072017.
  25. Kusmenkov T., Braunstein M., Schneider H. J., Biddingmaier M., Prall W. C., Flatz W., Boecker W., et al. Initial free cortisol dynamics following blunt multiple trauma and traumatic brain injury: a clinical study. *J Int Med Res*. 2019; 47 (3): 1185–1194. DOI: 10.1177/0300060518819603. PMID: 30616490.
  26. Walker M. L., Owen P. S., Sampson C., Marshall J., Pounds T., Henderson V. J. Incidence and outcomes of critical illness-related corticosteroid insufficiency in trauma patients. *Am Surg*. 2011; 77 (5): 579–585. PMID: 21679591.
  27. Титов М. А., Виноградов В. А., Беспалова Ж. Д. Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием. *Биологический Всесоюзный кардиологический центр АМН СССР*. 1985; 8 (2): 72–76. Titov M. A., Vinogradov V. A., Bepalova J. D. Dalargin is a peptide drug with cytoprotective effect. *Biological All-Union Cardiological Scientific Center of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1985; 2: 72–76. (in Russ.). PMID: 2998416.
  28. Гребенчиков О. А., Овезов А. М., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Улиткина О. Н., Луговой А. В., Приходько А. С., с соавт. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (2): 60–68.

- Grebenchikov O. A., Ovezov A. M., Skripkin Y. V., Zabelina T. S., Ulitkina O. N., Lugovoy A. V., Prihodko A. S., et al. Synthetic analogue of leu-enkephalin prevents endothelial dysfunction *in vitro*. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (2): 60–68. (in Russ. and Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68.
29. Гребенчиков О. А., Шабанов А. К., Косов А. А., Скрипкин Ю. В., Яворовский А. Г., Лихванцев В. В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (3): 228–235. Grebenchikov O. A., Shabanov A. K., Kosov A. A., Skripkin Y. V., Yavorovsky A. G., Likhvantsev V. V. Synthetic leu-enkephalin analogue prevents activation of neutrophils induced by a bacterial component. *Almanac of Clinical Medicine=Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2019; 47 (3): 228–235. (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026.
  30. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Гасанов М. Т., Нестеров М. С., Фокин Ю. В., Таболякова Л. А., Алимкина О. В., с соавт. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 44–51. Karkischenko V. N., Pomytkin I. A., Gasanov M. T., Nesterov M. S., Fokin Y. V., Taboyakova L. A., Alimkina O. V., et al. Prophylactic and therapeutic administration of leutragin increases the survival rate of animals in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed=Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 44–51. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51.
  31. Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Петрова Н. В., Нестеров М. С., Агельдинов Р. А., Зотова Л. В., Колоскова Е. М., с соавт. Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом. *Биомедицина*. 2020; 16 (4): 34–43. Karkischenko V. N., Pomytkin I. A., Petrova N. V., Nesterov M. S., Ageldinov R. A., Zotova L. V., Koloskova E. M., et al. Leutragin inhibits expression of cytokines, including interleukin-6, in a «cytokine storm» model in C57BL/6Y mice with induced acute respiratory distress syndrome. *Journal Biomed=Biomeditsina*. 2020; 16 (4): 34–43. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-34-43.
  32. Магомедов М. А., Бурда Н. Г., Мусиков З. Ф., Рыжков А. Ю., Антонова В. В., Черпаков Р. А. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 11–19. Magomedov M. A., Burda N. G., Misikov Z. F., Ryzhkov A. Y., Antonova V. V., Cherpakov R. A. Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a prospective clinical study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (4): 11–19. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19.
  33. Антонова В. В., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Рыжков А. Ю., Гребенчиков О. А., Шабанов А. К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 185–196. Antonova V. V., Evseev A. K., Goroncharovskaya I. V., Ryzhkov A. Y., Grebenchikov O. A., Shabanov A. K. The effect of a tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on oxidative stress in patients with severe combined trauma: a prospective clinical study. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; (4): 185–196. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474x-2023-4-185-196.

Поступила 09.01.2024  
Принята 01.03.2024



## Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких

Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина,  
В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев\*

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

**Для цитирования:** Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина, В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 14–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-14-28> [На русск. и англ.]

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

### Резюме

Показатель летальности среди пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями (ГДЗЛ) в ОРИТ достигает 30%. Для обеспечения персонификации и повышения эффективности лечения при ГДЗЛ необходимы ранние патогенетически значимые биомаркеры. Такими биомаркерами-кандидатами могут быть количественные вариации содержания клеток иммунной системы в кровотоке.

**Цель исследования.** Выявление потенциальных маркеров исхода ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии и COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование включили пациентов ГКБ г. Москвы ( $n=216$ ) с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии, переболевших ( $n=81$ ), либо не переболевших COVID-19 ( $n=135$ ), в возрасте 18–87 лет.

**Результаты.** Выживаемость пациентов, переболевших COVID-19, зависела от количества лимфоцитов на 1-й день госпитализации (Hazard Ratio, HR=5,9 95%CI 0,9–37,4;  $p=0,0188$ , логранговый критерий). У пациентов, не переболевших COVID-19, обнаружили разницу выживаемости в зависимости от содержания лимфоцитов (HR=2,9 95%CI 1,0–8,4;  $p=0,0184$ , логранговый критерий), а также моноцитов (HR=2,7 95%CI 0,8–9,5;  $p=0,0196$ , логранговый критерий) в 1-й день госпитализации. У пациентов, переболевших COVID-19, обнаружили разницу выживаемости в зависимости от значения SII (Systemic Immune-inflammation Index, HR=9,3 95%CI 1,7–49,8;  $p=0,0124$ , логранговый критерий), SIRI (Systemic Inflammation Response Index, HR=7,2 95%CI 1,4–36,6;  $p=0,0339$ , логранговый критерий) и NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ОНЛ, HR=9,6 95%CI 1,8–52,0;  $p=0,0108$ ; логранговый критерий) в 1-й день госпитализации. У пациентов, не переболевших COVID-19, разницу выживаемости в зависимости от значения SII ( $p=0,26$ ,  $n=135$ ), SIRI ( $p=0,31$ ) и NLR ( $p=0,23$ ) не обнаружили.

**Заключение.** Количество лимфоцитов в 1-й день госпитализации позволяет строить прогноз исхода при эмпиеме плевры независимо от наличия COVID-19 в анамнезе, а именно: снижение количества лимфоцитов ниже значений  $1,2 \times 10^9$  в л ассоциируется с летальным исходом. Для пациентов с эмпиемой плевры, не переболевших COVID-19, прогностической информативностью обладает показатель содержания моноцитов. Из относительных показателей при определении в 1-й день госпитализации индексы SIRI, SII и NLR позволяли прогнозировать исход ГДЗЛ только для пациентов, переболевших COVID-19: увеличенные значения этих показателей ассоциированы с летальностью. При этом наиболее информативным оказался индекс NLR. Увеличение оценки по шкале Cirs выше 10 связано с неблагоприятным исходом ГДЗЛ, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе.

**Ключевые слова:** гнойно-деструктивные заболевания легких; COVID-19; эмпиема плевры; абсцесс легких; клетки иммунной системы; SIRI; SII; NLR

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

## Prognostic Markers of Acute Suppurative Lung Disease

Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Maria D. Vyazmina,  
Victor V. Moroz, Artem N. Kuzovlev, Vladimir M. Pisarev\*

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

### Summary

The mortality rate among patients with acute suppurative lung diseases (ASLD) in the ICU reaches 30%. Early, pathogenetically relevant biomarkers are needed to ensure personification and better efficacy of ASLD treatment. Numeric variations in the counts of immune system cells in patient's blood can be viewed as such candidate biomarkers.



**The aim of the study.** Identification of potential markers predicting ASLD outcome after community-acquired pneumonia and COVID-19.

**Materials and methods.** The study included 216 in-hospital patients aged 18–87 with ASLD after community-acquired pneumonia with ( $N=81$ ) and without ( $N=135$ ) COVID-19 history.

**Results.** Patients survival after COVID-19 was linked to lymphocyte count on Day 1 of hospital stay (hazard ratio,  $HR=5.9$  95%CI 0.9–37.4;  $P=0.0188$ , log-rank test). In patients who had not have COVID-19, a difference in survival was associated with lymphocyte ( $HR=2.9$  95%CI 1.0–8.4;  $P=0.0184$ , log-rank test;  $N=135$ ), and monocyte counts ( $HR=2.7$  95% CI 0.8–9.5;  $P=0.0196$ , log-rank test) on Day 1 of hospital stay. Patients' survival after COVID-19 infection depended on SII (systemic immune-inflammation index,  $HR=9.3$  95%CI 1.7–49.8;  $P=0.0124$ , log-rank test;  $N=81$ ), SIRI (systemic inflammatory response index,  $HR=7.2$  95%CI 1.4–36.6;  $P=0.0339$ , log-rank test;  $N=81$ ) and NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio,  $HR=9.6$  95%CI 1.8–52.0;  $P=0.0108$ ; log-rank test;  $N=81$ ) values on Day 1 of hospital stay. In patients who did not have COVID-19 SII values had no influence on survival.

**Conclusion.** The lymphocyte count makes it possible to predict outcomes of pleural empyema, regardless of patient's history of COVID-19, i. e. a decrease in the lymphocyte count below  $1.2 \times 10^9$  in 1 L is associated with fatal outcome. Monocyte count carries prognostic information for cases of pleural empyema without previous COVID-19 infection. As for the relative indicators, SIRI, SII and NLR values measured on Day 1 in the hospital were predictors of ASLD outcome only in patients after COVID-19 infection, i. e., higher values were associated with increased risk of death, with NLR index being the most informative. Overall severity of illness above 10 scores by CIRS was associated with an unfavorable ASLD outcome, regardless of patient's history of COVID-19.

**Keywords:** acute suppurative lung diseases; COVID-19; pleural empyema; lung abscess; immune system cells; SIRI; SII; NLR

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

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

## Введение

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) характеризуются воспалительной инфильтрацией и последующей деструкцией легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей [1]. В последнее время имеется тенденция увеличения заболеваемости. Летальность, несмотря на совершенствование методов лечения, остается высокой и составляет 5–30% [2–4]. При этом значительную роль в состоянии пациента играют возраст, нутритивный статус, сопутствующие заболевания, иммунитет, своевременная антибиотико- и поддерживающая терапии [5].

Одним из частых проявлений ГДЗЛ является эмпиема плевры. Эмпиема плевры — скопление гноя или жидкости с биологическими признаками инфицирования в плевральной полости с вовлечением в воспалительный процесс париетальной и висцеральной плевры и вторичной компрессией легочной ткани. Этиологически 60% эмпием связаны с первичным легочным процессом, являясь исходом внебольничной пневмонии. Парапневмонический выпот и гнойно-деструктивные процессы в ткани легких являются основными причинами эмпиемы плевры. У одних пациентов эмпиема плевры без свища является исходом парапневмонического выпота, у других пациентов на фоне развития деструктивных процессов в легких возникает свищ, и течение ГДЗЛ становится более тяжелым [1, 6]. Бронхоплевральный свищ — образование патологического канала, выстланного бронхиальным эпителием, формирующего стойкое сообщение бронхиального дерева с плевральной полостью. Является тяжелым осложнением течения гнойно-деструк-

тивных заболеваний легких, а также оперативных вмешательств, развитие которого приводит к стойкому коллапсу легкого, поддержанию хронического воспалительного процесса в плевральной полости [7]. У пациентов с формированием бронхоплеврального свища увеличивается вероятность развития сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), что, в свою очередь, резко ухудшает прогноз [8]. Современные инструментальные и лабораторные методы диагностики ГДЗЛ широко известны, однако предикторы прогноза течения и исхода ГДЗЛ к настоящему времени не разработаны.

Представляется перспективным изучение с этой целью 2-х групп показателей: 1) клеточных биомаркеров: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, 2) относительных показателей: NLR (ОНЛ) (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; Отношение нейтрофилов к лимфоцитам), SIRI (Systemic Inflammation Response Index; ОНЛ, умноженный на количество моноцитов) и SII (Systemic Immune-inflammation Index; ОНЛ, умноженный на количество тромбоцитов).

Нейтрофилы представляют собой фагоцитирующие лейкоциты, которые составляют «первую линию» иммунного ответа хозяина на вторжение патогенов с помощью ряда различных механизмов, включая хемотаксис, фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода (АФК) и гранул, выработку и высвобождение цитокинов, создание нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [10, 11]. Нейтрофилы также играют важную регуляторную роль в адаптивном иммунитете: они рекрутируют, активируют и программируют другие иммунные клетки (В-клетки, NK-клетки, CD4, CD8

и  $\gamma\delta$  Т-клетки), секретируя ряд провоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов, и хемокинов [12, 13]. Лимфоциты — это клетки иммунной системы, обеспечивающие адаптивный иммунитет, основными компонентами которого являются Т- и В-клетки. Т-клетки путем межклеточных взаимодействий с другими клетками обеспечивают полноценное развитие клеточного и гуморального адаптивного иммунитета, тогда как В-клетки непосредственно являются эффекторами его гуморального звена (продукция антител) [14].

CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты имеют решающее значение для обеспечения защиты от сепсиса [15]. При системном воспалении значительно угнетается клеточный иммунитет, приводя к снижению CD3+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток и NK-клеток [16, 17]. Моноциты представляют собой короткоживущие циркулирующие клетки, которые участвуют в воспалении как путем прямого воздействия, выделяя цитокины, так и путем дифференцировки в дендритные клетки и макрофаги [18, 19].

ОНЛ является биомаркером системного воспалительного ответа, используемым для оценки тяжести состояния и прогноза исхода при различных заболеваниях: нарушениях мозгового кровообращения [20]; заболеваниях сердечно-сосудистой системы [21]; бактериальных, грибковых инфекциях и сепсисе; внебольничной пневмонии; инфекции SARS-CoV-2 [22]; метаболическом синдроме [23]; ревматоидном артрите [24]; различных видах рака [25, 26]; декомпенсированном циррозе печени [27]; тяжелой травме [28]. Количественные значения ОНЛ рассчитываются на основании общего анализа крови путем определения соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов в одной единице объема [29]. Это соотношение является гематологическим биомаркером, легкодоступным и удобным для применения в клинической практике [30]. Считается, что ОНЛ отражает баланс между врожденным иммунным ответом (нейтрофилы) и адаптивными (лимфоциты) иммунными реакциями [31]. Индексы SII и SIRI используются как прогностические маркеры при раке, инсульте, сердечно-сосудистых заболеваниях [32–34].

Маркеры, обладающие достаточно выраженной прогностической ценностью при ГДЗЛ, не известны. Поэтому целью работы явилось выявление потенциальных маркеров исхода ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии и COVID-19.

Поскольку COVID-19 характеризуется широким спектром возможных клинических проявлений, изменчивостью своего развития и может стать причиной развития легочных

осложнений, в том числе и ГДЗЛ [35–39], представляла интерес отдельная оценка прогностической ценности потенциальных маркеров в группах пациентов с ГДЗЛ, переболевших и не переболевших COVID-19.

## Материал и методы

Провели неконтролируемое проспективное обсервационное выборочное исследование, одобренное этическим комитетом НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ФНКЦ РР, протокол № 2/22/1 от 26 июля 2022 г. Пациентов включали в исследование в период от ноября 2021 г. по август 2023 г.

По нашим предварительным данным летальность при эмпиеме плевры составляет примерно 10%, на основании этого рассчитали размер выборки по формуле для расчета размера выборки  $n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2$ , где  $t$  — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96);  $\Delta$  — предельно допустимая ошибка (5%);  $P$  — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (90);  $Q$  — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (10);  $n$  — составило 138.

**Пациенты и лечение.** В исследование включили 216 пациентов с ГДЗЛ, развившимися в результате перенесенной в предыдущие 30 дней внебольничной пневмонии. Среди них: переболевших COVID-19 —  $n=81$ , не переболевших —  $n=135$ . В общую когорту вошли пациенты с эмпиемой плевры без образования свища (как исхода парапневмонического выпота) — группа ЭП ( $n=127$ ), и с эмпиемой плевры со свищем (как исхода осложненного парапневмонического выпота с бактериальной контаминацией, абсцесса легкого или деструктивной пневмонии) — группа ЭПС ( $n=89$ ).

Диагноз «ГДЗЛ» выставляли на основании результатов компьютерной томографии [40]. Заключение о перенесенной пациентом инфекции SARS-CoV-2 обосновывали результатами ПЦР-диагностики, независимо от даты.

Лечение COVID-19 проводили на основе «Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19», по мере их обновления. Дренажирование плевральной полости или видеоторакоскопическую санацию плевральной полости выполняли всем, без исключения, пациентам. Рассчитывали ОНЛ, индексы SII и SIRI. Сбор данных осуществляли в программе ЕМИАС. Пропущенные или неполные данные не обрабатывали.

- Общие критерии включения в исследование: — наличие ГДЗЛ (эмпиемы плевры без фистулы, эмпиемы плевры с фистулой, абсцесса легкого) у пациента, перенесшего в предыдущие 30 дней внебольничную бактериальную или вирусную инфекцию легких, или подтвержденный данными ПЦР COVID-19 в разные сроки до госпитализации; — возраст от 18 лет;

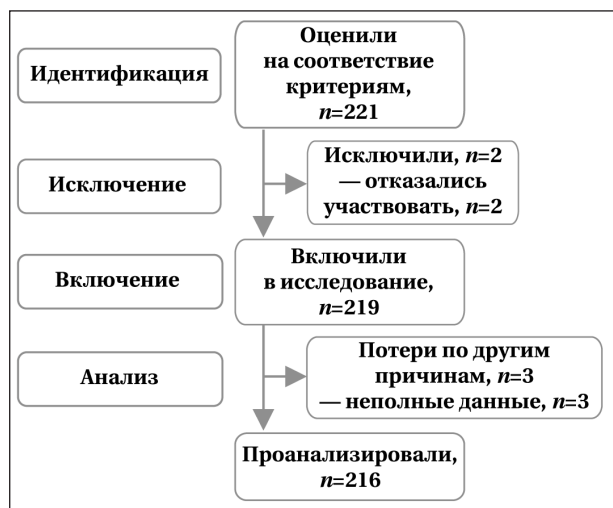


Рис. 1. Блок-схема исследования.

— наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;  
— способность пациента к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования.

• Критерии исключения из исследования:

— отказ пациента и/или ее законных представителей от дальнейшего наблюдения;  
— выявление у пациента онкологического заболевания, туберкулеза.

При поступлении пациентов в стационар выявляли у них наличие/отсутствие сахарного диабета и оценивали по значениям показателей SOFA, APACHE 2, Charlson, Cirs, RAPID (табл. 1). Анализ крови производили с помощью гематологического автоматического анализатора Sysmex XN-1000.

При сравнении пациентов групп ЭП и ЭПС выявили, что у мужчин частота развития эмпиемы со свищем была выше, чем у женщин ( $p=0,023$ , ТМФ,  $OR=2,09$  95%CI: 1,12–3,9). Различий по возрасту ( $p=0,394$ ), частоте наличия СД ( $p=0,386$ ), оценкам по показателям Charlson ( $p=0,694$ ) и Cirs ( $p=0,292$ ), SOFA ( $p=0,483$ ), APACHE-2 ( $p=0,173$ ) и RAPID ( $p=0,274$ ) при поступлении пациентов не выявили.

Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Шапиро–Уилка. Показатели, характер распределения которых подчинялся нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стан-

дартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае ненормального распределения количественных данных, их описывали с помощью медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$ – $Q3$ ). Переменные, характер распределения которых соответствовал нормальному, при условии равенства дисперсий сравнивали в группах с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. При отличии характера распределения от нормального — с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). При анализе выживаемости по Каплан–Майеру выполняли лог-ранговый тест. Результаты представили как отношение рисков события (Hazard Ratio, HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При прогнозе вероятности неблагоприятного исхода (летальности), применяли метод ROC-кривых. Значимыми считали различия при  $P<0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием программ MedCalc версия 11.6 и SigmaStat версия 3.5.

## Результаты

Возраст и пол не влияли на исход ГДЗЛ (рис. 2, *a, b*). При раздельном анализе у пациентов переболевших или не переболевших COVID-19, разницы в выживаемости в зависимости от пола и возраста также не обнаружили (рис. 2, *d, e, g, h*). Увеличение оценки по шкале SOFA в 1-й день госпитализации было ассоциировано с неблагоприятным исходом в когорте всех пациентов (рис. 2, *c*). Для пациентов, не переболевших COVID-19, подобная ассоциация сохранялась (рис. 2, *i*); но для пациентов, переболевших COVID-19, разницы в выживаемости в зависимости от величины SOFA в 1-й день госпитализации не выявили (рис. 2, *f*).

Обнаружили ассоциацию между выраженностью коморбидности и летальностью (рис. 3). Увеличение оценки по шкале коморбидности Cirs выше 10 было связано с неблагоприятным исходом как в когорте всех пациентов (рис. 3, *a*),

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

| Показатели                                                 | Значения показателей |
|------------------------------------------------------------|----------------------|
| Мужчины, $n$ (%)                                           | 151 (70%)            |
| Женщины, $n$ (%)                                           | 65 (30%)             |
| Возраст, $M$ (IQR)                                         | 54 (41–66)           |
| Оценка по шкале SOFA при поступлении, $M$ (IQR)            | 2 (2–2)              |
| Оценка по шкале APACHE-2 при поступлении, $M$ (IQR)        | 5 (3–8)              |
| Сахарный диабет, $n$ (%)                                   | 33 (15%)             |
| Значение индекса коморбидности Charlson, $M$ (IQR)         | 2 (1–4)              |
| Оценка коморбидности по шкале Cirs, $M$ (IQR)              | 10 (7–13)            |
| Оценка плевральной инфекции по шкале RAPID [41], $M$ (IQR) | 1 (1–2)              |



так и у пациентов, переболевших COVID-19 (рис. 3, *d*) или не переболевших COVID-19 (рис. 3, *g*). Значение индекса коморбидности Charlson выше 2 также прогнозировало летальность в когорте всех пациентов (рис. 3, *в*), но для пациентов, переболевших или не переболевших COVID-19, такой ассоциации не обнаружили (рис. 3, *e*, *h*). Использование оценки функционального состояния пациента с помощью шкалы RAPID также способствовало прогнозу исхода. Значения индекса RAPID выше 2 являлось неблагоприятным прогностическим маркером в когорте всех пациентов (рис. 3, *с*). Но для пациентов, переболевших COVID-19, оценка по шкале RAPID прогностической значимостью не обладала (рис. 3, *ф*); а для пациентов, не переболевших COVID-19, ассоциация низкой выживаемости и увеличения значений оценки по шкале RAPID сохранялась (рис. 3, *л*).

Общая летальность составила 21 случай (9,7%); причины: сепсис — 14 (66,6%), легочное кровотечение — 4 (19,1%), ТЭЛА — 3 случая (14,3%). Общий показатель госпитализации составил 14 (11–18) койко-дней *Me* (*Q1–Q3*). Детализацию причин летальности и длительности госпитализации в группах ЭП и ЭПС с отсутствием или присутствием COVID-19 в анамнезе представили в табл. 2.

Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров когорты всех пациентов представили в табл. 3. С возрастом пациентов были связаны оценки по шкалам SOFA, RAPID, и индексу Charlson. С полом коррелировали оценки по шкалам Cirs, RAPID и индексу Charlson. При этом средняя величина

индекса Charlson у женщин оказалась выше, а оценки по шкалам Cirs и RAPID — ниже, чем у мужчин. Увеличение оценок по шкале SOFA коррелировало с увеличением оценки по шкале Cirs, неблагоприятным исходом, увеличением содержания нейтрофилов и снижением — моноцитов. Значение оценки по шкале Cirs прогнозировало исход. Хотя оценки по шкале коморбидности Cirs и индексу Charlson были связаны, значение индекса Charlson не влияло на исход эмпиемы плевры. Увеличение содержания моноцитов коррелировало с увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов, однако, только содержание нейтрофилов и моноцитов значимо прогнозировало исход (табл. 3).

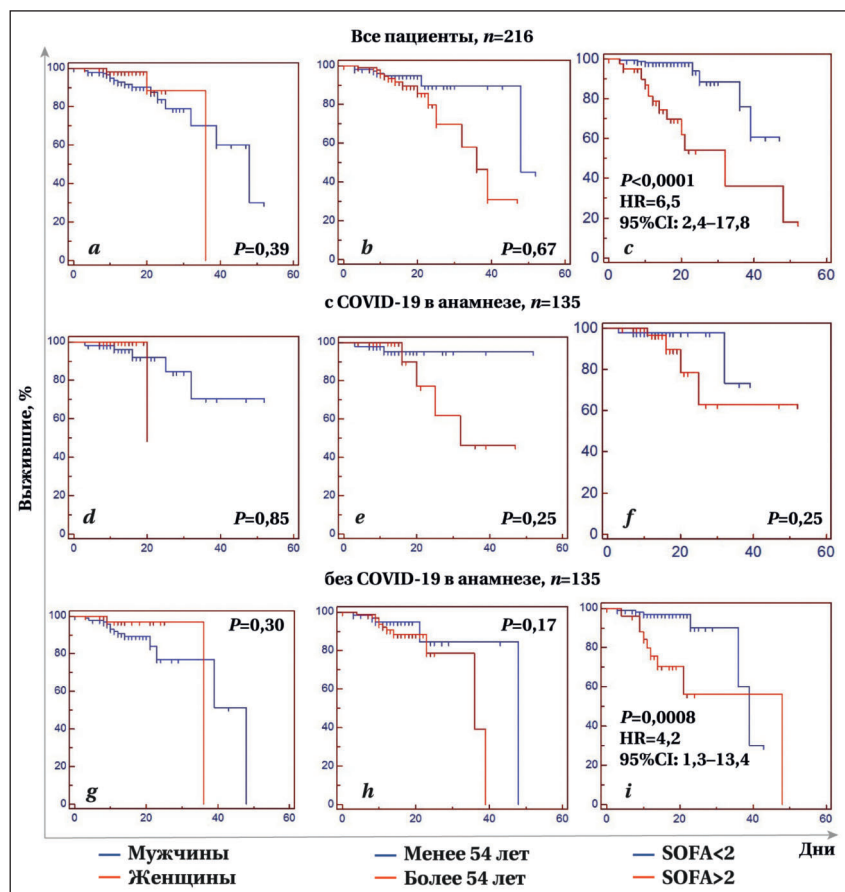


Рис. 2. Прогностическая значимость пола, возраста и значений по шкале SOFA в 1-й день госпитализации для исхода при эмпиеме плевры вне зависимости от образования свища (логранговый критерий).

Таблица 2. Причины летальности и длительность госпитализации в группах пациентов с эмпиемой плевры без свища (ЭП) и со свищем (ЭПС).

| Показатель                                                          | Значения показателей в группах |            |              |            |            |              |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|--------------|------------|------------|--------------|
|                                                                     | ЭП                             |            |              | ЭПС        |            |              |
|                                                                     | Вся группа                     | с COVID-19 | без COVID-19 | Вся группа | с COVID-19 | без COVID-19 |
| Летальность, <i>n</i> (%)                                           | 2 (1,5)                        | 1 (2,0)    | 1 (1,2)      | 19 (21,3)  | 5 (15,6)   | 14 (24,5)    |
| Причины:                                                            |                                |            |              |            |            |              |
| сепсис                                                              | 2 (100)                        | 1 (100)    | 1 (100)      | 12 (63,2)  | 4 (80)     | 8 (57,2)     |
| легочное кровотечение                                               | —                              | —          | —            | 4 (21)     | 1 (20)     | 3 (21,4)     |
| ТЭЛА                                                                | —                              | —          | —            | 3 (15,8)   | —          | 3 (21,4)     |
| Длительность госпитализации, койко-день, <i>Me</i> ( <i>Q1–Q3</i> ) | 13 (10–16)                     | 13 (10–16) | 13 (10–16)   | 17 (13–21) | 16 (14–23) | 18 (13–21)   |



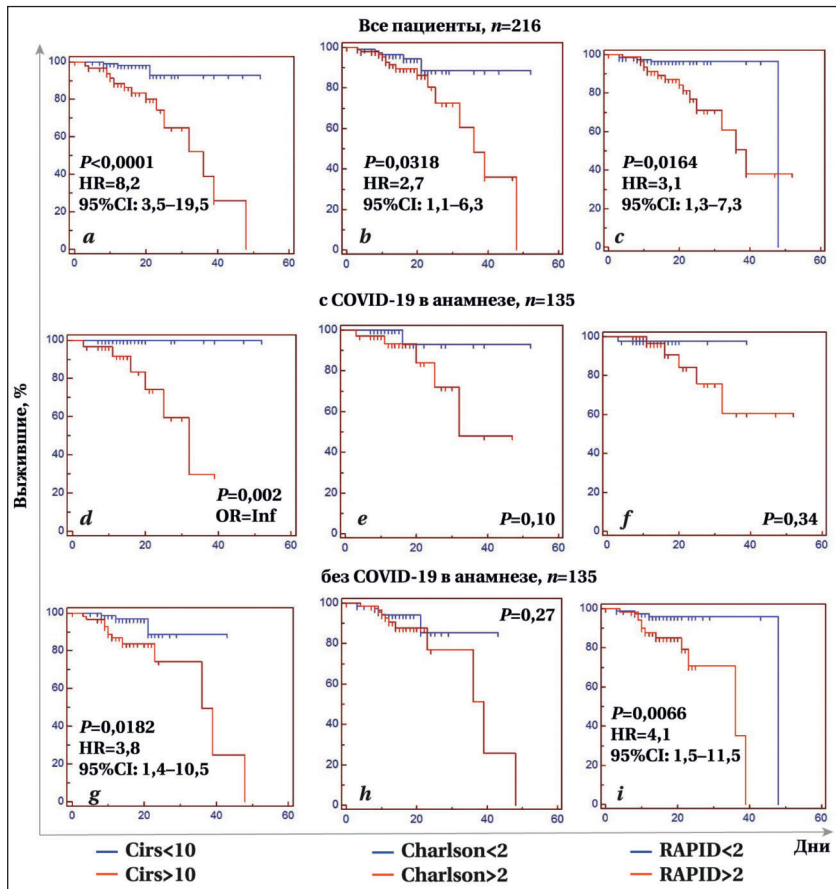


Рис. 3. Прогностическая значимость оценок по шкалам Cirrs и RAPID, индексу Charlson для исхода при эмпиеме плевры вне зависимости от образования свища (логранговый критерий).

Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19 представили в табл. 4. Значение NLR коррелировало с оценкой по шкалам SOFA, Cirrs, RAPID, индексу Charlson и исходом в когорте всех пациентов

**Нейтрофилы.** Как видно на рис. 4, значимую разницу количества нейтрофилов у пациентов со свищом и без свища обнаружили на 5-й, 7-й и последний дни госпитализации.

При сравнении содержания циркулирующих нейтрофилов на 1-й день госпитализации у пациентов группы ЭПС, переболевших и не

и пациентов, не переболевших COVID-19.

Среди пациентов, переболевших COVID-19, индекс NLR коррелировал только со значением SOFA и исходом. Увеличение индекса SII коррелировало с увеличением оценки по шкале SOFA в когорте всех пациентов. При раздельном анализе среди переболевших или не переболевших COVID-19, эта закономерность не сохранилась. Величина индекса SII коррелировала с оценкой индекса Charlson и шкалы RAPID в когорте всех пациентов и среди не переболевших COVID-19, а также со значением шкалы SOFA — для переболевших COVID-19. Увеличение величины SII коррелировало с неблагоприятным прогнозом для всей когорты и пациентов, переболевших COVID-19.

Далее анализировали значения содержания нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов у пациентов групп ЭП и ЭПС на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и последний дни госпитализации (рис. 4).

Таблица 3. Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров.

| Показатели     | Возраст           | Пол          | SOFA          | Cirrs             | Charlson index    | RAPID             | Лимфоциты     | Нейтрофилы        | Моноциты          |
|----------------|-------------------|--------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| Возраст        | —                 | 0,13         | 0,23          | 0,63              | 0,77              | 0,67              | −0,12         | 0,04              | −0,18,            |
|                |                   | 0,09         | <b>0,0098</b> | 0,063             | <0,0001           | <b>&lt;0,0001</b> | 0,57          | 0,09              | 0,35              |
| Пол            | 0,13              | —            | −0,02         | 0,11              | 0,11              | −0,03             | 0,013         | −0,04             | −0,07,            |
|                |                   | 0,09         | 0,67          | <b>0,02</b>       | <b>0,02</b>       | <b>0,037</b>      | 0,9           | 0,59              | 0,34              |
| SOFA           | 0,23              | −0,02        | —             | 0,45              | 0,40              | 0,36              | −0,26         | 0,23              | −0,20,            |
|                | <b>0,0098</b>     | 0,67         | <b>0,02</b>   | 0,051             | 0,16              | 0,20              | <b>0,0015</b> | <b>0,016</b>      |                   |
| Cirrs          | 0,63              | −0,03        | 0,45          | —                 | 0,77              | 0,58              | −0,17         | 0,09              | −0,17,            |
|                | 0,063             | <b>0,015</b> | <b>0,02</b>   | <0,0001           | 0,82              | 0,75              | 0,75          | 0,9               | 0,56              |
| Charlson index | 0,77              | 0,11         | 0,40          | 0,77              | —                 | 0,66              | −0,18         | 0,015             | −0,24,            |
|                | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,02</b>  | 0,051         | <b>&lt;0,0001</b> | <b>&lt;0,0001</b> | 0,64              | 0,58          | <b>0,0498</b>     |                   |
| RAPID          | 0,67              | −0,03        | 0,36          | 0,58              | 0,66              | —                 | −0,20         | 0,02              | −0,24,            |
|                | <b>&lt;0,0001</b> | <b>0,037</b> | 0,16          | 0,82              | <b>&lt;0,0001</b> | 0,30              | 0,64          | 0,07              |                   |
| Нейтрофилы     | 0,04              | −0,04        | 0,23          | 0,09              | 0,015             | 0,02              | −0,08         | —                 | 0,46,             |
|                | 0,09              | 0,59         | <b>0,0015</b> | 0,9               | 0,58              | 0,64              | 0,11          |                   | <b>&lt;0,0001</b> |
| Моноциты       | −0,18             | −0,07        | −0,20         | −0,17             | −0,24             | −0,24             | 0,22          | 0,46              | —                 |
|                | 0,35              | 0,34         | <b>0,016</b>  | 0,56              | <b>0,0498</b>     | 0,07              | <b>0,0058</b> | <b>&lt;0,0001</b> |                   |
| Исход          | 0,16              | 0,11         | 0,48          | 0,38              | 0,29              | 0,30              | −0,25         | 0,26              | −0,15,            |
|                | 0,08              | 0,19         | <b>0,0001</b> | <b>0,0198</b>     | 0,89              | 0,17              | 0,17          | <b>0,0005</b>     | <b>0,0232</b>     |

Примечание. В каждой графе верхнее значение соответствует значениям  $r$ ; нижнее — значениям  $p$ ,  $n=216$ .

**Таблица 4. Результаты оценки линейной регрессии демографических показателей, показателей шкал и клеточных параметров в зависимости от наличия в анамнезе COVID-19.**

| Показатели     | Пациенты      |              |                   |       |      |       |                           |              |              |       |        |              |                           |              |                   |
|----------------|---------------|--------------|-------------------|-------|------|-------|---------------------------|--------------|--------------|-------|--------|--------------|---------------------------|--------------|-------------------|
|                | Все, n=216    |              |                   |       |      |       | Переболели COVID-19, n=81 |              |              |       |        |              | Не болели COVID-19, n=135 |              |                   |
|                | SIRI          | SII          | NLR               | Lym   | Nf   | Mon   | SIRI                      | SII          | NLR          | Lym   | Nf     | Mon          | SIRI                      | SII          | NLR               |
| Возраст        | 0,03          | 0,06         | 0,18              | -0,13 | 0,02 | 0,02  | 0,09                      | 0,007        | 0,07         | -0,10 | 0,05   | -0,27        | 0,0007                    | 0,09         | 0,22              |
| Пол            | 0,96          | 0,53         | 0,47              | 0,45  | 0,98 | 0,58  | 0,23                      | 0,18         | 0,96         | 0,16  | 0,36   | <b>0,004</b> | 0,39                      | <b>0,019</b> | <b>0,02</b>       |
|                | -0,01         | 0,03         | -0,001            | -0,05 | -0,1 | 0,07  | -0,01                     | -0,05        | -0,02        | 0,05  | -0,004 | -0,07        | -0,01                     | 0,05         | 0,005             |
| SOFA           | 0,49          | 0,29         | 0,88              | 0,089 | 0,31 | 0,48  | 0,38                      | 0,58         | 0,71         | 0,30  | 0,94   | 0,24         | 0,62                      | 0,35         | 0,42              |
|                | 0,17          | 0,32         | 0,47              | -0,28 | 0,37 | -0,13 | 0,17                      | 0,18         | 0,47         | -0,25 | 0,16   | -0,22        | 0,16                      | 0,38         | 0,5               |
| Cirs           | <b>0,0016</b> | 0,12         | <b>&lt;0,0001</b> | 0,72  | 0,47 | 0,86  | 0,27                      | <b>0,01</b>  | <b>0,002</b> | 0,54  | 0,75   | 0,58         | 0,23                      | 0,77         | <b>&lt;0,0001</b> |
|                | 0,06          | 0,14         | 0,24              | -0,23 | 0,09 | -0,01 | 0,14                      | 0,07         | 0,17         | -0,13 | 0,09   | -0,25        | 0,02                      | 0,17         | 0,27              |
| Charlson index | 0,08          | 0,26         | <b>0,0002</b>     | 0,23  | 0,70 | 0,42  | 0,24                      | 0,13         | 0,98         | 0,51  | 0,28   | 0,09         | 0,58                      | 0,31         | <b>0,03</b>       |
|                | 0,03          | 0,09         | 0,22              | -0,12 | 0,03 | -0,02 | 0,07                      | -0,03        | 0,08         | -0,22 | 0,005  | -0,33        | 0,008                     | 0,12         | 0,27              |
| RAPID          | 0,09          | <b>0,03</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,58  | 0,93 | 0,54  | 0,26                      | 0,06         | 0,73         | 0,57  | 0,88   | <b>0,003</b> | 0,31                      | <b>0,03</b>  | <b>0,02</b>       |
|                | 0,11          | 0,18         | 0,34              | -0,09 | 0,06 | 0,05  | 0,05                      | 0,15         | 0,12         | -0,27 | 0,07   | -0,29        | 0,11                      | 0,24         | 0,42              |
| Исход          | 0,10          | <b>0,01</b>  | <b>&lt;0,0001</b> | 0,92  | 0,61 | 0,55  | 0,13                      | 0,13         | 0,60         | 0,39  | 0,52   | <b>0,02</b>  | 0,39                      | <b>0,007</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
|                | 0,26          | 0,18         | 0,43              | -0,29 | 0,34 | -0,14 | 0,23                      | 0,19         | 0,46         | -0,23 | 0,22   | -0,16        | 0,16                      | 0,28         | 0,42              |
|                | 0,11          | <b>0,012</b> | <b>&lt;0,0001</b> | 0,65  | 0,49 | 0,12  | 0,42                      | <b>0,002</b> | <b>0,023</b> | 0,83  | 0,12   | 0,43         | 0,34                      | 0,14         | <b>0,001</b>      |

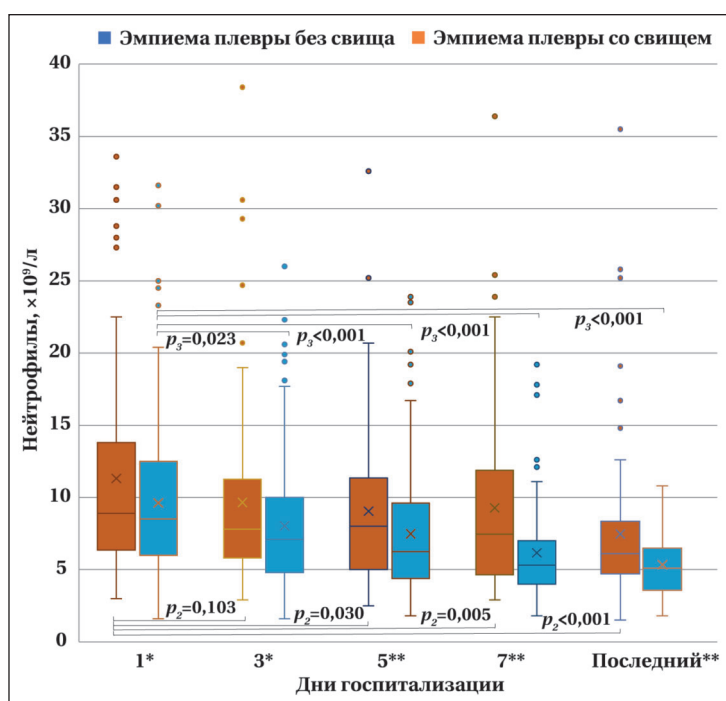
**Примечание.** В каждой графе верхнее значение соответствует значениям  $r$ ; нижнее — значениям  $p$ .

переболевших COVID-19, различий не обнаружили. При сравнении содержания нейтрофилов у пациентов группы ЭП, переболевших и не переболевших COVID-19, также не выявили различий (табл. 5).

Анализировали также прогностическую ценность содержания циркулирующих нейтрофилов для исхода ГДЗЛ, в том числе в зависимости от наличия/отсутствия в анамнезе пациентов COVID-19 (рис. 5, а, b, c).

Как видно на рис. 5, увеличенное содержание нейтрофилов в крови ассоциируется с неблагоприятным исходом ГДЗЛ (рис. 5, а) в когорте всех пациентов. Но при отдельном анализе среди пациентов, переболевших и не переболевших COVID-19, установили, что увеличенное количество нейтрофилов прогнозирует неблагоприятный исход только для пациентов, не переболевших COVID-19 (рис. 5, c). Для пациентов, переболевших COVID-19, ассоциация была незначима (рис. 5, b).

**Лимфоциты.** Как видно из табл. 6, группы пациентов со свищем и без свища в 1-й, на 3-й, 5-й и в последний дни госпитализации по содержанию лимфоцитов не различались. На 7-й день у пациентов с эмпиемой плевры с фистулой количество лимфоцитов было меньше, чем у пациентов с эмпиемой плевры без фистулы. У пациентов группы ЭПС, переболевших и не переболевших COVID-19, содержание лимфоцитов в 1-й, на 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации было одинаковым. Но на 3-й день госпитализации количество лимфоцитов у пациентов, переболевших COVID-19, было выше. При сравнении содержания лимфоцитов у пациентов группы ЭП, переболевших и не переболевших



**Рис. 4. Содержание нейтрофилов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.**

**Примечание.** Значимость различий между содержанием нейтрофилов в разные дни госпитализации: \*\* —  $p_1 < 0,05$ ; \* —  $p_1 > 0,05$ ;  $p_1$  — у пациентов с эмпиемой плевры со свищем (группа ЭПС) и без свища (группа ЭП);  $p_2$  — отдельно в группе ЭПС;  $p_3$  — отдельно в группе ЭП.

COVID-19, в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации значимых различий не обнаружили (табл. 6).

Анализировали также возможный вклад количества циркулирующих лимфоцитов в исход ГДЗЛ (рис. 5, d, e, f). Увеличенное содержание лимфоцитов было ассоциировано с лучшим прогнозом как для когорты всех пациентов (рис. 5, d), так и для пациентов, переболевших COVID-19 (рис. 5, e), либо не переболевших COVID-19 (рис. 5, f). Таким образом, увеличенное количество лимфоцитов при госпи-

Таблица 5. Значения содержания нейтрофилов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем (ЭПС) и без свища (ЭП).

| Группа | COVID-19<br>в анамнезе | Значения показателей по дням исследования |            |                       |            |                       |            |                       |           |                       |           |
|--------|------------------------|-------------------------------------------|------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|        |                        | 1-й                                       |            | 3-й                   |            | 5-й                   |            | 7-й                   |           | Последний             |           |
| ЭПС    | +                      | 8,9                                       | 8,3        | 7,8                   | 7,6        | 8,0                   | 7,8        | 7,0                   | 6,8       | 6,1                   | 6,1       |
|        |                        | (6,3–13,6)                                | (5,8–11,2) | (5,8–11,2)            | (5,7–11,2) | (5–11,2)              | (5,2–9,9)  | (4,5–11,5)            | (5,0–9,8) | (4,7–8,2)             | (4,3–7,9) |
|        | n=89                   | n=32                                      | n=89       | n=32                  | n=85       | n=31                  | n=85       | n=31                  | n=85      | n=31                  |           |
|        | –                      | 9,7                                       |            |                       | 8          |                       | 8,4        |                       | 7,3       |                       | 6,2       |
|        |                        | (6,5–15,9)                                |            | (5,8–11,5)            |            | (4,9–11,7)            |            | (4,4–12,5)            |           | (4,7–9,1)             |           |
|        |                        | n=57                                      |            | n=57                  |            | n=54                  |            | n=54                  |           | n=54                  |           |
| ЭП     | +                      | 8,5                                       | 8,0        | 7,2                   | 7,0        | 6,2                   | 6,6        | 5,3                   | 5,6       | 5,1                   | 5,1       |
|        |                        | (6–12,4)                                  | (5,5–12)   | (4,9–10)              | (4,3–9,7)  | (4,4–9,6)             | (4,2–10,3) | (4,0–7,0)             | (3,9–8,0) | (3,6–6,5)             | (3,5–6,2) |
|        |                        | n=127                                     | n=49       | n=127                 | n=49       | n=126                 | n=48       | n=126                 | n=48      | n=126                 | n=48      |
|        | –                      | 8,6                                       |            | 7,3                   |            | 6,1                   |            | 5,2                   |           | 4,9                   |           |
|        |                        |                                           | (6,2–12,7) |                       | (5,0–10,1) |                       | (4,5–8,7)  |                       | (4,0–7,0) |                       | (3,6–6,6) |
|        |                        |                                           | n=78       |                       | n=78       |                       | n=78       |                       | n=78      |                       | n=78      |
|        |                        | p <sub>1</sub> =0,179                     |            | p <sub>1</sub> =0,084 |            | p <sub>1</sub> =0,024 |            | p <sub>1</sub> ≤0,001 |           | p <sub>1</sub> =0,001 |           |
|        |                        | p <sub>2</sub> =0,101                     |            | p <sub>2</sub> =0,489 |            | p <sub>2</sub> =0,396 |            | p <sub>2</sub> =0,446 |           | p <sub>2</sub> =0,565 |           |
|        |                        | p <sub>3</sub> =0,390                     |            | p <sub>3</sub> =0,482 |            | p <sub>3</sub> =0,998 |            | p <sub>3</sub> =0,725 |           | p <sub>3</sub> =0,947 |           |

**Примечание.** Для табл. 5–7: представили значения  $M$  ( $IQR$ ) и  $n$  для каждой из групп (ЭПС, ЭП) и подгрупп (ЭПС и COVID-19 в анамнезе, ЭПС без COVID-19 в анамнезе; ЭП и COVID-19 в анамнезе, ЭП без COVID-19 в анамнезе) по дням исследований (1-й — последний). Значимость различий при сравнении групп и подгрупп:  $p_1$  — ЭПС против ЭП;  $p_2$  — ЭПС+ против ЭП+;  $p_3$  — ЭПС- против ЭП-.

Таблица 6. Значения содержания лимфоцитов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.

| Группа | COVID-19<br>в анамнезе | Значения показателей по дням исследования |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
|--------|------------------------|-------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
|        |                        | 1-й                                       |           | 3-й         |           | 5-й         |           | 7-й         |           | Последний   |           |
| ЭПС    | +                      | 1,7                                       | 1,9       | 1,6         | 1,8       | 1,5         | 1,7       | 1,4         | 1,5       | 1,4         | 1,6       |
|        |                        | (1–2,3)                                   | (1,2–2,5) | (1–2)       | (1,4–2,2) | (1–1,9)     | (1,3–2)   | (1–1,9)     | (1,1–1,9) | (1–2,1)     | (0,9–2,1) |
|        |                        |                                           |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
| ЭП     | –                      | 1,6                                       |           | 1,5         |           | 1,3         |           | 1,2         |           | 1,4         |           |
|        |                        | (1–2,3)                                   |           | (0,9–2)     |           | (1–1,8)     |           | (0,9–1,8)   |           | (1,1–2)     |           |
|        |                        |                                           |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
| ЭП     | +                      | 1,9                                       | 2,1       | 1,6         | 1,5       | 1,6         | 1,5       | 1,6         | 1,5       | 1,7         | 1,5       |
|        |                        | (1,3–2,3)                                 | (1,1–2,6) | (1,2–2)     | (1,2–2,3) | (1,2–2)     | (1,1–2,1) | (1,2–2)     | (1–2)     | (1,2–2,3)   | (1,2–2)   |
|        |                        |                                           |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
| ЭПС    | –                      | 1,8                                       |           | 1,7         |           | 1,6         |           | 1,6         |           | 1,8         |           |
|        |                        | (1,3–2,3)                                 |           | (1,1–2)     |           | (1,2–2)     |           | (1,2–2)     |           | (1,2–2,3)   |           |
|        |                        |                                           |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
|        |                        | $p_1=0,292$                               |           | $p_1=0,726$ |           | $p_1=0,254$ |           | $p_1=0,010$ |           | $p_1=0,061$ |           |
|        |                        | $p_2=0,479$                               |           | $p_2=0,046$ |           | $p_2=0,106$ |           | $p_2=0,126$ |           | $p_2=0,578$ |           |
|        |                        | $p_3=0,561$                               |           | $p_3=0,661$ |           | $p_3=0,594$ |           | $p_3=0,598$ |           | $p_3=0,181$ |           |

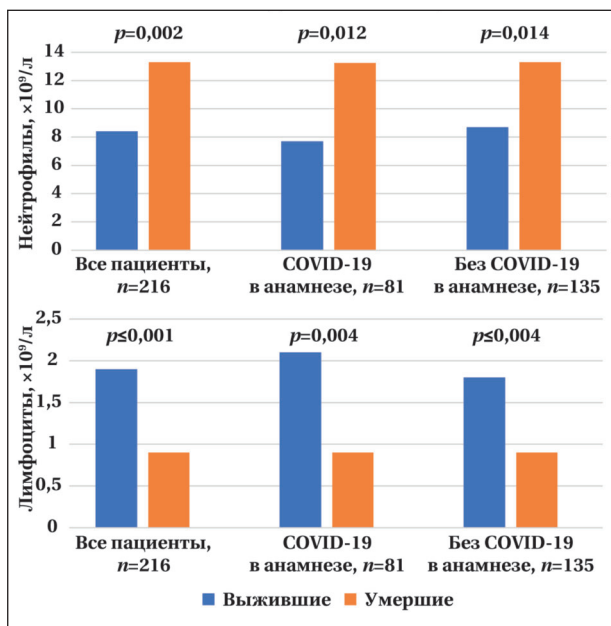


Рис. 5. Исход ГДЗЛ в зависимости от содержания нейтрофилов и лимфоцитов в 1-й день госпитализации (Манн-Уитни тест).

тализации может иметь отношение к благоприятному исходу ГДЗЛ, причем независимо от наличия в анамнезе COVID-19.

**Моноциты.** Содержание моноцитов в крови у пациентов со свищем и без свища в 1-й, на 3-й, 5-й, 7-й и в последний дни госпитализации не различалось (табл. 7) Среди пациентов с эмпиемой плевры, переболевших, либо не переболевших COVID-19 содержание моноцитов также не различалось.

С помощью теста лог-ранк анализировали ассоциации содержания нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, показателей NLR, SII и SIRI с исходом ГДЗЛ.

В 1-й день госпитализации выявили ассоциацию выживаемости пациентов и содержания нейтрофилов (рис. 7, а), лимфоцитов (рис. 7, б) и моноцитов (рис. 7, с).

Увеличенное содержание нейтрофилов и сниженное — лимфоцитов и моноцитов были ассоциированы с неблагоприятным исходом ГДЗЛ у всех пациентов когорты. Однако наличие предшествующего госпитализации COVID-19 нарушало значимость такой ассоциации в отношении содержания нейтрофилов и моноцитов (рис. 6, d, f), но не лимфоцитов. Прогности-

Таблица 7. Значения содержания моноцитов у пациентов с эмпиемой плевры со свищем и без свища.

| Группа | COVID-19<br>в анамнезе | Значения показателей по дням исследования |           |             |           |             |           |             |           |             |           |
|--------|------------------------|-------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
|        |                        | 1-й                                       |           | 3-й         |           | 5-й         |           | 7-й         |           | Последний   |           |
| ЭПС    | +                      | 0,8                                       | 0,7       | 0,6         | 0,6       | 0,5         | 0,6       | 0,5         | 0,5       | 0,6         | 0,6       |
|        |                        | (0,6–1,2)                                 | (0,6–1,1) | (0,4–0,9)   | (0,5–0,8) | (0,4–0,8)   | (0,3–0,7) | (0,4–0,7)   | (0,4–0,7) | (0,4–0,7)   | (0,4–0,8) |
|        | –                      | 0,9                                       |           | 0,6         |           | 0,5         |           | 0,5         |           | 0,6         |           |
|        |                        | (0,5–1,3)                                 |           | (0,4–1)     |           | (0,4–0,8)   |           | (0,4–0,7)   |           | (0,3–0,7)   |           |
| ЭП     | +                      | 0,9                                       | 0,9       | 0,7         | 0,7       | 0,6         | 0,6       | 0,6         | 0,6       | 0,5         | 0,5       |
|        |                        | (0,6–1,2)                                 | (0,6–1,1) | (0,5–0,9)   | (0,5–0,8) | (0,4–0,8)   | (0,4–0,8) | (0,4–0,7)   | (0,4–0,8) | (0,4–0,7)   | (0,4–0,7) |
|        | –                      | 0,9                                       |           | 0,7         |           | 0,6         |           | 0,6         |           | 0,5         |           |
|        |                        |                                           | (0,6–1,2) |             | (0,5–1)   |             | (0,4–0,7) |             | (0,5–0,7) |             | (0,5–0,7) |
|        |                        | $p_1=0,480$                               |           | $p_1=0,318$ |           | $p_1=0,497$ |           | $p_1=0,624$ |           | $p_1=0,604$ |           |
|        |                        | $p_2=0,541$                               |           | $p_2=0,891$ |           | $p_2=0,906$ |           | $p_2=0,916$ |           | $p_2=0,390$ |           |
|        |                        | $p_3=0,634$                               |           | $p_3=0,603$ |           | $p_3=0,691$ |           | $p_3=0,794$ |           | $p_3=0,427$ |           |

ческая ценность содержания лимфоцитов сохранялась для пациентов как переболевших, так и не переболевших COVID-19 (рис. 6, b, e, h). При этом выживаемость пациентов значительно ассоциировалась с содержанием лимфоцитов (рис. 6, e, h).

У пациентов, не переболевших COVID-19, выявили также зависимость выживаемости от концентрации моноцитов (рис. 6, i) в крови в 1-й день госпитализации. Таким образом, сниженное содержание лимфоцитов в 1-й день госпитализации было неблагоприятным прогностическим фактором независимо от наличия или отсутствия COVID-19 в анамнезе, а сниженное содержание моноцитов свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе только в отношении пациентов, не переболевших COVID-19.

Анализ относительных значений клеточных маркеров иммунной системы у всех пациентов когорты позволил выявить связь выживаемости со значениями SII (рис. 7, a), SIRI (рис. 7, в) и NLR (рис. 7, c) в 1-й день госпитализации, а именно увеличенные значения индексов SII, SIRI и NLR ассоциировали с неблагоприятным прогнозом исхода ГДЗЛ.

У пациентов, переболевших COVID-19, обнаружили разницу в выживаемости в зависимости от значений SII (рис. 7, d), SIRI (рис. 7, e) и NLR (рис. 7, f), значимую в 1-й день госпитализации. У пациентов, не переболевших COVID-19, подобной разницы не обнаружили (рис. 7, g, h, i).

Таким образом, индексы SIRI, SII и NLR с наибольшей информативностью прогнозируют

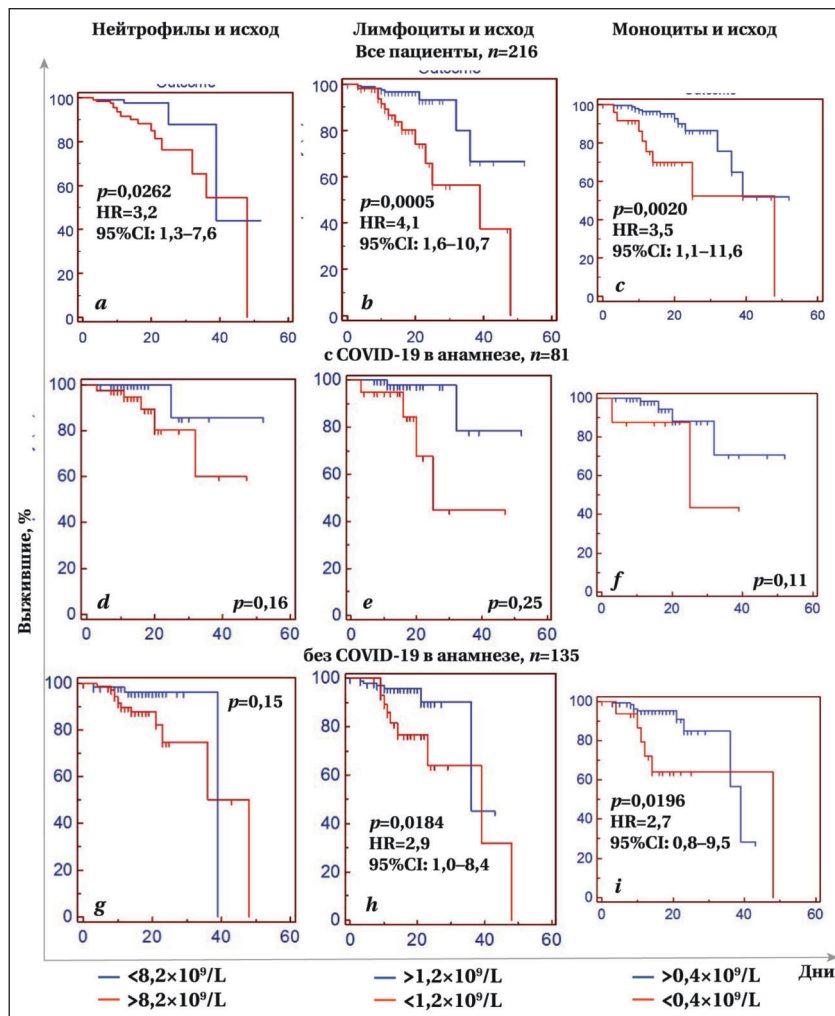


Рис. 6. Прогностическая значимость содержания клеток иммунной системы в 1-й день госпитализации.

вали исход ГДЗЛ у пациентов, переболевших COVID-19 (значение HR более 7).

Результаты анализа выживаемости на основе значений клеточных маркеров в 1-й день госпитализации суммировали в табл. 8.

## Обсуждение

Уже в 1-е сутки госпитализации снижение содержания лимфоцитов ниже  $1,2 \times 10^9/L$  позволяет прогнозировать неблагоприятный исход



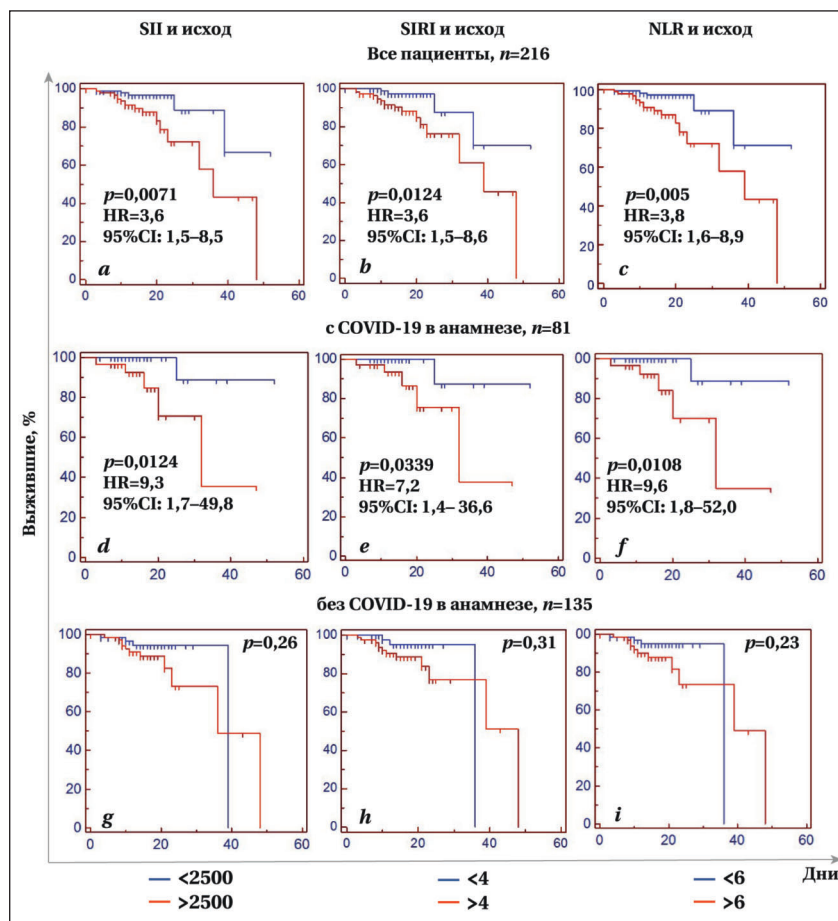


Рис. 7. Индексы SII, SIRI и NLR и исход ГДЗЛ.

эмпиемы плевры у пациентов; при этом прогноз не зависит от наличия в анамнезе пациента перенесенного COVID-19. Другой потенциальный маркер — содержание моноцитов, позволил прогнозировать исход эмпиемы плевры только в подгруппе пациентов, не переболевших COVID-19. Повышенные значения SIRI (выше 4), SII (выше 2500), NLR (выше 6), характеризующие выраженность системных воспалительных реакций, были связаны с риском неблагоприятного исхода у пациентов с ГДЗЛ, переболевших COVID-19.

Обнаруженная значимая ассоциация летальности и повышения в 1-е сутки госпитализации относительного показателя — ОНЛ соответствовала высокой прогностической информативности количественного содержания каж-

дого из клеточных маркеров — нейтрофилов и лимфоцитов (как основы расчета значений ОНЛ) (рис. 5, 6). Механизм прогностической ценности этих маркеров понятен исходя из патогенетического значения обеих клеточных популяций, как ключевых компонентов адаптационных механизмов защиты от инфекции. В ответ на бактериальную инфекцию, нейтрофилы интенсивно мигрируют из костного мозга и активируются, высвобождая большое количество радикалов кислорода и азота (РКА), протеолитических ферментов и цитокинов. В нейтрофилах идут процессы нетоза — образования «нейтрофильных ловушек», представляющих собой комплексы положительно заряженных ядерных белков (HMGB1, гистонов), и больших фрагментов ядерной и митохондриальной ДНК. Находясь на поверхности нейтрофилов, нейтрофильные ловушки связывают бактерии, однако, действуя совместно с

РКА и провоспалительным микроокружением, способны вызывать и деструктивные повреждения эндотелия сосудов [42]. Последние проявляются в деградации гликокаликса клеточной поверхности и увеличении эндотелиальной проницаемости в связи с нарушением взаимодействий между эндотелиальными клетками. Коллапс структур, формирующих эндотелиальный барьер, последовательно приводит к повышению микроваскулярной проницаемости, сосудистой гипотонии, развитию отека, снижению перфузии тканей и развитию жизнеугрожающей органной недостаточности, характерной для септических осложнений инфекционного процесса [43]. Сопутствующее усиление прокоагуляционных механизмов, связанных с деградацией анти-коагулянтных систем на поверхности клеток эндо-

Таблица 8. Результаты анализа выживаемости на основе значений клеточных маркеров в 1-й день госпитализации с помощью регрессии Кокса.

|            | Все пациенты  |     |         | Переболели COVID-19 |     |          | Не болели COVID-19 |     |         |
|------------|---------------|-----|---------|---------------------|-----|----------|--------------------|-----|---------|
|            | <i>p</i>      | HR  | 95% CI  | <i>p</i>            | HR  | 95% CI   | <i>p</i>           | HR  | 95% CI  |
| Лимфоциты  | <b>0,0012</b> | 2,1 | 1,3–3,2 | <b>0,0026</b>       | 0,1 | 0,01–1,0 | <b>0,0285</b>      | 0,4 | 0,2–1,0 |
| Нейтрофилы | <b>0,0199</b> | 1,8 | 1,0–3,1 | <b>0,0033</b>       | 1,2 | 1,1–1,4  | <b>0,0298</b>      | 1,1 | 1,0–1,2 |
| Моноциты   | <b>0,0071</b> | 2,0 | 1,2–3,1 | 0,35                |     |          | 0,14               |     |         |
| SIRI       | <b>0,0091</b> | 1,9 | 1,1–3,3 | 0,06                |     |          | 0,057              |     |         |
| SII        | <b>0,0061</b> | 1,9 | 1,5–3,1 | 0,08                |     |          | <b>0,0096</b>      | 1,0 | 1,0–1,1 |
| NLR        | <b>0,0044</b> | 1,9 | 1,2–3,2 | <b>0,0016</b>       | 1,2 | 1,0–1,3  | <b>0,0009</b>      | 1,0 | 1,0–1,1 |

теля и повышением экспрессии тканевого фактора (TF), могут определять тяжелое течение патологического процесса [44]. Проходящие на фоне прогрессирующей дисфункции эндотелия, подобные процессы увеличивают вероятность тромботических осложнений, ухудшая прогноз исхода ГДЗЛ.

С другой стороны, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом уменьшенное содержание лимфоцитов в крови пациентов с ГДЗЛ свидетельствует о снижении иммунных реакций, осуществляемых клетками адаптивной иммунной системы — Т- и В-клетками. Это увеличивает риск неблагоприятного исхода в результате повышения вероятности развития тяжелой инфекции вследствие снижения иммунокомпетентности. Лимфопения и высокие значения ОНЛ являются признанными неблагоприятными прогностическими маркерами прогрессирующего течения пневмонии, в том числе — COVID-19-ассоциированной пневмонии [45–47]. Наоборот, низкие значения ОНЛ, соответствующие пониженной концентрации нейтрофилов и увеличенному содержанию лимфоцитов ассоциировали с лучшим прогнозом пневмонии [48].

В недавнем исследовании было установлено, что повышенные значения относительных биомаркеров системного воспалительного ответа — NLR, SII и SIRI позволяют прогнозировать исход COVID-19 [49]. В частности, пациенты с величиной SII выше 1835 характеризовались более низким значением индекса оксигенации и более высокой оценкой тяжести легочных изменений, выявляемых с помощью КТ, по сравнению с пациентами с величиной SII ниже 1835.

Нейтрофилы, наиболее распространенные и весьма гетерогенные по своим функциям циркулирующие гранулоцитарные лейкоциты, являются важным компонентом системы врожденного иммунитета. Они представляют собой одну из «первых линий» иммунной защиты, поскольку играют фундаментальную роль при заражении бактериями и грибами, уничтожая микроорганизмы путем фагоцитоза, продукции антибактериальных пептидов и РКА, а также образования NET. Однако их роль при вирусных инфекциях остается неясной. У мышей, инфицированных SARS-CoV, нейтрофилы, по-видимому, не нужны для элиминации вируса из клеток легких и выживания хозяина [50].

Клетки, фенотипически сходные с нейтрофилами, могут обладать и выраженной иммуносупрессивной активностью [51]. Их количественное увеличение в циркуляции ассоциируется с тяжестью пневмонии [52]. Имеются данные об участии популяции иммунорегуляторных клеток и при COVID-19. Здесь они вы-

полняют две противоположные функции — подавляют вирус-специфический Т-клеточный иммунный ответ и снижают избыточные воспалительные реакции [53]. Однако прогностическая ценность выявления этой популяции клеток при пневмонии пока не установлена.

Лимфопения, наблюдаемая при COVID-19, вероятно, связана со способностью вируса инфицировать Т-клетки через вирусный S-белок с участием рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и, возможно, CD147 [54]. При заболевании COVID-19 часто наблюдается снижение содержания CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и увеличение количества регуляторных Т-клеток.

Значимость прогностического снижения содержания лимфоцитов в 1-е сутки госпитализации установили в отношении пациентов, как переболевших, так и не переболевших COVID-19 (рис. 7, *b*, *e*, *h*). Это свидетельствует о ключевом для течения ГДЗЛ значении даже небольшого снижения содержания лимфоцитов (точка отсечения менее  $1,2 \times 10^9$ /мл, не достигающая даже принятого для выраженной лимфопении значения, т. е. менее  $1 \times 10^9$ /л). Можно полагать, что нарушения системы адаптивного Т-клеточного иммунитета при COVID-19, вызванные, возможно, «иммунным истощением» после периода их предшествующей активации, могут носить продолжительный характер, являясь частью всего комплекса разнообразных последствий этого заболевания. Не исключено, что такие пациенты нуждаются в назначении иммуномодулирующих препаратов, способных усиливать функциональную активность CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, или В-клеток. Однако клинических подтверждений этого в форме системных и объемных клинических исследований у пациентов с ГДЗЛ при лечении различными иммуномодуляторами (из применяемых в России — это ликолипид, имунофан, полиоксидоний, препараты, содержащие иммуноглобулины и др.) в литературе не обнаружили.

При различных заболеваниях снижение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов нередко ассоциируется с тяжестью заболевания и приводит к увеличению значений ОНЛ. Это отношение считается более чувствительным биомаркером клинически значимых нарушений иммунной системы, чем отдельно взятые показатели количества нейтрофилов и лимфоцитов [49, 55].

Относительные маркеры NLR, SII, SIRI, по-видимому, могут интегрально отражать состояние системного воспаления и широкого спектра иммунных реакций, осуществляемых клетками врожденного и адаптивного иммунитета. В случае длительных или повторных инфекций, продолжительные воспалительные

реакции могут истощать иммунную систему, тем самым снижая активность системного иммунитета. Причиной быстрого уменьшения содержания лимфоцитов в периферической крови при ГДЗЛ может являться недостаточное восстановление после COVID-19, или увеличенная предрасположенность к гибели клеток иммунной системы, наступающей в результате апоптоза [56] или пироптоза, характерных для легочных заболеваний [57].

Увеличение NLR и содержания С-реактивного белка позволяет прогнозировать неблагоприятный исход при COVID-19 [58, 59]. Учитывая тот факт, что возбудитель SARS-CoV-2 способен напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, увеличение NLR при COVID-19 может сигнализировать о риске развития эндотелиальной дисфункции как результата совместного повреждающего эндотелий действия вируса и нейтрофилов с последующим прогрессирующим повреждением эндотелия, индукцией провоспалительного каскада с активацией факторов комплемента C3 и C5, усилением проницаемости эндотелия и продукцией хемокинов, увеличивающих хемотактическую миграцию клеток воспаления. Не исключено, что предшествующая ГДЗЛ коронавирусная инфекция надолго нарушает отдельные компоненты систем врожденного и адаптивного иммунитета, предрасполагая к большей миграционной способности нейтрофилов и приводя к увеличению значений относительных показателей врожденного иммунитета NLR, SII, SIRI, снижению содержания лимфоцитов в периферической крови и способности системы адаптивного иммунитета противостоять увеличению бактериальной нагрузки при ГДЗЛ [58].

Интересно, что относительный показатель SIRI, величина которого зависит от увеличения содержания нейтрофилов и моноцитов, с одной стороны, и снижения содержания лимфоцитов, с другой, обладал потенциалом раннего прогнозирования летального исхода пациентов с ГДЗЛ, переболевших COVID-19 (рис. 8). Возможно, что это было обусловлено выраженной иммуносупрессией у таких пациентов, поскольку морфологически к нейтрофильным гранулоцитам могут относиться гранулоцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSC), а к моноцитарной популяции — моноцитарные супрессорные клетки миелоидного происхождения (monocytic myeloid-derived sup-

pressor cells, M-MDSC) [51]. Обе эти субпопуляции иммуносупрессорных клеток образуются при инфекции, при этом связь с летальностью при септических осложнениях у пациентов реаниматологического профиля выявлена как для G-MDSC [60], так и для M-MDSC [61].

Поиск патогенетически значимых биомаркеров, ранее определение которых помогало бы улучшению исходов жизнеугрожающих и неотложных состояний, продолжается. Можно полагать, что прогностические биомаркеры позволят, стратифицируя пациентов по группам риска неблагоприятного течения и исхода ГДЗЛ, своевременно выбрать оптимальные методы персонализированного лечения. Представленные в настоящей работе простые, доступные в клиничко-лабораторной практике относительные клеточные биомаркеры исхода ГДЗЛ, ассоциированные с патогенезом легочных заболеваний и отражающие содержание клеток иммунной системы, могут служить такими маркерами-кандидатами для последующей валидации в других исследованиях.

Ограничением нашего исследования является недостаточная внешняя валидность (исследование проходило на базе одного центра), что определяет необходимость подтверждения результатов в других клинических учреждениях.

## Заключение

У пациентов с ГДЗЛ предшествующее заболевание COVID-19 может влиять на прогностическую ценность абсолютных и относительных клеточных маркеров иммунной системы. Содержание лимфоцитов в 1-й день госпитализации является независимым от демографических и клинических показателей биомаркером, позволяющим прогнозировать исход эмпиемы плевры у пациентов независимо от перенесенного COVID-19, а именно: снижение содержания лимфоцитов ниже  $1,2 \times 10^9$  в л ассоциируется с летальным исходом.

Для пациентов с эмпиемой плевры, не переболевших COVID-19, прогностической информативностью обладает показатель содержания моноцитов. У пациентов, переболевших COVID-19, с летальностью ассоциированы увеличенные значения относительных клеточных биомаркеров SIRI, SII, NLR в 1-й день госпитализации.

Увеличение оценки по шкале коматозности Cirs выше 10 связано с неблагоприятным исходом ГДЗЛ, независимо от наличия COVID-19 в анамнезе.

## Литература

1. Корымазов Е. А., Яблонский П. К., Жестков К. Г., Соколов Е. Г., Мотус, И. Я. Лищенко В. В., Скрябин С. А. Нагноительные заболевания легких: национальные клинические рекомендации Ассоциация Торакальных

Хирургов России. URL: (дата обращения 28.05.2023). Korymasov E. A., Yablonskii P. K., Zhestkov K. G., Sokolovich E. G., Motus I. Ya., Lishenko V. V., Skryabin S. A. Suppurative lung diseases: national clinical guidelines of the Association of Thoracic Surgeons of Russia. Available at: <http://thoracic.ru/wp-content/uploads/HKP-по-лече>



- нию-нагноительных-заболеваний-легких-\_ПРОЕКТ\_.pdf (accessed 28.05.2023). (In Russ.).
2. Garvia V, Paul M. Empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 29083780.
  3. Strüben B. O., Plitzko G. A., Reeh M., Melling N., Izbicki J. R., Bachmann K., Tachezy M. Intrathoracic vacuum therapy for the therapy of pleural empyema-a systematic review and analysis of the literature. *J Thorac Dis*. 2023; 15 (2): 780–790. DOI: 10.21037/jtd-22-1188. PMID: 36910103.
  4. Hassan M., Patel S., Sadaka A. S., Bedawi E. O., Corcoran J. P., Porcel J. M. Recent insights into the management of pleural infection. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3415–3429. DOI: 10.2147/IJGM.S292705. PMID: 34290522.
  5. Iguina M. M., Danckers M. Thoracic empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 5, 2023.
  6. Sabbula B. R., Rammohan G., Athavale A., Akella J. Lung abscess. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 12, 2023. PMID: 32310380.
  7. Патент № 2799246 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/24, A61M 1/00, A61B 10/04. Способ хирургического лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом: № 2022127937: заявл. 28.10.2022: опубл. 04.07.2023. Никулин А. В., Хоробрых Т. В., Дидуев Г. И., Романихин А. И., Сурков А. И., Фетлам Д. Л. EDN LRCVQC. Patent No. 2799246 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/24, A61M 1/00, A61B 10/04. Method of surgical treatment of pleural empyema complicated by bronchopleural fistula: No. 2022127937: application 28.10.2022: publ. 04.07.2023. Nikulin A. V., Khorobrykh T. V., Diduyev G. I., Romanikhin A. I., Surkov A. I., Fetlam D. L. EDN LRCVQC.
  8. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Проценко Д. Н., Щеголев А. В., Бабаев М. А., Белоцерковский Б. З., Быков А. О., и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (4): 7–42. Kirov M.Yu., Kuzkov V. V., Protsenko D. N., Shchegolev A. V., Babaev M. A., Belotserkovsky B. Z., Bykov A. O., et al. Septic shock in adults: clinical recommendations of the All-Russian Public organization «Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists». *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; (4): 7–42. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.
  9. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена AGTR1 в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of AGTR1 promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
  10. Selders G. S., Fetz A. E., Radic M. Z., Bowlin G. L. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater*. 2017; 4 (1): 55–68. DOI: 10.1093/rb/rbw041. PMID: 28149530.
  11. Hellebrekers P., Vrsekoop N., Koenderman L. Neutrophil phenotypes in health and disease. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48 Suppl 2 (Suppl Suppl 2): e12943. DOI: 10.1111/eci.12943. PMID: 29682724.
  12. Mortaz E., Alipoor S. D., Adcock I. M., Mumby S., Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9: 2171. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171. PMID: 30356867.
  13. Li Y., Wang W., Yang F., Xu Y., Feng C., Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal*. 2019; 17 (1): 147. DOI: 10.1186/s12964-019-0471-y. PMID: 31727175.
  14. Chou C., Li M. O. Tissue-resident lymphocytes across innate and adaptive lineages. *Front Immunol*. 2018; 9: 2104. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02104. PMID: 30298068.
  15. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Черпаков Р. А., Тюрин И. Н., Писарев В. М. Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Cherpakov R. A., Tyurin I. N., Pisarev V. M. Sepsis course and outcome depends on the genetic variant in the 3' region of aquaporin 4 gene AQP4 and comorbidities. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2291.
  16. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17 (5): 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2. PMID: 32203188.
  17. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M., Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (7): 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636. PMID: 35408994.
  18. Coillard A., Segura E. In vivo differentiation of human monocytes. *Front Immunol*. 2019; 10: 1907. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01907. PMID: 31456804.
  19. Amengual J., Barrett T. J. Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2019; 30 (5): 401–408. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000634. PMID: 31361625.
  20. Wang L., Song Q., Wang C., Wu S., Deng L., Li Y., Zheng L., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: a cohort study and systematic review. *J Neurol Sci*. 2019; 406: 116445. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116445. PMID: 31521961.
  21. Angkananard T., Anothaisintawee T., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2703518. DOI: 10.1155/2018/2703518. PMID: 30534554.
  22. Li X., Liu C., Mao Z., Xiao M., Wang L., Qi S., Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 647. DOI: 10.1186/s13054-020-03374-8. PMID: 33198786.
  23. Liu C.-C., Ko H.-J., Liu W.-S., Hung C.-L., Hu K.-C., Yu L.-Y., Shih S.-C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (43): e17537. DOI: 10.1097/MD.00000000000017537. PMID: 31651856.
  24. Erre G. L., Paliogiannis P., Castagna F., Mangoni A. A., Carru C., Passiu G., Zinellu A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019; 49 (1): e13037. DOI: 10.1111/eci.13037. PMID: 30316204.
  25. Yin X., Wu L., Yang H., Yang H. B. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (45): e17475. DOI: 10.1097/MD.00000000000017475. PMID: 31702609.
  26. Mellor K. L., Powell A. G. M. T., Lewis W. G. Systematic review and meta-analysis of the prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) after R0 gastrectomy for cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2018; 49 (3): 237–244. DOI: 10.1007/s12029-018-0127-y. PMID: 29949048.
  27. Lunkov V. D., Maevskaya M. V., Tsvetaeva E. K., Mendez A. G., Zharkova M. S., Tkachenko P. E., Ivashkin V. T. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with decompensated liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 47–61. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
  28. Dilektasli E., Inaba K., Haltmeier T., Wong M. D., Clark D., Benjamin E. R., Lam L., et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81 (5): 882–888. DOI: 10.1097/TA.0000000000000980. PMID: 26825931.
  29. Balta S., Celik T., Mikhailidis D. P., Ozturk C., Demirkol S., Aparci M., Iyisoy A. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*.



- 2016; 22 (5): 405–411. DOI: 10.1177/1076029615569568. PMID: 25667237.
30. Langley B. O., Guedry S. E., Goldenberg J. Z., Hanes D. A., Beardsley J. A., Ryan J. J. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review. *J Clin Med*. 2021; 10 (18): 4219. DOI: 10.3390/jcm10184219. PMID: 34575330.
  31. Song M., Graubard B. I., Rabkin C. S., Engels E. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 464. DOI: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958.
  32. Zhang Y., Xing Z., Zhou K., Jiang S. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients. *Clin Interv Aging*. 2021; 16: 1997–2007. Published 2021 Dec 1. DOI: 10.2147/CIA.S339221. PMID: 34880606.
  33. Xia Y., Xia C., Wu L., Li Z., Li H., Zhang J. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 1128. DOI: 10.3390/jcm12031128. PMID: 36769776.
  34. He Q., Li L., Ren Q. The prognostic value of preoperative systemic inflammatory response index (SIRI) in patients with high-grade glioma and the establishment of a nomogram. *Front Oncol*. 2021; 11: 671811. DOI: 10.3389/fonc.2021.671811. PMID: 34055639.
  35. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
  36. Магомедалиев М. О., Корабельников Д. И., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14–22. Magomedaliyev M. O., Korabelnikov D. I., Khoroshilov S. E. The predictive value of cystatin-C for AKI in patients with COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 14–22. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243.
  37. Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированного с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 4–11. Korabelnikov D. I., Magomedaliyev M. O., Khoroshilov S. E. Prognostic value of cystatin C as a predictor of adverse outcome in severe pneumonia associated with COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 4–11. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-4-11.
  38. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Ершов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., с соавт. 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 Yu. V., Stepanov V. A., Ardeikina L. S., Grebenchikov O. A., et al. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
  39. Лейдерман И. Н., Лестева Н. А., Кашиерининов И. Ю., Кузьмин А. С., Ахимов П. С., Баринаева С. А., Канишаев Н. З. с соавт. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021; (3): 61–68. Leiderman I. N., Lesteva N. A., Kasherininov I. Yu., Kuzmin A. S., Akhimov P. S., Barinova S. A., Kanshaev N. Z., et al. Prognostic value of serum albumin and urinary nitrogen excretion in COVID-19 ICU patients: a single-center prospective cohort study. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2021; (3): 61–68. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-61-68.
  40. Shebl E., Paul M. Parapneumonic pleural effusions and empyema thoracis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 30485002.
  41. Rahman N. M., Kahan B. C., Miller R. F., Gleeson F. V., Nunn A. J., Maskell N. A. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014; 145 (4): 848–855. DOI: 10.1378/chest.13-1558. PMID: 24264558.
  42. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170. PMID: 36629024.
  43. Joffe J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (3): 361–370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR. PMID: 32101446.
  44. Folco E. J., Mawson T. L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck G., Persson O., Nakamura M., et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 and cathepsin G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (8): 1901–1912. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150. PMID: 29976772.
  45. Cilloniz C., Peroni H. J., Gabarrús A., García-Vidal C., Pericàs J. M., Bermejo-Martin J., Torres A. Lymphopenia is associated with poor outcomes of patients with community-acquired pneumonia and sepsis. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (6): ofab169. DOI: 10.1093/ofid/ofab169. PMID: 34189165.
  46. Ruiz LA, Serrano L, Pérez S, Castro S, Urrutia A., Uranga A., Artaraz A., et al. Impact of severe lymphopenia on the early prediction of clinical outcome in hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Infection*. 2023; 51 (5): 1311–1327. DOI: 10.1007/s15010-023-01984-2. PMID: 36694093.
  47. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020; 57 (6): 389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685. PMID: 32503382.
  48. Huang D., He D., Gong L., Wang W., Yang L., Zhang Z., Shi Y., Liang Z. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 419. DOI: 10.1186/s13054-021-03841-w. PMID: 34876193.
  49. Fois A. G., Paliogiannis P., Scano V., Cau S., Babudieri S., Perra R., Ruzzittu G., et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020; 25 (23): 5725. DOI: 10.3390/molecules25235725. PMID: 33291581.
  50. Tomar B., Anders H.-J., Desai J., Mulay S. R. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020; 9 (6): 1383. DOI: 10.3390/cells9061383. PMID: 32498376.
  51. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol*. 2018; 19 (2): 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x. PMID: 29348500.
  52. Peng B., Luo Y., Zhuang Q., Li J., Zhang P., Yang M., Zhang Y., et al. The expansion of myeloid-derived suppressor cells correlates with the severity of pneumonia in kidney transplant patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 795392. DOI: 10.3389/fmed.2022.795392. PMID: 35242775.
  53. Perflyeva Y. V., Ostapchuk Y. O., Tleulieva R., Kali A., Abdolla N., Krasnoshtanov V. K., Perflyeva A. V., et al. Myeloid-derived suppressor cells in COVID-19: a review. *Clin Immunol*. 2022; 238: 109024. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109024. PMID: 35489643.
  54. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., Xie Y., et al. Retracted article. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*. 2020; 20 (5): 554. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9. PMID: 32265513.

55. Chan A. S., Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020; 12 (7): 448–453. DOI: 10.14740/jocmr4240. PMID: 32655740.
56. Wang R.-H., Wen W.-X., Jiang Z. P., Du Z.-P., Ma Z. H., Lu A.-L., Li H.-P., et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol.* 2023; 14: 1115031. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1115031. PMID: 36860868.
57. Liu J., Fan G., Tao N., Sun T. Role of pyroptosis in respiratory diseases and its therapeutic potential. *J Inflamm Res.* 2022; 15: 2033–2050. DOI: 10.2147/JIR.S352563. PMID: 35370413.
58. Jimeno S., Ventura P. S., Castellano J. M., García-Adasme S. I., Miranda M., Touza P., Lilana I., et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51 (1): e13404. DOI: 10.1111/eci.13404. PMID: 32918295.
59. Liu Y., Du X., Chen J., Yaley J., Peng L., Wang H. H.X., Luo M., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162.
60. Darcy C. J., Minigo G., Piera K. A., Davis J.S., McNeil Y.R., Chen Y., Volkheimer A. D., et al. Neutrophils with myeloid derived suppressor function deplete arginine and constrain T cell function in septic shock patients. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R163. DOI: 10.1186/cc14003. PMID: 25084831.
61. Гапонов М.А., Хайдуков С. В., Писарев В. М., Гребеничиков О. А., Гапонов А. М., Тутельян А. В. Субпопуляционная гетерогенность миелоидных иммуносупрессорных клеток у пациентов с септическими состояниями. *Российский иммунологический журнал.* 2015; 9 (18): 11–14. Gaponov M. A., Khaydukov S. V., Pisarev V. M., Grebenshchikov O. A., Gaponov A. M., Tutelyan A. V. Myeloid immunosuppressive cells subpopulation heterogeneity in patients with septic conditions. *Russian Journal of Immunology=Ros Immunol Zhurnal.* 2015; 9 (18): 11–14. (in Russ.).

Поступила 08.12.2023  
Принята 15.03.2024

## Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией

И. А. Русякова\*, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайкова

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

**Для цитирования:** И. А. Русякова, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайкова. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 29–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-29-40> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Ирина Анатольевна Русякова, [ruslyakova777dok@gmail.com](mailto:ruslyakova777dok@gmail.com)

### Резюме

Кластеризация новых подгрупп заболеваний, которые невозможно предсказать, используя только клинические ковариаты, у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), позволит улучшить подходы к диагностике и будет способствовать адаптации конкретных методов лечения пациентов к их индивидуальным особенностям.

**Цель исследования.** Выделить фенотипы сепсиса у пациентов с ТВП для повышения эффективности терапии и улучшения прогнозирования исхода.

**Материалы и методы.** Провели ретроспективный анализ 664 историй болезни пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова с 2016 г. по 2023 г. В исследование включили 568 (85,5%) пациентов с ТВП вирусного генеза (группа ТВПв) и 96 (14,5%) пациентов с ТВП бактериального генеза (группа ТВПб). По алгоритму, предложенному С. Seymour W. и соавт., выделили фенотипы сепсиса. Пациентам с ТВП COVID-19 ( $n=293$ , 51,6%) провели генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Сравнили выборки пациентов, получивших и не получивших ГИБТ. Информацию обработали статистически в пакетах программ Statistica 10.0 и SPSS.

**Результаты.** Среди всех пациентов выделили 4 фенотипа сепсиса:  $\alpha$ - ( $n=323$ , 48,6%);  $\beta$ - ( $n=128$ , 19,3%);  $\gamma$ - ( $n=87$ , 13,1%);  $\delta$ - ( $n=126$ , 19%). В группе ТВПв наибольшую долю составили пациенты с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса — 295 (51,9%), в то время как в группе ТВПб преобладал  $\delta$ -фенотип — 53 (55,2%). Частота применения ГИБТ при  $\alpha$ -фенотипе сепсиса была выше по сравнению с другими фенотипами: при  $\alpha$ - у 61,8% пациентов, при  $\beta$ - у 16%,  $\gamma$ - у 12,6%, при  $\delta$ - у 9,6%,  $p<0,05$ . Наилучший эффект применения ГИБТ моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 получили у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВП COVID-19 — 87,5% благоприятных исходов,  $p=0,0419$ . При  $\alpha$ - и  $\delta$ -фенотипах сепсиса у пациентов, получивших ГИБТ, бактериальный сепсис развивался значительно реже, чем у не получивших: при  $\alpha$ -фенотипе — у 12,71 vs 23,2%,  $p=0,0131$ ; при  $\delta$ -фенотипе — у 25,0 vs 70,41%,  $p=0,0254$ , соответственно.

**Заключение.** Выявленные различия в фенотипах сепсиса у пациентов с вирусной и бактериальной ТВП дают возможность использовать дифференцированный подход при выборе терапевтической тактики ведения больных и точнее прогнозировать осложнения и исходы.

**Ключевые слова:** фенотипы сепсиса; тяжелая внебольничная пневмония; генно-инженерная биологическая терапия; ответная реакция; исход

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

## Relationship Between Sepsis Phenotypes and Treatment Characteristics of Patients with Viral and Bacterial Pneumonia

Irina A. Ruslyakova\*, Elvina Z. Shamsutdinova, Larisa B. Gaikovaya

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

### Summary

New subgroups of patients with severe community-acquired pneumonia (SCAP) are hardly predicted by the use of clinical covariates; clusterization may significantly improve diagnostic approaches and facilitate the adaptation of specific treatment modalities to patient's individual characteristics.

**The aim of the study.** To identify linking the sepsis phenotype in patients with SCAP and preferable treatment option to forecasting the outcome and improve treatment results.

**Materials and methods.** Case histories of 664 of intensive care unit (ICU) patients with sepsis (2016–2023) from I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University were analyzed. The study included 568 (85.5%) patients with viral SCAP (SCAPv group) and 96 (14.5%) patients with bacterial SCAP (SCAPb group). Sepsis phenotypes were identified using algorithm proposed by Seymour C.W. et al. In SCAP cases associated with

COVID-19 infection ( $n=293$ , 51.6%) patients received genetically engineered biological therapy (GIBT). The study compared two cohorts of patients: those who received GIBT and did not receive GIBT. Data were statistically processed using the Statistica 10.0 and SPSS software packages.

**Results.** Analysis revealed 4 sepsis phenotypes:  $\alpha$ - ( $N=323$ , 48.6%);  $\beta$ - ( $N=128$ , 19.3%);  $\gamma$ - ( $N=87$ , 13.1%);  $\delta$ - ( $N=126$ , 19%). The majority of SCAPv group patients — 295 (51.9%) — had  $\alpha$ -phenotype of sepsis, while  $\delta$ -phenotype prevailed in the SCAPb group — 53 (55.2%). The proportion of patients receiving GIBT and exhibiting  $\alpha$ - sepsis phenotype dominated over other sepsis phenotypes: 61.8% of patients possessed  $\alpha$ - phenotype, whereas  $\beta$ -,  $\gamma$ - and  $\delta$ -phenotypes were determined in 16%, 12.6%, and 9.6% of GIBT patients, respectively ( $P<0.05$ ). The best effect of using monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors as a GIBT was obtained in patients with the  $\alpha$ -phenotype sepsis and COVID-19-associated SCAP: 87.5% favorable outcomes,  $P=0.0419$ . Rate of bacterial sepsis was significantly lower in patients with  $\alpha$ - and  $\delta$ -phenotypes of sepsis receiving GIBT vs those who did not receive this therapy: 12.71% vs 23.2% of patients with  $\alpha$ -phenotype,  $P=0.0131$ ; 25.0% vs 70.41% of patients with  $\delta$ -phenotype,  $P=0.0254$ , respectively.

**Conclusion.** Differences in sepsis phenotype between patients with viral or bacterial SCAP may stratify patients for different therapeutic management and more accurately predict potential complications and unfavorable outcome.

**Keywords:** *sepsis phenotypes; severe community-acquired pneumonia; genetically engineered biological therapy; response; outcome*

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

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

## Введение

Внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний [1, 2] и занимает существенную долю в структуре смертности от заболеваний органов дыхания [3]. Основной причиной смерти пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) является рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и органная дисфункция [4]. Реакция макроорганизма при сепсисе может быть различной [5], что, возможно, объясняет гетерогенную клиническую картину, которая многократно увеличивает трудности ранней диагностики и лечения [6]. Начиная с 2010-х гг., во всем мире инициированы многочисленные исследования, посвященные «внутренней» систематизации сепсиса и септического шока [7–11].

Основной тенденцией современных исследований является повышение точности диагностики сепсиса с использованием омик-технологий [12], включая разработку тест-систем в местах оказания медицинской помощи [13]. Другим важным аспектом клинических исследований является получение набора исходных фенотипов и траекторий движения пациентов с помощью методов многомерного анализа, таких как анализ главных компонент [14], факторный анализ и вероятностная [15] или консенсусная кластеризация [16]. Глубокое обучение с подкреплением также стало важным направлением исследований для оценки континуума органной дисфункции при сепсисе [17].

Общей тенденцией между этими инициативами является то, что они оценивают траекторию пациента, включая изучение распространенности каждого фенотипа и его влияния на такие клинические исходы, как долгосрочная выживаемость, резистентность к вазопрессор-

ной поддержке и продолжительность органной поддержки [17–22]. Эпистемология сепсиса сложна и дополняется разнообразными методами распознавания образов, используемыми для получения подклассов сепсиса. Следует помнить, что любой выделенный новый подкласс должен быть оценен на следующих этапах: 1) биологическая достоверность, 2) способность прогнозировать ответ на лечение 3) согласованность и воспроизводимость в других наборах данных [23]. Наиболее воспроизводимым исследованием, посвященным фенотипам сепсиса, на сегодняшний день является исследование C. W. Seymour и соавт. «Эндотипирование сепсиса в неотложной помощи» (Sepsis ENdotyping in Emergency CAre — SENECA), выполненное у нескольких когорт пациентов из 12 центров в течение 5 лет. Фенотипы были воспроизведены ретроспективно в когортах с разными типами сепсиса и применены к трем рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ): ACCESS, PROWESS и ProCESS. Все три РКИ были многоцентровыми и имели обширные клинические данные о биомаркерах сепсиса. В когорте производных SENECA был использован метод согласованных моделей кластеризации  $k$ -средних, который показал, что модель с 4 классами оптимально подходит для выделения фенотипов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Авторы обнаружили, что выделенные фенотипы сепсиса коррелируют с ответной реакцией пациента на лечение, краткосрочными и долгосрочными исходами [24]. Оценка 79 рекомендаций Surviving Sepsis Campaign для 4 фенотипов  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  у пациентов с сепсисом, на основе анализа данных 42 735 пациентов из баз Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care-IV и eICU Collaborative Research Database, позволила определить наиболее эффективные практики интенсивной терапии [25]. Bruse и со-



авт., применили четыре фенотипа сепсиса, выделенные С. W. Seymour и соавт., к 52 274 пациентам с сепсисом и COVID-19, госпитализированным до и после введения дексаметазона в качестве стандартного лечения, а также к трем когортам пациентов с сепсисом без COVID (сепсис вирусной пневмонии, не связанной с COVID-19, сепсис бактериальной пневмонии и бактериальный сепсис нелегочного происхождения) и продемонстрировал наибольшую эффективность применения дексаметазона у пациентов с  $\delta$ -фенотипом сепсиса [26]. Таким образом, выделение фенотипов при ТБП будет способствовать адаптации использования терапевтических методик [27] к индивидуальным особенностям пациентов [28].

Цель исследования — выделение фенотипов сепсиса у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией для повышения эффективности терапии и улучшения прогнозирования.

## Материал и методы

В ходе исследования ретроспективно анализировали 664 истории болезни пациентов с ТБП, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в период с 2016 г. по 2023 г. Из них 568 (85,54%) пациентов с ТБП вирусного генеза (группа ТБПв), и 96 (14,45%) — с бактериальной ТБП (группа ТБПб).

«Сепсис» или/и «септический шок» верифицировали по определению Сепсис-3 (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>). Ретроспективно по алгоритму, предложенному С. W. Seymour и соавт. [24], выделили фенотипы ТБП. Лечение пациентов проводили согласно временным методическим рекомендациям [29] и методическим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [30].

Для оценок применяли индекс коморбидности Эликсхаузера (показатель общей тяжести сопутствующих заболеваний, прямо пропорционально прогнозирующий продолжительность пребывания в больнице, больничные расходы и летальность), малые критерии ATS/IDSA (Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society) и следующие шкалы: SOFA, APACHE IV (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation IV), mNUTRIC (Modified Nutrition Risk in Critically Ill Score — показатель риска питания у критически больных пациентов с искусственной вентиляцией легких), NEWS2 (National Early Warning Score — Британская стандартизированная оценка тяжести состояния пациента на основании 7 клинических показателей), A-DROP (Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion), and low blood Pressure — модифицированная версия шкалы CURB-65), SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltrate, Albumin, Respiratory Rate, Tachycardia,

Confusion, low Oxygen, low PH — Австралийская модель выявления пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке и инфузии катехоламинов на основании 8 клинических признаков), SAPS II (new Simplified Acute Physiology Score II — шкала, созданная для оценки тяжести состояния в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и прогноза летальности), шкала комы Глазго (ШКГ).

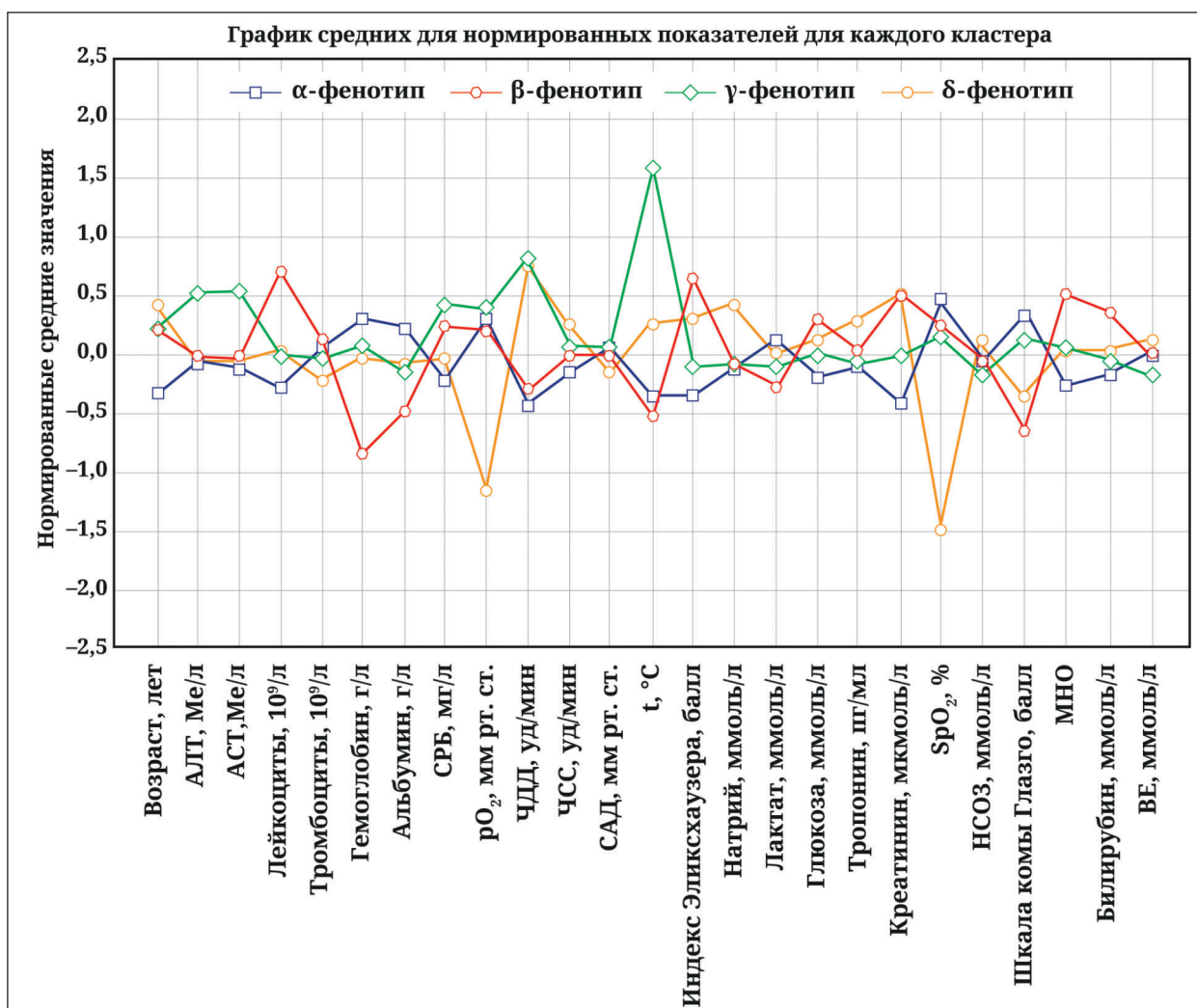
Информацию обработали статистически в пакетах программ Statistica 10.0, SPSS и Stat Research, в Центре статистических исследований, Санкт-Петербург, Россия. Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении количественных данных их представили в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1$ – $Q3$ ). При сравнительном анализе 2-х независимых групп использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. Количественные показатели оценивали на предмет равенства медиан нескольких выборок при помощи критерия Краскела–Уоллиса. Структуру качественных показателей представили распределением частот (%), которые сравнение в независимых группах сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Связь количественных показателей оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия измеряемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Принадлежность субъекта к фенотипу сепсиса определяли на основе 25 клинико-лабораторных характеристик из 29 типичных переменных кластера в данных SENECA, предложенных С. W. Seymour и соавт. (2019). По сравнению с остальными фенотипами  $\alpha$ -фенотип сепсиса был ассоциирован с самой низкой летальностью, и был наиболее распространенным — 48,6% среди всей когорты, что согласуется с результатами исследования С. W. Seymour и соавт. [24]. Кластеризацию фенотипов по 25 клинико-лабораторным параметрам представили на рис. 1.

Средний балл по шкале SOFA в группах пациентов с вирусной и бактериальной ТБП статистически значимо не различался и составил для всех пациентов  $5,34 \pm 2,73$  балла, тогда как в оригинальном исследовании С. W. Seymour и соавт., значение показателя SOFA было ниже — 3,9 балла [24].

Среди всех пациентов выделили 4 фенотипа сепсиса:  $\alpha$ - ( $n=323$ , 48,6%);  $\beta$ - ( $n=128$ , 19,3%);  $\gamma$ - ( $n=87$ , 13,1%);  $\delta$ - ( $n=126$ , 19%). В группе ТБПв наибольшую долю пациентов составил  $\alpha$ -фенотип ( $n=295$ , 51,9%), в то время как в группе ТБПб преобладал  $\delta$ -фенотип ( $n=53$ , 55,2%).



**Рис. 1. Кластеризация фенотипов сепсиса по 25 клинико-лабораторных параметрам.**

**Примечание.** АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок;  $pO_2$  — парциальное давление кислорода; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление;  $t$  °C — температура;  $SpO_2$  — пульсоксиметрия;  $HCO_3$  — бикарбонат; ВЕ — избыток (или дефицит) оснований.

Представительство  $\beta$ -фенотипа сепсиса (19,3% от когорты всех пациентов) согласуется с данными исследования Kalimoutou и соавт. [25], в котором пациенты  $\beta$ -фенотипа были широко представлены и имели самый высокий показатель летальности ( $n=2022$ ; ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,50–0,94;  $p=0,01$ ). В то же время в исследовании Bruse и соавт., где представительство в когортах  $\beta$ -фенотипа сепсиса варьировало от 1 до 4%,  $\alpha$ -фенотип был связан с наиболее благоприятным исходом, тогда как  $\delta$ -фенотип — с самой высокой летальностью [26].

Как представили в табл. 1, пациенты с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВПв были статистически значимо моложе по сравнению с пациентами с ТВПб:  $62,2 \pm 13,8$  года vs  $71,3 \pm 13,4$  года,  $p=0,001$ . При ТВПб чаще по сравнению с ТВПв регистрировали женщин с  $\delta$ -фенотипом сепсиса: 36 (67,9%) vs 34 (46, 5%),  $p=0,0173$ , соответственно.

Тяжелая сопутствующая патология со средним значением по индексу коморбидности Эликсхаузера  $\geq 12$  баллов была представлена при  $\delta$ -фенотипе в группе ТВПв и  $\beta$ -фенотипе — в группе ТВПб. Сопор (ШКГ  $\leq 11$  баллов) при поступлении чаще выявляли при  $\beta$ -фенотипе сепсиса в группе ТВПб. По малым критериям ATS/IDSA [31] наиболее высокий балл ( $\geq 4$  баллов) регистрировали при  $\beta$ - и  $\gamma$ - фенотипах сепсиса в группе ТВПв.

Выраженную гиперферритинемию (1071 (518–1728) мкг/л) регистрировали при  $\beta$ -фенотипе сепсиса в группе ТВПв. Самые высокие значения прокальцитонина — 1,6 (0,5–2,5) нг/мл, и Д-димера — 3,2 (2,0–4,4) мкг/мл — при  $\gamma$ -фенотипе в группе ТВПб, а показатели фибриногена — 6,2 (5,0–7,8) г/л — при  $\gamma$ -фенотипе в группе ТВПв.

При сравнении групп ТВПв и ТВПб по шкале APACHE IV [32] наибольшее значение баллов

Таблица 1. Сравнение фенотипов сепсиса при вирусной и бактериальной ТВИП.

| Показатели                                 | Вирусная ТВИП, n=568 |                 |                |                |                  | Бактериальная ТВИП, n=96 |                  |                     |             |            | p-value     |             |
|--------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|--------------------------|------------------|---------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
|                                            | $\alpha$             | $\beta$         | $\gamma$       | $\delta$       | $\alpha$         | $\beta$                  | $\gamma$         | $\delta$            | $P(\alpha)$ | $P(\beta)$ | $P(\gamma)$ | $P(\delta)$ |
| Фенотипы                                   |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| Всего, n (%)                               | 295 (51,9%)          | 121 (21,3%)     | 79 (13,9%)     | 73 (12,9%)     | 28 (29,2%)       | 7 (7,3%)                 | 8 (8,3%)         | 53 (55,2%)          |             |            |             |             |
| Возраст, лет, (M±σ)                        | 62,2±13,8            | 73,8±12,7       | 70,6±12,1      | 72,3±11,4      | 71,3±13,4        | 73,4±14,6                | 70,6±16,9        | 68,9±14,0           | 0,0010      | 0,8257     | 0,7023      | 0,2038      |
| Пол, n (%)                                 |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| Женщины                                    | 135 (45,8)           | 63 (52,0)       | 33 (41,7)      | 34 (46,5)      | 13 (46,4)        | 6 (85,7)                 | 2 (25,0)         | 36 (67,9)           | 0,9461      | 0,0825     | 0,3566      | 0,0173      |
| <b>Оценочные системы, Me (Q1–Q3)</b>       |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| SOFA (балл)                                | 4 (3–6)              | 6 (5–8)         | 6 (4–8)        | 6 (4–8)        | 2 (1–4)          | 2 (1–3,5)                | 5,5 (4,5–6,3)    | 4 (3–7)             | <0,0001     | 0,0004     | 0,7541      | 0,0030      |
| IE (балл)                                  | 4 (0–5)              | 8 (4–13)        | 5 (3–10)       | 12 (5–18)      | 4 (0–8)          | 13 (5–16,5)              | 8 (4–9)          | 10 (4–18)           | 0,8734      | 0,4876     | 0,4908      | 0,2854      |
| ШКГ (балл)                                 | 15 (15–15)           | 15 (13–15)      | 15 (14–15)     | 14 (13–15)     | 15 (15–15)       | 11 (8–15)                | 14,5 (13,8–15)   | 14 (8–15)           | 0,5674      | 0,1377     | 0,1641      | 0,1033      |
| ATS/IDSA: Minor criteria (балл)            | 2 (2–5)              | 4 (3–5)         | 4 (2–4)        | 3 (2–4)        | 1 (0–2)          | 3 (3–4)                  | 3,5 (2,8–4,5)    | 2 (1–3)             | <0,0001     | 0,1099     | 0,7777      | 0,0173      |
| mNUTRIC, (балл)                            | 3 (3–5)              | 5 (4–6)         | 5 (3–6)        | 5 (4–6)        | 5 (4–6)          | 7 (7–8)                  | 6,5 (4,8–8)      | 6 (5–7)             | 0,0002      | 0,0055     | 0,0494      | <0,0001     |
| APACHE IV (балл)                           | 52 (47–74)           | 126 (116–136)   | 95 (54,5–126)  | 87 (49–125)    | 70,5 (56,3–89,8) | 112 (84,5–117,5)         | 110 (91,3–123,3) | 123 (95–159)        | 0,0026      | 0,0484     | 0,6171      | 0,0014      |
| SAPS II (балл)                             | 28 (22–34)           | 36 (31–43)      | 33 (30–39)     | 35 (28–40)     | 33,5 (27,8–38,5) | 37 (36–43,5)             | 37,5 (31,8–37,5) | 41 (33–53)          | 0,0093      | 0,4438     | 0,2860      | 0,0023      |
| <b>Лабораторные показатели, Me (Q1–Q3)</b> |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| Ферритин (мкг/л)                           | 716 (400–1345)       | 1071 (518–1728) | 971 (455–1649) | 987 (454–1767) | 680 (680–680)    |                          |                  | 417,4 (129,3–606,0) | 0,9437      | 1,0000     | 1,0000      | 0,0428      |
| Прокальцитонин (нг/мл)                     | 0,1 (0,1–0,3)        | 0,4 (0,2–1,2)   | 0,5 (0,2–3,7)  | 0,6 (0,2–1,7)  | 0,6 (0,2–2,3)    | 1,2 (0,2–3,1)            | 1,6 (0,5–2,5)    | 1,4 (0,6–5,3)       | 0,0001      | 0,3929     | 0,4314      | 0,0058      |
| Д-Димер (мкг/мл)                           | 0,5 (0,3–1,4)        | 1,5 (0,7–3,8)   | 1,8 (0,6–4,8)  | 1,8 (0,8–3,5)  | 1,4 (0,9–1,9)    | 1,2 (1,2–1,2)            | 3,2 (2,0–4,4)    | 2,9 (0,7–6,4)       | 0,1751      | 0,7580     | 0,5651      | 0,4594      |
| Фибриноген (г/л)                           | 6,1 (4,7–7,4)        | 6,0 (4,6–7)     | 6,2 (5,0–7,8)  | 6,0 (4,2–7,7)  | 2,7 (2,1–4,0)    | 3,8 (3,1–3,8)            | 4,4 (4,3–5,1)    | 4,9 (3,1–7,2)       | 0,0005      | 0,0317     | 0,0979      | 0,2024      |
| <b>Интенсивная терапия</b>                 |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| Длительность РП, сут, M±σ                  | 4,1±4,0              | 7,7±5,9         | 5,8±3,9        | 4,7±4,5        | 2,8±3,0          | 23,5±26,9                | 5,8±4,9          | 4,8±10,1            | 0,1647      | 0,1152     | 0,9015      | 0,0150      |
| P/F < 250 мм рт. ст., n (%)                | 208 (70,5)           | 113 (93,3)      | 67 (84,8)      | 61 (83,5)      | 4 (14,2)         | 4 (57,1)                 | 5 (62,5)         | 26 (49,0)           | <0,0001     | 0,0009     | 0,1114      | <0,0001     |
| Доза ВП > 0,5 мкг/кг/мин, n (%)            | 18 (6,1)             | 53 (43,8)       | 36 (45,5)      | 13 (17,8)      | 7 (25,0)         | 6 (85,7)                 | 6 (75,0)         | 19 (35,8)           | 0,0003      | 0,0305     | 0,1124      | 0,0216      |
| АБТ резерва, n (%)                         | 54 (18,3)            | 88 (72,7)       | 54 (68,3)      | 45 (61,6)      | 24 (85,7)        | 7 (100,0)                | 7 (87,5)         | 36 (67,9)           | <0,0001     | 0,1088     | 0,2596      | 0,4676      |
| <b>Осложнения, n (%)</b>                   |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| ТЭЛА                                       | 69 (23,5)            | 68 (56,6)       | 38 (48,1)      | 33 (45,2)      | 1 (3,7)          | 4 (57,1)                 | 1 (12,5)         | 7 (13,2)            | 0,0170      | 0,9803     | 0,0537      | 0,0001      |
| Бактериальный сепсис                       | 127 (43,0)           | 80 (66,1)       | 51 (64,5)      | 46 (63,0)      | 21 (75,0)        | 7 (100,0)                | 7 (87,5)         | 39 (73,5)           | 0,0012      | 0,0618     | 0,1896      | 0,2112      |
| Инвазивный кандидоз                        | 76 (25,7)            | 43 (35,5)       | 31 (39,2)      | 25 (34,2)      | 4 (14,8)         | 4 (57,1)                 | 2 (28,5)         | 8 (15,0)            | 0,2076      | 0,2489     | 0,5780      | 0,0158      |
| <b>Койко-день и исходы</b>                 |                      |                 |                |                |                  |                          |                  |                     |             |            |             |             |
| Повторный перевод, n (%)                   | 28 (9,5)             | 7 (5,8)         | 11 (13,9)      | 5 (6,8)        | 2 (7,1)          | 0 (0,0)                  | 0 (0,0)          | 8 (15,1)            | 0,6824      | 0,5128     | 0,2588      | 0,1331      |
| Койко-день в ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)         | 4 (2–8)              | 7 (4–12)        | 7 (4–9,5)      | 5 (3–8)        | 10 (6,5–14,5)    | 19 (8,5–35,5)            | 8,5 (6,5–11)     | 6 (2–10)            | <0,0001     | 0,0501     | 0,4258      | 0,4038      |
| Койко-день в стационаре, сут, Me (Q1–Q3)   | 18 (14–25)           | 13 (8–21)       | 17 (9,5–25)    | 19 (9–27)      | 14,5 (10,5–18,3) | 19 (16,5–47)             | 9 (5–10)         | 11,5 (4,8–20,5)     | 0,1363      | 0,1766     | 0,0586      | 0,0228      |
| Неблагоприятные исходы, n (%)              | 45 (15,2)            | 115 (95,0)      | 43 (54,4)      | 33 (45,2)      | 11 (39,2)        | 7 (100,0)                | 6 (75,0)         | 34 (64,1)           | 0,0013      | 0,5462     | 0,2637      | 0,0354      |

**Примечание.** ТВИП — тяжелая внебольничная пневмония; IE — Индекс Эликсауэра; ШКТ — шкала комы Глазго; РП — респираторная поддержка; ВП — вазопрессорная поддержка; АБТ резерва — антибиотик резерва; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.



при  $\beta$ -фенотипе сепсиса фиксировали в группе ТВПв (126 (116–136) vs 112 (84,5–117,5),  $p=0,0484$ ), а при  $\delta$ -фенотипе — в группе ТВПб (123 (95–159), vs 87 (49–125),  $p=0,0014$ ), в отличие от исследования Bruse и соавт. [26], где у пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса средний балл APACHE IV был равен 78 (62–98).

В группе ТВПб  $\beta$ -фенотип сепсиса был ассоциирован с продолжительной госпитализацией в ОРИТ — 19 (8,5–35,5) сут, и в стационаре — 19 (16,5–47) сут, самой продолжительной респираторной поддержкой — 23,5±27,0 сут.

Большинству пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса требовалась вазопрессорная поддержка — 6 (85,7%) и антибиотики резерва — 7 (100,0%). Индекс  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  мм рт. ст. регистрировали у большинства пациентов с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - фенотипами сепсиса при ТВПв, тогда как только у 62,5% пациентов с  $\gamma$ -фенотипом в группе ТВПб фиксировали аналогичное значение индекса.

Наименьшую потребность в вазопрессорной поддержке (норадреналин в дозе свыше 0,5 мкг/кг/мин) регистрировали у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса как при ТВПв, так и при ТВПб: 18 (6,1%) и 7 (25,0%) пациентов, соответственно,  $p=0,0003$ . У пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса в группе ТВПб чаще по сравнению с группой ТВПв применяли высокие дозы вазопрессорной поддержки: 85,7% vs 43,8%,  $p=0,0305$ .

Применение антибиотиков резерва составило  $\geq 85,5\%$  при  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -фенотипах сепсиса в группе ТВПб. Статистически значимые различия по частоте применения антибиотиков резерва регистрировали только между пациентами с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при вирусной и бактериальной ТВП — 54 (18,3%) vs 24 (85,7%) пациентов;  $p < 0,0001$ .  $\beta$ -фенотип в группе ТВПб осложнился развитием сепсиса у всех пациентов, а у 4 (57,1%) пациентов — инвазивным кандидозом.

Потребность в агрессивной диетотерапии с высоким баллом по шкале mNUTRIC [33] была выше у пациентов с ТВПб, чем с ТВПв: при  $\alpha$ -фенотипе 5 (4–6) vs 3 (3–5) баллов,  $p=0,0002$ ; при  $\beta$ -фенотипе 7 (7–8) vs 5 (4–6) баллов,  $p=0,0055$ ; при  $\gamma$ -фенотипе 6,5 (4,8–8) vs 5 (3–6) баллов,  $p=0,0494$ ; при  $\delta$ -фенотипе 6 (5–7) vs 5 (4–6) баллов,  $p < 0,0001$ . Высокую частоту встречаемости (в среднем  $\geq 56,7\%$ ) тромбозов легочной артерии выявили при  $\beta$ -фенотипе в обеих группах ТВП. При всех фенотипах сепсиса продолжительность госпитализации в ОРИТ у пациентов группы ТВПб была выше, чем у пациентов группы ТВПв (табл. 1).

Наибольшее число неблагоприятных исходов регистрировали при  $\beta$ -фенотипе вирусного и бактериального сепсиса, что совпадает с исследованием A. Kalimoutou и соавт. [25].

При попарном сравнении госпитальная летальность была выше у пациентов при  $\alpha$ - и  $\delta$ -фенотипах в группе ТВПб по сравнению с таковыми в группе ТВПв: при  $\alpha$ -фенотипе — 11 (39,2%) vs 45 (15,2%),  $p=0,0013$ ; при  $\delta$ -фенотипе — 34 (64,1%) vs ТВПв — 33 (45,2%),  $p=0,0354$ , соответственно.

Различия по фенотипу сепсиса у пациентов с вирусной и бактериальной ТВП представили в табл. 2.

**Анализ пациентов с ТВП COVID-19 в выборках, получивших и не получивших генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).** Кластеризация на 4 фенотипа сепсиса у пациентов с ТВП COVID-19 в выборках, получивших ( $n=293$ ) и не получивших ( $n=275$ ) ГИБТ, продемонстрировала различия по тяжести состояния, длительности пребывания в стационаре и в ОРИТ, частоте осложнений и летальности (табл. 2).

Среди пациентов с ТВП COVID-19, получивших ГИБТ, наиболее часто выявляли  $\alpha$ -фенотип сепсиса — 181 (61,8%). Они имели более высокий ИМТ: 30,6 (26,7–34,7) кг/м<sup>2</sup> vs 26,9 (24,2–30,8),  $p < 0,0001$ . Индекс  $\text{P/F} < 250$  мм рт. ст. зарегистрирован у 80,7% пациентов, получивших ГИБТ и у 46,5% — не получивших ГИБТ,  $p < 0,0001$ .

Выявили, что онкологических заболеваний и ХОБЛ у пациентов, получивших ГИБТ, было значимо больше: 5 (2,8%) vs 11 (7,8%),  $p=0,0405$  и 5 (2,8%) vs 11 (7,8%),  $p=0,0405$ , соответственно. У пациентов, не получивших ГИБТ, концентрация Д-димера была выше — 0,97 (0,4–2,3) мкг/мл vs 0,4 (0,2–1) мкг/мл;  $p=0,0002$ , в отличие от показателя фибриногена — 6,4 (5,3–7,5) г/л vs 5,5 (4,2–6,6) г/л;  $p=0,0005$ .

Острые сердечно-сосудистые события и бактериальный сепсис преобладали в выборке пациентов, не получивших ГИБТ: 12 (9,7%) vs 0 (0,0%),  $p < 0,0001$ ; 33 (23,2%) vs 23 (12,7%),  $p=0,0131$ , соответственно.

Более длительные сроки от начала заболевания до поступления в ОРИТ и более длительный койко-день в стационаре регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ: 10 (8–12) vs 8 (6–14) сут,  $p=0,0090$ ; 19 (15–27) vs 18 (12–24) суток,  $p=0,0203$ , соответственно.

Оценку по шкале NEWS2 [34]  $> 8$  баллов при поступлении в ОРИТ значимо чаще регистрировали у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ: 172 (95,0%) vs 110 (78,0%),  $p < 0,0001$ ; как и оценку по шкале A-DROP [35]  $\geq 5$  баллов — 17 (9,4%) vs 5 (3,5%),  $p=0,0376$ ; в отличие от оценки по шкале SMART-COP [36]  $\geq 5$  баллов — 11 (6,1%) vs 21 (14,9%),  $p=0,0087$ . Оценочный балл по шкале SAPS II [37] у пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ, был также статистически значимо выше — 28 (24–35) vs 26 (21–31,8),  $p=0,0155$ .



Таблица 2. Сравнение фенотипов сепсиса у пациентов ТВИ COVID-19 с ГИБТ ( $n=293$ ) и без ГИБТ ( $n=275$ )

| Показатели                                    |  | ТВП COVID-19 с ГИБТ (n=293) |                       |                     |                       | ТВП COVID-19 без ГИБТ (n=275) |                       |                     |                          | p-value |         |         |        |
|-----------------------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|---------|---------|---------|--------|
| Фенотипы                                      |  | α                           | β                     | γ                   | δ                     | α                             | β                     | γ                   | δ                        | P(α)    | P(β)    | P(γ)    | P(δ)   |
| Всего, n (%)                                  |  | 181 (61,8)                  | 47 (16,0)             | 37 (12,6)           | 28 (9,6)              | 114 (41,5)                    | 74 (26,9)             | 42 (15,3)           | 45 (16,4)                |         |         |         |        |
| Характеристика пациентов                      |  |                             |                       |                     |                       |                               |                       |                     |                          |         |         |         |        |
| ИМТ кг/м², Me (Q1–Q3)                         |  | 30,6<br>(26,6–34,6)         | 28,4<br>(25,3–31,1)   | 29,2<br>(26–33,2)   | 26,1<br>(24,1–32,7)   | 26,9<br>(24,2–30,8)           | 25,8<br>(23,0–29,8)   | 25,9<br>(23,5–31,8) | 24,5<br>(23,4–28)        | <0,0001 | 0,0183  | 0,0274  | 0,1448 |
| Возраст, лет, M±σ                             |  | 63,8±15,0                   | 74,9±12,7             | 71,2±12,9           | 72,9±12,5             | 61,1±12,8                     | 72,1±12,5             | 69,9±11,3           | 71,2±9,6                 | 0,0729  | 0,2111  | 0,4060  | 0,3850 |
| Сопутствующая патология, n (%)                |  |                             |                       |                     |                       |                               |                       |                     |                          |         |         |         |        |
| ГБ и ИБС                                      |  | 125 (69,0)                  | 43 (91,5)             | 30 (81,0)           | 23 (82,1)             | 94 (66,2)                     | 62 (76,5)             | 35 (70,0)           | 79 (80,6)                | 0,5846  | 0,0337  | 0,2398  | 0,8557 |
| ЦП                                            |  | 6 (3,3)                     | 4 (8,5)               | 0 (0,0)             | 0 (0,0)               | 4 (2,8)                       | 5 (6,1)               | 2 (4,0)             | 13 (13,2)                | 0,7976  | 0,6180  | 0,2184  | 0,0418 |
| Онкология                                     |  | 5 (2,7)                     | 6 (12,7)              | 3 (8,1)             | 7 (25,0)              | 11 (7,7)                      | 12 (14,8)             | 8 (16,0)            | 23 (23,4)                | 0,0405  | 0,7479  | 0,2735  | 0,8668 |
| ХОБЛ                                          |  | 5 (2,7)                     | 4 (8,5)               | 3 (8,1)             | 3 (10,7)              | 11 (7,7)                      | 0 (0,0)               | 4 (8,0)             | 8 (8,1)                  | 0,0405  | 0,0076  | 0,9854  | 0,6732 |
| ХДН                                           |  | 33 (18,2)                   | 13 (27,6)             | 10 (27,0)           | 6 (21,4)              | 17 (11,9)                     | 9 (11,1)              | 8 (16,0)            | 13 (13,2)                | 0,1226  | 0,0167  | 0,2094  | 0,2871 |
| Оценочные системы                             |  |                             |                       |                     |                       |                               |                       |                     |                          |         |         |         |        |
| IE (балл), Me (Q1–Q3)                         |  | 4 (1–5)                     | 5 (3,5–11)            | 5 (4–10)            | 12 (7,3–18,5)         | 4 (0–5)                       | 10 (4–14)             | 6 (0–10,8)          | 12 (5–18)                | 0,4909  | 0,0126  | 0,9723  | 0,7759 |
| ШПГТ (балл), Me (Q1–Q3)                       |  | 15 (15–15)                  | 15 (15–15)            | 15 (15–15)          | 15 (13–15)            | 15 (15–15)                    | 13,5 (12–15)          | 15 (14–15)          | 14 (13–15)               | 0,0293  | <0,0001 | 0,0102  | 0,7897 |
| NEWS2 (балл), Me (Q1–Q3)                      |  | 9 (8–10)                    | 10 (8–11,5)           | 9 (8–10)            | 9 (8–10)              | 8 (8–10)                      | 9,5 (8–11)            | 9 (8–10)            | 8 (8–10)                 | <0,0001 | 0,8153  | 0,9755  | 0,2754 |
| NEWS2 > 8 баллов, n (%)                       |  | 172 (95,0)                  | 47 (100,0)            | 36 (97,3)           | 27 (96,4)             | 110 (78,0)                    | 69 (85,2)             | 43 (86,0)           | 59 (60,2)                | <0,0001 | 0,0056  | 0,0714  | 0,0003 |
| ATIS/IDSA: Minor criteria, (балл), Me (Q1–Q3) |  | 2 (2–3)                     | 4 (3–4)               | 3 (2–4)             | 3 (2–3,3)             | 2 (1–2)                       | 4 (3,3–5)             | 4 (2–5)             | 3 (2–4)                  | 0,0088  | 0,0762  | 0,1219  | 0,8515 |
| A-DROP ≥ 5 баллов, n (%)                      |  | 17 (9,4)                    | 9 (19,2)              | 2 (5,4)             | 6 (21,4)              | 5 (3,5)                       | 16 (19,8)             | 5 (10,0)            | 9 (9,2)                  | 0,0376  | 0,9338  | 0,4360  | 0,0776 |
| SMART-COP ≥ 5 баллов, n (%)                   |  | 11 (6,1)                    | 13 (27,7)             | 6 (16,2)            | 8 (28,6)              | 21 (14,9)                     | 38 (46,9)             | 15 (30,0)           | 49 (50,0)                | 0,0087  | 0,0320  | 0,1374  | 0,0445 |
| SOFA, (балл), Me (Q1–Q3)                      |  | 4 (3–6)                     | 6 (4–8)               | 4 (3–6)             | 6 (4–8)               | 4 (4–6)                       | 6 (5–9)               | 6 (5–8)             | 6 (4–8)                  | 0,5191  | 0,0755  | 0,0002  | 0,8707 |
| mNUTRIC (балл), Me (Q1–Q3)                    |  | 3 (3–5)                     | 5 (4–6)               | 4 (3–5)             | 5 (3–6)               | 3 (3–5)                       | 5,5 (4–6,8)           | 5 (4–6)             | 5 (4–6)                  | 0,5420  | 0,1561  | 0,0010  | 0,2674 |
| APACHE II (балл), Me (Q1–Q3)                  |  | 5 (5–14)                    | 25 (25–26)            | 18 (5–25)           | 21 (5–25)             | 5 (5–14)                      | 25,5 (25–28)          | 25 (6,75–26)        | 16 (5–25)                | 0,9268  | 0,4106  | 0,0781  | 0,4915 |
| APACHE IV (балл), Me (Q1–Q3)                  |  | 54<br>(47–69)               | 125<br>(103–133)      | 88<br>(48–121)      | 91,5<br>(54,2–125)    | 49,5<br>(47–74)               | 127<br>(120–136)      | 113<br>(56,7–129)   | 76<br>(49–126)           | 0,7486  | 0,3115  | 0,0389  | 0,8692 |
| SAPS II (балл), Me (Q1–Q3)                    |  | 28<br>(24–35)               | 33<br>(30,5–39)       | 32<br>(30–39)       | 35,5<br>(26–40,3)     | 26<br>(21–31,8)               | 38<br>(32–44,8)       | 34<br>(31–38,8)     | 34<br>(30–40)            | 0,0155  | 0,0021  | 0,5449  | 0,8736 |
| Клинико-лабораторные показатели               |  |                             |                       |                     |                       |                               |                       |                     |                          |         |         |         |        |
| САД, мм рт. ст., min, Me (Q1–Q3)              |  | 92<br>(69–100)              | 65<br>(51,5–100)      | 59<br>(56–100)      | 96,5<br>(83,7–100,2)  | 85<br>(69–97,7)               | 59<br>(45–84,7)       | 69<br>(48–93,7)     | 80<br>(56–96)            | 0,1210  | 0,0343  | 0,7374  | 0,0282 |
| P/F < 250 мм рт. ст., n (%)                   |  | 146 (80,6)                  | 47 (100,0)            | 31 (83,7)           | 25 (89,3)             | 66 (46,5)                     | 70 (86,4)             | 41 (82,0)           | 62 (63,3)                | <0,0001 | 0,0082  | 0,8276  | 0,0086 |
| Лимфоциты (мян), 10⁹/л, Me (Q1–Q3)            |  | 0,8<br>(0,5–1)              | 0,6<br>(0,3–0,8)      | 0,7<br>(0,5–0,9)    | 0,65<br>(0,5–0,8)     | 0,9<br>(0,6–1,3)              | 0,6<br>(0,4–1,1)      | 0,6<br>(0,4–1)      | 0,6<br>(0,3–0,9)         | 0,0025  | 0,1006  | 0,4389  | 0,9864 |
| Тромбоциты ниже 100×10⁹/л, n (%)              |  | 4 (2,2%)                    | 5 (10,6%)             | 3 (8,1%)            | 1 (3,6%)              | 11 (7,8%)                     | 14 (17,3%)            | 10 (20,0%)          | 14 (14,3%)               | 0,0189  | 0,3080  | 0,1240  | 0,1226 |
| Ферритин мкг/л, Me (Q1–Q3)                    |  | 905<br>(493–1550)           | 1247<br>(544–1923)    | 1171<br>(547–1888)  | 1150<br>(740–1863)    | 456<br>(323–975)              | 984<br>(456–1590)     | 711<br>(440–1202,5) | 697,5<br>(341,25–1438,5) | <0,0001 | 0,4491  | 0,0655  | 0,0624 |
| Прокальцитонин, нг/мл, Me (Q1–Q3)             |  | 0,1 (0,1–0,2)               | 0,2 (0,1–0,4)         | 0,3 (0,1–0,6)       | 0,2 (0,1–0,7)         | 0,2 (0,1–0,5)                 | 0,7 (0,4–2)           | 2,4 (0,3–7,2)       | 1,2 (0,4–4,1)            | 0,1061  | <0,0001 | 0,0001  | 0,0005 |
| Альбумин, г/л, Me (Q1–Q3)                     |  | 35 (32–38)                  | 32 (29–35)            | 35 (32–37)          | 29 (26–32)            | 34 (30–38)                    | 30 (25,7–32,3)        | 28 (25–31,8)        | 26 (22–30)               | 0,2244  | 0,0052  | <0,0001 | 0,3495 |
| СРБ (макс), мг/л, Me (Q1–Q3)                  |  | 84<br>(41,5–147,6)          | 110<br>(66–167)       | 127,2<br>(63,9–185) | 111,7<br>(75,5–167,6) | 54,1<br>(18,6–128,9)          | 120<br>(73,2–169)     | 157<br>(119,9–204)  | 140,7<br>(81–175,9)      | 0,0023  | 0,6671  | 0,1568  | 0,4562 |
| D-Димер, мкг/мл, Me (Q1–Q3)                   |  | 0,4 (0,2–1)                 | 0,9 (0,5–3,0)         | 1 (0,4–3,9)         | 2,8 (1,0–5,0)         | 1,0 (0,4–2,3)                 | 2,0 (1,1–4)           | 2,1 (0,9–5,2)       | 1,4 (0,8–2,9)            | 0,0002  | 0,0039  | 0,1016  | 0,0908 |
| Фибриноген, г/л, Me (Q1–Q3)                   |  | 6,4 (5,3–7,5)               | 6,6 (5,4–7,5)         | 6,6 (5,8–8,2)       | 5,3 (4,0–6,9)         | 5,4 (3,9–7,2)                 | 5,5 (4,2–6,6)         | 6,1 (4,6–7,1)       | 6,4 (4,4–8,1)            | 0,0005  | 0,0025  | 0,0661  | 0,1008 |
| Тропонин Т, нг/мл, Me (Q1–Q3)                 |  | 13<br>(8–28,5)              | 110,5<br>(34,8–580,2) | 48<br>(23,1–91)     | 73,5<br>(40–327,5)    | 19,8<br>(8,5–58)              | 104,7<br>(48,9–268,5) | 39<br>(19–149)      | 71,2<br>(25–126,7)       | 0,1252  | 0,9837  | 0,9831  | 0,1859 |

Продолжение табл. 2.

| Показатели                                         | ТВП COVID-19 с ГИБТ (n=293) |                |               |                | ТВП COVID-19 без ГИБТ (n=275) |               |               |               | p-value     |            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|------------|
|                                                    | $\alpha$                    | $\beta$        | $\gamma$      | $\delta$       | $\alpha$                      | $\beta$       | $\gamma$      | $\delta$      | $P(\alpha)$ | $P(\beta)$ |
| <b>Фенотипы</b>                                    |                             |                |               |                |                               |               |               |               |             |            |
| <b>Интенсивная терапия</b>                         |                             |                |               |                |                               |               |               |               |             |            |
| Длительность РП, сут, $M \pm \sigma$               | 4,9 $\pm$ 4,4               | 10,0 $\pm$ 5,9 | 6,5 $\pm$ 3,3 | 6,0 $\pm$ 5,5  | 2,6 $\pm$ 2,7                 | 6,1 $\pm$ 5,3 | 5,2 $\pm$ 4,3 | 3,9 $\pm$ 3,6 | <0,0001     | <0,0001    |
| Доза ВП > 0,5 мкг/кг/мин, n (%)                    | 16 (8,8)                    | 23 (48,9)      | 19 (51,4)     | 5 (17,9)       | 4 (3,5)                       | 35 (47,3)     | 17 (40,5)     | 10 (22,2)     | 0,9018      | 0,8545     |
| АБТ резерва, n (%)                                 | 27 (14,9)                   | 33 (70,2)      | 22 (59,4)     | 13 (46,4)      | 51 (35,9)                     | 62 (76,5)     | 39 (78,0)     | 68 (69,3)     | <0,0001     | 0,4300     |
| <b>Осложнения, n (%)</b>                           |                             |                |               |                |                               |               |               |               |             |            |
| ТЭЛА                                               | 44 (24,5)                   | 27 (58,7)      | 13 (35,1)     | 17 (60,7)      | 26 (18,4)                     | 45 (55,5)     | 26 (52,0)     | 23 (23,5)     | 0,1871      | 0,7314     |
| ССО                                                | 0 (0,0)                     | 1 (2,2)        | 3 (8,1)       | 0 (0,0)        | 12 (9,7)                      | 7 (8,9)       | 4 (8,7)       | 11 (12,8)     | <0,0001     | 0,1407     |
| Бактериальный сепсис                               | 23 (12,7)                   | 34 (72,3)      | 26 (70,3)     | 7 (25,0)       | 33 (23,2)                     | 65 (80,2)     | 39 (78,0)     | 69 (70,4)     | 0,0131      | 0,3030     |
| Инвазивный кандидоз                                | 50 (27,6)                   | 24 (51,0)      | 14 (37,8)     | 10 (35,7)      | 30 (21,3)                     | 23 (28,4)     | 19 (38,8)     | 23 (23,5)     | 0,1909      | 0,0103     |
| <b>Сроки, частота повторных переводов и исходы</b> |                             |                |               |                |                               |               |               |               |             |            |
| Дни от госпитализации                              | 3 (1–6)                     | 4 (1–6,5)      | 1 (1–3)       | 5,5 (1–12)     | 1 (1–2)                       | 1 (1–4)       | 2 (1–7,75)    | 3 (1–10)      | <0,0001     | 0,0513     |
| Дни от начала заболевания                          | 10 (8–12)                   | 12 (8–15)      | 9 (4–13)      | 10 (7,5–15,7)  | 8 (6–14)                      | 9 (4–14)      | 8,5 (6–16)    | 9 (7–13)      | 0,0090      | 0,0576     |
| до ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)                           |                             |                |               |                |                               |               |               |               |             |            |
| Повторный перевод, n (%)                           | 15 (8,3)                    | 6 (12,8)       | 7 (18,9)      | 2 (7,1)        | 15 (10,5)                     | 1 (1,2)       | 4 (8,0)       | 11 (11,2)     | 0,4842      | 0,0057     |
| Неблагоприятный исход, n (%)                       | 32 (17,7)                   | 45 (95,7)      | 19 (51,3)     | 14 (50,0)      | 24 (16,9)                     | 77 (95,0)     | 30 (60,0)     | 53 (54,0)     | 0,8545      | 0,8601     |
| Койко-день в ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)                 | 5 (3–9)                     | 10 (6–14)      | 9 (6–10)      | 6 (5–10)       | 3 (2–5)                       | 6 (3–10)      | 5,5 (2,25–9)  | 4 (2–7)       | <0,0001     | 0,0004     |
| Койко-день в стационаре, сут, Me (Q1–Q3)           | 19 (15–27)                  | 17 (12,5–5,5)  | 16 (10–25)    | 20 (14,3–24,5) | 18 (12–24)                    | 11 (5,3–17)   | 17,5 (9–24,5) | 17 (8–28)     | 0,0203      | <0,0001    |

**Примечание.** ТВП — тяжелая внебольничная пневмония; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; ИМТ — индекс массы тела; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЦП — цирроз печени; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХДН — хроническая дыхательная недостаточность; IE — индекс Эликсхаузера; ШКГ — шкала комы Глазго; СРБ — С-реактивный белок; САД — систолическое артериальное давление; РП — респираторная поддержка; ВП — вазопрессорная поддержка; АБТ резерва — антибиотик резерва; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; NEWS2 — National Early Warning Score; ATS/IDSA — American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia; A-DROP — Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion), and low blood Pressure; SMART-COP — Systolic blood pressure, Multilobar infiltrate, Albumin, Respiratory Rate, Tachycardia, Confusion, low Oxygen, low PH.

Пациенты с  $\beta$ -фенотипом сепсиса составили всего 16% ( $n=47$ ) выборки всех пациентов, получивших ГИБТ при ТВП COVID-19, а из выборки всех пациентов, не получивших ГИБТ — 26,9% ( $n=74$ ).

У пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ, выявили более позднюю госпитализацию в стационар по сравнению с не получившими ГИБТ: на 12 (8–15) и на 9 (4–14) сутки от начала заболевания, соответственно.

Пациенты с  $\beta$ -фенотипом сепсиса были старше, чем пациенты с другими фенотипами сепсиса, имели тяжелую сопутствующую патологию. У всех пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса отмечали индекс  $P/F < 250$  мм рт. ст.

При сравнении пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, выявили, что по индексу Эликсхаузера средний балл у пациентов, получивших ГИБТ, был ниже: 5 (3,5–11) vs 10 (4–14),  $p=0,0126$ ; оценка по шкале комы Глазго — выше и соответствовала ясному сознанию: 15 (15–15) vs 13,5 (12–15) баллов,  $p < 0,0001$ . У пациентов, получивших ГИБТ, фиксировали высокие показатели фибриногена: 6,6 (5,4–7,5) г/л vs 5,5 (4,2–6,6) г/л,  $p=0,0025$ . У пациентов, не получивших ГИБТ, были выше концентрации прокальцитонина: 0,7 (0,4–2) нг/мл vs 0,2 (0,1–0,4) нг/мл,  $p < 0,0001$ ; Д-димера: 2,0 (1,1–4) мкг/мл vs 0,9 (0,5–3,0) мкг/мл,  $p=0,0039$ . Длительность респираторной поддержки при  $\beta$ -фенотипе у пациентов, получивших ГИБТ, была продолжительней, чем у не получивших: 10,1 $\pm$ 6,0 vs 6,1 $\pm$ 5,3 сут;  $p < 0,0001$ . Инвазивный кандидоз диагностировали у 24 (51%) пациентов, получивших ГИБТ и у 23 (28,4%) — не получивших ГИБТ,  $p=0,0103$ . По частоте встречаемости бактериального сепсиса и тромбоэмболии легочной артерии выборки были сопоставимы.

При сравнении тяжести состояния пациентов с  $\beta$ -фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, выявили: NEWS2 > 8 баллов — 100,0% vs 85,2%,  $p=0,0056$ ; SAPS II, баллов —

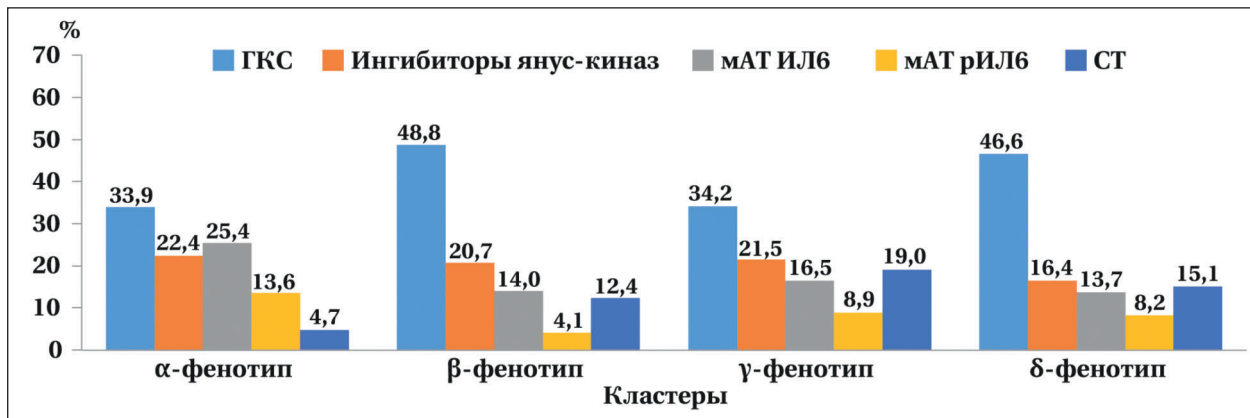


Рис. 2. Распределение проведенной терапии у пациентов с ТВП COVID-19.

**Примечание.** Для рис. 2 и 3: ГКС — глюкокортикостероиды; мАТ ИЛ6 — моноклональные антитела к интерлейкину 6; мАТ рИЛ6 — моноклональные антитела к рецептору интерлейкину 6; СТ — стандартная терапия.

33 (30,5–39,0) vs 38 (32,0–44,8),  $p=0,0021$ , соответственно. У пациентов с β-фенотипом сепсиса, получивших и не получивших ГИБТ, число неблагоприятных исходов не различалось (95,7% vs 95,0%,  $p>0,05$ ) и было большим, чем при других фенотипах сепсиса.

Пациенты с γ-фенотипом сепсиса в обеих выборках были сопоставимы по возрасту и индексу Эликсхаузера, малым критериям ATS/IDSA, шкале SAPS II. Балл по шкалам mNUTRIC и APACHE IV был выше при γ-фенотипе у пациентов, не получивших ГИБТ: 5 (4–6) vs 4 (3–5),  $p=0,001$  и 113 (56,7–129) vs 88 (48–121),  $p=0,0389$ , соответственно. Содержание прокальцитонина у пациентов, не получивших ГИБТ, было значимо выше — 2,4 (0,3–7,2) нг/мл vs 0,2 (0,1–0,4) нг/мл;  $p<0,0001$ , а средний койко-день ОРИТ был менее продолжительным, чем у пациентов, получивших ГИБТ — 5,5 (2,3–9) vs 9 (6–10) сут,  $p=0,0289$ .

Пациенты с δ-фенотипом сепсиса в обеих выборках были сопоставимы по возрасту, шкале комы Глазго, малым критериям ATS/IDSA, шкале mNUTRIC, APACHE IV и SAPS II. Балл по индексу Эликсхаузера и показатель Д-димера были выше, чем при других фенотипах. Наиболее частым осложнением была тромбоэмболия легочной артерии: у 17 (60,7%) пациентов, получивших ГИБТ, и у 23 (23,5%) — не получивших,  $p=0,0002$ . Бактериальный сепсис значительно реже регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ, по сравнению с не получившими: 25,0% и 70,4%,  $p=0,0254$ , соответственно.

Распределение проведенной терапии у пациентов с ТВП COVID-19 представили на рис. 2.

У пациентов с δ-фенотипом сепсиса выявили меньшую частоту проведения ГИБТ: в 13,7% случаев — моноклональные антитела к интерлейкину 6 (мАТ ИЛ6), в 8,2% — моноклональные антитела к рецептору интерлейкину 6 (мАТ рИЛ6). Терапия глюкокортикостероидами (дексаметазоном) была проведена у 46,6% па-

циентов. Наиболее часто ГИБТ получали пациенты с α-фенотипом сепсиса: 25,4% получили мАТ ИЛ6 (олокизумаб), 13,6% — мАТ рИЛ6 (тоцилизумаб, сарилумаб).

Сравнение исходов при α-фенотипе сепсиса в зависимости от проведенной терапии представили на рис. 3.

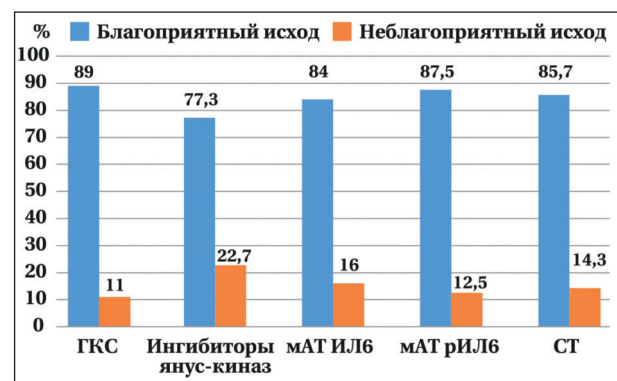


Рис. 3. Сравнение исходов при α-фенотипе сепсиса в зависимости от вида проведенной терапии.

У пациентов с α-фенотипом сепсиса, получивших ГИБТ ( $n=181$ , 61,8% выборки), выявили исходно большую тяжесть состояния, чем у пациентов, не получивших ГИБТ ( $n=114$ , 41,5% выборки), что подтвердили оценочными системами стратификации тяжести: NEWS2  $>8$  баллов — 172 (95,0%) vs 110 (78,0%),  $p<0,0001$ ; A-DROP  $\geq 5$  баллов — 17 (9,4%) vs 5 (3,5%),  $p=0,0376$ ; SAPS II — 28 (24–35) vs 26 (21,0–31,8) баллов,  $p=0,0155$ . У пациентов, получивших ГИБТ, продолжительность пребывания в ОРИТ была выше, чем у не получивших ГИБТ: 5 (3–9) vs 3 (2–5) суток,  $p<0,0001$ , соответственно; а неблагоприятные исходы — сопоставимы: 32 (17,7%) пациентов vs 24 (16,9%),  $p>0,05$ , соответственно.

Бактериальный сепсис значительно реже регистрировали у пациентов, получивших ГИБТ:

12,7% пациентов с ГИБТ vs 23,2% — без ГИБТ;  $p=0,0131$ .

Терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 была ассоциирована с благоприятным исходом у 87,5% пациентов с  $\alpha$ -фенотипом сепсиса при ТВП COVID-19,  $p=0,0419$ .

Благоприятный исход регистрировали и при применении ингибиторов янус-киназ у 11 пациентов с  $\alpha$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -фенотипами, среднетяжелым течением COVID-19 (КТ-2 и NEWS=7 баллов) и тяжелой сопутствующей патологией — 4 (1–5) балла по индексу Эликсхаузера.

### Заключение

Среди 664 пациентов с ТВП вирусного и бактериального генеза ретроспективно выделили 4 фенотипа сепсиса ( $\alpha$ - 48,6%,  $\beta$ - 19,3%,  $\gamma$ - 13,1%,  $\delta$ - 19,0%). Выявили ассоциацию фенотипов сепсиса с течением, тактикой терапии и исходами ТВП.

Определили, что  $\alpha$ -фенотип сепсиса преобладал в группе пациентов с ТВПв (295, 51,9%),  $\delta$ -фенотип — в группе ТВПб (53, 55,2%).

### Литература

1. Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Грицан А. И., Дехнич А. В., Зайцев А. А., Киров М. Ю., с соавт. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. Avdeev S.N., Beloborodov V. B., Belotserkovskiy B. Z., Gritsan A. I., Dekhnych A. V., Zaitsev A. A., Kirov M. Yu., et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian J Anaesthesiol Reanimatol=Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (1): 6–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
2. Cavallazzi R., Furmanek S., Arnold F. W., Beavin L. A., Wunderink R. G., Niederman M. S., Ramirez J. A. The burden of community-acquired pneumonia requiring admission to ICU in the United States. *Chest*. 2020; 158 (3): 1008–1016. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.051. PMID: 32298730.
3. Rudd K. E., Johnson S. C., Agesa K. M., Shackelford K. A., Tsoi D., Kiehl D. R., Colombara D. V., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease study. *Lancet*. 2020; 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)32989-7. PMID: 31954465.
4. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B., Aliberti S., Antonelli M., Bassetti M., Bos L. D., et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (6): 615–632. DOI: 10.1007/s00134-023-07033-8. PMID: 37012484.
5. Wiersinga W. J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine*. 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363. PMID: 36470832.
6. Vincent J. L., van der Poll T., Marshall J. C. The end of «One Size Fits All» sepsis therapies: toward an individualized approach. *Biomedicine*. 2022; 10 (9): 2260. DOI: 10.3390/biomedicine10092260. PMID: 36140361.
7. Knox D. B., Lanspa M. J., Kuttler K. G., Brewer S. C., Brown S. M. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015; 41 (5): 814–822. DOI: 10.1007/s00134-015-3764-7. PMID: 25851384.
8. Bhavani S. V., Semler M., Qian E. T., Verhoef P. A., Robichaux C., Churpek M. M., Coopersmith C. M. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (11): 1582–1592. DOI: 10.1007/s00134-022-06890-z. PMID: 36152041.
9. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3. PMID: 30563548.
10. Kudo D., Goto T., Uchimido R., Hayakawa M., Yamakawa K., Abe T., Shiraishi A., et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 114. DOI: 10.1186/s13054-021-03541-5. PMID: 33741010.
11. Scicluna B. P., van Vught L. A., Zwinderman A. H., Wiewel M. A., Davenport E. E., Burnham K. L., Nürnberg P., et al.; MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816–826. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30294-1. PMID: 28864056.
12. Komorowski M., Green A., Tatham K. C., Seymour C., Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine*. 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394. PMID: 36470834.
13. Barichello T., Generoso J. S., Singer M., Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675.
14. da Silva J. F., Hernandez-Romieu A. C., Browning S. D., Bruce B. B., Natarajan P., Morris S. B., Gold J. A. W., et al. COVID-19 clinical phenotypes: presentation and temporal progression of disease in a cohort of hospitalized adults in Georgia, United States. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 8 (1): ofaa596. DOI: 10.1093/ofid/ofaa596. PMID: 33537363.
15. Cidade J. P., de Souza Dantas V. C., de Figueiredo Thompson A., de Miranda R. C. C., Mamfrim R., Caroli H., et al. Identification of distinct clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients: results from a cohort observational study. *J Clin Med*. 2023; 12 (8): 3035. DOI: 10.3390/jcm12083035. PMID: 37109370.



16. Ranard B. L., Megjhani M., Terilli K., Doyle K., Claassen J., Pinsky M. R., Clermont G., et al. Identification of endotypes of hospitalized COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 770343. DOI: 10.3389/fmed.2021.770343. PMID: 34859018.
17. Komorowski M. Clinical management of sepsis can be improved by artificial intelligence: yes. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (2): 375–377. DOI: 10.1007/s00134-019-05898-2. PMID: 31834423.
18. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J., Humburg P., Hutton P., Mills T. C., Rautanen A., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259–271. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)00046-1. PMID: 26917434.
19. Sweeney T. E., Azad T. D., Donato M., Haynes W. A., Perumal T. M., Henao R., Bermejo-Martin J. F., et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med*. 2018; 46 (6): 915–925. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084. PMID: 29537985.
20. Burnham K. L., Davenport E. E., Radhakrishnan J., Humburg P., Gordon A. C., Hutton P., Svoren-Jabalera E., et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (3): 328–339. DOI: 10.1164/rccm.201608-1685OC. PMID: 28036233.
21. Antcliffe D. B., Burnham K. L., Al-Beidh F., Santhakumaran S., Brett S. J., Hinds C. J., Ashby D., et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199 (8): 980–986. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC. PMID: 30365341.
22. Wu X., Li R., He Z., Yu T., Cheng C. A value-based deep reinforcement learning model with human expertise in optimal treatment of sepsis. *NPJ Digit Med*. 2023; 6 (1): 15. DOI: 10.1038/s41746-023-00755-5. PMID: 36732666.
23. DeMerle K. M., Angus D. C., Baillie J. K., Brant E., Calfee C. S., Carcillo J., Chang C. H., et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. *Crit Care Med*. 2021; 49 (5): 748–759. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842. PMID: 33591001.
24. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S., Chang C. H., Elliott C. F., Xu Z., Berry S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019; 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070.
25. Kalimoutou A., Lerner I., Cheurfa C., Jannot A. S., Pirracchio R. Machine-learning-derived sepsis bundle of care. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (1): 26–36. DOI: 10.1007/s00134-022-06928-2. PMID: 36446854.
26. Bruse N., Kooistra E. J., Jansen A., van Amstel R. B. E., de Keizer N. F., Kennedy J. N., Seymour C., et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6. PMID: 35945618.
27. Reddy K., Sinha P., O’Kane C. M., Gordon A. C., Calfee C. S., McAuley D. F. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (6): 631–643. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30124-7. PMID: 32526190.
28. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L., Poole D., Amato M. B. P., Antonelli M., Arabi Y. M., et al; European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (7): 727–759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7. PMID: 37326646.
29. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной 2. инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 17 от 14.12.2022. Дата доступа: 05.09.2023. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus 2. infection (COVID-19). Temporary instructional guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 17 from 12/14/2022. Accessed: 09/05/2023. (in Russ.). [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf)
30. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Лебединский К. М., Проценко Д. Н., Авдеев С. Н., Андреев А. А., Арсентьев Л. В., с соавт. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022; (1): 5–140. Zabolotskikh I. B., Kirov M. Y., Lebedinskii K. M., Protsenko D. N., Avdeev S. N., Andreenko A. A., Arsenyev L. V., et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; (1): 5–140. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140
31. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A., Bartlett J. G., Campbell G. D., Dean N. C., Dowell S. F., et al. Infectious diseases society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 2 (Suppl 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159. PMID: 17278083.
32. Zimmerman J. E., Kramer A. A., McNair D. S., Malila F. M. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5): 1297–310. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0. PMID: 16540951.
33. Ata Ur-Rehman H. M., Ishtiaq W., Yousaf M., Bano S., Mujahid A. M., Akhtar A. Modified Nutrition Risk in Critically Ill (mNUTRIC) score to assess nutritional risk in mechanically ventilated patients: a prospective observational study from the Pakistani population. *Cureus*. 2018; 10 (12): e3786. DOI: 10.7759/cureus.3786. PMID: 30854273.
34. «National Early Warning Score (NEWS) 2» <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>.
35. Miyashita N., Matsushima T., Oka M., Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med*. 2006; 45 (7): 419–428. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1691. PMID: 16679695.
36. Charles P. G., Wolfe R., Whitby M., Fine M. J., Fuller A. J., Stirling R., Wright A. A., et al; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration; Grayson M. L. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 375–384. DOI: 10.1086/589754. PMID: 18558884.
37. Le Gall J., Lemeshow S., Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270 (24): 2957–2963. DOI: 10.1001/jama.1993.03510240069035. PMID: 8254858.

Поступила 17.11.2023  
Принята 16.03.2024

# Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта)

Ю. С. Александрович<sup>1</sup>, Д. В. Прометной<sup>2</sup>, Е. Е. Петряйкина<sup>2</sup>, А. В. Кияев<sup>3</sup>,  
В. А. Петеркова<sup>4</sup>, В. В. Копылов<sup>5</sup>, П. А. Муратов<sup>6</sup>, Ф. Н. Брезгин<sup>3</sup>,  
С. М. Степаненко<sup>2</sup>, А. В. Лазукин<sup>7</sup>, К. В. Пшениснгов<sup>1</sup>, А. А. Алехина<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России  
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница-филиал Российского национального исследовательского  
медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
Россия, 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии  
Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России,  
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>6</sup> Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса  
Россия, 190961, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

<sup>7</sup> Областная детская клиническая больница Свердловской области  
Россия, 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

<sup>8</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной, Е. Е. Петряйкина, А. В. Кияев, В. А. Петеркова, В. В. Копылов, П. А. Муратов, Ф. Н. Брезгин, С. М. Степаненко, А. В. Лазукин, К. В. Пшениснгов, А. А. Алехина. Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 40–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-40-54> [На русск. и англ.]

**\*Адрес для корреспонденции:** Дмитрий Владимирович Прометной, [prometnoy.d.v@mail.ru](mailto:prometnoy.d.v@mail.ru)

## Резюме

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — основная причина смертности и инвалидизации детей, страдающих сахарным диабетом первого типа (СД1). Смертность от СД1 у детей достигает 1% в развитых странах, 13% в развивающихся странах. Основная причина смерти при ДКА — отек головного мозга, клинические проявления которого развиваются у 0,5–0,9% детей с ДКА, а летальность достигает 24%.

**Цель.** Разработка рекомендаций на основе систематизации литературных данных и консолидированного мнения авторов по вопросам интенсивной терапии детей с диабетическим ацидозом для предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

**Материалы и методы.** Изучили мнения экспертов по вопросам диагностики и лечения ДКА у детей с СД1 и 1200 литературных источников начиная с января 1970 г., опубликованных в российских рецензируемых научных журналах и зарубежных изданиях, представленных в онлайн репозитории Medline (Pubmed). Поиск публикаций осуществляли по ключевым словам: «дети», «ДКА», «СД1», «дегидратация», «отек головного мозга».

**Результаты.** Рассмотрели вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, интенсивной терапии при ДКА, а также клиники, диагностики, лечения, профилактики отека головного мозга у детей. Ограничениями исследования явилось небольшое количество современных исследований с высоким уровнем доказательности (рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализы) за последние 5 лет, посвященных ДКА у детей.

**Заключение.** С учетом обобщения российского и зарубежного опыта сформулировали рекомендации по диагностике ДКА, его ведущих осложнений и лечению детей с СД1 и ДКА. Своевременная и точная диагностика ДКА, интенсивная терапия с доказанной эффективностью, лабораторный и клинический мониторинг призваны прервать цепь патологических событий, предотвратить развитие жизнеугрожающих состояний и осложнений и улучшить исходы лечения детей с ДКА.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; дети; дегидратация; отек головного мозга; интенсивная терапия

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

## Diagnosis and Intensive Care in Children's Diabetic Acidosis: an Interdisciplinary Viewpoint

Yuri S. Aleksandrovich<sup>1</sup>, Dmitry V. Prometnoy<sup>2\*</sup>, Elena E. Petryaykina<sup>2</sup>,  
Alexey V. Kiyaev<sup>3</sup>, Valentina A. Peterkova<sup>4</sup>, Vladimir V. Kopylov<sup>5</sup>, Petr A. Muratov<sup>6</sup>,

Fedor N. Brezgin<sup>3</sup>, Sergey M. Stepanenko<sup>2</sup>, Alexander V. Lazukin<sup>7</sup>,  
Konstantin V. Pshenisnov<sup>1</sup>, Alexandra A. Alyokhina<sup>8</sup>

<sup>1</sup> State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia,  
2 Litovskaya Str, 194100 Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital-Branch of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Ministry of Health of Russia,

117 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Endocrinology  
11 Dmitry Ulyanov Str., 117292 Moscow, Russia

<sup>5</sup> V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,  
2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup> Rauchfuss Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies  
8 Ligovsky Ave., 190961 St. Petersburg, Russia

<sup>7</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Sverdlovsk Area  
32 S. Deryabina Str., 620149 Ekaterinburg, Russia

<sup>8</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

## Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the main cause of death and disability in children with type I diabetes mellitus (T1DM). Children's mortality from T1DM reaches 1% in developed countries and 13% in developing countries. The main cause of death in DKA is cerebral edema, clinical manifestations of which develop in 0.5–0.9% of children with DKA, while mortality reaches 24%.

**Objective.** Developing recommendations to prevent life-threatening complications of children with DKA using analysis of literature data and consolidated opinion of experts on the issues of intensive care in children with T1DM.

**Materials and methods.** We analyzed and discussed studies in diagnosis and treatment of DKA in children with type 1 diabetes and 1200 literature sources since January 1970, published in Russian peer-reviewed scientific journals and international publications presented in the online repository Medline (Pubmed). The search for publications was carried out using the keywords: «children», «DKA», «DM1», «dehydration», «cerebral edema».

**Results.** We considered issues of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, intensive care for DKA, as well as clinical and diagnosis, treatment, prevention of cerebral edema issues in children. Limitations of the study were the small number of modern studies with a high level of evidence (randomized controlled trials, meta-analyses) over the past 5 years on DKA in children.

**Conclusion.** Taking into account the national and international experience, joint recommendations on a consensus format were developed and formulated for the diagnosis of DKA, its leading complications and treatment recommendations for children with T1DM and DKA. Timely and accurate diagnosis of DKA, intensive therapy options based on proven therapeutic efficacy, laboratory and clinical monitoring are warranted to interrupt the DKA pathogenesis, prevent the development of life-threatening conditions, and improve treatment outcomes for children with DKA.

**Key words:** *type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; children; dehydration; cerebral edema; intensive therapy*

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

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

## Введение

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является жизнеугрожающим осложнением сахарного диабета 1 типа (СД1), которое развивается вследствие абсолютной недостаточности инсулина, проявляется дегидратацией, гипергликемией, метаболическим ацидозом, кетонемией и кетонурией, а при несвоевременной диагностике и оказании медицинской помощи приводит к отеку головного мозга и летальному исходу в отдельных случаях [1, 2].

Триста двадцать третий федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» содержит определение понятия «Клинические рекомендации», которые являются документами, содержащими «основанную на научных доказательствах структу-

рированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [3]

В Российской Федерации с 2019 г. действуют клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей», которые характеризуются краткой информацией по диагностике и лечению при ДКА, не акцентируют внимание на оказание реанимационной помощи и особенностях интенсивной терапии. При этом

лечение детей с ДКА является уделом анестезиологов-реаниматологов.

Учитывая изложенное, систематизация накопленного опыта и литературных данных, посвященных ДКА у детей с акцентом на интенсивную терапию, диагностику и лечение осложнений является насущной необходимостью.

Цель российского Консенсуса — разработка рекомендаций на основе систематизации литературных данных и консолидированного мнения авторов по вопросам интенсивной терапии детей с диабетическим ацидозом для предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

Задачи междисциплинарного Консенсуса между врачами эндокринологами и анестезиологами-реаниматологами:

1) анализ и систематизация международных и российских публикаций (клинические рекомендации, стандарты, алгоритмы, протоколы, приказы), которые содержат различные, зачастую противоречивые подходы к интенсивной терапии детей с ДКА, и не отражают единства мнений врачей-эндокринологов и реаниматологов;

2) анализ и систематизация фундаментальных принципов заместительной инсулинотерапии при сахарном диабете, которые базируются на имитации секреции инсулина у здорового человека и должны быть заложены в ее основу;

3) достижение взаимопонимания о ключевой роли глюкозы, как основного энергетического субстрата для инсулинозависимых тканей, процессах торможения и блокады образования кетонов при купировании метаболического ацидоза на фоне введения инсулина;

4) пересмотр подходов к коррекции дегидратации при ДКА на основании понимания механизма развития гиповолемии, в основе которой лежит хроническое обезвоживание, поскольку они не соответствуют классическим правилам неотложной терапии гиповолемического шока, развивающегося вследствие быстрой потери жидкости;

5) оптимизация и принятие простого протокола интенсивной терапии при ДКА, доступного для понимания и исполнения врачами любой специальности, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную помощь с учетом особенностей организации медицинской помощи в медицинских организациях Российской Федерации.

Внедрение собственных протоколов ведения детей с ДКА медицинскими организациями, которые основаны на методах диагностики и лечения с доказанной эффективностью, позволяет существенно уменьшить число лечеб-

но-диагностических мероприятий, не соответствующих национальным протоколам и снизить риск развития неблагоприятных исходов [4–6].

В последнее время концепция оказания медицинской помощи детям с ДКА претерпела изменения за счет отказа от повсеместного агрессивного лечения в пользу индивидуального лечения на основе углубленного мониторинга пациентов, стремления максимально быстро перейти на подкожное введение инсулина после внутривенного, преимущественного применения оральной гидратации вместо внутривенной, использования изотонического 0,9% раствора натрия хлорида для жидкостной реанимации и формулы Holiday-Segar для расчета суточной физиологической потребности в жидкости [7, 8].

## Эпидемиология

ДКА — основная причина смертности и инвалидизации детей, страдающих СД1. Частота развития ДКА у детей, больных СД1, колеблется от 13 до 80% в разных популяциях [9–13]. Смертность от ДКА достигает 1,0% в странах с развитой системой здравоохранения и высоким уровнем доходов, и составляет 3–13% в странах со средним и низким уровнем развития здравоохранения и доходов [14, 15]. Основная причина смерти от ДКА — отек головного мозга, частота которого составляет 0,5–0,9% среди детей с ДКА, а летальность — 21–24% [16–19].

Частота ДКА у детей с СД1 в экономически развитых регионах ниже по сравнению с менее развитыми. Число детей с ДКА выше в сельской местности по сравнению с городами и их пригородами [20, 21]. Риск развития ДКА возрастает у детей с низким индексом массы тела, из малых этнических групп, в возрасте 6–15 лет, при уровне гликированного гемоглобина  $HbA_{1c} \geq 8,87\%$ , у детей, которые не используют инсулин короткого действия и системы продленного мониторинга гликемии, при нефротическом синдроме, тяжелой гипогликемии и гипогликемической коме, аутоиммунным тиреоидитом, COVID-19 [22, 23]. Дети, перенесшие ДКА, характеризуются более низким уровнем интеллекта по уровню IQ, чем их сверстники, страдающие СД1, но без ДКА в анамнезе [24].

## Этиология и патогенез

### Патогенез диабетического кетоацидоза.

ДКА возникает преимущественно в начале заболевания СД1 из-за недостаточности инсулина. Происходит аутоиммунное разрушение клеток островков Лангерганса, одновременное повышение содержания контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста) в крови, в печени и почках активируется гликогенолиз и глюконеогенез, на-



рушается утилизация глюкозы в тканях, нарастает гипергликемия и гиперосмолярность. Дефицит глюкозы, необходимой для синтеза энергии в митохондриях клеток в процессе окислительного фосфорилирования, приводит к усилению липолиза и кетогенеза (ацетон, бета-оксимасляная, ацетоуксусная кислоты), метаболическому ацидозу и кетонемии. Гипергликемия (увеличение более, чем на 10 ммоль/л от обычного уровня) и гиперкетонемия приводят к осмотическому диурезу, который сопровождается потерей электролитов (натрия, калия, фосфора, магния) и воды. Указанные вещества теряются и с рвотой, которая наблюдается при выраженном кетозе. Вследствие дегидратации в тканях наблюдается гипоперфузия, способствующая накоплению лактата и лактат-ацидозу [25–32, 13, 19].

**Этиология и патогенез отека мозга при диабетическом кетоацидозе.** Отек мозга — жизнеугрожающее состояние, которое обычно развивается через 12 ч от начала интенсивной терапии при ДКА, а в некоторых случаях — до начала лечения [19, 33, 34].

Ошибки терапии при ДКА могут стать причиной отека мозга, однако нельзя рассматривать это осложнение как исключительно ятрогенное [33].

Патогенез отека головного мозга при ДКА остается не до конца понятным [33].

Основными звеньями его патогенеза мозга при ДКА являются: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, отек астроцитов головного мозга, дисфункция клеточной мембраны [33]. В последние десятилетия рассматривается концепция «двух ударов» — ишемия с последующей реперфузией. Первый «удар» — ишемия: гипергликемия, приводящая к дегидратации, осмодиурезу, повышению осмолярности крови, и метаболический ацидоз с компенсаторным дыхательным алкалозом и гипокапнией, ведущими к длительному спазму мозговых сосудов, вызывающим ишемию головного мозга и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока. На фоне инфузионной и инсулинотерапии происходят обратные процессы: снижение осмолярности крови; нормализации  $\text{CO}_2$  после длительной гипокапнии с последующей мозговой гиперемией.

Второй «удар»: осмотический и вазогенный отек головного мозга. Изменение осмолярности крови и усиление мозгового кровотока на фоне повышенной проницаемости капилляров приводят к развитию Leak-синдрома, который лежит в основе вазогенного отека. Осмотический отек возникает при быстром снижении осмолярности крови (гликемии), тогда как концентрация осмотически активных веществ внут-

ри клеток (в первую очередь глюкозы) нормализуется медленнее [33].

Мозговая дисфункция при ДКА также связана с нарушением глутаматергической и дофаминергической систем, что подтверждается значимым повышением концентрации аутоантител к глутаматергическим рецепторам 1 типа NMDAR1 и допаминергическим рецепторам 2 типа DAR 2, особенно у детей с глубоким нарушением сознания [35, 36]. Дети с когнитивными нарушениями после перенесенного ДКА характеризовались низкой концентрацией ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что подтверждает роль окислительного стресса в церебральной дисфункции [37].

Факторы, повышающие риск развития отека мозга у детей при ДКА:

1. Младший возраст (до 5 лет).
2. Впервые выявленный диабет (увеличение риска почти в 3 раза).
3. Длительное течение ДКА до начала терапии.
4. Длительная гипергликемия, высокая концентрация мочевины в крови, выраженная гипокапния, метаболический ацидоз с низким уровнем pH, повышение уровня азота мочевины крови [38, 39].

Изменения на компьютерной томографии (сужение боковых желудочков) встречаются у 50–100% пациентов при поступлении в стационар, но только у 4–15% из них отмечаются нарушения ментального статуса [40, 41].

Ошибки терапии, которые являются факторами развития отека головного мозга:

1. Превышение скорости и объема инфузионной терапии [1].
2. Неадекватный качественный состав инфузионных растворов
3. Необоснованное применение бикарбоната натрия.
4. Быстрое снижение гликемии (> чем на 5 ммоль/л/час) [19].

## Диагностика. Клинические симптомы

**Дегидратация.** При ДКА регистрируется дегидратация различной степени [19]. Тяжелая дегидратация сопровождается значительным снижением pH, дефицитом оснований, анионным провалом, повышением мочевины, гипертензией за счет диастолического артериального давления [42]. Степень тяжести дегидратации оценивается по шкале дегидратации (табл. 1). Оценка степени дегидратации, дефицитов жидкости и массы тела является ориентировочной.

Рекомендация: следует обязательно оценивать степень дегидратации при госпитализации и в процессе лечения.

**Таблица 1. Шкала оценки дегидратации**

| Признаки                                 | Степень выраженности (частота встречаемости) |                                           |                                                                       |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                          | Легкая ( $\leq 5\%$ )                        | Средняя (6–9%)                            | Тяжелая ( $\geq 10\%$ )                                               |
| Общие проявления                         | Жажда, беспокойство, тревожность             | Жажда, сонливость, постуральная гипотония | Сонливость, вялость, потливость, похолодание и синюшность конечностей |
| Пульс на лучевой артерии                 | Нормальная частота и сила                    | Учащенный и слабый                        | Учащенный, нитевидный, иногда неосязаемый                             |
| Дыхание                                  | Нормальная глубина                           | Глубокое, возможно тахипноэ               | Глубокое и учащенное                                                  |
| Передний родничок                        | Нормальный                                   | Запавший                                  | Выраженное западание                                                  |
| Систолическое артериальное давление      | Нормальное                                   | Нормальное или низкое                     | Низкое                                                                |
| Эластичность кожи (расправление складки) | Быстро                                       | Медленно                                  | Очень медленно                                                        |
| Глазные яблоки                           | Нормальные                                   | Запавшие                                  | Выраженно запавшие                                                    |
| Слезы                                    | Имеются                                      | Отсутствуют                               | Отсутствуют                                                           |
| Слизистая оболочка                       | Влажные                                      | Сухие                                     | Очень сухие                                                           |

**Примечание.** По [34, 81].

**Изменение характера дыхания.** В тяжелых случаях наблюдается тахипноэ, глубокое, шумное дыхание, нарушения ритма дыхания, вплоть до развития дыхания Куссмауля [43, 44].

**Гастроинтестинальный синдром.** Вызывается раздражением брюшины выделяющимися кетонами. Проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, что может приводить к ошибочной диагностике хирургической или инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта, некорректной маршрутизации и задержке оказания медицинской помощи [45].

У пациентов с диабетом на фоне рвоты нередко развивается эзофагит, в т. ч. с грибовидным поражением слизистой пищевода [45].

Рекомендация: при сохранении болевого синдрома следует выполнить диагностическую фиброгастроуденоскопию.

**Сонливость и нарушение уровня сознания.** Уровень сознания (бодрствования, активности) оценивают по шкале ком Глазго (табл. 2).

Рекомендация: следует обязательно оценивать уровень сознания у пациентов с ДКА.

**Острое почечное повреждение.** Частота острого почечного повреждения (ОПП) достигает 41,5–47% у детей с ДКА. Средне-тяжелая и тяжелая формы регистрируются у 15,5%; частота умень-

шается с возрастом. ОПП чаще наблюдается у детей с ДКА с уровнем сознания ниже 14 баллов по шкале ком Глазго и высокой концентрацией хлоридов в крови [46]. Частота тяжелого ОПП достигает 28% [47]. В основе ОПП при ДКА лежит дефицит жидкости и гипергликемия, которые приводят к повреждению почечных канальцев и воспалению. Факторами риска повреждения почек также являются низкие показатели pH, сывороточного бикарбоната и корригированного натрия, высокие — гликемии и азота мочевины, а также мужской пол [46–50]. При ДКА ОПП ассоциирована с гиперхлоремией у 90% пациентов по сравнению с 56% среди детей без ОПП. Содержание хлора достоверно прямо коррелирует с длительностью госпитализации, концентрацией креатинина в крови и отношением альбумин/креатинин [51]. Среднее время развития ОПП от момента манифестации ДКА —  $13,21 \pm 6,78$  ч [48]. В диализной терапии нуждается 4% пациентов с ДКА. ОПП при ДКА характеризуется благоприятными исходами, однако отдаленные последствия ОПП до конца не определены [47]. ОПП при ДКА у детей ассоциировано с развитием отека головного мозга [52].

**ДКА характеризуется аминокислотурией.** Содержание аминокислот в моче наиболее вы-

**Таблица 2. Оценка уровня сознания у детей.**

| Признак            | Ответ у детей, возраст                   |                        | Баллы |
|--------------------|------------------------------------------|------------------------|-------|
|                    | <1 года                                  | $\geq 1$ года          |       |
| Открытие глаз      | На звук                                  | На звук                | 3     |
|                    | Только на боль                           | Только на боль         | 2     |
|                    | Нет реакции                              | Нет реакции            | 1     |
| Вербальный ответ   | «Воркование» или лепет                   | Спонтанный, осознанный | 5     |
|                    | Возбужденный крик                        | С задержкой            | 4     |
|                    | Крик на боль                             | Отдельные слова        | 3     |
|                    | Постанывания на боль                     | Отдельные звуки        | 2     |
|                    | Нет реакции                              | Нет реакции            | 1     |
| Двигательный ответ | Спонтанные или целенаправленные движения | Выполняет команды      | 6     |
|                    | Отдергивания на прикосновение            | Локализация боли       | 5     |
|                    | Отдергивание на боль                     | Отдергивание на боль   | 4     |
|                    | Аномальное сгибание на боль              | Сгибание на боль       | 3     |
|                    | Аномальное разгибание на боль            | Разгибание на боль     | 2     |
|                    | Нет реакции                              | Нет реакции            | 1     |

**Примечание.** Синтез данных из текста [82].

соко при манифестации ДКА и снижается в последующем. В первые 8 часов развития ДКА в моче наиболее высока концентрация гистидина, треонина, триптофана, лейцина [53].

Рекомендация: у пациентов с ДКА следует оценивать концентрацию маркеров ОПП – креатинина и мочевины

**Лабораторные признаки.** В составе кетонных тел при ДКА преобладает  $\beta$ -оксимасляная кислота ( $\beta$ -оксибутират). Доля ацетоуксусной кислоты (ацетоацетата) составляет 15–40%. Широко применяемая для определения содержания кетонных тел лабораторная реакция с нитропруссидом определяет только ацетоацетат, что может искусственно занижать результат. Необходимо помнить, что у пациентов, получающих противосудорожное лечение препаратами вальпроевой кислоты возможен ложноположительный тест с нитропруссидом. Кетонные тела появляются в крови раньше, чем в моче, что делает их определение в крови более значимым [13].

Рекомендация: лабораторным критерием развития у ребенка ДКА является гипергликемия  $> 11$  ммоль/л при  $\text{pH} < 7,3$ .

Рекомендация: следует оценивать тяжесть ДКА.

Степени тяжести диабетического кетоацидоза определяются согласно табл. 3. Принципы интенсивной терапии не зависят от степени тяжести ДКА.

**Таблица 3. Степени тяжести диабетического кетоацидоза.**

| Степень | Значения показателей |             |
|---------|----------------------|-------------|
|         | рН                   | АВ, ммоль/л |
| Легкая  | $< 7,3$              | $< 15$      |
| Средняя | $< 7,2$              | $< 10$      |
| Тяжелая | $< 7,1$              | $< 5$       |

**Примечание.** По [83].

Лабораторные критерии купирования диабетического кетоацидоза:

- а)  $\text{pH} > 7,3$ ;
- б) актуальный бикарбонат (АВ)  $> 15$  ммоль/л [45].

## Лечение

**Антибактериальная и антимикотическая терапия.** Рутинная антибактериальная и антимикотическая терапия не проводится — только при выявленной инфекции [45].

**Принципы интенсивной терапии.** Основными принципами интенсивной терапии при ДКА являются:

- 1) инсулинотерапия;
- 2) инфузионная (волемическая) терапия;
- 3) коррекция электролитных нарушений.

Доказано, что волемическая и инсулинотерапия при ДКА позволяют предотвратить осложнения (полиорганная дисфункция с острым по-

чечным повреждением, рабдомиолиз, панкреатит, аритмий) и неблагоприятные исходы [54].

**Инсулинотерапия.** Рекомендация: используется только инсулин короткого действия или аналог человеческого инсулина ультракороткого действия, который вводят исключительно внутривенно-капельно [43, 44].

Запрещается болюсное введение инсулина вследствие повышенного риска отека головного мозга. Механизм развития отека головного мозга в указанном случае — быстрое снижение осмотического давления плазмы крови и усугубление гипокалиемии. Для удобства применения инсулин в расчетном количестве (масса тела в кг  $\times$  1 ЕД инсулина) разводят растворителем, конечный объем раствора — 20 мл. При таком разведении скорость введения раствора 1 мл/ч соответствует скорости введения инсулина в 0,05 ЕД/кг/ч.

Рекомендация: рекомендуемая стартовая скорость введения инсулина 0,05–0,1 ЕД/кг/ч.

Доказано, что низкая доза инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) по сравнению со стандартной (0,1 ЕД/кг/ч) также эффективна [55, 56].

При подборе дозы инсулина важно помнить, что цель коррекции кетоацидоза — устойчивая динамика уменьшения ацидоза, а не только и не столько снижение гликемии. Критерием адекватной инсулинотерапии (наряду с правильной инфузионной терапией), по консолидированному мнению авторов, является повышение ВЕ — не менее чем на 5 ммоль/л за 6 ч. При отсутствии таковой динамики следует пересмотреть подходы к терапии.

Рекомендация: введение инсулина начинают одновременно с началом инфузионной терапии или не позднее, чем через час от ее начала.

Коррекция скорости введения (дозы) инсулина и глюкозы проводится на основании динамики гликемии за интервал между измерениями [43, 44].

Тактика связана с динамикой гликемии и проводимой на данный момент инфузионной терапии:

1. Если пациент получает только солевые растворы (на первом этапе лечения, до подключения инфузии глюкозы):

- а) при отсутствии снижения или нарастании гликемии более, чем на 5 ммоль/л нужно увеличить скорость введения инсулина на 0,025 ЕД/кг/час;
- б) при снижении гликемии менее чем на 5 ммоль/л скорость введения не меняется;
- в) при снижении гликемии более, чем на 5 ммоль/л необходимо начать введение раствора глюкозы без изменения скорости введения инсулина. Снижение дозы инсулина на этом этапе может спровоцировать

остановку динамики кетоацидоза или даже его нарастание.

2. Если пациент уже получает глюкозосодержащие растворы:

а) при снижении гликемии менее чем на 5 ммоль/л/час, скорость введения инсулина не меняется;

б) при снижении гликемии более чем на 5 ммоль/л/час — скорость введения инсулина нужно снизить на 25% или увеличить скорость инфузии глюкозы. Выбор определяется динамикой течения кетоацидоза: при его снижении — решение об уменьшении дозы инсулина (но не ниже 0,05 ЕД/кг/час), при его сохранении — увеличение скорости инфузии глюкозы;

в) при отсутствии динамики гликемии — нужно увеличить скорость инсулина на 0,025 ЕД/кг/час или снизить скорость введения глюкозосодержащих растворов. Выбор определяется динамикой течения кетоацидоза: при его снижении — решение об уменьшении дозы глюкозы, при его сохранении — увеличение скорости инфузии инсулина.

3. Не допускается полное прекращение внутривенной инфузии инсулина до ликвидации метаболического ацидоза (минимальная доза: 0,025 ЕД/кг/час);

4. При нормализации рН и/или исчезновении кетонов в моче, пациент переводится на подкожные инъекции инсулина (по стандартным схемам), а внутривенное введение инсулина прекращается через 30–40 мин после первой подкожной инъекции.

Скорость снижения гликемии на 5 ммоль/л в час является критической, угрожаемой по развитию фатального отека головного мозга. В то же время, не было выявлено значимых различий неврологических исходов ДКА и остаточных неврологических нарушений при повышении скорости снижения гликемии до 5,5 ммоль/л/ч [57]. Однако мы не рекомендуем допускать скорость снижения гликемии более, чем на 5 ммоль/л/ч.

Рекомендация: оптимальная скорость снижения гликемии: 1–2 ммоль/л в час, допустимая — до 3–5 ммоль/л в час.

Рекомендация: рекомендуется поддерживать безопасный уровень гликемии при коррекции ДКА: 10–15 ммоль/л.

Перспективным методом контроля гликемии является транскутанный продленный мониторинг глюкозы крови у детей с ДКА. Однако величина гликемии, измеренная этим методом, отличалась на 11,33–13,40% (в среднем на 13,20%) от показателей капиллярной глюкометрии. Это могло быть обусловлено ацидозом и снижением

содержания бикарбоната крови, что влияет на точность мониторинга [58].

**Инфузионная терапия.** Рекомендация: инфузионная терапия проводится до нормализации рН=7,35–7,45.

Купирование кетоацидоза происходит в разные сроки в зависимости от его тяжести [59]. Доказано, что быстрое введение жидкости, по сравнению с медленным, при ДКА быстрее корригирует анионный провал и нормализует содержание натрия крови, рСО<sub>2</sub>, что уменьшает риск отека головного мозга, однако характеризуется частым развитием гиперхлоремического ацидоза. Использование 0,9% раствора натрия хлорида по сравнению 0,45% раствором медленнее снижает концентрацию калия за счет большего роста концентрации хлора [60].

Рекомендация: Тактика инфузионной терапии зависит от степени дегидратации и показателей гликемии.

**Объем инфузионной терапии.** Инфузионная терапия при ДКА состоит из 2 этапов:

1. Первичная «жидкостная реанимация» (табл. 4).

**Таблица 4. Объем жидкости, используемый для «жидкостной реанимации».**

| Степень дегидратации | Назначение                                                                                                          |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Легкая               | Не проводится                                                                                                       |
| Средняя              | 10 мл/кг за 30–60 мин, далее инфузионная терапия проводится в объеме ФП                                             |
| Тяжелая              | 10–20 мл/кг за 20 мин при отсутствии эффекта повторить до 2-х раз, далее инфузионная терапия проводится в объеме ФП |

**Примечание.** Консолидированное мнение авторов с учетом рекомендаций [45]. ФП — физиологическая потребность в жидкости, суточная/часовая.

2. Регидратационная терапия — восполнение оставшегося дефицита:

Первичная «реанимация» введением жидкости проводится только изотоническим 0,9% раствором натрия хлорида [42, 43, 61].

Применение высокого (>15 мл/кг) либо низкого (<5 мл/кг) объема болюса не влияет на скорость купирования ОПП у детей с ДКА [62].

При дегидратации легкой степени проводят оральное введение жидкости, если пациент толерантен к водной нагрузке. Предпочтение отдают растворам для оральной регидратации [43, 44].

Физиологическая потребность в жидкости может быть рассчитана согласно табл. 5. У детей с избыточной массой тела расчет производят на идеальную массу тела для фактического роста [43, 44].

Избыточный объем жидкости приводит к задержке восстановления функции почек в случае ОПП, а также развитию гиперхлоремии [52].



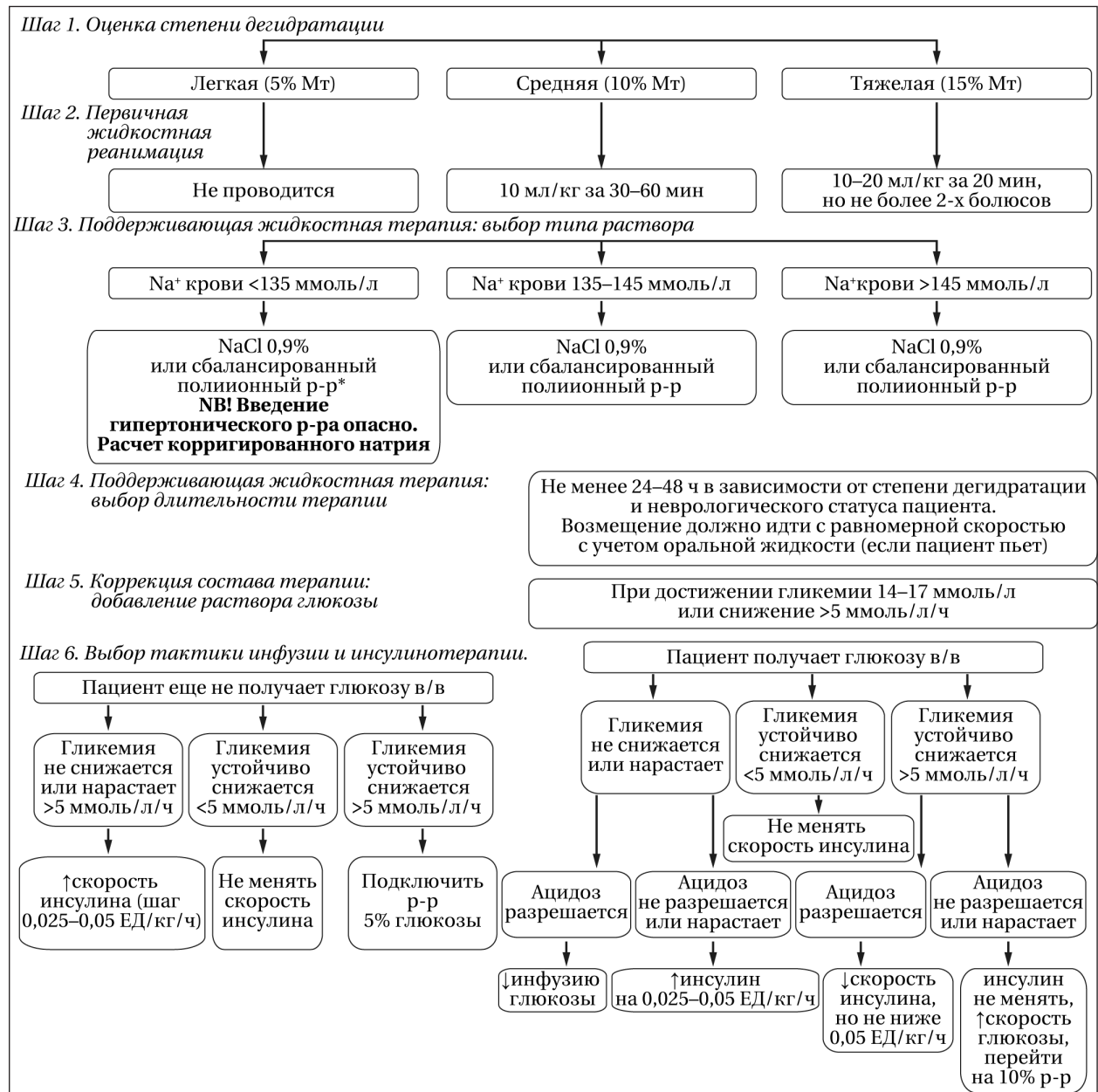
**Качественный состав инфузионной терапии.** Рекомендации по качественному составу инфузионных растворов, коррекции инфузионной и инсулинотерапии в зависимости от динамики гликемии представлены на рисунке.

Вопрос о коррекции качественного состава инфузионной терапии решается каждые 2 ч терапии после контроля гликемии. Использование сбалансированных буферированных электролитных растворов, в сравнении с изотоническими, по данным небольших рандомизиро-

**Таблица 5. Расчет физиологической потребности в жидкости.**

| Масса тела | Требуемый объем жидкости                      |                                                       |
|------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|            | почасовой                                     | суточный                                              |
| ≤10 кг     | 4 мл/кг/ч                                     | 100 мл/кг/24 ч                                        |
| 11–20 кг   | 40 + 2 мл/кг/ч<br>на каждый кг<br>от 11 до 20 | 1000 мл + 5 мл/кг/24 ч<br>на каждый кг<br>от 11 до 20 |
| >20 кг     | 60 + 1 мл/кг/ч<br>на каждый кг >20 кг         | 1500 мл + 20 мл/кг/24<br>на каждый кг >20 кг          |

**Примечание.** Данные синтезированы по [84].



**Рис. Алгоритм инфузионной терапии при диабетическом кетоацидозе (авторский рисунок).**

**Примечание.** \* — возможно применение раствора NaCl 0,45%. Также доказана эффективность стартового применения раствора декстрозы 5% при гликемии более 17 ммоль/л [28]. Инсулинотерапия начинается одновременно с началом инфузионной терапии по принципу «4 НЕ»: 1) не вводить болюс; 2) не снижать скорость <0,05 ЕД/кг/ч до устойчивого разрешения ацидоза; 3) не прерывать инфузию инсулина до полного купирования кетоацидоза. Минимальная скорость введения инсулина составляет 0,025 ЕД/кг/ч; 4) не отключать инсулин ранее, чем через 30 мин после первого п/к введения инсулина (на этапе перевода на п/к введение инсулина).

ванных исследований способствуют более быстрому купированию ацидоза [63, 64]. Отсутствуют статистически значимые различия длительности госпитализации, частоты развития отека головного мозга, скорости восстановления сознания при использовании либеральной стратегии инфузионной терапии по сравнению с рестриктивной [65].

Рекомендация: к проводимой инфузионной терапии обязательно добавляется раствор калия хлорида [43, 44].

### Коррекция электролитных нарушений

**Натрий.** Подавляющая часть пациентов с ДКА имеет нормальное или пониженное содержание сывороточного натрия.

Гипонатриемия ( $<130$  ммоль/л), может быть обусловлена:

- гемодилюцией за счет перемещения свободной воды из интестинальной ткани;
- вторичным гипоальдостеронизмом (истощение функции коркового слоя надпочечников), в случаях крайне позднего обращения в медицинскую организацию;
- псевдогипонатриемией за счет увеличения содержания в крови липидов.

Гипонатриемия, в большинстве случаев, не требует коррекции концентрированными растворами натрия. По мере восполнения ОЦК и купирования осмотического диуреза, нормализуется уровень альдостерона, стабилизируется трансмембранный  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  обмен и дополнительное введение натрия обычно не требуется [45].

Гипернатриемия может быть обусловлена компенсаторным гиперальдостеронизмом с усилением реабсорбции натрия в ответ на гиповолемию. Выраженная гипернатриемия сопровождается тяжелым отеком головного мозга и является плохим прогностическим признаком [33, 39, 45].

Установлено, что высокие концентрации натрия и хлора снижаются на фоне проведения инфузионной терапии. Высокая скорость инфузии значительно снижает исходно высокую концентрацию натрия только через 12 ч. от начала лечения даже при использовании 0,45% раствора натрия хлорида. Уровень сознания по шкале ком Глазго у пациентов со спонтанным снижением натрия и пациентов со снижением натрия на фоне инфузионной терапии был сопоставим. На показатели натрия влияет соотношение потерь воды и натрия в начале развития ДКА и содержание натрия в составе инфузионных сред. Не выявлено ассоциации снижения концентрации натрия в процессе инфузионной терапии при ДКА с выраженностью нарушений ментального статуса [18, 45].

Рекомендация: коррекция гипернатриемии проводится только 5% раствором глюкозы (изотонический раствор, приготовленный без применения натрия и соляной кислоты) до нормализации концентрации натрия в плазме крови.

**Калий.** При кетоацидозе в организме происходят следующие процессы:

- трансминерализация, при которой внутриклеточный калий замещается на протоны;
- потеря калия с мочой при полиурии.

Таким образом, калий плазмы не отражает общего истощения пула калия в организме, общие потери которого обычно достигают который достигает 2–3-х величин суточной физиологической потребности в калии [45].

Раствор калия хлорида добавляется не ранее, чем через 2 ч от начала инфузионной терапии при документированной концентрации калия в крови  $<5,3$  ммоль/л из расчета 40 ммоль  $\text{K}^+$  на 1 л жидкости. В 1 мл раствора KCl 7,5% содержится 1 ммоль  $\text{K}^+$ , в 1 мл раствора KCl 4% содержится около 0,5 ммоль  $\text{K}^+$ .

Рекомендация: раствор калия хлорида не применяется при концентрации калия  $\geq 6,5$  ммоль/л и анурии (почасовой диурез  $\leq 0,5$  мл/кг/ч).

Рекомендация: при исходной гипокалиемии, составляющей менее 3 ммоль/л, до начала инсулинотерапии вводится 0,5 ммоль/кг раствора калия хлорида.

Контроль калия крови осуществляется не реже, чем 1 раз в 6 ч. При необходимости — проводится дополнительное введение калия хлорида внутривенно со скоростью не более 0,5 ммоль/кг/ч (с учетом калия, вводимого в растворе глюкозы) [45].

Использование калия-магния-аспарагината (панангин, аспаркам, КМА) не повышает концентрацию калия в крови и не может корригировать гипокалиемию.

Рекомендация: введение растворов натрия гидрокарбоната при ДКА не рекомендуется!

Данные исследований свидетельствуют об отсутствии клинических преимуществ применения бикарбоната при ДКА [66–69]. Использование бикарбоната может вызвать парадоксальный ацидоз центральной нервной системы [70–72].

Рекомендация: при ДКА начиная с первого часа должно наблюдаться как минимум отсутствие отрицательной клинико-лабораторной динамики: ухудшения ментального статуса, нарастания гликемии, гипокапнии, уменьшения pH.

При отсутствии динамики или отрицательной клинико-лабораторной динамике следует проанализировать причины:

1. Технические: правильность разведения растворов инсулина, установки венозного ка-

тетера, соответствие назначенной скорости введения растворов инфузоматами и т. п.

2. Клинические: причиной как самого развития ДКА, так и его торпидного течения, помимо погрешности в диете или инсулинотерапии, может быть сопутствующая патология. Наиболее часто выявляется:

— оториноларингологическая патология (отит, синусит) — у больных с диабетом картина может быть стертой;

— кишечная инфекция;

— острая хирургическая патология брюшной полости: не всегда следует боли в животе трактовать исключительно как проявления кетоацидоза;

— инфекция мочевыводящих путей: необходимы анализ мочи и осмотр наружных гениталий у больных — нередко проявления баланопостита, вульвовагинита, бартолинита;

— инфекции мягких тканей — чаще воспалительные изменения в промежности вплоть до формирования флегмон и абсцессов.

### Маршрутизация

Рекомендация: лечение детей с ДКА проводят в условиях или под контролем центра, специализированного по СД1.

Доказано, что госпитализированные дети с ДКА, у которых нет нарушений ментального статуса при  $pH = 7,07 \pm 0,07$ , могут безопасно лечиться в неонатальных отделениях больниц [73].

Рекомендация: лечение детей с ДКА при  $pH < 7,3$  с нарушением уровня сознания ниже 14 баллов по шкале ком Глазго проводят в условиях отделений реанимации.

Консультации осуществляют врачи — анестезиологи-реаниматологи реанимационно-консультативного центра субъекта Российской Федерации или федерального дистанционного реанимационно-консультативного центра для детей Российской Федерации с привлечением врачей-эндокринологов. Указанные центры

определяют порядок и сроки маршрутизации пациентов с ДКА.

Не допускается транспортировка детей с ДКА:

1) до восстановления уровня сознания, соответствующего 10 и более баллам. Транспортировка может быть начата и при более низком уровне сознания по решению врача — анестезиолога-реаниматолога РКЦ субъекта РФ, прибывшего на место;

2) при отсутствии возможности проведения интенсивной терапии (точного дозированного введения инсулина, проведения инфузионной терапии, аппаратного мониторинга жизненно-важных функций организма) и контроля глюкозы крови в ходе транспортировки ребенка.

При отсутствии возможности госпитализации пациента в педиатрическое отделение реанимации лечение ДКА осуществляют в реанимационном отделении для взрослых [74].

### Осложнения диабетического кетоацидоза

Осложнениями ДКА являются: аритмии, инфекции, повреждение почек, но самым тяжелым и частым считается отек головного мозга. С отеком головного мозга ассоциировано большинство летальных исходов при ДКА. Его диагностику проводят по клиническим критериям (табл. 6).

Доказано, что при отеке головного мозга с клиническими проявлениями повышается систолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений. Пациенты с отеком головного мозга характеризуются более длительными сроками госпитализации и коррекции ацидоза [59].

Нейровизуализацию выполняют только после начала лечения. Предпочтение отдают РКТ головного мозга [45].

Для своевременной диагностики отека головного мозга при ДКА может быть использо-

**Таблица 6. Диагностические критерии отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе.**

| Критерии        | Описание                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диагностические | — аномальный моторный или вербальный ответ на боль<br>— декортикационная или децеребрационная позы<br>— парез черепных нервов (особенно III, IV, VI)<br>— аномальные нейрогенные респираторные паттерны («хрюканье», тахипноэ, дыхание Чейна-Стокса, апноэ) |
| Большие         | — нарушение мышления, заторможенность, изменения уровня сознания<br>— постоянное замедление частоты сердечных сокращений (снижение более, чем на 20 в 1 мин), не связанные с увеличением внутривенного объема или сном<br>— недержание мочи                 |
| Малые           | — рвота<br>— головная боль<br>— сонливость или затруднённое пробуждение<br>— диастолическое артериальное давление $>90$ мм рт. ст.<br>— возраст $<5$ лет                                                                                                    |

**Примечание.** 1 диагностический + 2 малых критерия или 1 большой + 2 малых критерия обладают чувствительностью 92%. Синтезировано из текста по [78].

вано ультразвуковое исследование — прикроватное определение диаметра оболочки зрительного нерва и его измерение в динамике. Указанный диаметр измеряется на 3 мм кзади от глазного яблока в передней аксиальной трансбульбарной позиции. Также измеряют поперечный и вертикальный диаметры глазного яблока и рассчитывают отношения диаметра оболочки зрительного нерва к поперечному диаметру и диаметра оболочки зрительного нерва к вертикальному диаметру. Указанные показатели в процессе лечения должны уменьшаться, что свидетельствует об уменьшении отека зрительного нерва. Величины диаметра оболочки зрительного нерва более 4,5 мм, соотношение диаметра оболочки зрительного нерва к поперечному диаметру более 0,22 и к вертикальному — более 0,29 считаются избыточными [75].

Дополнительным методом, позволяющим оценить степень выраженности отека головного мозга при ДКА, является отношение нейтрофилов к лимфоцитам. У детей с ДКА без клинических проявлений отека головного мозга этот показатель составляет 2,82 (2,28–4,23), субклиническими проявлениями — 5,66 (3,95–7,88), клиническими проявлениями — 8,60 (4,73–12,17) ( $p < 0,001$ ) [59].

Для лечения при развитии отека головного мозга используют следующие методы.

#### 1. Гиперосмолярные растворы:

а) маннитол 0,5–1 г/кг внутривенно капельно в течение 10–15 мин [76]. Развитие эффекта наступает через 15 мин, продолжительность составляет 120 мин. Повторная доза вводится через 30 мин. Противопоказание к введению маннитола — гипернатриемия ( $>165$  ммоль/л) [45].

б) гипертонический раствор натрия хлорида 3% 2,5–5 мл/кг внутривенно капельно в течение 10–15 мин. Может быть альтернативой маннитолу [77], однако ассоциирован с более высокой смертностью [78]. В то же время применение церебральной оксиметрии на фоне введения 3% гипертонического раствора натрия хлорида позволяет улучшить исходы при ДКА и отеке головного мозга [79].

#### 2. Позиционирование пациента:

- а) поднятие головного конца на 30°;
- б) центрирование головы по средней линии;
- в) «нюхательное» положение головы;
- г) опускание ножного конца.

3. Интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Используется при снижении уровня сознания (бодрствования)  $< 9$  баллов по шкале ком Глазго.

При выборе начальных параметров ИВЛ необходимо чтобы  $p\text{CO}_2$  после перевода больного на ИВЛ соответствовал таковому до интубации трахеи во избежание нарастания ацидоза и отека мозга.

Нормализация  $p\text{CO}_2$  должна идти параллельно с нормализацией BE и pH.

## Мониторинг

Рекомендация: в первые 6 ч значения гликемии определяют каждый час, затем, при стабильном поступательном их снижении — каждые 2 ч [45].

Рекомендация: контроль КОС проводится не реже чем 1 раз в 6 часов. При исходно тяжелом ДКА первое контрольное измерение — не позже, чем через 3 часа от начала терапии [45].

У детей с ДКА при поступлении и каждые 2 ч лечения в отделении реанимации минимально необходимым объемом мониторинга является расчет и оценка жидкостного баланса, определение в крови концентрации глюкозы, натрия, калия. Каждый час оценивают уровень сознания (бодрствования), постоянно мониторируют показатели частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее), сатурации пульсирующей артериальной крови ( $\text{SpO}_2$ ), электрокардиографической кривой на предмет изменений зубца Т (возможно его уплощение или инверсия, обусловленные гипокалиемией ниже 3 ммоль/л) [45].

Доказана высокая прогностическая ценность показателя «отношение азота мочевины крови к альбумину» для предсказания вероятности летального исхода при ДКА [80].

## Реабилитация

Проводится по общим принципам реабилитации пациентов детского возраста после перенесенных критических состояний и детей с СД1. При развитии неврологической недостаточности после перенесенного отека головного мозга требуется комплексная программа реабилитации с привлечением мультидисциплинарной команды.

## Заключение

ДКА является значимой проблемой, так как характеризуется относительно высоким уровнем летальности в детском возрасте, обусловленном развитием отека головного мозга. С учетом обобщения российского и зарубежного опыта выработали рекомендации по диагностике ДКА, его ведущих осложнений и лечению детей с СД1 и ДКА. Следование критериям диагностики ДКА, применение препаратов инсулина короткого действия совместно с монито-



рингом уровня гликемии крови в декретированные сроки, коррекция дегидратации с обоснованным применением растворов глюкозы в зависимости от уровня гликемии, профилакти-

тика, своевременное выявление признаков отека головного мозга и ранняя противоотечная терапия предотвращают неблагоприятные исходы при ДКА.

## Литература

1. Leung K. K. Y., Tung J. Y. L., Lee Y. T. K., Tsang S., Hon K. L. A Narrative review on diabetic ketoacidosis in children. *Curr. Pediatr. Rev.* 2024; DOI: 10.2174/0115733963276045240123154733. PMID: 38299411.
2. Dhataria K. K., Glaser N. S., Codner E., Umpierrez G. E. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1. PMID: 32409703.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 «On the basics of public health protection in the Russian Federation».
4. Flood K., Nour M., Holt T., Cattell V., Krochak C., Inman M. Implementation and evaluation of a diabetic ketoacidosis order set in pediatric type 1 diabetes at a tertiary care hospital: a quality-improvement initiative. *Can J Diabetes.* 2019; 43 (5): 297–303. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.12.005. PMID: 30777707.
5. Alsaedi H., Lutfi R., Abu-Sultaneh S., Montgomery E. E., Pearson K. J., Weinstein E., Whitfill T., et al. Improving the quality of clinical care of children with diabetic ketoacidosis in general emergency departments following a collaborative improvement program with an Academic Medical Center. *J. Pediatr.* 2022; 240: 235–240.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.08.081. PMID: 34481806.
6. Thawer Z., Gregoire K., Coe H., Saleh D.S. Variability in emergency management of pediatric diabetic ketoacidosis. *Can J Diabetes.* 2021; 45 (8): 757–760. DOI: 10.1016/j.jcjd.2021.03.003. PMID: 34112617.
7. Ravikumar N., Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children—a narrative review. *Transl Pediatr.* 2021; 10 (10): 2792–2798. DOI: 10.21037/tp-21-5. PMID: 34765501.
8. Rugg-Gunn C. E., Deakin M., Hawcutt D.B. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK. *BMJ Paediatr Open.* 2021; 5 (1): e001079. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001079. PMID: 34151029.
9. Levy-Marchal C., Patterson C., Green A., EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia.* 2001; 44 (3): B75–B80. DOI: 10.1007/pl00002958. PMID: 11724421.
10. Cherubini V., Skrami E., Ferrito L., Zucchini S., Scaramuzza A., Bonfanti R., Buono P., et al; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004–2013. *Sci Rep.* 2016; 6: 38844. DOI: 10.1038/srep38844. PMID: 27991500.
11. Dabelea D., Rewers A., Stafford J. M., Standiford D. A., Lawrence J. M., Saydah S., Imperatore G., et al., SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014; 133 (4): e938–e945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795. PMID: 24685959.
12. Cherubini V., Grimsman J.M., Åkesson K., Birkebak N.H., Cinek O., Dovč K., Gesuita R., et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia.* 2020; 63 (8): 1530–1541. DOI: 10.1007/s00125-020-05152-1. PMID: 32382815.
13. Kostopoulou E., Sinopidis X., Fouzas S., Gkentzi D., Dassios T., Roupakias S., Dimitriou G. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnosics (Basel).* 2023; 13 (15): 2602. DOI: 10.3390/diagnosics13152602. PMID: 37568965.
14. Cengiz E., Xing D., Wong J.C., Wolfsdorf J.I., Haymond M.W., Rewers A., Shanmugham S., et al., T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14 (6): 447–454. DOI: 10.1111/pedi.12030. PMID: 23469984.
15. Maahs D.M., Hermann J.M., Holman N., Foster N.C., Kapellen T.M., Allgrove J., Schatz D.A., et al.; National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health, the DPV Initiative, and the T1D Exchange Clinic Network. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the US, Austria, and Germany. *Diabetes Care.* 2015; 38 (10): 1876–1882. DOI: 10.2337/dc15-0780. PMID: 26283737.
16. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes.* 2014; 5 (6): 932–938. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.932. PMID: 25512799.
17. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality—United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67 (12): 362–365. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a3. PMID: 29596400.
18. Glaser N.S., Stoner M.J., Garro A., Baird S., Myers S.R., Rewers A., Brown K.M., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatrics.* 2021; 148(3): e2021050243. DOI: 10.1542/peds.2021-050243. PMID: 34373322.
19. Burcul I., Arambasic N., Polic B., Kovacevic T., Bartulovic I., Ardalic T.C., Markic J. Characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: two-center cross-sectional study in Croatia. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (7): 362. DOI: 10.3390/medicina55070362. PMID: 31295949.
20. Auzanneau M., Rosenbauer J., Warncke K., Maier W., Kamrath C., Hofmann T., Wurm M., et al. Frequency of ketoacidosis at diagnosis of pediatric type 1 diabetes associated with socioeconomic deprivation and urbanization: results from the German multicenter DPV registry. *Diabetes Care.* 2022; 45 (8): 1807–1813. DOI: 10.2337/dc21-2227. PMID: 35727029.
21. Kao K.-T., Lei S., Cheek J.A., White M., Hiscock H. Paediatric diabetes-related presentations to emergency departments in Victoria, Australia from 2008 to 2018. *Emerg Med Australas.* 2024; 36 (1): 101–109. DOI: 10.1111/1742-6723.14320. PMID: 37783473.
22. Rugg-Gunn C.E.M., Dixon E., Jorgensen A.L., Usher-Smith J.A., Marcovecchio M.L., Deakin M., Hawcutt D.B. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes among pediatric patients: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (12): 1248–1259. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2022.3586. PMID: 36215053.
23. Ibal-Mulli A., Seufert J., Grimsman J.M., Laimer M., Bramlage P., Civet A., Blanchon M., et al. Identification of predictive factors of diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes using a subgroup discovery algorithm. *Diabetes Obes. Metab.* 2023; 25 (7): 1823–1829. DOI: 10.1111/dom.15039. PMID: 36867100.

24. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J., Garro A., et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023; 6 (3): e 412. DOI: 10.1002/edm.2.412. PMID: 36788736.
25. Foster D., McGarry J.N. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983; 309 (3): 159–169. DOI: 10.1056/NEJM198307213090307. PMID: 6408476.
26. McDonnell C.M., Pedreira C.C., Vadamalayan B., Cameron F.J., Werther G.A. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab.* 2005; 6 (2): 90–94. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2005.00107.x. PMID: 15963036.
27. Hanas R., Lindgren E., Lindblad B. A 2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes.* 2009; 10 (1): 33–37. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x. PMID: 18761647.
28. Deeter K.H., Roberts J.S., Bradford H., Richards T., Shaw D., Marro K., Chiu H., et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011; 12 (4Pt): 295–301. PMID: 21443581.
29. Cox K., Cocchi M.N., Saliccioli J.D., Carney E., Howell M., Donnino M.W. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012; 27 (2): 132–137. DOI: 10.1016/j.jccr.2011.07.071. PMID: 22033060.
30. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2015; 373 (6): 548–559. DOI: 10.1056/NEJMra1503102. PMID: 26244308.
31. DePiero A., Kuppermann N., Brown K.M., Schunk J.E., McManemy J.K., Rewers A., Stoner M.J., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Hypertension during diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr.* 2020; 223: 156–163.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.066. PMID: 32387716.
32. Dhatriya K.K., Glaser N.S., Codner E., Umpierrez G.E. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1. PMID: 32409703.
33. Быков Ю. В., Батурич В. А. Патологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина.* 2021; 9 (1): 116–127. Bykov Yu. V., Baturin V. A. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicine=Medicina.* 2021; 9 (1): 116–127. (in Russ.). DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127.
34. Steiner M.J., DeWalt D.A., Byerley J.S. Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004; 291 (22): 2746–2754. DOI: 10.1001/jama.291.22.2746. PMID: 15187057.
35. Быков Ю.В., Батурич В.А., Волков Е.Е. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022; 3: 18–26. Bykov Yu. V., Baturin V.A., Volkov E.E. Level of autoantibodies against dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Zabaikalsky Medical Bulletin=Zabaikalsky Meditsinskiy Vestnik.* 2022; 3: 18–26. (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173\_2022\_3\_18.
36. Быков Ю.В., Батурич В.А., Углова Т.А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина.* 2020; 2: 73–80. Bykov Yu. V., Baturin V.A., Uglova T. A. Estimating the levels of autoantibodies to NMDA and dopamine receptors in children with diabetes mellitus type I, subject to the condition severity. *Medicine=Medicina.* 2020; 8 (2): 73–80. (in Russ.). DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80.
37. Быков Ю.В. Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков. *Уральский медицинский журнал.* 2023; 22 (4): 77–84. Bykov Yu. V. Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis. *Ural Medical Journal=Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2023; 22 (4): 77–84. (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84.
38. Glaser N.S., Quayle K.S., McManemy J.K., Nigrovic L.E., Tzimenatos L., Stoner M.J., Bennett J.E., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Clinical characteristics of children with cerebral injury preceding treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2022; 250: 100–104. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.07.033. PMID: 35944716.
39. Raghunathan V., Jevalikar G., Dhaliwal M., Singh D., Sethi S.K., Kaur P., Singhi S. C. Risk factors for cerebral edema and acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med.* 2021; 25 (12): 1446–1451. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24038. PMID: 35027807.
40. Glaser N.S., Marcin J.P., Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Rewers A., Strain J., DiCarlo J., et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr.* 2008; 153 (4): 541–546. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.04.048. PMID: 18589447.
41. Glaser N.S., Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Marcin J.P., Rewers A., Strain J., DiCarlo J., et al. Frequency of subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7 (2): 75–80. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x. PMID: 16629712.
42. Trainor J.L., Glaser N.S., Tzimenatos L., Stoner M.J., Brown K.M., McManemy J.K., Schunk J.E., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Clinical and laboratory predictors of dehydration severity in children with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 2023; 82 (2): 167–178. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2023.01.001. PMID: 37024382.
43. Heddy N. Guideline for the management of children and young people with diabetic ketoacidosis (British Society for paediatric endocrinology and diabetes). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021; 106 (4): 220–222. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320076. PMID: 33627326.
44. Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management: NICE guideline NG18, 2020. Доступ=Access: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/diabetes-in-children-and-young-people/diabetic-ketoacidosis-in-children-and-young-people#content=view-node%3Aanodes-recognition-referral-anddiagnosis>. PMID: 26334077.
45. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., Rewers A., Cherubini V., Estrada S., Wolfsdorf J.L., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23 (7): 835–856. DOI: 10.1111/pedi.13406. PMID: 36250645.
46. Hegab A.M., Khalil F.F., Abosedera M.M. Incidence and factors associated with acute kidney injury among children with type 1 diabetes hospitalized with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Pediatr Diabetes.* 2022; 23 (6): 783–791. DOI: 10.1111/pedi.13370. PMID: 35644034.
47. Meena J., Yadav J., Kumar J., Dawman L., Tiewosh K., Mittal A., Kumar R., et al. Incidence, predictors, and short-term outcomes of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38 (7): 2023–2031. DOI: 10.1007/s00467-023-05878-1. PMID: 36705755.
48. Al Khalifah R., Al-Eyadhy A., Musibeeh N., Alshalawi A., Alanazi N., Alhboob A., Hassan G., et al. Risk factors, outcomes, and predictors of resolution of acute kidney injury



- in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38 (2): 573–582. DOI: 10.1007/s00467-022-05578-2. PMID: 35585363.
49. Yang E.M., Lee H.G., Oh K.Y., Kim C.J. Acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr.* 2021; 88 (6): 568–573. DOI: 10.1007/s12098-020-03549-9. PMID: 33210207.
  50. Huang S.K., Huang C.Y., Lin C.H., Cheng B.W., Chiang Y.T., Lee Y.C., Yeh S.N., et al. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One.* 2020; 15 (10): e0239160. DOI: 10.1371/journal.pone.0239160. PMID: 33027293.
  51. Ahmed H.M., Elnaby H.R.H., El Kareem R.M.A., Hodeib M. The relationship between hyperchloremia and acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis and its impact on clinical outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37 (6): 1407–1413. DOI: 10.1007/s00467-021-05279-2. PMID: 34738144.
  52. Hay R.E., Parsons S.J., Wade A.W. The effect of dehydration, hyperchloremia and volume of fluid resuscitation on acute kidney injury in children admitted to hospital with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39 (3): 889–896. DOI: 10.1007/s00467-023-06152-0. PMID: 37733096.
  53. Melena I., Piani F., Tommerdahl K.L., Severn C., Chung L.T., MacDonald A., Vinovskis C., et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. *J Diabetes Complications.* 2022; 36 (6): 108203. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108203. PMID: 35523653.
  54. Brar P. C., Tell S., Mehta S., Franklin B. Hyperosmolar diabetic ketoacidosis-review of literature and the shifting paradigm in evaluation and management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15 (6): 102313. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102313. PMID: 34731818.
  55. Rameshkumar R., Satheesh P., Jain P., Anbazhagan J., Abraham S., Subramani S., Parameswaran N., et al. Low-dose (0,05 unit/kg/hour) vs standard-dose (0,1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (7): 617–623. PMID: 33612484.
  56. Forestell B., Battaglia F., Sharif S., Eltoriki M., Samaan M. C., Choong K., Rochweg B. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critl Care Explor.* 2023; 5 (2): e0857. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000857. PMID: 36844374.
  57. Maurice L., Jullian S., Polak M., Bismuth E., Storey C., Renolleau S., Dauger S., et al. Management of severe inaugural diabetic ketoacidosis in paediatric intensive care: retrospective comparison of two protocols. *Eur J Pediatr.* 2022; 181 (4): 1497–1506. DOI: 10.1007/s00431-021-04332-4. PMID: 34993625.
  58. Park E., Kim M. Clinical use of continuous glucose monitoring in critically ill pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Technol Ther.* 2023; 25 (8): 529–537. DOI: 10.1089/dia.2023.0012. PMID: 37155338.
  59. Scutca A.C., Nicoară D.M., Mang N., Jugănar I., Brad G. F., Mărginean O. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and cerebral edema in children with severe diabetic ketoacidosis. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 2976. DOI: 10.3390/biomedicines11112976. PMID: 38001976.
  60. Rewers A., Kuppermann N., Stoner M.J., Garro A., Bennett J.E., Quayle K.S., Schunk J.E., et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Effects of fluid rehydration strategy on correction of acidosis and electrolyte abnormalities in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2021; 44 (9): 2061–2068. DOI: 10.2337/dc20-3113. PMID: 34187840.
  61. Gripp K. E., Trottier E. D., Thakore S., Sniderman J., Lawrence S. Current recommendations for management of paediatric diabetic ketoacidosis. *Paediatr Child Health.* 2023; 28 (2): 128–138. DOI: 10.1093/pch/pxac119. PMID: 37151932.
  62. Bergmann K.R., Boes M., Velden H.V., Abuzzahab M.J., Watson D. Intravenous fluid bolus volume and resolution of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2023; 39 (2): 67–73. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002616. PMID: 36719386.
  63. Catahay J.A., Polintan E.T., Casimiro M., Notarte K.I., Velasco J.V., Ver A.T., Pastrana A., et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2022; 54: 74–79. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.014. PMID: 35358905.
  64. Ramanan M., Delaney A., Venkatesh B. Fluid therapy in diabetic ketoacidosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024; 27 (2): 178–183. DOI: 10.1097/MCO.0000000000001005. PMID: 38126191.
  65. Hamud A.A., Mudawi K., Shamekh A., Kadri A., Powell C., Abdelgadir I. Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2022; 107 (11): 1023–1028. DOI: 10.1136/archdischild-2022-324042. PMID: 35738870.
  66. Morris L.R., Murphy M.B., Kitabchi A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1986; 105 (6): 836–840. DOI: 10.7326/0003-4819-105-6-836. PMID: 3096181.
  67. Okuda Y., Adroque H.J., Field J.B., Nohara H., Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (1): 314–320. DOI: 10.1210/jcem.81.1.8550770. PMID: 8550770.
  68. Green S.M., Rothrock S.G., Ho J.D., Gallant R.D., Borger R., Thomas T.L., Zimmerman G.J. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998; 31 (1): 41–48. DOI: 10.1016/s0196-0644(98)70279-3. PMID: 9437340.
  69. Ohman Jr.J.L., Marliss E.B., Aoki T.T., Munichoodappa C.S., Khanna V.V., Kozak G.P. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1971; 284 (6): 283–290. DOI: 10.1056/NEJM197102112840601. PMID: 4992715.
  70. Assal J.P., Aoki T.T., Manzano F.M., Kozak G.P. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1974; 23 (5): 405–411. DOI: 10.2337/diab.23.5.405. PMID: 4208463.
  71. Narins R.G., Cohen J.J. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med.* 1987; 106 (4): 615–618. DOI: 10.7326/0003-4819-106-4-615. PMID: 3103511.
  72. Deeter K.H., Roberts J.S., Bradford H., Richards T., Shaw D., Marro K., Chiu H., et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011; 12 (4 Pt1): 295–301. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00695.x. PMID: 21443581.
  73. Raleigh Z.T., Drapkin Z.A., Al-Hamad D.M., Mutyala K., Masih J.R., Raman V.S. Outcomes of children with severe diabetic ketoacidosis managed outside of a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 36 (2): 174–178. DOI: 10.1515/jpem-2022-0457. PMID: 36473079.
  74. Приказ Минздрава РФ от 12.11.2012 № 909н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11/12/2012 No. 909n «On approval of the Procedure for providing medical care to children in the field of «Anesthesiology and intensive care». (in Russ.).
  75. Şyk N., Erbaş Y.M., Demir K., Yılmaz D., Duman M. Bedside sonographic measurements of optic nerve sheath diameter in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2021; 22 (4): 618–624. DOI: 10.1111/pedi.13188. PMID: 33538381.
  76. Kamat P., Vats A., Gross M., Checchia P.A. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4 (2): 239–242. DOI: 10.1097/01.PCC.0000059340.19010.CE. PMID: 12749659.

77. Decourcey D. D., Steil G. M., Wypij D., Agus M.S.D. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (7): 694-700. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182975cab. PMID: 23863818.
78. Muir A.B., Quisling R G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7): 1541-1546. DOI: 10.2337/di-acare.27.7.1541. PMID: 15220225.
79. Abramo T.J., Szlam S., Hargrave H., Harris Z.L., Williams A., Meredith M., Hedrick M., et al. Bihemispheric cerebral oximetry monitoring's functionality in suspected cerebral edema diabetic ketoacidosis with therapeutic 3% hyperosmolar therapy in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2022; 38 (2): e511-e518. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001774. PMID: 30964851.
80. Hang T., Huang J., He G., Li J., Tao T. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in critically ill patients with diabetic ketoacidosis: a retrospective cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024 Feb 22. DOI: 10.1055/a-2274-0389. PMID: 38387890.
81. Vega R.M., Avner J.R. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997; 13 (3):179-182. DOI: 10.1097/00006565-199706000-00001. PMID: 9220501.
82. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974; 2 (7872): 81-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
83. Chase H.P., Garg S.K., Jelley D.H. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev.* 1990; 11 (10): 297-304. DOI: 10.1542/pir.11-10-297. PMID: 2114610.
84. Holliday M. A., Segar W. E. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957; 19 (5): 823-832. PMID: 13431307.

Поступила 16.03.2024  
Принята 05.04.2024



## Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели

А. Ю. Дубенский<sup>1,2</sup>, И. А. Рыжков<sup>3\*</sup>, К. Н. Лапин<sup>3</sup>, С. Н. Калабушев<sup>3</sup>,  
Л. А. Варнакова<sup>3</sup>, З. И. Цоколаева<sup>3</sup>, В. Т. Долгих<sup>3</sup>, А. В. Гречко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт высшего и дополнительного профессионального образования  
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

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

<sup>4</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** А. Ю. Дубенский, И. А. Рыжков, К. Н. Лапин, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, З. И. Цоколаева, В. Т. Долгих, А. В. Гречко. Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 55–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-55-64> [На русск. и англ.]

**\*Адрес для корреспонденции:** Иван Александрович Рыжков, [riamed21@gmail.com](mailto:riamed21@gmail.com); Алексей Юрьевич Дубенский, [dubkoal@gmail.com](mailto:dubkoal@gmail.com)

### Резюме

Большинству моделей асфиксической остановки кровообращения (ОК) присущ ряд недостатков, таких как отсутствие единых критериев фиксации остановки и восстановления спонтанного кровообращения, небольшая длительность и ограниченный объем постреанимационной интенсивной терапии, низкая схожесть с практикой реанимационных мероприятий в современной клинической анестезиологии-реаниматологии.

**Цель исследования:** усовершенствовать экспериментальную модель асфиксической ОК за счет стандартизации экспериментальных процедур и применения комплекса реанимационных мероприятий, соответствующего практике ведения пациентов с ОК в клинической анестезиологии-реаниматологии.

**Материалы и методы.** Эксперименты провели на 34 крысах самцах линии Wistar с разделением на 2 группы: I группа — ложно оперированные животные (ЛО,  $n=12$ ) и II группа — животные с асфиксической остановкой кровообращения и последующей реанимацией (ОК,  $n=22$ ). Для индукции асфиксии в группе ОК анестезированным крысам вводили рокурония бромид с последующей регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД) с помощью инвазивного метода и параметров лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) для оценки перфузии кожи. Длительность собственно ОК составляла 2 мин, после чего проводили комплекс реанимационных мероприятий с последующей интенсивной терапией в течение 2 ч. Оценивали динамику показателей кровообращения (ЭКГ, АД, ЛДФ), газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови.

**Результаты.** В исходном состоянии после периода стабилизации группы животных не отличались ни по одному из исследуемых параметров. После применения критериев исключения в последующем анализе учитывали 11 животных группы ЛО и 18 — группы ОК. В первые минуты после успешно проведенных реанимационных мероприятий в группе ОК отмечали тахикардию (ЧСС, мин<sup>-1</sup>, ЛО vs ОК): 218 [205; 236] vs 286 [272; 305],  $p \leq 0,0001$ , а также восстановление кожной перфузии до субнормальных показателей. На 10-й мин постреанимационного периода у животных группы ОК отмечали снижение перфузии кожи (М, пф. ед., ЛО vs ОК): 14,7 [12,1; 16,5] vs 10,1 [7,0; 12,5],  $p=0,0014$ , декомпенсированный смешанный ацидоз (рН, ЛО vs ОК): 7,42 [7,40; 7,43] vs 7,20 [7,13; 7,23],  $p \leq 0,0001$ , однако группы не различались по значениям АД (АД, мм рт. ст., ЛО vs ОК): 60 [58; 72] vs 67 [62; 82],  $p=0,482$ . К 120-й мин постреанимационного периода на фоне проводимой интенсивной терапии группы не различались по большинству исследуемых показателей. В группе ОК после реанимации умерло 3 из 18 животных.

**Заключение.** При асфиксии ОК у крыс наступает по механизму электромеханической диссоциации. Использование ЛДФ для оценки периферического кровотока позволяет стандартизировать тяжесть ишемически-реперфузионных повреждений и улучшить воспроизводимость модели. Применение комплекса реанимационных мероприятий обоснованно с биотических позиций и позволяет улучшить транслируемость результатов доклинических исследований в клиническую медицину.

**Ключевые слова:** остановка кровообращения; асфиксия; реанимационные мероприятия; экспериментальная модель; крыса

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

## Asphyxial Circulatory Arrest with a Complex of Resuscitation Measures in an Experimental Model

Alexey Y. Dubensky<sup>1,2</sup>, Ivan A. Ryzhkov<sup>3\*</sup>, Konstantin N. Lapin<sup>3</sup>, Sergey N. Kalabushev<sup>3</sup>, Lydia A. Varnakova<sup>3</sup>, Zoya I. Tsokolaeva<sup>3</sup>, Vladimir T. Dolgikh<sup>3</sup>, Andrey V. Grechko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Higher and Additional Professional Education,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia,  
70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., 105203 Moscow, Russia

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

<sup>4</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

### Summary

The majority of asphyxial circulatory arrest (CA) models have a number of disadvantages, such as the lack of uniform criteria for fixing CA and recovery of spontaneous circulation, short duration of CA episode and limited volume of post-resuscitation intensive care, poor similarity with resuscitation measures in current clinical anesthesiology/intensive care settings.

**The aim of the study:** to improve the experimental model of asphyxial CA by standardizing experimental procedures and using a complex of resuscitation measures replicating current CA management in clinical anesthesiology-intensive care.

**Materials and methods.** The experiments were conducted on 34 male Wistar rats, distributed into 2 groups: Group I included animals subjected to sham procedure (SP,  $N=12$ ) and Group II – animals subjected to asphyxial circulatory arrest (CA,  $N=22$ ) and subsequent resuscitation. Asphyxia in anesthetized rats was induced by rocuronium bromide injection, followed by recording of electrocardiogram (ECG), parameters of invasive blood pressure (BP) measurement and laser Doppler fluxmetry (LDF) to assess skin perfusion. CA episode was maintained for 2 min, followed by a series of resuscitation measures and intensive therapy for 2 h. Circulatory parameters (ECG, BP, LDF), gas composition and arterial blood acid-base state (ABS) dynamics were evaluated.

**Results.** Monitored parameters were comparable in both groups at baseline after stabilization period. After exclusion criteria were applied 11 animals from SP group and 18 — from CA were included in the analysis. Tachycardia (heart rate, beats/min<sup>-1</sup>, SP vs CA) was documented in the CA group: 218 [205; 236] vs 286 [272; 305],  $P<0.0001$ ), as well as recovery of skin perfusion to subnormal parameters in the first minutes after successful resuscitation. At minute 10 in the post-resuscitation period worsening of skin perfusion (M, perfusion units, SP vs CA): 14.7 [12.1; 16.5] vs 10.1 [7.0; 12.5],  $P=0.0014$ ), and decompensated mixed acidosis (pH, SP vs CA): 7.42 [7.40; 7.43] vs 7.20 [7.13; 7.23],  $P<0.0001$ ) were documented in the CA group, however BP values were comparable (BP, mmHg, SP vs CA): 60 [58; 72] vs 67 [62; 82],  $P=0.482$ ). At minute 120 post-resuscitation and at the end of intensive care period, both groups demonstrated similar values of the monitored parameters. Three out of 18 animals in the CA group died after resuscitation.

**Conclusion.** Electromechanical dissociation underlies CA in rats subjected to asphyxia. The use of LDF to assess peripheral blood flow makes it possible to standardize the severity of ischemic reperfusion injuries and improve reproducibility of the model. Series of resuscitation measures in experimental setting is justified from a bioethical point of view, and makes it possible to improve repeatability of preclinical research results in clinical practice.

**Keywords:** *circulatory arrest; asphyxia; resuscitation measures; experimental model; rat*

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

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

### Введение

Остановка кровообращения (ОК) — это критическое состояние, при котором отсутствует эффективное кровообращение. Принято выделять внегоспитальную и внутригоспитальную/интрагоспитальную остановку кровообращения. Согласно данным Европейского Совета по реанимации, частота внегоспитальной остановки кровообращения в Европе составляет 67–170 случаев на 100000 населения в год, а выживаемость в этих случаях (с выпиской из госпиталя) — около 8% [1]. Доля внегоспитальной

остановки кровообращения в общей структуре ОК колеблется от 45 до 55% [2]. Интрагоспитальная остановка кровообращения может развиться у любого госпитализированного пациента. По данным L. W. Andersen и соавт., ежегодно количество случаев интрагоспитальной ОК в США достигает 290000. Чаще всего ОК развивается вследствие кардиальной патологии (50–60%), а частота ОК вследствие дыхательной недостаточности варьирует от 15 до 40% [3].

В настоящее время, несмотря на развитие новых медицинских технологий, совершенство-

вание протоколов реанимационных мероприятий и поддерживающей терапии в постреанимационном периоде, инвалидизация и летальность при внезапной остановке сердца остается удручающей [4] и за прошедшее десятилетие практически не изменилась (10,4%) [5]. Так, по данным К. К. Patel и соавт., исходы интрагоспитальной остановки кровообращения значительно варьируют в зависимости от условий оказания медицинской помощи: выживаемость при интрагоспитальной ОК колеблется от 45 до 85%, а выживаемость в течение года варьирует от 5 до 35% [6].

По этиологии ОК подразделяют на первичную, вследствие кардиальных причин, и вторичную, развивающуюся под воздействием экстракардиальных факторов [7]. В большинстве случаев причиной первичной остановки кровообращения являются фибрилляция желудочков (ФЖ) или желудочковая тахикардия (ЖТ) без пульса, при которых эффективной оказывается электрическая дефибрилляция сердца [8].

Наиболее частыми причинами вторичной ОК являются: прогрессирующая дыхательная и циркуляторная гипоксия, тяжелые метаболические нарушения (ацидоз, гипо- и гиперкалиемия), гипотермия, напряженный пневмоторакс, тампонада сердца и отравления, которые рассматриваются как «обратимые причины», требующие экстренной коррекции при критических состояниях организма [9]. Асфиксическая ОК развивается вследствие нарушения газообмена, что приводит к тяжелой гипоксемии, нарастанию гиперкапнии и гипоксии тканей. Влияние развивающегося респираторного ацидоза и гипоксии на синоатриальный узел и проводящую систему сердца приводит к брадиаритмии. При сохранении асфиксии и нарушении газообмена брадикардия сменяется электромеханической диссоциацией (ЭМД) или асистолией [10,11].

Экспериментальные модели асфиксической ОК у лабораторных животных в большей степени воспроизводят механизмы ОК в педиатрической практике и у пациентов с острой дыхательной недостаточностью различного генеза [12]. Одна из первых таких моделей была разработана в 1995 г. Katz L. и соавт. [13]. Асфиксическая ОК достигалась путем отключения анестезированного галотаном лабораторного животного от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях нейромышечной блокады. Диагностика ОК осуществлялась при снижении артериального давления (АД) ниже 10 мм рт. ст. Проводимые реанимационные мероприятия отражали клинические подходы того времени. Впоследствии данная модель модер-

низировалась за счет применения разных вариантов анестезии, длительности асфиксии и изменения объема проводимых реанимационных мероприятий [14,15].

Описанные экспериментальные модели асфиксической ОК имеют ряд общих недостатков. Отсутствие стандартного подхода к выбору анестезирующего агента может косвенно влиять на макро- и микрогемодинамические показатели, приводя к искажению полученных данных [16]. Длительность ОК варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей лабораторного животного, что напрямую влияет на успешность реанимационных мероприятий. Так, при длительности ОК 7 мин вероятность восстановления спонтанного кровообращения менее 50% [17]. Из других недостатков стоит отметить отсутствие единых четких критериев фиксации остановки и восстановления спонтанного кровообращения, небольшая длительность (30–120 мин) и ограниченный объем постреанимационной интенсивной терапии, низкая схожесть с практикой реанимационных мероприятий в современной клинической анестезиологии-реаниматологии.

Цель исследования — усовершенствовать экспериментальную модель асфиксической ОК за счет стандартизации экспериментальных процедур и применения комплекса реанимационных мероприятий, соответствующего практике ведения пациентов с ОК в клинической анестезиологии-реаниматологии.

## Материал и методы

Провели проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование (*in vivo*) в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реаниматологии (ФНКЦ РР) на 34 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 250–350 г. Животных разделили на 2 группы: I группа — ложно оперированные животные (ЛО,  $n=12$ ), II группа — животные с асфиксической остановкой кровообращения и последующей реанимацией (ОК,  $n=22$ ). За 12 ч до начала эксперимента животных лишали корма при свободном доступе к воде.

Исследование проводили в соответствии с принятыми национальными и международным биоэтическими стандартами (Директива 2010/63/EU). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № 4/21/7 от 29.09.2021).

Использовали следующие критерии исключения: тяжелые осложнения или летальный исход в ходе проведения эксперимента до индукции остановки кровообращения (побочные эффекты анестезии, осложнения проводимых хирургических манипуляций),

достижение гуманной конечной точки исследования (тяжелая травма, боль и страдание животного, которые не могут быть облегчены доступными средствами).

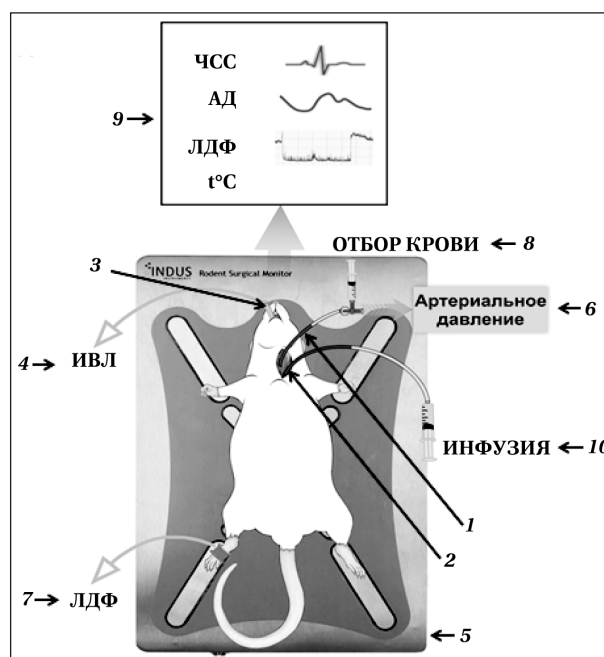
**Анестезия и хирургические манипуляции.** У всех животных, включенных в эксперимент, использовали комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac,) 20 мг/кг + ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривенно с дополнительным введением Золетила 10 мг/кг при признаках просыпания животного.

С целью инвазивного измерения артериального давления (АД) и отбора проб артериальной крови, а также введения фармпрепаратов и осуществления протокола постреанимационной интенсивной терапии катетеризировали левую сонную артерию и левую внутреннюю яремную вену полиэтиленовым катетером PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия) по ранее описанному методу [18]. Катетер при необходимости промывали 0,1–0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (20 ЕД/мл) для поддержания его проходимости.

**Интубация трахеи и ИВЛ.** Для обеспечения адекватной вентиляции в подготовительном периоде и при проведении реанимационных мероприятий интубировали трахею с использованием прямой ларингоскопии венозным катетером 16G. После обеспечения нейромышечной блокады с помощью внутривенного введения рокурония бромида 1,4 мг/кг массы тела проводили ИВЛ аппаратом SAR-1000 (CWE Inc., США) в режиме CMV/VC. Дыхательный объем ( $V_T$ ) рассчитывали по номограмме, представленной в руководстве по эксплуатации аппарата ИВЛ (около 0,7 мл на 100 г массы тела), фракция кислорода ( $FiO_2$ ) = 21%, частота дыхания ( $f$ ) 60 мин<sup>-1</sup>, соотношение вдох/выдох (I:E) = 1:2. При сохранении спонтанных вдохов, вводили повторную дозу рокурония бромида.

**Подготовительные мероприятия.** Крысу фиксировали в положении на спине на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США) (рис. 1). С целью измерения и контроля центральной температуры тела устанавливали ректальный термометр. Целевые значения центральной температуры составляли 36,0–37,0°C. Для предупреждения потерь тепла животное укрывали изоляционным материалом. Период стабилизации животного перед началом измерений составлял 15–20 мин.

**Измерение АД.** Артериальный катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления с трансдюсера и прибора BP-100 (CWE Inc., США) передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с персональным компьютером (ПК). Оцифрованный сигнал АД регистрировали, сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным кривой артериального давления рассчитывали среднее артериальное давление ( $AD_{ср.}$ ) за период измерения (5 мин).



**Рис. 1.** Общая графическая схема эксперимента по моделированию асфиксической остановки кровообращения.

**Примечание.** 1 — артериальный катетер; 2 — венозный катетер; 3 — интубационная трубка; 4 — аппарат ИВЛ для мелких лабораторных животных; 5 — подогреваемая платформа монитора функциональных параметров мелких лабораторных животных; 6 — прибор для прямого измерения АД; 7 — прибор ЛДФ; 8 — проба артериальной крови для оценки газового состава и кислотно-основного состояния; 9 — графическое изображение регистрируемых физиологических параметров (ЭКГ, АД, температуры тела, ЛДФ); 10 — шприц-дозатор для продленной внутривенной инфузии в постреанимационном периоде.

**Регистрация ЭКГ.** Аналоговый сигнал ЭКГ с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США) передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с ПК. Оцифрованный сигнал ЭКГ в трех стандартных отведениях (I, II, III) регистрировали, сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин).

**Анализ газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови.** Артериальную кровь (0,2 мл) забирали из артериального катетера в «инсулиновый» шприц (1,0 мл) после предварительной аспирации из катетера остатков промывающего раствора. Стенки шприца предварительно смачивали раствором нефракционированного гепарина 5000 ЕД/мл (не более 50 мкл). Анализ газов и КОС артериальной крови (pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , BE,  $HCO_3^-$ ,  $SO_2$  и концентрации лактата) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4+ для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США).

**Регистрация перфузии кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).** Правую заднюю



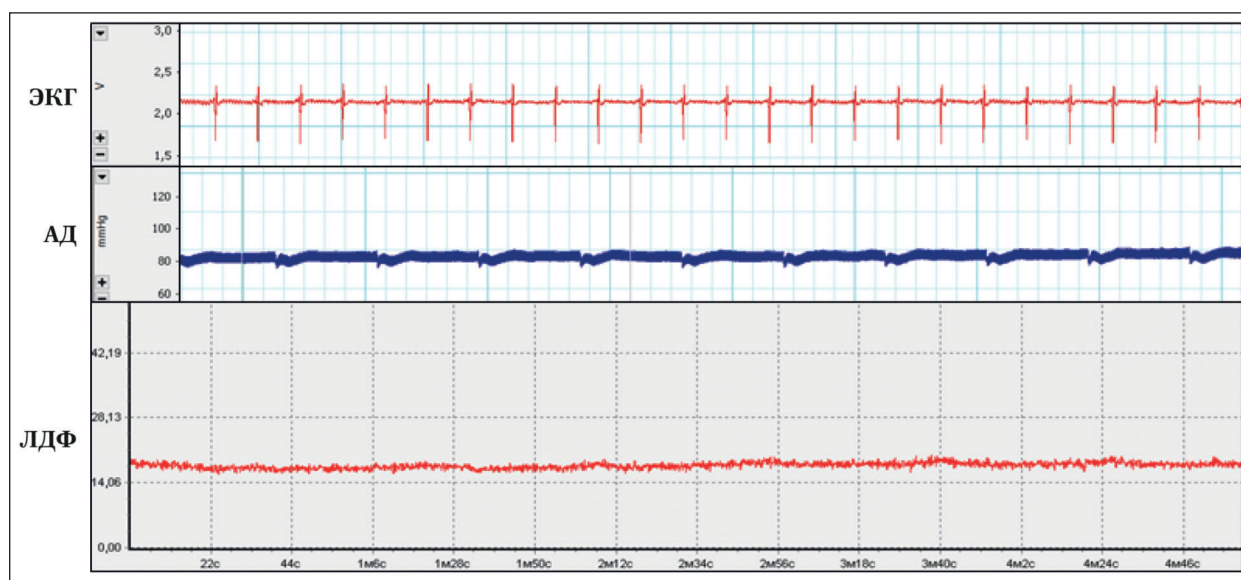


Рис. 2. Регистрируемые сигналы артериального давления (АД), электрокардиограммы (ЭКГ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у анестезированной крысы в исходном состоянии (до индукции асфиксии).

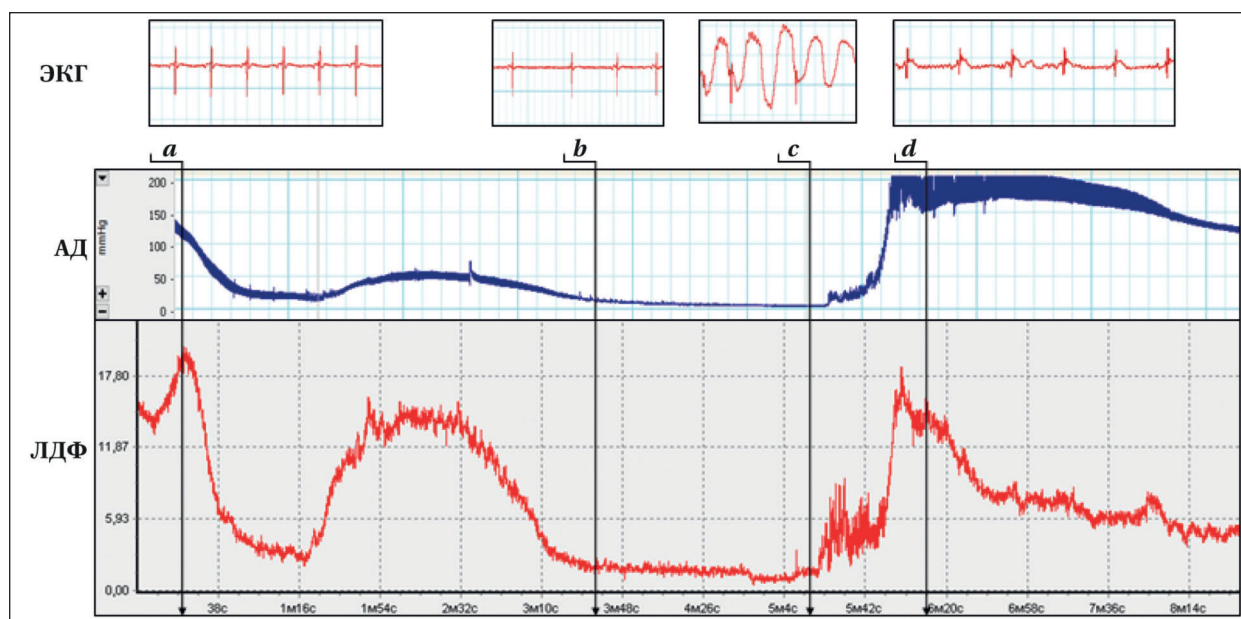


Рис. 3. Динамика показателей ЭКГ, АД и ЛДФ в процессе индукции асфиксии, остановки кровообращения и проведения реанимационных мероприятий.

**Примечание.** *a* — индукция асфиксии; *b* — начало остановки кровообращения; *c* — начало реанимационных мероприятий; *d* — восстановление спонтанного кровообращения. В приведенном примере на 2-й мин асфиксии у анестезированного животного регистрировали транзитное повышение АД и кожной перфузии, чему предшествовало их выраженное снижение (агональный период).

лапу крысы протирали влажной марлевой салфеткой с целью очистки поверхности кожи. Оптический зонд прибора ЛАЗМА МЦ-3 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали перпендикулярно в центральной части подошвенной поверхности ступни животного. Для фиксации к поверхности кожи наконечника зонда использовали полоску мягкого пластыря, обернутую вокруг наконечника и лапы животного. Длительность регистрации ЛДФ — 5 мин. С помощью программного обеспечения версии LDF 3.2.0.475 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) расчи-

тывали среднюю величину перфузии (М), измеренную в условных перфузионных единицах (пф. ед.).

**Модель асфиксической остановки кровообращения и проведение реанимационных мероприятий.** После регистрации показателей в исходном состоянии (рис. 2) моделировали ОК по ранее описанному методу [19] с внесенными авторскими модификациями. Животному повторно вводили миорелаксант (рокурония бромид 1,4 мг/кг), после чего отсоединяли дыхательный контур аппарата ИВЛ (рис. 3). Продолжали мониторировать ЭКГ, АД

и ЛДФ с целью определения момента ОК. При снижении среднего АД ( $АД_{ср.}$ ) до 20 мм рт. ст. в сочетании с выраженной брадикардией и снижением кожной перфузии до уровня «биологического нуля» ЛДФ (3–4 пф. ед.) считали, что эффективная перфузия тканей отсутствует, и фиксировали начало остановки кровообращения (рис. 3). Реанимационные мероприятия осуществляли через 2 мин ОК (рис. 3). Возобновляли аппаратную ИВЛ в режиме CMV/VC с параметрами:  $FiO_2 = 100\%$ ,  $f \times 80 \text{ мин}^{-1}$ ,  $I:E=1:2$ ,  $V_t$  — по номограмме для крыс. Проводили компрессии грудной клетки в переднезаднем направлении в положении крысы лежа на спине с частотой  $200 \text{ мин}^{-1}$ , глубина компрессий составляла 1/3 от переднезаднего размера грудной клетки животного, после каждой компрессии следовала полная декомпрессия грудной клетки. Внутривенно вводили адреналин —  $0,005 \text{ мг/кг}$ .

После проведения минутного цикла компрессии грудной клетки прекращали, оценивали сердечный ритм, уровень  $АД_{ср.}$  и кожную перфузию. В случае сохранявшейся ОК продолжали реанимационные мероприятия с оценкой ритма сердца каждую минуту. Повторное введение адреналина —  $0,005 \text{ мг/кг}$  проводили каждые 5 мин реанимационных мероприятий. Одновременно продолжали контролировать ЭКГ, АД и ЛДФ. При неэффективности проводимых реанимационных мероприятий в течение 10 мин реанимационные мероприятия прекращали. При восстановлении спонтанного кровообращения (увеличение  $АД_{ср.}$  выше 50 мм рт. ст., увеличение перфузии кожи выше «биологического нуля» ЛДФ), (рис. 3) продолжали ИВЛ кислородом, мониторируя АД, ЭКГ, ЛДФ, инфузию раствора NaCl 0,9% со скоростью  $10 \text{ мл/кг/ч}$ .

Через 5 мин после оживления оценивали газовый состав и КОС артериальной крови, по результатам которых корректировали параметры ИВЛ. В случае тяжелого метаболического ацидоза ( $pH < 7,2$ ,  $BE < -10 \text{ ммоль/л}$ ) осуществляли инфузию 4% раствора  $NaHCO_3$  в дозе  $1 \text{ ммоль/кг}$ . Через 2 ч постреанимационного периода (после завершения измерений) проводили тест на наличие спонтанного дыхания: дыхательный тест на наличие спонтанного дыхания: дыхательный тест отсоединяли от эндотрахеальной трубки и в течение 2 мин регистрировали попытки спонтанных вдохов.

**Временные точки исследования.** Исследуемые показатели регистрировали в исходном состоянии животного после периода стабилизации (временная точка 1), на 5–10-й мин (временная точка 2) и на 115–120-й мин (временная точка 3) после восстановления спонтанного кровообращения. Животным группы ЛО выполняли те же измерения и манипуляции, что и в группе ОК, за исключением индукции асфиксии, ОК и реанимационных мероприятий (компрессии грудной клетки, введение адреналина,  $FiO_2 = 100\%$  при ИВЛ).

**Обработка данных и статистический анализ.** Измеряемые параметры в ходе эксперимента регистрировали в карте течения эксперимента (масса тела, температура тела, КОС артериальной крови) и

с помощью соответствующего программного обеспечения в памяти жесткого диска ПК (ЭКГ, АД, ЛДФ). После завершения эксперимента анализировали первичные данные с расчетом исследуемых показателей. Размер выборки рассчитали в программе StatMate 2.0 (GraphPad Software, USA) на основе ранее проведенной серии экспериментов по изучению микроциркуляции в коже крысы с учетом вариабельности показателей кожной перфузии (по данным ЛДФ), предполагаемой летальности в группе ОК около 30% и мощности метода более 0,9. Значение  $M$ , использованное для расчета расчета выборки, составило 16,22 пф. ед., стандартное отклонение — 2,22 пф. ед. Результаты обработали статистически с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft, США) и Prism 8 (GraphPad Software, USA). Поскольку большинство исследуемых показателей имели распределение, отличное от нормального (на основании теста Шапиро–Уилка), для оценки достоверности различий соответствующих показателей между группами использовали критерий  $U$  Манна–Уитни, а для оценки изменения показателя внутри группы — критерий Фридмана (для попарных сравнений — критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони). Результаты представили в виде медианы и межквартильного размаха:  $Me [25\%; 75\%]$ . Уровень  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

## Результаты и обсуждение

Согласно критериям исключения, из группы ЛО ( $n=12$ ) исключили 1 животное, из группы ОК ( $n=22$ ) — 4 животных. Таким образом, в последующем анализе учитывали 11 животных группы ЛО и 18 — группы ОК. В группе ЛО летальных исходов не было, а в группе ОК после реанимации погибло 3 животных из 18 (16,7%).

В группе ОК оценивали время от индукции асфиксии до момента снижения  $АД_{ср.}$  ниже 20 мм рт. ст. в сочетании с выраженной брадикардией и снижением кожной перфузии до уровня «биологического нуля» ЛДФ (3–4 пф. ед.) (фиксация ОК). Среднее время от индукции асфиксии до фиксации ОК составило 220 с [180; 255], а общее время от индукции асфиксии до восстановления спонтанного кровообращения — 330 с [300; 375] в группе ОК. У одной трети животных группы ОК после индукции асфиксии отмечали транзитное уменьшение АД ниже 20 мм рт. ст., снижение показателя  $M$ , по данным ЛДФ, до уровня «биологического нуля» с постепенным возвращением к субнормальным значениям, при этом на ЭКГ не фиксировали патологических ритмов. Данные эпизоды расценивали, как агональный период, и удлиняли время от индукции асфиксии до фиксации ОК.

В первые минуты при восстановлении спонтанного кровообращения у животных группы ОК отмечали следующие изменения исследуемых функциональных показателей: артериальная гипертензия до 200/160 мм рт. ст., по-

**Таблица. Показатели кровообращения, газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови крыс в исходном состоянии и в раннем постреанимационном периоде; Me (LQ; UQ).**

| Показатели                        | Исходное состояние   |                      |       | 5–10 мин постреанимационного периода |                                   |         | 115–120 мин постреанимационного периода |                                   |        |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------|
|                                   | Группа ЛО, n=11      | Группа ОК, n=18      | p     | Группа ЛО, n=11                      | Группа ОК, n=18                   | p       | Группа ЛО, n=11                         | Группа ОК, n=15                   | p      |
| АД <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.    | 70<br>[65; 78]       | 72<br>[65; 77]       | 0,912 | 60<br>[58; 72]                       | 67<br>[62; 82]                    | 0,482   | 63<br>[57; 68]                          | 63 <sup>#</sup><br>[62; 67]       | 0,892  |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>            | 222<br>[210; 231]    | 238<br>[217; 253]    | 0,159 | 218<br>[205; 236]                    | 286<br>[272; 305]                 | 0,0001  | 232<br>[206; 257]                       | 247<br>[236; 261]                 | 0,055  |
| M, пф. ед.                        | 14,8<br>[13,0; 16,5] | 15,9<br>[13,4; 17,4] | 0,610 | 14,7<br>[12,1; 16,5]                 | 10,1 <sup>#</sup><br>[7,0; 12,5]  | 0,0014  | 15,4<br>[13,0; 17,4]                    | 14,9<br>[13,2; 16,1]              | 0,443  |
| pH                                | 7,41<br>[7,38; 7,43] | 7,43<br>[7,40; 7,50] | 0,674 | 7,42<br>[7,40; 7,43]                 | 7,20 <sup>#</sup><br>[7,13; 7,23] | <0,0001 | 7,44<br>[7,40; 7,46]                    | 7,47<br>[7,33; 7,53]              | 0,437  |
| pCO <sub>2арт.</sub> , мм рт. ст. | 37,8<br>[34,1; 41,3] | 38,4<br>[34,7; 41,9] | 0,991 | 37,8<br>[32,7; 42,4]                 | 51,3 <sup>#</sup><br>[41,2; 60,9] | 0,0001  | 34,7<br>[31,5; 39,7]                    | 33,9 <sup>#</sup><br>[30,3; 52,9] | 0,861  |
| pO <sub>2арт.</sub> , мм рт. ст.  | 70<br>[59; 86]       | 69<br>[63; 79]       | 0,851 | 78<br>[64; 91]                       | 120 <sup>#</sup><br>[83; 139]     | 0,0045  | 82<br>[75; 91]                          | 291 <sup>#</sup><br>[194; 376]    | 0,0001 |
| BE, ммоль/л                       | 0<br>[-1; 1]         | 1<br>[-1,5; 3]       | 0,554 | -0,5<br>[-2,7; 1,7]                  | -9 <sup>#</sup><br>[-11; -8]      | <0,0001 | -1,0<br>[-2,0; 0,5]                     | -2,0<br>[-4,0; 3,0]               | 0,965  |
| Лактат, ммоль/л                   | 1,16<br>[1,02; 1,53] | 1,16<br>[0,88; 1,65] | 0,782 | 1,13<br>[1,52; 5,42]                 | 5,58 <sup>#</sup><br>[4,65; 6,90] | <0,0001 | 1,21<br>[0,95; 1,94]                    | 1,47<br>[1,16; 2,57]              | 0,473  |
| SaO <sub>2</sub> , %              | 93<br>[90; 97]       | 94<br>[92; 96]       | 0,974 | 95<br>[93; 97]                       | 98<br>[93; 99]                    | 0,087   | 96<br>[95; 97]                          | 100 <sup>#</sup><br>[99; 100]     | 0,0001 |
| HCO <sub>3</sub> , ммоль/л        | 24,2<br>[23,4; 25,4] | 25,4<br>[23,1; 26,9] | 0,588 | 24,2<br>[17,1; 25,6]                 | 18,4 <sup>#</sup><br>[17,2; 20,8] | 0,0002  | 23,3<br>[20,3; 24,6]                    | 24,3 <sup>#</sup><br>[21,0; 25,8] | 0,650  |
| p/F                               | 333<br>[297; 404]    | 337<br>[314; 385]    | 0,991 | 337<br>[285; 390]                    | 121 <sup>#</sup><br>[93; 136]     | <0,0001 | 390<br>[358; 425]                       | 295 <sup>#</sup><br>[202; 359]    | 0,0338 |

**Примечание.** АД<sub>ср.</sub> — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; M — показатель средней величины перфузии; pCO<sub>2арт.</sub> — напряжение углекислого газа в артериальной крови; pO<sub>2арт.</sub> — напряжение кислорода в артериальной крови; BE — дефицит оснований; SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом; HCO<sub>3</sub> — концентрация бикарбоната; p/F — индекс оксигенации; p — точное значение p для ЛО vs ОК; <sup>#</sup> — p<0,05 vs исходное состояние (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение).

вышение показателя M до субнормальных значений, синусовая тахикардия. В исходном состоянии группы животных не отличались ни по одному из исследуемых параметров (табл.). Показатели АД<sub>ср.</sub> не имели статистической разницы между группами как на 10-й мин постреанимационного периода, так и через 2 ч от восстановления спонтанного кровообращения. ЧСС оказалась статистически выше в группе ОК по сравнению с ЛО на 10-й мин постреанимационного периода (табл.). Средняя величина перфузии кожи (M) была снижена в группе ОК на 10-й мин постреанимационного периода, однако, на 120-й мин группы уже не различались по данному показателю (табл.).

Закономерно на 10-й мин постреанимационного периода у животных группы ОК отмечали выраженную гиперкапнию, гиперлактатемию, а также увеличение дефицита оснований с развитием декомпенсированного ацидоза смешанного типа. Кроме того, выявляли гипероксемию у животных группы ОК по сравнению с ЛО на фоне проведения аппаратной ИВЛ с 100% фракцией кислорода, при этом индекс оксигенации (p/F) был снижен (табл.). Через 2 ч от восстановления спонтанного кровообращения показатели КОС и газового состава крови между группами не имели статистической разницы (за исключением более высокой оксигенации крови в группе «ОК»), что свидетельство-

вало об эффективности проводимой интенсивной терапии и аппаратной ИВЛ в группе ОК (табл.). У всех выживших животных группы ОК через 2 ч после восстановления кровообращения регистрировали спонтанное дыхание после прекращения ИВЛ на фоне угнетенного сознания.

Экспериментальные модели асфиксической ОК у лабораторных животных в большей степени воспроизводят механизмы остановки кровообращения вследствие экстракардиальных причин у пациентов различного профиля и в современной экспериментальной медицине используются все чаще [12].

Проведенный литературный поиск открыл ряд методических решений для моделирования асфиксической остановки кровообращения, а также позволил выявить и учесть, как их преимущества, так и недостатки. В качестве анестезирующих агентов могут быть использованы как ингаляционные анестетики (севофлюран и изофлюран) [20, 21], так и средства для общей неингаляционной анестезии (пентобарбитал и хлоралгидрат) [15, 22]. В случае с ингаляционными анестетиками анестезия прекращается до индукции асфиксии. Методически это приводит к минимизации влияния анестезии на патогенез ишемически-реперфузионных повреждений в рамках формирования полиорганной дисфункции [23], однако не отражает патогенез ОК в клинической анестезиологии.



При проведении данного экспериментального исследования использовали комбинацию антагониста NMDA-рецепторов тилетамина/золазепам и агониста центральных  $\alpha 2$ -адренорецепторов ксилазина (ветеринарный аналог декс-медетомидина) с учетом их минимальных кардиореспираторных влияний, достаточной глубины анестезии и миорелаксации для проведения манипуляций, в том числе и инвазивных [16].

Несмотря на общность методов, применяемых разными авторами при моделировании асфиксической ОК, изучение литературных источников указывает на выраженную гетерогенность моделей, что влечет за собой недостаточную сопоставимость и воспроизводимость полученных экспериментальных данных [24].

В целом оценка методических подходов в существующих моделях позволяет выделить ряд общих недостатков. В большинстве экспериментальных моделей для определения момента ОК используются определенные значения АД, которые значительно варьируют в разных источниках (от 10 мм рт. ст. до 30 мм рт. ст.) [15, 25]. При этом авторы не оценивают перфузию органов и тканей, а длительность ОК чаще всего устанавливается на основании общей длительности асфиксии, а не ОК как таковой, приводя к снижению стандартизации тяжести ишемически-реперфузионных повреждений организма.

С целью дополнительной верификации момента остановки сердца и восстановления спонтанного кровообращения после реанимации применили метод ЛДФ для оценки перфузии кожи параллельно с мониторингом ЭКГ и АД. Длительность остановки кровообращения фиксировали от момента ЭМД, критериями которой служили: снижение АДср ниже 20 мм рт. ст. на протяжении не менее 10 с, выраженная брадикардия (менее 100 мин<sup>-1</sup> для крыс) или другой агональный ритм сердца (идиовентрикулярный ритм, блокады и т. п.), перфузия кожи на уровне «биологического нуля» ЛДФ.

Поддерживающая терапия в постреанимационном периоде во многих работах ограничена по времени и объему и в целом не соответствует современным реанимационным протоколам (недостаточная длительность ИВЛ, отсутствие четких протоколов применения препаратов вазопрессорного и инотропного действия, отсутствие протоколов волемической поддержки и коррекции КОС и т. д.). Данный факт снижает трансляционный потенциал результатов доклинического исследования для клинической анестезиологии-реаниматологии [26, 27]. При проведении нами поддерживающей интенсивной терапии (ИТ) в постреанимационном периоде исследования показатели АДср. не имели статистической разницы между группами ни на 10-й,

ни на 120-й мин постреанимационного периода, а выраженный в группе ОК смешанный ацидоз компенсировался к 120-й мин, что свидетельствует о эффективности ИТ.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что применение продленной неингаляционной комбинированной анестезии, фиксация момента ОК и восстановления спонтанного кровообращения с применением ЛДФ, проведение комплекса мер интенсивной терапии в постреанимационном периоде не менее 2 ч, улучшили качество моделирования асфиксической ОК за счет уменьшения вариабельности функциональных параметров животных, улучшения воспроизводимости модели и ее схожести с особенностями течения постреанимационной болезни у людей в клинических условиях. Усовершенствование проводили на базе уже описанных в специальной литературе методических приемов. В частности, учли опыт моделирования асфиксической ОК с реанимацией для оценки нейропротективных эффектов гипотермии и глибенкламида, описанный К. Huang и соавт. [17].

Ограничением исследования является применение комбинации неингаляционных анестетиков для обеспечения анестезии. Несмотря на ряд преимуществ, по сравнению с ингаляционными анестетиками (низкая выраженность кардиореспираторных проявлений, достаточная глубина седации и миорелаксации для проведения хирургических манипуляций, достаточная степень аналгезии лабораторного животного), применение комбинированной анестезии приводит к снижению схожести модели с внегоспитальной ОК, а также может способствовать искажению экспериментальных данных в перспективе исследований свойств лекарственных средств. Также необходимо учитывать токсические эффекты кислорода и ограничивать длительность ИВЛ с высокой фракцией кислорода [28]. Кроме того, в представленном варианте моделирование асфиксической ОК является технически непростым процессом, требующим как применения специального оборудования, так и выработки соответствующих навыков у экспериментатора. Большое клиническое значение имеет исследование отдаленных (3–7 сут и дольше) исходов постреанимационной болезни у лабораторных животных при большей длительности ОК (4–8 мин), что, однако, ассоциировано с дополнительными организационными (необходимость продленной интенсивной терапии) и биоэтическими вопросами (применимость гуманной конечной точки эксперимента).

## Заключение

При асфиксии на фоне общей анестезии ОК у крыс наступает по механизму электро-



механической диссоциации. Раздельный учет времени остановки дыхания и кровообращения, а также применение ЛДФ для оценки периферического кровотока позволяют стандартизировать тяжесть ишемически-реперфузионных повреждений и улучшить воспроизводимость модели. Применение комплекса

реанимационных мероприятий, приближенного к современным стандартам ведения пациентов в клинической анестезиологии-реаниматологии, обоснованно с биоэтических позиций и позволяет улучшить транслируемость результатов доклинических исследований в клиническую медицину.

## Литература

- Nolan J. P., Sandroni C., Böttiger B. W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H., Genbrugge C., et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (4): 369–421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4. PMID: 33765189.
- DiLibero J., Misto K. Outcomes of in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2021; 33 (3): 343–356. DOI: 10.1016/j.cnc.2021.05.009. PMID: 34340795
- Andersen LW, Holmberg M. J., Berg K. M., Donnino M. W., Granfeldt A. In-hospital cardiac arrest: a review. *JAMA.* 2019; 321 (12): 1200–1210. DOI: 10.1001/jama.2019.1696. PMID: 30912843.
- Николовски С. С., Божич Н. Б., Фишер З., Лазич А. Д., Тянич Е. З., Раффе В. И. Влияние сердечно-легочной реанимации с поддержкой диспетчером скорой медицинской помощи на восстановление эффективного кровообращения и краткосрочную выживаемость. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 52–64. Nikolovski S. S., Bozic N. B., Fiser Z. Z., Lazic A. D., Tijanic J. Z., Raffay V. I. Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation — influence on return of spontaneous circulation and short-term survival. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 52–64. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-52-64.
- Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141 (9): e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757. PMID: 31992061
- Patel K. K., Spertus J. A., Khariton Y., Tang Y., Curtis L. H., Chan P. S., AHA Get with the Guidelines — resuscitation investigators. Association between prompt defibrillation and epinephrine treatment with long-term survival after in-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2018; 137 (19): 2041–2051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030488. PMID: 29279412.
- Мороз В. В., Бобринская И. Г., Васильев В. Ю., Кузовлев А. Н., Перепелица С. А., Смелая Т. В., Спиридонова Е. А., с соавт. Сердечно-легочная реанимация. Москва: ФНКЦ РР, МГМСУ, НИИОР. 2017. Moroz V. V., Bobrinskaya I. G., Vasiliev V. Yu., Kuzovlev A. N., Perepelitsa S. A., Smelaya T. V., Spiridonova E. A., et al. Cardiopulmonary resuscitation. Moscow: FSCC ICR, MSMSU, RI GR, 2017. (in Russ.). ISBN 978-5-9500558-0-5.
- Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. Москва: Медицина; 1986. Negovsky V. A. Essays on intensive care. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russ.).
- Rajan S., Folke F., Hansen S. M., Hansen C. M., Kragholm K., Gerds T. A., Lippert F. K., et al. Incidence and survival outcome according to heart rhythm during resuscitation attempt in out-of-hospital cardiac arrest patients with presumed cardiac etiology. *Resuscitation.* 2017; 114: 157–163. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.021. PMID: 28087286.
- Varvarousis D., Varvarousi G., Iacovidou N., D'Aloja E., Gulati A., Xanthos T. The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management. *Am J Emerg Med.* 2015; 33 (9): 1297–304. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.06.066. PMID: 26233618
- Брагина Н. В., Маркова Т. Г., Горбачев В. И. Постреанимационная болезнь. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (4): 140–150. Bragina N. V., Markova T. G., Gorbachev V. I. Post-resuscitation disease. *Anesthesiol.Reanimatol=Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2021; (4): 140–150. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology2021041140.
- Yu S., Wu C., Zhu Y., Diao M., Hu W. Rat model of asphyxia-induced cardiac arrest and resuscitation. *Front Neurosci.* 2023; 16: 1087725. DOI: 10.3389/fnins.2022.1087725. PMID: 36685224.
- Katz L., Ebmeyer U., Safar P., Radovsky A., Neumar R. Outcome model of asphyxial aardiic arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995; 15 (6): 1032–1039. DOI: 10.1038/jcbfm.1995.129. PMID: 7593335
- Dave K. R., Raval A. P., Prado R., Katz LM., Sick T. J., Ginsberg M.D., Busto R., et al. Mild cardiopulmonary arrest promotes synaptic dysfunction in rat hippocampus. *Brain Res.* 2004; 1024 (1–2): 89–96. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.07.050. PMID: 15451369.
- Hu T., Wang J., Wang S., Li J., Chen B., Zuo F, Zhang L., et al. Effects of the duration of postresuscitation hyperoxic ventilation on neurological outcome and survival in an asphyxial cardiac arrest rat model. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 16500. DOI: 10.1038/s41598-019-52477-y. PMID: 31712629.
- Дубенский А. Ю., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Цоколаева З. И., Калабушев С. Н., Варнакова Л. А., Долгих В. Т., с соавт. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2023; 16 (2): 79–86. Dubensky A. Yu., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Tsokolaeva Z. I., Kalabushev S. N., Varnakova L. A., Dolgikh V. T., et al. Influence of anesthesia type on the blood circulation in rats. *Bulletin of SurGU. Medicine=Vestnik SurGU. Meditsina.* 2023; 16 (2): 79–86 (in Russ.). DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86.
- Huang K., Wang Z., Gu Y., Hu Y., Ji Z., Wang S., Lin Z., et al. Glibenclamide is comparable to target temperature management in improving survival and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (7): e003465. DOI: 10.1161/JAHA.116.003465. PMID: 27413041.
- Лапин К. Н., Рыжков И. А., Мальцева В. А., Удун Е. В. Катетеризация сосудов мелких лабораторных животных при проведении биомедицинских исследований: технологические аспекты метода: обзор. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (3): 168–181. Lapin K. N., Ryzhkov I. A., Maltseva V. A., Udu E. V. Vascular catheterization of small laboratory animals during biomedical research: technological aspects of the method: review. *Bulletin of Siberian Medicine=Bulletin Sibirskoy Meditsiny.* 2021; 20 (3): 168–181 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-168-181.
- Wang-Fischer Y. (ed.). Manual of stroke models in rat. Boca Raton: CRC Press; 2009: 332.
- Keilhoff G., Esser T., Titze M., Ebmeyer U., Schild L. High-potential defense mechanisms of neocortex in a rat model of transient asphyxia induced cardiac arrest. *Brain Res.* 2017; 1674: 42–54. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.08.018. PMID: 28827077.
- Tungalag T., Yoo Y.-J., Tae H.-J., Yang D. K. Olanzapine-induced therapeutic hypothermia attenuates renal injury in rats after asphyxial cardiac arrest and resuscitation. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (3): 443. DOI: 10.3390/antiox11030443. PMID: 35326094.

22. Zhou X., Liu Y., Huang Y., Zhu S., Zhu J., Wang R. Hypertonic saline infusion suppresses apoptosis of hippocampal cells in a rat model of cardiopulmonary resuscitation. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 5783. DOI: 10.1038/s41598-017-05919-4. PMID: 28724904.
23. Murakami M., Niwa H., Kushikata T., Watanabe H., Hirota K., Ono K., Ohba T. Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram. *Bio Pharm Bull.* 2014; 37 (5): 834–839. DOI: 10.1248/bpb.b14-00012. PMID: 24790005.
24. Vognsen M., Fabian-Jessing B. K., Secher N., Løfgren B., Dezfulian C., Andersen L. W., Granfeldt A. Contemporary animal models of cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation.* 2017; 113: 115–123. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.01.024. PMID: 28214538.
25. Uray T., Dezfulian C., Palmer A. A., Miner K. M., Leak R. K., Stezoski J. P., Janesko-Feldman K. Cardiac arrest induced by asphyxia versus ventricular fibrillation elicits comparable early changes in cytokine levels in the rat brain, heart, and serum. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (5): e018657. DOI: 10.1161/JAHA.120.018657. PMID: 33599149.
26. Nolan J. P., Soar J., Cariou A., Cronberg T., Moulaert V. R. M., Deakin C. D., Bottiger B. W. European resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: Section 5 of the European resuscitation Council guidelines for post-resuscitation care 2015. *Resuscitation.* 2015; 95: 202–222. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018. PMID: 26477702.
27. Diao M.-Y., Zheng J., Shan Y., Xi S., Zhu Y., Hu W., Lin Z. Hypothermia prevents hippocampal oxidative stress and apoptosis via the GSK-3 $\beta$ /Nrf2/HO-1 signaling pathway in a rat model of cardiac arrest-induced brain damage. *Neurol. Res.* 2020; 42 (9): 773–782. DOI: 10.1080/01616412.2020.1774210. PMID: 32529954.
28. Долгих В. Т., Говорова Н. В., Орлов Ю. П., Корпачева О. В., Доровских Г. Н., Еришов А. В. Патофизиологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога реаниматолога (мини-обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 83–93. Dolgikh V. T., Govorova N. S., Orlov Yu. P., Korpacheva O. S., Dorovskikh G. N., Yershov A. S. Pathophysiological aspects of hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist's practice. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2017; 13 (3): 83–93. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-83-93.

Поступила 13.11.2023  
Принята 20.02.2024

## Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга

А. Д. Бочарников<sup>1</sup>, Е. А. Боева<sup>2</sup>, М. А. Милованова<sup>2</sup>,  
В. В. Антонова<sup>2\*</sup>, Э. И. Якупова<sup>3</sup>, А. В. Гречко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

<sup>3</sup> НИИ Физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского,  
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Россия, 119992, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1 стр. 40

**Для цитирования:** А. Д. Бочарников, Е. А. Боева, М. А. Милованова, В. В. Антонова, Э. И. Якупова, А. В. Гречко. Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 65–69. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-65-69> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Виктория Витальевна Антонова, [victoryant.sci@gmail.com](mailto:victoryant.sci@gmail.com)

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнить эффект севофлурана и хлоралгидрата на неврологический статус и объем повреждения головного мозга в моделях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и фотоиндуцированного тромбоза (ФТ), приводящего к фокальному ишемическому инсульту (ИИ).

**Материалы и методы.** Эксперименты выполняли на беспородных крысах Wistar весом 250–300 г ( $n=43$ ). Выделили 4 группы: группу ИИ+Севофлуран (ИИ<sub>СЕВ</sub>) ( $n=10$ ), группу ИИ+Хлоралгидрат (ИИ<sub>ХЛ</sub>) ( $n=10$ ), группу ЧМТ+Севофлуран (ЧМТ<sub>СЕВ</sub>) ( $n=13$ ), группу ЧМТ+Хлоралгидрат (ЧМТ<sub>ХЛ</sub>) ( $n=10$ ). Использовали модель ФТ с применением красителя Rose Bengal (RB), моделирование ЧМТ проводили в соответствии с методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга.

**Результаты.** По данным МРТ отметили уменьшение объема повреждения мозга (мм<sup>3</sup>) у крыс в группе ЧМТ<sub>СЕВ</sub> по сравнению с группой ЧМТ<sub>ХЛ</sub> ( $19\pm 5$  против  $60\pm 5$ ,  $p<0,0001$ ); в группе ИИ<sub>СЕВ</sub> по сравнению с группой ИИ<sub>ХЛ</sub> ( $9,8\pm 1,5$  против  $21,5\pm 2$ ,  $p=0,0016$ ). Кроме того, при сравнении групп ИИ<sub>СЕВ</sub> и ИИ<sub>ХЛ</sub> выявили значимые различия количества баллов протокольной оценки неврологического статуса на 14-е сутки ( $11,4\pm 1,8$  против  $4,9\pm 2,6$ ,  $p<0,0001$ ).

**Заключение.** Учитывая полученные данные, рекомендуем внимательно подходить к выбору наркотических условий для моделирования ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы на животных. В частности, учитывать нейропротекторный эффект севофлурана в модели ФТ и ЧМТ.

**Ключевые слова:** нейропротекция; анестетики; фотоиндуцированный ишемический инсульт; модель черепно-мозговой травмы; модели повреждения мозга; севофлуран; хлоралгидрат

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

## Nueroprotection by Anesthetics in Brain Injury Models

Alexey D. Bocharnikov<sup>1</sup>, Ekaterina A. Boeva<sup>2</sup>, Marina A. Milovanova<sup>2</sup>,  
Victoria V. Antonova<sup>2\*</sup>, Elmira I. Yakupova<sup>3</sup>, Andrey V. Grechko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

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

<sup>3</sup> A.N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskie gory, Bldg 40, 119992 Moscow, Russia

### Summary

**The aim of the study** was to compare the effect of sevoflurane and chloral hydrate on the neurological status and volume of brain damage after trauma and ischemia in experimental models of traumatic brain injury (TBI) and focal ischemic stroke (IS) induced by photothrombosis (PT).

**Materials and methods.** The experiments were performed on mongrel Wistar rats weighing 250–300 g ( $N=43$ ). There were 4 groups: the Ischemia + Sevoflurane group (IS<sub>SEV</sub>) ( $N=10$ ), the Ischemia + Chloral hydrate group (IS<sub>CH</sub>) ( $N=10$ ), TBI + Sevoflurane group (TBI<sub>SEV</sub>) ( $N=13$ ), and TBI+Chloral hydrate group (TBI<sub>CH</sub>) ( $N=10$ ). Ischemic brain damage was modelled using Rose Bengal (RB) dye-induced PT, and TBI was modelled using mechanical force-induced concussion.

**Results.** MRI findings indicate lower volumes of brain damage (mm<sup>3</sup>) in rats from TBI<sub>SEV</sub> group compared with the TBI<sub>CH</sub> group ( $19\pm 5$  vs.  $60\pm 5$ ,  $P<0.0001$ ), and in the IS<sub>SEV</sub> group compared with the IS<sub>CH</sub> group ( $9.8\pm 1.5$  vs.  $21.5\pm 2$ ,  $P=0.0016$ ). Moreover, there was a significant difference between IS<sub>SEV</sub> and IS<sub>CH</sub> groups

based on the protocol assessment of neurological status on day 14 with higher scores in IS<sub>SEV</sub> (11.4±1.8 vs. 4.9±2.6,  $P<0.0001$ ).

**Conclusion.** Taking into account the data obtained, we recommend a careful choice of anesthesia when modeling ischemic stroke and traumatic brain injury in animals. In particular, the neuroprotective effect of sevoflurane should be taken into account in the PT and TBI models.

**Keywords:** *neuroprotection; anesthetics; photoinduced ischemic stroke; TBI model; brain injury models; sevoflurane; chloral hydrate*

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

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

## Введение

Для оценки нейропротективных свойств лекарственных препаратов чаще всего используются такие модели ишемического повреждения, как фотоиндуцированный тромбоз, черепно-мозговая травма, окклюзия средней мозговой артерии и другие. Модель дозированного контузионного повреждения открытого мозга [1], а также — фотоиндуцированного тромбоза, зарекомендовали себя как релевантные модели с целым рядом преимуществ, таких как, малая инвазивность, высокая воспроизводимость, низкая летальность, возможность контроля объема повреждения мозга [2, 3]. Для оценки действия различных терапевтических агентов при моделировании повреждения мозга необходимо исключить влияние различных «возмущающих» факторов, таких как метод анестезии, неоднородность лабораторных животных.

Анестетики, используемые при анестезии в различных экспериментальных моделях, обладают собственными нейропротективными свойствами, которые могут затруднять оценку нейропротекторных влияний различных терапевтических агентов.

Цель работы — сравнить эффект севофлурана и хлоралгидрата на неврологический статус и объем повреждения головного мозга в моделях фотоиндуцированного тромбоза (ФТ) и черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

## Материал и методы

**Животные.** Эксперименты выполнили на 43 беспородных крысах Wistar весом 250–300 г, содержащихся в виварии с 12/12-часовым циклом свет/темнота при постоянной температуре (22±2°C). Крыс использовали в соответствии с протоколами работы с животными, одобренными комитетом по этике животных НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского — протокол 2/20 от 12 февраля 2020 г.

Выделили 4 группы:

- Группа Ишемия + Севофлуран (ИИ<sub>СЕВ</sub>) ( $n=10$ );
- Группа Ишемия + Хлоралгидрат (ИИ<sub>ХГ</sub>) ( $n=10$ );
- Группа ЧМТ + Севофлуран (ЧМТ<sub>СЕВ</sub>) ( $n=13$ );
- Группа ЧМТ + Хлоралгидрат (ЧМТ<sub>ХГ</sub>) ( $n=10$ ).

**Анестезия.** В группах ИИ<sub>ХГ</sub> и ЧМТ<sub>ХГ</sub> крыс анестезировали хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно). В группах ИИ<sub>СЕВ</sub> и ЧМТ<sub>СЕВ</sub> животных анестезировали при помощи севофлурана (5% в газовой смеси с кислородом, со скоростью потока 2 л/мин), после индукции анестезию поддерживали 2–3% се-

вофлураном со скоростью потока 2 л/мин через маску. В течение часа, до выхода из наркоза хлоралгидратом, крысы лежали под инфракрасной нагревательной лампой. Длительность ингаляции севофлурана составила 39,4±3,4 мин и 25,5±5,4 мин в группах ИИ<sub>СЕВ</sub> и ЧМТ<sub>СЕВ</sub>, соответственно. Температуру тела крыс во время всего эксперимента поддерживали на уровне 37,0±0,5°C. Термометрию выполняли путем установки ректального датчика температуры тела, а терморегуляцию осуществляли в автоматическом режиме путем соединения модуля обогрева с термореле и установки пограничных значений.

**Модель ФТ.** Использовали протокол фототромбоза описанный ранее [2, 3]. Фокальный ишемический инсульт моделировали в сенсомоторной коре головного мозга крыс (стереотаксические координаты от Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально). Светочувствительный краситель Rose Bengal вводили внутривенно (3%, 40 мг/кг; Sigma-Aldrich, St. Луис, Миссури, США). Затем открытую область черепа облучали зеленым светом при  $\lambda=550$  нм в течение 15 мин.

**Модель ЧМТ.** Моделирование ЧМТ проводили в соответствии с методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга [1].

**Магнитно-резонансная томография (МРТ).** Исследование выполняли на 14-е сут после ФТ и ЧМТ на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Животных наркотизировали изофлураном (1,5–2%) и помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции (как описано ранее [4]).

Использовали стандартный протокол исследования мозга крысы, который включал в себя получение T2-взвешенных изображений [4]. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ изображений и подсчета объема поврежденного участка головного мозга в мм<sup>3</sup> посредством программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США).

Тест постановки конечности на опору (ПКО). Неврологический статус оценивали на 3-и, 6-е и 14-е сут после ФТ и ЧМТ. Использовали известный протокол, основанный на работе M. De Ryck et al [5] в модификации J. Jolkkonen et al [6]. Для каждого задания подсчитывали следующие баллы: 2 балла — нормальная реакция; 1 балл — запоздалый и/или неполный ответ; 0 — баллов нет ответа. Оценивали общий балл по семи заданиям.

**Статистический анализ** количественных данных осуществляли в программе GraphPad Prism 6



(GraphPad Software). Соответствие значений выборок нормальному распределению проверяли тестом Шапиро–Уилка. Если сравниваемые выборки проходили тест на нормальность распределения, то при сравнении двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента. В противном случае использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении двух групп животных в три разные временные точки применяли Two-way ANOVA тест.

Данные представили в виде  $mean \pm SD$ .

## Результаты

Обнаружили значимое уменьшение объема повреждения мозга при использовании севофлурана в качестве наркозного препарата в модели ЧМТ (рис. *a*). При помощи МРТ показали, что при использовании хлоралгидрата ( $60 \pm 5$  мм<sup>3</sup>) он был практически в 3 раза больше, чем при использовании севофлурана ( $19 \pm 5$  мм<sup>3</sup>) ( $p < 0,0001$ ). При анализе неврологического статуса значимых различий между группами не получили (рис. *b*).

В модели ФТ (ишемический инсульт) также наблюдали уменьшение очага повреждения мозга при использовании севофлурана (рис. *c*). При этом объем повреждения (мм<sup>3</sup>) при использовании хлоралгидрата был в 2 раза больше, чем в случае с севофлураном ( $21,5 \pm 2$  против  $9,8 \pm 1,5$ ,  $p = 0,0016$ ). При анализе неврологического статуса крыс в группах ИИ<sub>СЕВ</sub> и ИИ<sub>ХГ</sub> на 14-е сут получили значимые различия баллов ( $11,4 \pm 1,8$  против  $4,9 \pm 2,6$ ,  $p < 0,0001$ ) (рис. *d*).

## Обсуждение

Анестезия, применяемая для различных целей, включая клиническую, ветеринарную или исследовательскую практику, стандартно должна соответствовать следующим критериям: обратимая потеря сознания, акинезия, амнезия и анальгезия [7]. Часто применяемый в работе с животными препарат хлоралгидрат характеризуется противоречивыми данными о его анальгезирующей способности. В последние годы показано, что он все же обладает данным свойством в степени, соответствующей другим часто применяемым анестетикам, таким, как кетамин-ксилазин, пентобарбитал и уретан [8]. В обзоре 2023 г. R. Ward-Flanagan и С. Т. Dickson было отмечено, что хлоралгидрат реализует анальгетическую способность и на клеточном уровне, включая действие своего метаболита, 2,2,2-трихлорэтанола, который ингибирует передачу боли в нейронах спинномозговых ганглиев млекопитающих. При работе с животными данный препарат чаще всего вводился внутривенно, хотя возможно и его внутривенное введение [8].

В работе с животными также часто применяются ингаляционные анестетики, в число

которых входят изофлуран, севофлуран и десфлуран [9]. Данные вещества испаряются в специальных испарителях, добавляются к газу-носителю и вводятся животным через дыхательные пути, обеспечивая быструю индукцию анестезии, короткое действие и быстро элиминируются из организма при прекращении подачи, что является явными преимуществами в сравнении с внутривенными анестезирующими веществами.

При исследованиях повреждений мозга, поиске нейропротективных препаратов важно применять и такой критерий выбора анестетиков, как отсутствие собственного повреждающего или нейропротективного воздействия. При наличии подобных свойств выявление собственного действия исследуемого препарата на фоне анестетика затруднительно.

Из литературных данных известно, что некоторые анестетики, например, дексмететомидин [10] и золетил [11] имеют нейропротективные свойства.

На модели ФТ (ишемия) и ЧМТ получили данные о вероятном наличии у наркозного препарата севофлурана свойств анестетического preconditionирования. Так, севофлуран уменьшал объем поврежденного участка головного мозга у оперированных крыс. При этом уменьшался объем очага повреждения, наблюдаемый при помощи МРТ в группе животных, которых оперировали под севофлурановым наркозом в обеих моделях повреждения мозга (рис. *a*, *c*).

Кроме того, среднее количество баллов протокольной оценки неврологического статуса в группе крыс ИИ<sub>СЕВ</sub> было значимо больше, чем в группы крыс ИИ<sub>ХГ</sub> ( $p < 0,0001$ , рис. *d*). При этом только в группе севофлурана наблюдали животных с максимальным количеством баллов (3 крысы из 10). Несмотря на то, что при ЧМТ при тесте постановки конечности на опору у крыс, получавших севофлуран, улучшения неврологического статуса не наблюдали, уменьшение размера очага повреждения может влиять на значения других неврологических тестов и клеточный ответ при исследовании нейропротективных свойств каких-либо препаратов с применением данного анестетика.

Учитывая полученные данные, можно заключить, что отделить нейропротекторные свойства изучаемых препаратов от таковых же у анестетика севофлурана, используемого в модели ЧМТ, будет сложно.

В ряде других исследований также описывают нейропротективный эффект севофлурана при моделировании ЧМТ [12]. Модель ЧМТ индуцировали на крысах под наркозом 3% пентобарбиталом натрия (50 мг/кг), которые

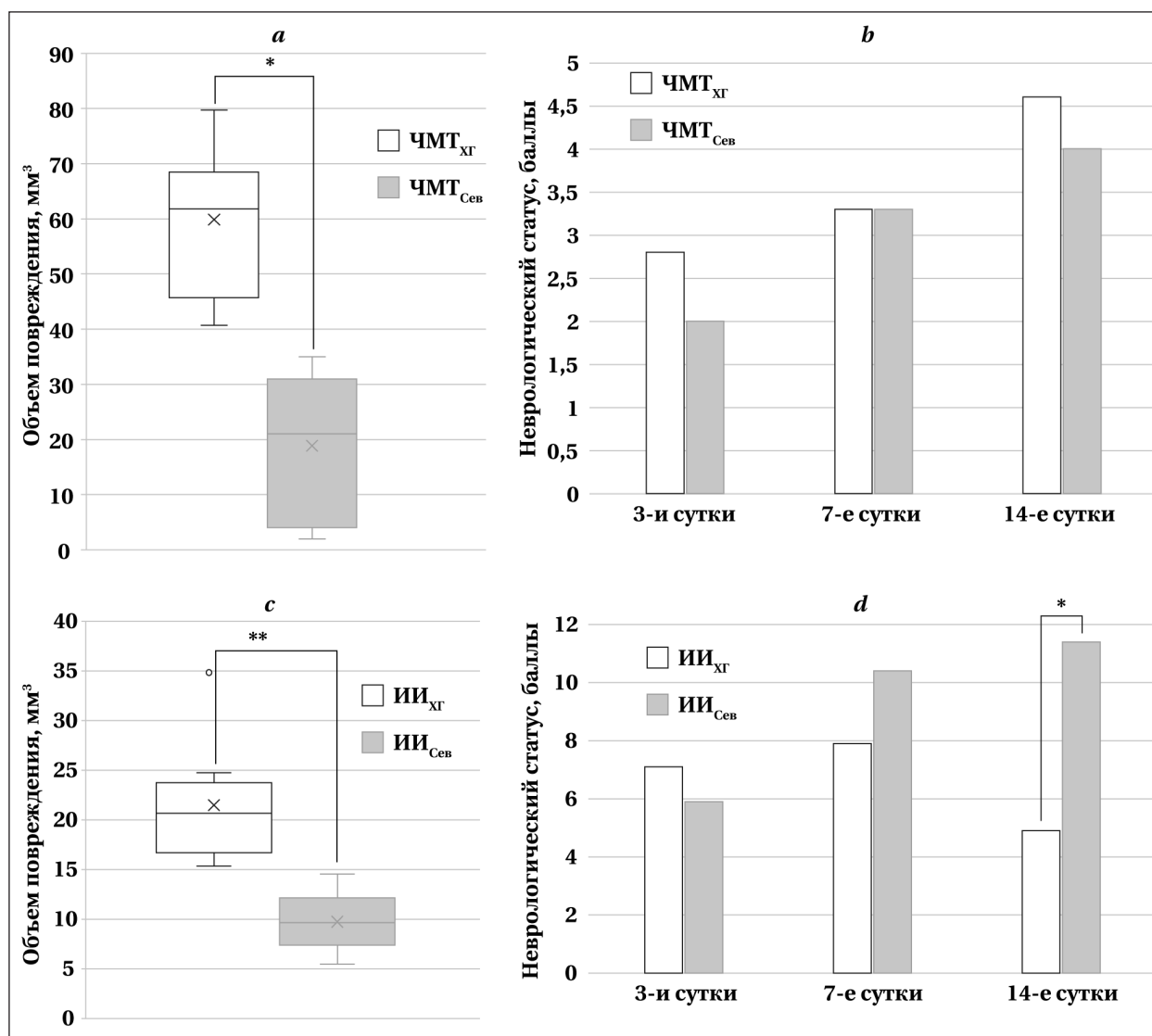


Рис. Сравнение исследуемых групп по МРТ данным объема повреждения мозга (a, c) и количеству баллов протокольной оценки неврологического статуса (b, d).

Примечание. Статистически значимые различия: \* —  $p < 0,0001$ ; \*\* —  $p = 0,0016$ .

затем вдыхали севофлуран в течение 1 ч. Севофлуран уменьшал отек мозга, улучшал неврологические показатели и уменьшал апоптоз нейронов и аутофагию у крыс с ЧМТ. Было показано, что посткондиционирование севофлураном может активировать фактор роста фибробластов 2 (FGF2), который способен защищать гематоэнцефалический барьер от повреждения при ЧМТ у мышей [13].

Также имеются данные, свидетельствующие о том, что севофлуран может оказывать нейропротекторные эффекты в моделях фокальной или глобальной ишемии головного мозга [14–17]. Отмечаются нейропротекторные эффекты севофлурана при применении его ингаляции до моделирования ишемии, так называемый эффект прекодиционирования [18, 19]. Так, предварительное кондицио-

нирование, вызванное севофлураном, за 15 мин или 24 ч до глобальной церебральной ишемии уменьшало степень повреждения нейронов у крыс [18]. В моделях *in vitro* предварительное кондиционирование крыс севофлураном за 15 мин до гипоксии и реоксигенации увеличивало восстановление функции нейронов гиппокампа после гипоксии дозозависимым образом [19].

Нельзя также полностью исключить влияние хлоралгидрата на течение повреждения мозга крыс при обеих моделях. В литературе существуют исследования, показывающие эффект прекодиционирования хлоралгидрата в модели ишемического инсульта на мышах (окклюзия средней мозговой артерии) [20]. При этом показано, что хлоралгидрат уменьшал объем повреждения и улучшал неврологический

## Заключение

статус. Возможный механизм его действия, лежал в увеличении экспрессии аннексина A1, как противовоспалительного фактора [20]. Хлоралгидрат имел нейропротективные свойства также при применении его в паре с ишемическим прекодиционированием [11, 21]. Несмотря на эти данные, у севофлурана выявили больший нейропротективный эффект, чем у хлоралгидрата. Механизм обнаруженного эффекта еще до конца не известен.

## Литература

1. Zhao Q., Zhang J., Li Huije, Li Hongru, Xie F Models of traumatic brain injury-highlights and drawbacks. *Front Neurol.* 2023; 14: 1151660. DOI: 10.3389/fneur.2023.1151660.
2. Zhang D. E.W, Zhang S. R., Kim H. A., Sobey C. G., De Silva T. M. The photothrombotic model of ischemic stroke. *Methods Mol Biol.* 2024; 2746: 225–235. DOI: 10.1007/978-1-0716-3585-8\_18. PMID: 38070093.
3. Romanova G. A., Shakova F. M., Kovaleva O. I., Pivovarov V. V., Khlebnikova N. N., Karganov M. Y. Relationship between changes in rat behavior and integral biochemical indexes determined by laser correlation spectroscopy after photothrombosis of the prefrontal cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2004; 137 (2): 135–138. (in Eng.&Rus.). DOI: 10.1023/b:bebm.0000028122.10795.fc. PMID: 15273757.
4. Silachev D. N., Boeva E. A., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Antonova V. V., et al. Positive neuroprotective effect of argon inhalation after photochemically induced ischemic stroke model in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176 (2): 143–149. DOI: 10.1007/s10517-024-05984-6. PMID: 38189873.
5. Antonova V. V., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Ostrova I. V., Varnakova L. A., et al. Three-hour argon inhalation has no neuroprotective effect after open traumatic brain injury in rats. *Brain Sci.* 2022; 12 (7): 920. DOI: 10.3390/brainsci12070920. PMID: 35884727.
6. Turovsky E. A., Golovicheva V. V., Varlamova E. G., Danilina T. I., Goryunov K. V., Shevtsova Y. A., Pevzner I. B., et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles afford neuroprotection by modulating PI3K/AKT pathway and calcium oscillations. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (14): 5345–5368. DOI: 10.7150/ijbs.73747. PMID: 36147480.
7. Haruwaka K., Ying Y., Liang Y., Umpierre A. D., Yi M.-H., Kremen V., Chen T., et al. Microglia enhance post-anesthesia neuronal activity by shielding inhibitory synapses. *Nat Neurosci.* 2024 Jan 4. DOI: 10.1038/s41593-023-01537-8. PMID: 38177340.
8. Ward-Flanagan R., Dickson C. T. Intravenous chloral hydrate anesthesia provides appropriate analgesia for surgical interventions in male Sprague-Dawley rats. *PLoS ONE.* 2023; 18 (6): e0286504. DOI: 10.1371/journal.pone.0286504. PMID: 37352248.
9. Navarro K. L., Huss M., Smith J. C., Sharp P., Marx J. O., Pacharinsak C. Mouse anesthesia: the art and science. *ILAR J.* 2021; 62 (1–2): 238–273. DOI: 10.1093/ilar/ilab016. PMID: 34180990.
10. Li J., Wang K., Liu M., He J., Zhang H., Liu H. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway. *J Mol Histol.* 2023; 54 (3): 173–181. DOI: 10.1007/s10735-023-10120-1. PMID: 37186301.
11. Silachev D. N., Usatikova E. A., Pevzner I. B., Zorova L. D., Babenko V. A., Gulyaev M. V., Pirogov Y. A., et al. Effect of anesthetics on efficiency of remote ischemic preconditioning. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82 (9): 1006–1016. DOI: 10.1134/S0006297917090036. PMID: 28988529.
12. Wang Zhongyu., Wang Z., Wang A., Li J., Wang J., Yuan J., Wei X., et al. The neuroprotective mechanism of sevoflurane in rats with traumatic brain injury via FGF2. *J Neuroinflammation.* 2022; 19 (1): 51. DOI: 10.1186/s12974-021-02348-z. PMID: 35177106.
13. Manu D. R., Slevin M., Barcutean L., Forro T., Boghitoiu T., Balasa R. Astrocyte involvement in blood-brain barrier function: a critical update highlighting novel, complex, neurovascular interactions. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (24): 17146. DOI: 10.3390/ijms242417146. PMID: 38138976.
14. Liang T.-Y., Peng S.-Y., Ma M., Li H.-Y., Wang Z., Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (4): 152–154. DOI: 10.4103/2045-9912.318860. PMID: 34213497.
15. Kokubun H., Jin H., Komita M., Aoe T. Conflicting actions of inhalational anesthetics, neurotoxicity and neuroprotection, mediated by the unfolded protein response. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 450. DOI: 10.3390/ijms21020450. PMID: 31936788.
16. Chen S., Lotz C., Roewer N., Broscheit J. A. Comparison of volatile anesthetic-induced preconditioning in cardiac and cerebral system: molecular mechanisms and clinical aspects. *Eur J Med Res.* 2018; 23 (1): 10. DOI: 10.1186/s40001-018-0308-y. PMID: 29458412.
17. Боева Е. А., Силачев Д. Н., Якупова Э. И., Милованова М. А., Варнакова Л. А., Калабушев С. Н., Денисов С. О., с соавт. Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (3): 46–53. Boeva E. A., Silachev D. N., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Denisov S. O., et al. Experimental study of the neuroprotective properties of inhaled argon-oxygen mixture in a photoinduced ischemic stroke model. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (3): 46–53. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-46-53.
18. Altay O., Suzuki H., Altay B. N., Calisir V., Tang J., Zhang J. H. Isoflurane versus sevoflurane for early brain injury and expression of sphingosine kinase 1 after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett.* 2020; 733: 135142. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135142. PMID: 32522601.
19. Zhu Y., Zhou H.-S., Chen D.-Q., Zhou D., Zhao N., Xiong L.-L., Deng I., et al. New progress of isoflurane, sevoflurane and propofol in hypoxic-ischemic brain injury and related molecular mechanisms based on p75 neurotrophic factor receptor. *Ibrain.* 2021; 7 (2): 132–140. DOI: 10.1002/j.2769-2795.2021.tb00075.x. PMID: 37786902.
20. Zhang H., Zhang Z., Guo T., Chen G., Liu G., Song Q., Li G., et al. Annexin A protein family: focusing on the occurrence, progression and treatment of cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1141331. DOI: 10.3389/fcell.2023.1141331. PMID: 36936694.
21. Черпаков Р. А., Гребенчиков О. А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 101–110. Cherpakov R. A., Grebenshchikov O. A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.

Поступила 20.09.2023  
Принята 20.02.2024

## Особенности контроля нутритивно-метаболического статуса и нутритивной поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом (обзор)

А. В. Жуков<sup>1,2</sup>, А. И. Грицан<sup>1,2\*</sup>, К. Ю. Беляев<sup>1</sup>, И. П. Беляева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярская краевая клиническая больница,

Россия, 660022, г. Красноярск, Красноярский край, ул. Партизана Железняка, д. 3/А

<sup>2</sup> 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. В. Жуков, А. И. Грицан, К. Ю. Беляев, И. П. Беляева. Особенности контроля нутритивно-метаболического статуса и нутритивной поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 70–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-70-82> [На русск. и англ.]

**\*Адрес для корреспонденции:** Алексей Иванович Грицан, [gritsan67@mail.ru](mailto:gritsan67@mail.ru)

### Резюме

У пациентов с панкреатитом встречаемость деструктивных форм острого панкреатита (ОП) составляет около 30%, а летальность при инфицированном панкреонекрозе с сепсисом может достигать 80%. Учитывая катаболическую природу заболевания и значительное влияние нутритивного статуса на его течение и исход, данной когорте пациентов требуется проведение адекватной нутритивной поддержки (НП), основанной на не менее адекватной диагностике и контроле нутритивно-метаболического статуса.

**Цель исследования:** выявление тенденций развития методов диагностики нутритивно-метаболического статуса и проведения НП пациентов с панкреатогенным сепсисом.

**Материалы и методы.** Поиск по ключевым словам источников в базах данных PubMed, Scopus и Elibrary за период с 2018 г. по 2023 г. выявил 95 статей, из них 16 мета-анализов и 6 систематических обзоров, соответствующих предъявляемым требованиям.

**Результаты.** Установили, что на сегодняшний день все существующие шкалы оценки тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с панкреатогенным сепсисом несут низкую прогностическую ценность, а наиболее подходящей из них является шкала mNUTRIC. Использование индексов для оценки риска развития нутритивной недостаточности по данным клинических рекомендаций ESPEN является нецелесообразным у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Выяснили, что использование непрямой калориметрии является предпочтительным методом оценки энергетической потребности пациентов с панкреатогенным сепсисом, в сравнении с использованием рутинных расчетных формул. Установили, что «стандартные» антропометрические величины, такие, например, как индекс массы тела, не всегда являются информативными и прогностически значимыми у пациентов с тяжелым ОП, находящихся в ОРИТ. Анальгезия, инфузионная терапия, а также диагностика и коррекция внутрибрюшной гипертензии являются не только неотъемлемыми элементами интенсивной терапии панкреатогенного сепсиса, но и компонентами, без которых невозможно адекватное проведение НП подобным пациентам. Выяснили, что раннее энтеральное питание является предпочтительным методом НП, а вопросы о выборе места установки зонда, способе и скорости введения питательных веществ остаются без однозначных ответов. Оптимальный состав энтерального питания для пациентов с панкреатогенным сепсисом не уточнен, что косвенно подтверждает разнообразие имеющихся на рынке энтеральных смесей. Определили характеристики рефидинг-синдрома как жизнеугрожающего состояния, развивающегося при начале проведения НП.

**Заключение.** НП, основанная на адекватной диагностике нарушений и контроле нутритивно-метаболического статуса пациентов с панкреатогенным сепсисом является неотъемлемым компонентом интенсивной терапии таких пациентов. Она может уменьшить вероятность и количество возможных осложнений, улучшить прогноз заболевания, снизить время пребывания пациентов в ОРИТ и стоимость лечения.

**Ключевые слова:** нутритивно-метаболический статус; нутритивная поддержка; панкреатогенный сепсис; сепсис; острый панкреатит, панкреонекроз

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

## Nutritional and Metabolic Status Control and Nutritional Support in Patients with Pancreatic Sepsis (Review)

Arthur V. Zhukov<sup>1,2</sup>, Aleksey I. Gritsan<sup>1,2\*</sup>, Kirill Y. Belyaev<sup>1</sup>, Irina P. Belyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital,

3a Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk area, Russia



## Summary

Acute pancreatitis (AP) is associated with pancreonecrosis in 30% of patients, who may fall at 80% high risk of death when infected pancreatic necrosis progresses to sepsis. Given the catabolic nature of the disease and the significant influence of nutritional status on its course and outcome, these patients require an adequate nutritional support (NS) based on an adequate assessment and control of nutritional and metabolic status.

**The aim of the study:** to identify trends in developing new tools for assessment of nutritional and metabolic status, and provision of NS in patients with pancreatic sepsis (PS).

**Materials and methods.** Keyword search in the PubMed, Scopus and E-library databases for the period from 2018 to 2023 yielded 95 publications, of which 16 meta-analyses and 6 systematic reviews met the requirements.

**Results.** all existing to date scales for assessment of nutritional deficiency in patients with PS have low prognostic value. Of them, mNUTRIC scale seems to be the most appropriate assessment tool. Recommended by EPSN guidelines tools to assess the risk of nutritional deficiency it is not suitable for ICU patients. Indirect calorimetry should be preferred vs routine calculation formulas in assessing patient's energy needs in case of PS. It was also found that «standard» anthropometric values, such as BMI, are not always informative and prognostically significant in patients with severe AP in the ICU. Analgesia, infusion therapy, as well as detection and correction of intraperitoneal hypertension are not only integral components of intensive care for PS but are indispensable for supplying adequate NS in PS patients. It was found that early enteral nutrition is the preferred method of NS, although questions concerning choice of tube insertion site, as well as all parameters of tube feeding remain unanswered. The optimal composition of enteral nutrition for patients with PS has not been established, which is indirectly confirmed by the variety of enteral mixtures available on the market. The refeeding syndrome that occurs at initiation of NS was characterized as a life-threatening condition.

**Conclusion.** NS, based on adequate assessment of disorders and control of the nutritional and metabolic status is an integral component of intensive care in PS patients. It can reduce the probability and number of potential complications, time of stay in the ICU, cost of treatment, and improve patient's prognosis.

**Keywords:** *nutritional and metabolic status; nutritional support; pancreatic sepsis; sepsis; acute pancreatitis, pancreonecrosis.*

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

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

## Введение

Течение и исход критических состояний, в том числе и панкреатогенного сепсиса, во многом зависят от систем жизнеобеспечения, поддерживающих гомеостаз. Важно помнить, что поджелудочная железа обладает одной из важнейших ролей в поддержании гомеостаза организма путем участия в процессах пищеварения и обмена веществ за счет наличия у нее экзокринной и эндокринной функций, нарушение которых приводит к развитию выраженной нутритивно-метаболической недостаточности вследствие развития синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, при котором возрастают потребление энергии и потери азота, существенно снижается содержание общего белка в плазме крови с развитием выраженной гипоальбуминемии [1, 2]. Данный синдром характерен для многих критических состояний, но имеет некоторые особенности при тяжелом остром панкреатите. В первую очередь, они связаны с катаболической природой заболевания и особенностью его патогенеза, необходимостью проведения многократных и объемных оперативных вмешательств и быстрым развитием сепсиса, который дополнительно усиливает катаболизм и потребность организма в энергии, что многократно утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз [3, 4].

Интенсивная терапия при панкреатогенном сепсисе должна быть направлена на протезирование жизненно-важных функций организма, страдающих при развитии синдрома полиорганной недостаточности. Отдельное внимание стоит уделить нутритивной недостаточности, которой часто придают второстепенное значение.

Нутритивная поддержка (НП) — это не просто питание пациента, а комплекс мероприятий, направленных на обеспечение трофического гомеостаза с целью оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов организма, а также его адаптационных резервов [5]. Ее также стоит рассматривать как инструмент для купирования синдрома системного воспаления, уменьшения количества осложнений и, следовательно, изменения течения заболевания [6, 7]. Неадекватная НП при остром панкреатите, как и при многих других хирургических заболеваниях органов брюшной полости, негативно влияет на клеточные и гуморальные звенья иммунитета, способствует снижению факторов неспецифической реактивности организма, замедлению репаративных процессов в организме, а также развитию и прогрессированию синдрома энтеральной недостаточности, который является важным звеном патогенеза инфицированного панкреонекроза [8, 9].

Цель работы — выявление тенденций развития методов диагностики нутритивно-метаболического статуса и проведения НП пациентов с панкреатогенным сепсисом.

## Материал и методы

Для освещения современной научной базы провели поиск в базах данных PubMed, Scopus и Elibrary за период с 2018–2023 гг. по следующим ключевым словам: острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз, сепсис, НП, метаболизм, непрямая калориметрия (acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, sepsis, nutrition support, metabolism, indirect calorimetry). По результатам проведенного поиска обнаружили 95 статей, из них 16 мета-анализов и 6 систематических обзоров, соответствующих предъявляемым требованиям. Ограничением по категории стали рандомизированные клинические испытания и обзоры в группах пациентов младше 18 лет и старше 60 лет. Критерии включения в обзор: дизайн (клинические исследования во всех публикуемых международных рецензируемых журналах без языковых или национальных ограничений); субъекты (взрослые пациенты с панкреонекрозом и сепсисом). Из выбранных статей исследователи извлекали следующие данные: фамилию и имя авторов; наименование журнала; страну; год публикации.

## Результаты и обсуждение

Первоначальный поиск выявил 486 статьи, 53 из которых были на русском языке и 434 — на английском языке. После исключения работ, не соответствующих цели поиска, осталось 135 статей, из которых, в свою очередь, исключили клинические наблюдения, а также статьи, не соответствующие критериям включения. Всего в систематический обзор включили 97 статей, из них 16 мета-анализов и 6 систематических обзоров, соответствующих предъявляемым требованиям. Алгоритм отбора источников представили на рисунке.

**Индексы и шкалы.** Рациональный и своевременный контроль нутритивно-метаболического статуса является важным аспектом интенсивной терапии панкреатогенного сепсиса в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На сегодняшний день не существует единых алгоритмов и протоколов мониторинга нутритивно-метаболического статуса пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ОП), но существует большое количество разнообразных индексов и шкал для оценки риска и тяжести нутритивной недостаточности у пациентов в критических состояниях, правда ни один индекс и ни одна шкала не показали своей прогностической ценности у хирургических пациентов, находящихся в ОРИТ [10, 11]. В одной из публикаций на основе анализа нут-



Рис. Блок-схема отбора источников.

ритивного статуса 120 больных в критическом состоянии было показано, что среди всех шкал NRS-2002 обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении выявления нутритивного риска [12, 13]. В другом исследовании было установлено, что прогностическая значимость таких популярных шкал для оценки тяжести нутритивной недостаточности у хирургических пациентов, как NRS-2002, MUST, MNA-SF до конца не ясна, а наиболее подходящей шкалой, несмотря на более низкую специфичность, но сопоставимой по силе прогностической способности со шкалами APACHE-II и SOFA, является шкала mNUTRIC [14, 15]. Однако, на сегодняшний день не существует ни одного исследования по определению ее прогностической значимости у пациентов с панкреатогенным сепсисом. Требуется проведение крупных исследований для поиска подходящих шкал оценки тяжести нутритивной недостаточности у данной группы пациентов на основании соответствия требованиям практической медицины [16, 17]:

1. Простота в использовании и интерпретации результатов;
2. Информативность;
3. Надежность и достоверность, подтвержденная исследованиями в клинических условиях.

Стоит отметить, что рекомендации ESPEN гласят о том, что все пациенты в критических состояниях (в т. ч. пациенты с тяжелым ОП), поступающие в ОРИТ, должны изначально рассматриваться как пациенты с высоким риском нутритивной недостаточности, а это значит, что

применение для них прогностических индексов для выявления риска развития нутритивной недостаточности на сегодняшний день является нецелесообразным [18].

**Непрямая калориметрия (метаболография).** Такой метод исследования как непрямая калориметрия является ключевым при изучении нутритивно-метаболических нарушений у пациентов разного профиля. Он представляет собой оценку текущей энергетической потребности пациента, основанную на одновременном измерении показателей потребления кислорода ( $\text{VO}_2$ ) и экскреции углекислоты ( $\text{VCO}_2$ ) в условиях спонтанного или аппаратного дыхания [19]. Кроме того, данный метод позволяет не только рассчитать энергетическую потребность пациента в режиме реального времени, но и оценить метаболические пути нутриентов, что очень важно при планировании нутритивно-метаболической поддержки пациентов в критических состояниях [20].

Энергетическая потребность в покое у пациентов с тяжелым ОП, как правило, выше, чем у здоровых лиц, из-за развивающихся гнойно-септических осложнений и выраженного синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В рандомизированном исследовании «TICACOS» получены данные об улучшении выживаемости при ежедневном мониторинге энергетической потребности пациента при помощи метаболографии и соответствующей ежедневной коррекции состава НП [21, 22].

Непрямая калориметрия позволяет измерить энергетическую потребность пациента намного точнее расчетных формул, позволяет избежать как гипер-, так и гипоалиментации, а также определить показания к добавочному парентеральному питанию или, наоборот, избежать его необоснованного назначения [23, 24]. Однако использование данного метода ограничено ввиду многих причин, среди которых выделяют высокую стоимость необходимого оборудования, отсутствие достаточной подготовки врачей по вопросам клинического питания, а также недостаток медицинской литературы об использовании не прямой калориметрии у пациентов в критических состояниях [25]. Наличие определенных ограничений по использованию не прямой калориметрии в ОРИТ способствует дальнейшему использованию в клинической практике достаточно устаревших расчетных уравнений, прогностическая значимость которых все чаще ставится под сомнение [26].

**Антропометрия.** Антропометрия является неинвазивным, а также достаточно простым и доступным методом исследования, заключающимся в измерении основных параметров тела человека и его частей. К антропометрическим

методам исследования относятся измерение длины и массы тела, определение индекса массы тела, измерение толщины подкожно-жировых складок, окружности плеча, а также других параметров человека, которые несут некоторую информацию о состоянии пациента для практикующего врача, однако достоверно не ясно, какие из них являются наиболее информативными и могут использоваться для оценки тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с пакреатогенным сепсисом [27]. К примеру, рутинно использующийся индекс массы тела не может быть показателем для адекватной оценки трофологической недостаточности, так как величина массы тела пациента сильно зависит от многих факторов (например, от объема инфузионной терапии, диуреза и других потерь жидкости) [28]. Поэтому существует необходимость в проведении крупных рандомизированных исследований с определением информативности и прогностической ценности различных антропометрических показателей у пациентов с нутритивной недостаточностью.

**Внутрибрюшная гипертензия.** Синдром полиорганной недостаточности, развивающийся при инфицированном панкреонекрозе, является не только следствием прогрессирования гнойно-септических осложнений, но и следствием внутрибрюшной гипертензии, приводящей к развитию абдоминального компартмент-синдрома, серьезного, а порой и летального осложнения, которое является актуальной и острой проблемой в хирургии и реаниматологии [29]. Деструктивные формы острого панкреатита являются одной из ведущих причин развития абдоминального компартмент-синдрома [30, 31]. Развитию внутрибрюшной гипертензии способствуют парез кишечника, компрессия двенадцатиперстной кишки, гастростаз, наличие свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве в результате ферментативного выпота, ригидность брюшной стенки вследствие ее отека и неадекватной анальгезии [32]. Что касается синдрома кишечной недостаточности, являющейся следствием возникновения пареза кишечника, возникающего у данной группы пациентов, важно понимать, что энтеральная недостаточность играет важную, а порой и ведущую роль в патогенезе формирования внутрибрюшной гипертензии, а никак не наоборот. Поэтому необходимо сформировать адекватный подход к коррекции пареза кишечника у пациентов с тяжелым ОП, осложненным сепсисом, который поможет решить сразу несколько проблем, таких как прогрессирование синдрома кишечной недостаточности, развитие интраабдоминальной гипертензии, продолжающаяся транслокация ки-

шечной флоры в системный кровоток, развитие ишемических повреждений слизистой кишечника с формированием дистрофии покровного эпителия, которые, в свою очередь, приводят к таким грозным осложнениям, как перфорация кишечника и развитие перитонита [33–35].

Внутрибрюшная гипертензия затрагивает многие системы организма: сердечно-сосудистую, мочевыделительную, дыхательную, но наибольший интерес с позиции нутритивно-метаболической недостаточности представляют непосредственно органы пищеварительного тракта, которые вовлекаются в патологический процесс первыми и изменения в которых развиваются раньше клинически выявляемых признаков абдоминального компартмент-синдрома. Неадекватная инфузионная терапия на фоне сердечной недостаточности и нарушенной функции почек еще более усугубляет процесс, а возникающие и быстро прогрессирующие отек слизистой кишечника и его парез приводят не только к нарушению барьерной функции кишечника вместе с продолжающейся транслокацией кишечной флоры в брюшную полость и системный кровоток, замыкая «порочный круг», но и заставляют кардинально менять тактику нутритивно-метаболической поддержки, параллельно проводя коррекцию интраабдоминальной гипертензии. Необходимо провести дополнительные крупные исследования для поиска наиболее подходящих методов снижения выраженности внутрибрюшной гипертензии, а также для установления четких показаний для перехода от энтерального питания к парентеральному и наоборот у пациентов с панкреатогенным сепсисом в условиях отделений реанимации. Пациенты с панкреатогенным сепсисом, страдающие интраабдоминальной гипертензией, вероятнее всего, также имеют повышенную энергетическую потребность, что может быть связано со сниженным внутристеночным кишечным кровотоком, ацидозом и бактериальной транслокацией.

**Анальгезия.** Адекватная анальгезия — это одна из важнейших составляющих комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита. Недавно проведенный систематический обзор и мета-анализ был направлен на сравнение эффективности различных методов обезболивания, применяемых при остром панкреатите [36]. Эпидуральная анальгезия, несмотря на более редкое использование, оказалась более эффективной, чем медикаментозные средства и должна рассматриваться как их альтернатива, или являться компонентом сочетанной анальгезии при одновременном использовании с анальгетиками в случае мультимодального подхода [37, 38].

Грудная эпидуральная анестезия с точки зрения нутритивно-метаболической поддержки и интенсивной терапии в общем представляет разносторонний интерес:

- во-первых, раннее применение продленной эпидуральной анестезии у пациентов с тяжелым ОП обладает помимо обезболивающего действия еще и энтеропротекторным действием, что представляет большой интерес и перспективы для коррекции пареза кишечника, профилактики развития абдоминального компартмент-синдрома, которые в свою очередь значительно влияют на тактику проведения нутритивно-метаболической поддержки [39];
- во-вторых, грудная эпидуральная анестезия способна блокировать афферентные стимулы, служащие триггерами для развития эндокринной и метаболической реакции на стресс, что опосредованно снижает интенсивность катаболизма;
- в-третьих, на фоне адекватной инфузионной терапии грудная эпидуральная анестезия способствует улучшению спланхического кровотока и тем самым уменьшает клинические проявления острого панкреатита.

**Инфузионная терапия.** Повреждение органов и систем при тяжелом остром панкреатите — это, преимущественно, результат интоксикации и гиповолемии. Адекватная инфузионная терапия является единственным методом лечения данного заболевания, с которым связано снижение смертности в крупных исследованиях в течение последнего десятилетия [40]. По данным некоторых авторов кровоснабжение в поджелудочной железе может снизиться более чем на 70% непосредственно после разворачивания картины острого панкреатита [41]. Кроме того, наличие гиповолемии у пациентов приводит к гипоперфузии всех внутренних органов, что влечет за собой прогрессирование пареза кишечника и синдрома энтеральной недостаточности с дальнейшим нарушением барьерной функции кишечника, прогрессированием инфекционных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности [42]. Инфузия, начатая в первые сутки заболевания, по мнению экспертов, способна предотвратить, или уменьшить повреждение поджелудочной железы за счет поддержания в ней минимально-достаточной микроциркуляции [43]. Огромного внимания требует и тот факт, что адекватная инфузионная терапия должна предшествовать нутритивной поддержке, которая малоэффективна при наличии у пациентов с тяжелым ОП признаков дегидратации организма.

Данные о необходимом объеме инфузии при инфицированном панкреонекрозе противоречивы. Преимущества целеориентированной



инфузионной терапии при остром панкреатите (снижение частоты сердечных сокращений ниже 120 мин<sup>-1</sup>, достижение показателей среднего артериального давления — 65–85 мм рт. ст., восстановление диуреза до 0,5–1,0 мл/кг/ч) остаются недоказанными. Параметры гематокрита, лактата, мочевины и креатинина можно рассматривать в качестве лабораторных маркеров волеи и адекватной тканевой перфузии, поэтому их целесообразно контролировать в динамике [44]. Для оценки качества проводимой инфузионной терапии можно использовать определение спланхического кровотока в поджелудочной железе, однако количество работ по использованию доплерографии поджелудочной железы как прогностического маркера тяжести острого панкреатита и метода оценки качества проводимого лечения крайне ограничено.

**Выбор энтерального или парентерального питания.** На протяжении долгого периода времени при проведении НП пациентов с тяжелым ОП преимущество отдавалось парентеральному питанию, несмотря на высокий риск развития катетер-ассоциированной инфекции, электролитных нарушений, прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, а также высокую стоимость препаратов для парентерального питания [45–47]. Применение этого вида НП позволяло обеспечить «покой» поджелудочной железы и снизить интенсивность ее экзокринной секреции, тем самым минимизируя местную воспалительную реакцию, вызванную ферментативной агрессией [48,49].

Получение новых знаний о роли трофики кишечника в патофизиологии острого панкреатита изменило подход к принципам интенсивной терапии при данном заболевании [50]. Результаты мета-анализов, проведенных за последнее десятилетие и включающих в себя различное количество рандомизированных контролируемых исследований с различным количеством участников, единогласно показали преимущества энтерального питания перед парентеральным в отношении частоты развития осложнений (инфекционных и неинфекционных), необходимости проведения оперативных вмешательств, прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности и летальности [51–53].

Мета-анализ 5 РКИ (348 пациентов) 2018 г. показал, что использование энтерального питания, по сравнению с парентеральным, было связано со значительным снижением летальности, RR 0,36 (ДИ 0,95: 0,20–0,65) и частоты органной дисфункции, RR 0,39 (ДИ 0,95: 0,21–0,73) [52]. Эти различия были подтверждены в недавнем мета-анализе 11 исследований у 562 пациентов. Результаты показали, что энтеральное питание значительно снизило леталь-

ность (RR = 0,43; ДИ 0,95: 0,23–0,78), риск развития осложнений (RR = 0,53; ДИ 0,95: 0,39–0,71) и продолжительность пребывания в больнице (средняя разница = –2,93, ДИ 0,95: от –4,52 до –1,34) [53].

Американская ассоциация клинического питания и метаболизма ASPEN предлагает использовать парентеральное питание исключительно в тех случаях, когда энтеральное питание невозможно, либо трудно обеспечить минимальные потребности организма в калориях [54].

Для назначения энтерального и парентерального питания существуют определенные показания и противопоказания, которые необходимо учитывать при проведении нутритивно-метаболической поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом.

**Раннее энтеральное питание.** Время начала проведения НП является одним из ключевых моментов в лечении пациентов с ОП, в т. ч. — с инфицированным панкреонекрозом. Концепция «отдыха поджелудочной железы» получила распространение с 1970-х гг. [55, 56]. Эта концепция гласит, что энтеральное питание следует начинать только после полного исчезновения болей в животе и нормализации содержания в крови ферментов поджелудочной железы. Основываясь на представлениях о минимизации стимуляции поджелудочной железы, использовали парентеральное питание и его поэтапное расширение, начиная с прозрачной жидкости. Однако эта концепция обоснована только предположениями, не имеет надежной доказательной базы, а ее реализация может привести к ухудшению состояния пациента и увеличению риска развития неблагоприятного исхода.

Напротив, популярность раннего энтерального питания «набирает оборот» во всем мире, и это не случайно [57]. Руководство Американской гастроэнтерологической ассоциации, которое было выпущено в 2013 г. и обновлено в 2018 г., рекомендует раннее (в течение первых 24 ч) энтеральное питание при остром панкреатите [58–61]. Данную рекомендацию подтверждает мета-анализ 5 крупных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых наглядно показывают преимущества раннего энтерального питания в виде положительного воздействия на структуру и функцию эпителиального слоя кишечника, что в свою очередь, тормозит транслокацию кишечной флоры в системный кровоток и внутренние органы [62, 63].

Систематический обзор 2018 г., в котором оценивались результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что при инфицированном панкреонекрозе начало энтерального питания в течение первых 48 ч приводило к уменьшению степени прогресси-

рования системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, частоты необходимых оперативных вмешательств и летальности в сравнении с отсроченным энтеральным, либо парентеральное питанием [64, 65].

**Энтеральные смеси.** В большинстве исследований клинических преимуществ раннего энтерального питания, использовали полуэлементные энтеральные смеси, в то время как недавние исследования проводились со стандартными полимерными смесями. Во всех исследованиях была показана возможность использования энтеральных смесей с обеими формулами элементного состава у пациентов с панкреатитом.

В одном небольшом РКИ из 30 пациентов было обнаружено, что оба этих вида смесей были безопасными и хорошо переносимыми. Оценивались параметры визуально-аналоговой шкалы и количество актов дефекации в сутки. Выявлены некоторые клинические преимущества полуэлементных энтеральных смесей, реализовавшиеся в уменьшении продолжительности пребывания в ОРИТ ( $23 \pm 2$  против  $27 \pm 1$  дня,  $p=0,006$ ) и отсутствии потери массы тела [66].

Другой мета-анализ, включающий 428 пациентов, не показал никаких различий в отношении частоты развития инфекций и летальности между пациентами, получавшими питание с различавшейся формулой элементного состава [67].

Более поздний мета-анализ, включающий 15 РКИ (1376 участников), не показал никаких преимуществ конкретной энтеральной смеси [68].

Тем не менее, очевидно, что пациенты с тяжелым ОП подвержены высокому риску развития мальабсорбции, и, следовательно, полуэлементные энтеральные формулы могут представлять наибольший интерес. Учитывая наличие на рынке большого количества разнообразных смесей для проведения энтерального питания, необходимо проведение дальнейших крупных рандомизированных клинических исследований по данной теме для поиска оптимальной для пациентов с панкреатогенным сепсисом энтеральной формулы.

#### **Способы введения энтерального питания.**

В литературе нет однозначных ответов на вопросы, какой способ введения энтерального питания имеет наибольшую эффективность, вызывает меньший риск развития осложнений, включая индукцию местного воспаления, и предпочтительней для использования в конкретный момент развития заболевания.

На основании многоцентрового рандомизированного исследования 2014 г., проведенного у пациентов с панкреатитом, преимуществ у энтерального питания через назогастральный

зонд в первые 24 ч заболевания перед пероральным приемом пищи через 72 ч от начала заболевания выявлено не было. Исследование включало в себя всего 205 пациентов, что ограничивало выявление значимой разницы между исследуемыми группами. Кроме того, треть пациентов нуждалась в проведении энтерального питания через назогастральный зонд, ввиду проведения им искусственной вентиляции легких либо непереносимости перорального кормления.

По данным научной литературы, на протяжении долгого времени, при выборе места установки зонда предпочтение отдавалось тонкому кишечнику. Энтеральное питание, доставляемое в желудочно-кишечный тракт проксимальнее связки Трейтца, стимулирует секрецию ферментов поджелудочной железы [69, 70]. Традиционно считалось, что это может привести к усилению аутолиза поджелудочной железы и дальнейшему прогрессированию острого панкреатита. Экспериментально и клинически было доказано отсутствие какой-либо стимуляции внешней секреции поджелудочной железы при введении энтерального питания в двенадцатиперстную кишку дистальной связки Трейтца. Подобный путь введения в современных условиях легко обеспечить с помощью эндоскопических методов либо интраоперационно. Кроме того, на основании ряда исследований, было выявлено, что при назоюнальном введении объем усвоенного питания был заметно больше, чем при назогастральном [71]. Данный способ введения имеет преимущества у пациентов с тяжелым ОП ввиду нарушенной моторики желудка, причем степень задержки опорожнения желудка возрастает по мере прогрессирования тяжести заболевания.

Основным механизмом описанных нарушений является первичная двигательная дисфункция желудка с нарушением координации его проксимального и дистального отдела в результате дисбаланса гормонов. На основании одного из последних мета-анализов сравнения эффективности назогастрального и назоюнального способа введения энтерального питания, включающего 131 пациента, различий безопасности, эффективности и летальности между ними зафиксировано не было.

В другом мета-анализе, включающем 220 пациентов, питавшихся через назогастральный, либо назоинтестинальный зонд также не выявили значимой разницы в группах показателей летальности, частоты осложнений (инфекционных и неинфекционных), развития диареи и необходимых оперативных вмешательств, степени выраженности болевого синдрома, пищевой непереносимости, а также вы-

раженности синдрома белково-энергетической недостаточности. Выбрать предпочтительный метод введения энтерального питания должно было помочь крупное многоцентровое исследование, которое было прекращено ввиду невозможности набора участников [72].

Существует мнение что, при необходимости продолжительного (30 и более дней), назоэнтерального питания следует рассмотреть альтернативные варианты его введения, т. к. длительное стояние зонда может привести к осложнениям в виде травм носоглотки, синуситов, дислокации и удаления зонда, «тихой» аспирации и пр. [71]. Портом альтернативной доставки энпитов может служить гастростома, еюностома либо гастроеюностома, однако данные об эффективности их использования при тяжелом остром панкреатите ограничены.

**Скорость поступления питательных веществ.** Необходимо обратить внимание на то, что рациональность энтеральной НП пациентам с тяжелым ОП зависит от скорости поступления питательных смесей, от типа их введения (постоянная инфузия, циклическое либо болюсное введение), а также от начального объема энтерального питания.

Несмотря на небольшое количество научных работ по данной теме современные клинические рекомендации регламентируют применение непрерывного питания в качестве предпочтительного, ввиду его лучшей переносимости [73]. В них также говорится о том, что пациенты, находящиеся в ОРИТ не должны получать энергию в объеме, соответствующем метаболической потребности, определенной с помощью непрямой калориметрии или расчетных формул. На основании проведенных исследований [73] было установлено, что риск летального исхода в остром периоде критического состояния, в т. ч. и при панкреатогенном сепсисе, минимален при доставке 70–80% энергии от потребности, измеренной с помощью непрямой калориметрии.

Также в одной из крупных исследовательских работ, посвященной срокам начала парентерального питания у пациентов в критическом состоянии и включающей 4640 участников, было продемонстрировано, что введение значительного количества энергии с первых суток нахождения в ОРИТ было ассоциировано с увеличением количества осложнений. Все больные получали энтеральное питание. Кроме того, в 1-й группе назначали парентеральное питание с 1-х сут, а во 2-й — с 8-х сут нахождения в ОРИТ. Авторы установили, что позднее введение парентерального питания сопровождалось уменьшением количества инфекционных осложнений и дней на ИВЛ, а также снижало потреб-

ность в проведении заместительной почечной терапии [74]. В других исследованиях было отмечено, что у пациентов при повышенном введении энергии чаще регистрировались эпизоды гипергликемии, требовавшие назначения высоких доз инсулина [75, 76].

**Парентеральное питание.** Несмотря на преимущества энтерального питания, около 20% пациентов, находящихся в ОРИТ, нуждаются в получении парентерального питания, которое рассматривается на сегодняшний день как единственный вид НП у пациентов с непереносимостью энтерального питания, высокими свищами, а также кровотечениями из желудочно-кишечного тракта [77, 78]. Осложнения тяжелого острого панкреатита также могут привести к состояниям, делающим невозможным проведение НП энтеральным путем: кишечной непроходимости, абдоминальной гипертензии и/или абдоминальному компартмент-синдрому, ишемии кишечника и др. Показаниями для парентерального питания могут стать также непереносимость энтерального питания и недостаточность энтерального питания.

Препараты для полного парентерального питания получили большую популярность, так как совмещают в себе преимущества всех однокомпонентных средств для парентерального питания, содержат все необходимые вещества в одном пакете, внутривенное введение которых обеспечивает высокую биодоступность, упрощают дозирование нутриентов и минимизируют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Жирные кислоты омега-3, входящие в состав ряда препаратов для парентерального питания, обладают системным противовоспалительным действием и могут уменьшить проявления синдрома полиорганной недостаточности, улучшить клинические исходы при тяжелом панкреатите.

Мета-анализ 8-ми рандомизированных контролируемых исследований показал, что парентеральное введение омега-3 жирных кислот способствует уменьшению количества инфекционных осложнений, продолжительности нахождения в ОРИТ и снижению летальности [79, 80].

Введение парентеральных смесей при панкреатите имеет и свои особенности. Ввиду того, что триглицеридемия является доказанным фактором тяжести острого панкреатита [81] введение жировых эмульсий должно осуществляться с помощью шприцевых дозаторов и контролироваться динамикой липидного спектра. Повышение содержания триглицеридов является ограничением для введения жировых эмульсий, в т. ч. пропофола, введение которого также должно учитываться при проведении НП [82].

Информация об использовании двухкомпонентных смесей для парентерального питания не содержащих жировых эмульсий, крайне ограничена.

Парентеральные формы витаминов и аминокислот (глутамин и др.) также используются в составе сбалансированного парентерального питания. Было опубликовано четыре мета-анализа, посвященных применению глутамина у больных с ОП. Мета-анализ десяти РКИ с участием 433 пациентов с тяжелым ОП выявил значительное снижение частоты инфекционных осложнений и летальности в группе пациентов, получавших питание, обогащенное глутамином [83].

Другой мета-анализ двенадцати РКИ (505 пациентов) также продемонстрировал значительное снижение количества инфекционных осложнений и летальности после приема глутамина у пациентов с тяжелым ОП [79].

Два недавно опубликованных метаанализа показали благоприятные эффекты приема глутамина у пациентов с ОП в виде повышения концентрации сывороточного альбумина, снижения сывороточной концентрации С-реактивного белка, а также снижения количества инфекционных осложнений и летальности [80, 84].

Тем не менее, риск систематической ошибки перечисленных исследований не исключен по многим причинам:

1. Небольшой размер выборки в большинстве исследований;
2. Возможная гетерогенность пациентов по тяжести заболевания;
3. Неполный анализ других факторов, которые могли влиять на результат.

#### **Потребность в макро- и микронутриентах.**

Пациенты с панкреатогенным сепсисом, как и при других критических состояниях, нуждаются в достаточном количестве белков, жиров и углеводов, а также микро- и макронутриентов, что позволит поддержать гомеостаз их метаболизма [85, 86].

Непрямая калориметрия является «золотым стандартом» не только для подсчета необходимого числа калорий, но и для изучения метаболических путей основных нутриентов, и позволяет наиболее точно оценивать в реальном времени потребности организма.

Ограничение использования данного метода вынуждает практикующих врачей проводить подсчет белков, жиров и углеводов эмпирически, кроме того на сегодняшний день отсутствует единое мнение о необходимом количестве основных нутриентов для пациентов с панкреатогенным сепсисом. Чаще всего им рекомендуют 1,2–1,5 г/кг белка/день, 3–6 г/кг/день углеводов и до 2 г/кг/день липидов [87].

Опубликованные ранее клинические ре-

комендации предлагали существенно повысить доставку белка ряду категорий реанимационных пациентов [88]. Проведенный подробный анализ основных источников данных рекомендаций позволил выявить целый ряд серьезных противоречий и отсутствие очевидной доказательной базы [89, 90].

Количество информации по использованию витаминов и микроэлементов в интенсивной терапии панкреатогенного сепсиса крайне ограничено.

**Рефидинг-синдром.** Начиная проведение нутритивно-метаболической поддержки, необходимо помнить о синдроме возобновления питания, или т. н. рефидинг-синдроме, который крайне актуален для пациентов хирургического профиля, находящихся в ОРИТ. Рефидинг-синдром — это жизнеугрожающее состояние, в основе которого лежат метаболические нарушения, возникающие в результате возобновления питания у пациентов после длительного голодания [91, 92]. Провоцирующим фактором может служить любое питание: пероральное, энтеральное и парентеральное. Кроме того, риск развития рефидинг-синдрома у пациентов, находящихся в критических состояниях, обусловлен в большей степени не длительным голоданием, а стресс-индуцированным катаболизмом [93, 94]. Клиническими проявлениями рефидинг-синдрома являются: острая органическая недостаточность (сердечная, печеночная, почечная), отек головного мозга и кардиогенный отек легких, тромбоцитопения и ДВС-синдром, полинейропатии и сердечные аритмии [95].

Единственным диагностическим критерием рефидинг-синдрома на сегодняшний день является гипофосфатемия. Учитывая то, что у пациентов отделений реанимации существует ряд и других причин, приводящих к снижению уровня фосфора в организме, можно заявить об очень низкой специфичности и прогностической значимости гипофосфатемии для диагностики синдрома возобновления питания [96]. Кроме того, на основании результатов работ по поиску подходящих предикторов и шкал для выявления групп пациентов с высоким риском развития данного синдрома было установлено, что ни одна из исследуемых шкал не показала достаточной специфичности и прогностической значимости.

Рефидинг-синдром представляет серьезную угрозу для пациентов с тяжелым ОП, а аргументированная НП уменьшает риск его развития [97].

## **Заключение**

На основании анализа отобранных источников установили, что в настоящее время все



существующие шкалы оценки тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с панкреатогенным сепсисом имеют низкую прогностическую ценность, а наиболее подходящей из них является шкала mNUTRIC.

Использование индексов для оценки риска развития нутритивной недостаточности, по данным клинических рекомендаций ESPEN, является нецелесообразным у пациентов, находящихся в ОРИТ.

Показали, что использования непрямого калориметрии является предпочтительным методом оценки энергетической потребности пациентов с панкреатогенным сепсисом, в сравнении с рутинными расчетными формулами.

Такие «стандартные» антропометрические величины, как масса тела и др. не всегда являются информативными и прогностически значимыми у пациентов с тяжелым ОП, находящихся в ОРИТ.

## Литература

1. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A. W., Ball C. G., et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 27. DOI: 10.1186/13017-019-0247-0. PMID: 31210778.
2. Hollemans R. A. Hallensleben N. D. L., Mager D. J., Kelder J. C., Besselink M. G., Bruno M. J., Verdonk R. C., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology*. 2018; 18 (3): 253–262. DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.009. PMID: 29482892.
3. Cañameres-Orbis P., García-Rayado G., Alfaro-Almajano E. Nutritional support in pancreatic diseases. *Nutrients*. 2022; 14 (21): 4570. DOI: 10.3390/nu14214570. PMID: 36364832.
4. Zeng X.-P., Zeng J.-H., Wang R., Wang W. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis. *World Chinese Journal of Digestology*. 2023; 31 (3): 92–97. DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.92.
5. Чуприна С. Е., Небогина О. В., Жигульская Н. А. Нутритивная поддержка у пациентов сострым нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (1): 110–114. Chuprina S. E., Nebogina O. V., Zhigul'skaya N. A. Nutritional support to patients with severe blood circulation disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry=Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (1): 110–114. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20181181110-114.
6. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznarić Ž., Lobo D. N., Löser C., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020; 39 (3): 612–631. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004. PMID: 32008871.
7. Ahn-Jarvis J. H., Sosh D., Lombardo E., Lesinski G. B., Conwell D. L., Hart P. A., Vodovotz Y. Short-term soy bread intervention leads to a dose-response increase in urinary isoflavone metabolites and satiety in chronic pancreatitis. *Foods*. 2023; 12 (9): 1762. DOI: 10.3390/foods12091762. PMID: 37174299.
8. Gianotti L., Besselink M. G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Gerritsen A., Griffin O., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018; 164: 1035–1048. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.040. PMID: 30029989.
9. Kemper M., Izicki J. R., Bachmann K. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art. *Chirurgia (Bucur)*. 2018; 113 (3): 300–306. DOI: 10.21614/chirurgia.113.3.300. PMID: 29981661.
10. Cederholm T., Jensen G. L., Correia I., Gonzales M. C., Fukushima R., Higashiguchi T., Baptista G., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002. PMID: 30181091.
11. Greer J. B., Greer P., Sandhu B. S., Alkaade S., Wilcox C. M., Anderson M. A., Sherman S., et al. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutr Clin Pract*. 2019; 34 (3): 387–399. DOI: 10.1002/ncp.10186. PMID: 30101991.
12. Пасечник И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 40–59. Pasechnik I. N. Nutritional support for critically ill patients (review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 40–59. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-40-59.
13. Lee Z.-Y., Heyland D. K. Determination of nutrition risk and status in critically ill patients: what are our considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019; 34 (1): 96–111. DOI: 10.1002/ncp.10214. PMID: 30468264.
14. Сивков А. О., Лейдерман И. Н., Сивков О. Г., Гурш А. О. Оценка и прогностическая значимость показателей нутритивного статуса у травматологических и хирургических пациентов отделений реанимаций и интенсивной терапии: систематический обзор. *Политравма*. 2021; 3: 91–102. Sivkov A. O., Leyderman I. N., Sivkov O. G., Girsch A. O. Estimation and predictive significance of nutritional status values in trauma and surgical patients of intensive care unit: a systematic literature review. *Polytrauma=Politrauma*. (in Russ.). DOI: 10.24412/1819-1495-2021-3-91-102.
15. Dos Reis A. M., Marchetti J., Dos Santos A. F., Franzosi O. S., Steemburgo T. NUTRIC score: isolated and combined use with the NRS-2002 to predict hospital mortality in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (7): 1250–1256. DOI: 10.1002/jpen.1804. PMID: 32026516.
16. Литвин А. А., Филатов А. А., Сычев С. И., Прокопцов А. С. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; 3: 25–30. УДК: 616.37-002-07. Litvin A. A., Filatov A. A., Sychev S. I., Prokoptsov A. S. New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis (review). *Gastroenterology of St. Petersburg=Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; 3: 25–30. (in Russ.). UDC: 616.37-002-07.

17. Fei Y., Hu J., Li W.-Q., Wang W., Zong G.-Q. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. *J Thromb Haemost.* 2017; 15 (3): 439–445. DOI: 10.1111/jth.13588. PMID: 27960048.
18. Roberts K. M., Nahikian-Nelms M., Ukleja A., Lara L. F. Nutritional aspects of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018; 47: 77–94. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002. PMID: 29413020.
19. Delsoglio M., Achamrah N., Berger M. M., Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice. *J Clin Med.* 2019; 8 (9): 1387. DOI: 10.3390/jcm8091387. PMID: 31491883.
20. Лейдерман И. Н., Грицан А. И., Заболотских И. Б., Крылов К. Ю., Лебединский К. М., Мазурок В. А., Николаенко Э. М., с соавт. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология.* 2019; 4: 5–19. Leiderman I. N., Gritsan A. I., Zabolotskikh I. B., Krylov K. Yu., Lebedinsky K. M., Mazurok V. A., Nikolaenko E. M., et al. Metabolic monitoring and nutritional support in prolonged mechanically ventilated (MV) patients. Clinical recommendations. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology=Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2019; 4: 5–19. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20190415.
21. Tian F., Heighes P. T., Allingstrup M. J., Doig G. S. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2018; 45 (7): 1049–1056. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003152. PMID: 29629984.
22. Сивков О. Г. Точность расчетных уравнений, прогнозирующих энергетическую потребность покоя при разлитом вторичном перитоните. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (4): 32–39. Sivkov O. G. Accuracy of computed equations for predicting the resting energy requirements in patients with generalized secondary peritonitis. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2020; 16 (4): 32–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-32-39.
23. Yatabe T., Egi M., Sakaguchi M., Ito T., Inagaki N., Kato H., Kamino-hara J., et al. Influence of nutritional management and rehabilitation on physical outcome in Japanese intensive care unit patients: a multicenter observational study. *Ann Nutr Metab.* 2019; 74 (1): 35–43. DOI: 10.1159/00049521. PMID: 30541003.
24. Хубутия М. Ш., Попова Т. С., Салтанов А. И. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. *Khubutia M. S., Popova T. S., Saltanov A. I.* Parenteral and enteral nutrition. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-3387-4. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433874.html>.
25. Landi F., Camprubi-Robles M., Bear D. E., Cederholm T., Malafarina V., Welch A. A., Cruz-Jentoft A. J. Muscle loss: the new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin Nutr.* 2019; 38 (5): 2113–2120. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.021. PMID: 30553578.
26. Valainathan S., Boukris A., Arapis K., Schoch N., Goujon G., Konstantinou D., Bécheur H., et al. Energy expenditure in acute pancreatitis evaluated by the Harris-Benedict equation compared with indirect calorimetry. *Clin Nutr ESPEN.* 2019; 33: 57–59. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.07.007. PMID: 31451277.
27. Chaigneau T., Morello R., Vannier E., Musikas M., Piquet M.-A., Dupont B. Impact of sarcopenic obesity on predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2023; 55 (7): 926–932. DOI: 10.1016/j.dld.2023.02.002. PMID: 36849286.
28. Rogers W. K., Garcia L. Intraabdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, and the open abdomen. *Chest.* 2018; 153 (1): 238–250. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.023. PMID: 28780148.
29. De Laet I. E., Malbrain M. L.N.G., De Waele J. J. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 1–9. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1. PMID: 32204721.
30. Климович И. Н., Маскин С. С., Шевцов М. Н., Гольбрайх В. А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе абдоминального компартмент-синдрома у больных с острым деструктивным панкреатитом. *Вестник ВолГМУ.* 2021; 3: 79. Klimovich I. N., Maskin S. S., Shevtsov M. N., Holbreich V. A. Intestinal insufficiency syndrome in the pathogenesis of abdominal compartment syndrome in patients with acute destructive pancreatitis. *Bulletin of VolGMU=Vestnik VolGMU.* 2021; 3: 79. (in Russ.).
31. Корьмасов Е. А., Хорошилов М. Ю., Иванов С. А. Абдоминальный компартмент-синдром при прогнозировании молниеносного течения острого панкреатита. *Инфекции в хирургии.* 2018; 16 (1–2): 50–51. Korymasov E. A., Khoroshilov M. Yu., Ivanov S. A. Abdominal compartment syndrome in predicting the lightning-fast course of acute pancreatitis. *Infections in Surgery=Infektsii v Khirurgii.* 2018; 16 (1–2): 50–51. (in Russ.). eLIBRARY ID: 36573946.
32. Новиков С. В., Сталева К. В., Киселев В. В., Ярцев П. А., Рогаль М. Л., Агаханова К. Т. Внутривисцеральная гипертензия как маркер эффективности лечения пациентов с острым тяжелым панкреатитом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2022; 2: 11–16. Novikov S. V., Staleva K. V., Kiselev V. V., Yartsev P. A., Rogal M. L., Agakhanova K. T. Intra-abdominal hypertension as a marker of the effectiveness of treatment of patients with acute severe pancreatitis. *Bulletin of Surgical Gastroenterology=Vestn Khir Gastroenterol.* 2022; 2: 11–16. (in Russ.). eLIBRARY ID: 50453724.
33. Manijashvili Z., Lomidze N., Akhaladze G., Tsereteli I. [Fasciotomy in the complex treatment of the abdominal compartment syndrome for pancreatic necrosis. (in Russ.)]. *Georgian Med News.* 2019; (286): 40–45. PMID: 30829587.
34. Сивков О. Г. Прогнозирование возможности питания в тонкую кишку у пациентов с распространенным вторичным перитонитом. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (1): 27–33. Sivkov O. G. Predicting the feasibility of small bowel feeding in patients with generalized secondary peritonitis. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (1): 27–33. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-1-27-33.
35. Сивков О. Г., Лейдерман И. Н., Сивков А. О., Колчанов А. А., Башлыков Г. Д. Прогностические тесты непереносимости постпилорического энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2022; 18 (3): 11–20. Sivkov O. G., Leiderman I. N., Sivkov A. O., Kolchanov A. A., Bashlykov G. D. Prognostic tests for postpyloric enteral nutrition intolerance in the early phase of acute pancreatitis. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (3): 11–20. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-11-20.
36. Thavanesan N., Pandanaboyana S. Author's reply: analgesia in the initial management of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2022; 46 (8): 2014–2015. DOI: 10.1007/s00268-022-06611-z. PMID: 35665834.
37. Bulycz S., Pereira B., Caumon E., Imhoff E., Roszyk L., Bernard L., Bühler L., et al; EPIPAN Study Group; AzuRea network. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol. *BMJ Open.* 2017; 7 (5): e015280. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015280. PMID: 28554928.
38. Windisch O., Heidegger C.-P., Giraud R., Morel P., Bühler L. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit Care.* 2016; 20 (1): 116. DOI: 10.1186/s13054-016-1292-7. PMID: 27141977.
39. Саркулова, Ж. Н., Жанкулов М. Х. Роль эпидуральной анестезии в лечении и профилактике компартмент-синдрома при острой кишечной недостаточности у хирургических больных. *Медицина (Алматы).* 2018; 4 (189): 60–63. Sarkulova, Zh.N., Kankulov M. H. The role of epidural anesthesia in the treatment and prevention of compartment-syndrome in acute intestinal insufficiency

- in surgical patients. *Medicine=Meditsina (Almaty)*. 2018; 4 (189): 60–63. (in Russ.). EDN XMPOHR.
40. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C. M., French C., Machado F. R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.
  41. Шлапак И. П., Мищенко Д. Л., Дацюк А. И., Титаренко Н. В. Острый панкреатит: ключевые моменты диагностики и лечения. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2007; 3: 32–36. [Shlapak I. P., Mishchenko D. L., Datsyuk A. I., Titarenko N. V. Acute pancreatitis: key points of diagnosis and treatment. *Acute and Urgent Conditions in Physician's Practice/Ostrye i Neotlozhnye Sostoyaniya v Praktike Vrach*. 2007; 3: 32–36. (in Russ.)].
  42. Iqbal U., Anwar H., Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Digest Dis*. 2018; 19 (6): 335–341. DOI: 10.1111/1751-2980.12606. PMID: 29732686
  43. Куликов Д. В., Корольков А. Ю., Морозов В. П., Ваганов А. А. Перешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12 (2): 134–140. Kulikov D. V., Korolkov A. Yu., Morozov V. P., Vaganov A. A. Unresolved issues of treatment of the early phase of acute destructive pancreatitis. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery=Vest Exper Clin Khir*. 2019; 12 (2): 134–140. (in Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-134-140.
  44. Потанов А. Л. Дополнительное пероральное питание в составе нутритивной поддержки в онкохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (2): 64–69. Potanov A. L. Oral nutritional supplements in nutrition support for cancer surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation=Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2020; 17 (2): 64–69. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-64-69.
  45. Министерство здравоохранения РФ. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М.; 2020: 38. The Ministry of Health of the Russian Federation. Acute pancreatitis: clinical recommendations. М.; 2020: 38. (in Russ.).
  46. Adiamah A., Ranat R., Gomez D. Enteral versus parenteral nutrition following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019; 21 (7): 793–801. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.01.005. PMID: 30773452.
  47. Koekkoek K. W. A. C., van Zanten A. R. H. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31 (2): 136–143. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000571. PMID: 29351143.
  48. Herbert G., Perry R., Andersen H. K., Atkinson C., Penfold C., Lewis S. J., Ness A. R., et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10 (10): CD004080. DOI: 10.1002/14651858. CD004080.pub3. PMID: 30353940.
  49. Trikudanathan G., Wolbrink D. R. J., van Santvoort H. C., Mallory S., Freeman M., Besselink M. G. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach. *Gastroenterology*. 2019; 156 (7): 1994–2007. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.269. PMID: 30776347.
  50. Wu P., Li L., Sun W. Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Biosci Rep*. 2018; 38 (6): BSR20181515. DOI: 10.1042/BSR20181515. PMID: 30333259.
  51. Сивков О. Г., Сивков А. О., Попов И. Б., Зайцев Е. Ю. Эффективность назогастрального и назоэюнального энтерального питания в раннюю фазу острого панкреатита. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 27–32. Sivkov O. G., Sivkov A. O., Popov I. B., Zaitsev E. Yu. Efficacy of nasogastric and nasoejunal enteral feeding in the early phase of acute pancreatitis. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (6): 27–32. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-27-32.
  52. Patel J. J., Rosenthal M. D., Heyland D. K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447. PMID: 29232262.
  53. Compher C., Bingham A. L., McCall M., Patel J., Rice T. W., Braunschweig C., McKeever L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2022; 46 (1): 12–41. DOI: 10.1002/jpen.2267. PMID: 34784064.
  54. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznarić Ž., Lobo D. N., Löser C., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020; 39 (3): 612–631. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004. PMID: 32008871.
  55. Cañamares-Orbís P., García-Rayado G., Alfaro-Almajano E. Nutritional support in pancreatic diseases. *Nutrients*. 2022; 14 (21): 4570. DOI: 10.3390/nu14214570. PMID: 36364832.
  56. Shimizu N., Oki E., Tanizawa Y., Suzuki Y., Aikou S., Kunisaki C., Tsuchiya T., et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today*. 2018; 48 (9): 865–874. DOI: 10.1007/s00595-018-1665-4. PMID: 29721714.
  57. Lakananurak N., Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (9): 1561–1573. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i9.1561. PMID: 32432134.
  58. Kanthasamy K. A., Akshintala V. S., Singh V. K. Nutritional management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021; 50 (1): 141–150. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.10.014. PMID: 33518160.
  59. Crockett S. D., Wani S., Gardner T. B., Falck-Ytter Y., Barkun A. N. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154 (4): 1096–1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032. PMID: 29409760.
  60. Yao H., He C., Deng L., Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72 (1): 66–68. DOI: 10.1038/ejcn.2017.139. PMID: 28901335.
  61. Qi D., Yu B., Huang J., Peng M. Meta-analysis of early enteral nutrition provided within 24 hours of admission on clinical outcomes in acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2018; 42 (7): 1139–1147. DOI: 10.1002/jpen.1139. PMID: 29377204.
  62. Li W., Liu J., Zhao S., Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2018; 46 (9): 3948–3958. DOI: 10.1177/0300060518782070. PMID: 29962261.
  63. Fostier R., Arvanitakis M., Gkolfakis P. Nutrition in acute pancreatitis: when, what and how. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022; 25 (5): 325–328. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000851. PMID: 35787593.
  64. Qi D., Yu B., Huang J., Peng M. Meta-analysis of early enteral nutrition provided within 24 hours of admission on clinical outcomes in acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2018; 42 (7): 1139–1147. DOI: 10.1002/jpen.1139. PMID: 29377204.
  65. Patel J. J., Rosenthal M. D., Heyland D. K. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21 (2): 116–120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447. PMID: 29232262.
  66. Tiengou L.-E., Gloro R., Pouzoulet J., Bouhvier K., Read M.-H., Arnaud-Battandier F., Plaze J.-M., et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2006; 30 (1): 1–5. DOI: 10.1177/014860710603000101. PMID: 16387891.
  67. Petrov M. S., Loveday B. P., Pylypchuk R. D., McIlroy K., Phillips A. R., Windsor J. A. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009; 96 (11): 1243–1252. DOI: 10.1002/bjs.6862. PMID: 19847860.



68. Poropat G., Giljaca V., Hauser G., Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD010605. DOI: 10.1002/14651858.CD010605.pub2. PMID: 25803695.
69. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M., Alhazzani W., Calder P. C., Casaer M. P., Hiesmayr M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
70. Dutta A. K., Goel A., Kirubakaran R., Chacko A., Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 3 (3): CD010582. DOI: 10.1002/14651858.CD010582.pub2. PMID: 32216139.
71. Ramanathan M., Aadam A. A. Nutrition management in acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34 Suppl 1: S7–S12. DOI: 10.1002/ncp.10386. PMID: 31535734.
72. O'Keefe S.J., Whitcomb D. C., Cote G. A. Study of Nutrition in Acute Pancreatitis (SNAP): a randomized, multicenter, clinical trial of nasogastric vs. distal jejunal feeding. *Gastroenterology.* 2014; 146 (5): S–800. DOI: 10.1016/S0016-5085 (14)62895-X.
73. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 367. DOI: 10.1186/s13054-016-1538-4. PMID: 27832823.
74. TARGET Investigators, for the ANZICS Clinical Trials Group, Chapman M., Peake S. L., Bellomo R., Davies A., Deane A., Horowitz M., Hurford S., et al. Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N Engl J Med.* 2018; 379 (19): 1823–1834. DOI: 10.1056/NEJMoal811687. PMID: 30346225.
75. Allingstrup M. J., Kondrup J., Wiis J., Claudius C., Gøttrup Pedersen U., Hein-Rasmussen R., Rye Bjerregaard M., et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (11): 1637–1647. DOI: 10.1007/s00134-017-4880-3. PMID: 28936712.
76. Berger M. M., Reintam-Blaser A., Calder P. C., Casaer C., Hiesmayr M., Mayer K., Montejó J. C., et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 584–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009. PMID: 30077342.
77. Пасечник И. Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (3): 70–75. Pasechnik I. N. Nutritional support for patients with coronavirus infection in critical conditions. *Anesthesiol. Reanimatol.=Anesteziology i Reanimatologiya.* 2020; (3): 70–75. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202003170.
78. van Zanten A. R. H., De Waele E., Wischmeyer P. E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 368. DOI: 10.1186/s13054-019-2657-5. PMID: 31752979.
79. Pradelli L., Klek S., Mayer K., Alsaleh A. J. O., Rosenthal M. D., Heller A. R., Muscaritoli M. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 634. DOI: 10.1186/s13054-020-03356-w. PMID: 33143750.
80. Jeurnink S. M., Nijs M. M., Prins H. A. B., Greving J. P., Siersema P. D. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol.* 2015; 15 (3): 203–8. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.009. PMID: 25891791.
81. Garg R., Rustagi T. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 4721357. DOI: 10.1155/2018/4721357. PMID: 30148167.
82. Kaur H., Nattanamai P., Qualls K. E. Propofol and clevipidine-induced hypertriglyceridemia. *Cureus.* 2018; 10 (8): e3165. DOI: 10.7759/cureus.3165. PMID: 30357028.
83. Asrani V., Chang W. K., Dong Z., Hardy G., Windsor J. A., Petrov M. S. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol.* 2013; 13 (5): 468–474. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.282. PMID: 24075510.
84. Jafari T., Feizi A., Askari G., Fallah A. A. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015; 34 (1): 35–43. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.05.008. PMID: 24931755.
85. Leyderman I., Yaroshetskiy A., Klek S. Protein requirements in critical illness: do we really know why to give so much? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2020; 44 (4): 589–598. DOI: 10.1002/jpen.1792.
86. Лейдерман И. Н., Ярошецкий А. И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 3: 59–66. Leiderman I. N., Yaroshetskiy A. I. Discussing protein requirements of intensive care unit (ICU) patients. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2018; 3: 59–66. (in Russ.).
87. Gomes C. A., Di Saverio S., Sartelli M., Segallini E., Cillonì N., Pezzilli R., Pagano N., et al. Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the 'PANCREAS' acronym. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020; 102 (8): 555–559. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0029. PMID: 32159357.
88. Singer P., Berger M. M., Van den Berghe G., Biolo G., Calder P., Forbes A., Griffiths R., et al., ESPEN. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28 (4): 387–400. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024. PMID: 19505748.
89. Bendavid I., Zusman O., Kagan I., Theilla M., Cohen J., Singer P. Early administration of protein in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Nutrients.* 2019. 11 (1): 106. DOI: 10.3390/nu11010106. PMID: 30621003.
90. Hurt R. T., McClave S. A., Martindale R. G., Gautier J. B. O., Coss-Bu J. A., Dickerson R. N., Heyland D. K., et al. Summary points and consensus recommendations from the International Protein Summit. *Nutr Clin Pract.* 2017; 32 (Suppl. 1): 142S–151S. DOI: 10.1177/0884533617693610. PMID: 28388374.
91. Yong L., Lu Q. P., Liu S. H., Fan H. Efficacy of glutamine-enriched nutrition support for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2016; 40 (1): 83–94. DOI: 10.1177/0148607115570391. PMID: 25655622.
92. Calder P. C., Adolph M., Deutz N. E., Grau T., Innes J. K., Klek S., Lev S., et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2018; 37 (1): 1–18. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.032. PMID: 28935438.
93. Ярошецкий А. И., Конаныхин В. Д., Степанова С. О., Резепов Н. А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019; 2: 82–91. Yaroshetskiy A. I., Konanykhin V. D., Stepanova S. O., Rezepov N. A. Hypophosphatemia and refeeding syndrome in the resumption of nutrition in critical care patients. (review). *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2019; 2: 82–91. (in Russ.).
94. Olthof L. E., Koekkoek W., van Setten C., Kars J. C. N., van Blokland D., van Zanten A. R. H. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: a retrospective study. *Clin. Nutr.* 2018; 37 (5): 1609–1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001. PMID: 28866139.
95. Da Silva J. S. V., Seres D. S., Sabino K., Adams S. C., Berdahl G. J., City S. W., Cober M. P., et al., Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35 (2): 178–195. DOI: 10.1002/ncp.10474. PMID: 32115791.
96. Jeon T. J., Lee K. J., Woo H. S., Kim E. J., Kim Y. S., Park J. Y., Cho J. H. Refeeding syndrome as a possible cause of very early mortality in acute pancreatitis. *Gut Liver.* 2019; 13 (5): 576–581. DOI: 10.5009/gnl18458. PMID: 30970437.
97. Boot R., Koekkoek K., van Zanten A. R. H. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24 (4): 235–240. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000514. PMID: 29901461.

Поступила 01.08.2023  
Принята 11.03.2024



В связи с приоритетным развитием персонализированной медицины критических состояний (КС), в том числе поиском генетических прогностических и предиктивных маркеров течения и исходов КС и их осложнений, редакция считает полезным ознакомить аудиторию журнала «Общая реаниматология» с современными подходами к этической экспертизе при проведении геномных исследований, включая генодиагностику и генную терапию.

## Этическая экспертиза в рамках генной диагностики и генной терапии

А. В. Кубышкин\*, А. И. Балашова, Е. В. Гюльбасарова

Научно-образовательный центр права и биоэтики в сфере геномных исследований и применения генетических технологий Московского государственного юридического университета им. О. Е. Кутафина  
Россия, 123242, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 9, стр. 6

**Для цитирования:** А. В. Кубышкин, А. И. Балашова, Е. В. Гюльбасарова. Этическая экспертиза в рамках генной диагностики и генной терапии. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 83–92. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-2394> [На русск.]

\*Адрес для корреспонденции: Алексей Викторович Кубышкин, a.kubyshkin@gmail.com

### Резюме

**Цель исследования:** сформулировать предложения по совершенствованию законодательства в части регулирования проведения этической экспертизы (ЭЭ).

**Материалы и методы.** Использовали общие философские методы исследования, в том числе формально-логический, исторический метод, метод сравнения, системный подход и аксиологический метод. Провели анализ 10 международных актов, в том числе актов «мягкого права», 4 документов, принятых на уровне межгосударственных интеграционных образований, 7 отечественных нормативных правовых актов, ряд различного рода доктринальных источников по рассматриваемой теме. Кроме того, проанализировали регулирование деятельности этических комитетов (ЭК), в том числе в историческом аспекте.

**Результаты.** Сформулировали понятие ЭЭ, определили принципы и основные сферы проведения ЭЭ, в том числе и в сфере персонализированной медицины, сформулировали принципы деятельности ЭК.

**Заключение.** На основании выполненного исследования сформулировали следующие предложения по совершенствованию регулирования проведения ЭЭ: правовой статус и требования к деятельности независимых ЭК должны быть дифференцированы с учетом сферы проведения ЭЭ, в том числе — различаться для сфер научных неклинических (неинтервенционных) исследований и клинических исследований лекарственных препаратов; на национальном уровне независимые ЭК, проводящие ЭЭ клинических исследований лекарственных препаратов, должны быть институционализированы в единую систему; для совершенствования деятельности независимых ЭК в области клинической апробации требуется формирование специального нормативного регулирования.

**Ключевые слова:** этическая экспертиза; генная диагностика; генная терапия; этический комитет; критические состояния; персонализированная медицина; реаниматология; правовое регулирование

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

*The Editors of «General Reanimatology» journal find it important to update our audience on the current approaches to ethical evaluation in genomic research, specifically focusing on gene diagnosis and gene therapy. This is especially relevant due to the increasing emphasis on personalized critical care medicine and the ongoing search for genetic markers that can predict the course and outcome of critical illness and its complications.*

## Ethical Expertise for Gene Diagnostics and Gene Therapy Clinical Studies

Alexey V. Kubyshkin\*, Anna I. Balashova, Ekaterina V. Gyulbasarova

Scientific and Educational Center of Law and Bioethics in the Field of Genomic Research  
and Application of Genetic Technologies, Kutafin Moscow State Law University  
9 Sadovaya-Kudrinskaya Str., Idg. 6, 123242 Moscow, Russia

### Summary

**Purpose of the study:** to develop proposals for improving regulatory documentation on ethical expertise (EE) of gene diagnostics and gene therapy clinical studies.

**Materials and methods.** We used general philosophical research methods, including the formal-logical, historical method, comparative method, systematic approach and axiological method. We analyzed 10 international acts, including acts of «soft law», 4 documents adopted at the level of interstate integration entities, 7 domestic normative legal acts, and a number of various doctrinal sources on the topic under consideration. In addition, we analyzed the regulatory documents for ethical committees (EC) activities, including those from a historical perspective.

**Results.** We formulated the concept of EE, defined the principles and main areas of EE, including the personalized medicine, and suggested the regulatory principles of EE operating.

**Conclusion.** To improve the regulation of EE, the legal status and requirements for the activities of independent ECs should fit the scope of EE, differentially related to the area of a trial (non-interventional trials, clinical trials with a drug treatment); at the national level, independent ECs conducting EE of drug treatment clinical trials should be institutionalized into a single system; to improve the activities of independent ECs in the field of clinical testing, the development of a special normative regulation is required.

**Key words:** *ethical expertise; gene diagnostics; gene therapy; ethics committee; critical conditions; personalized medicine; reanimatology; legal regulation*

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

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

## Введение

Актуальность темы этической экспертизы (ЭЭ) при проведении геномных исследований в целом и, в рамках геномной диагностики и геномной терапии в частности, очевидна. Без заключения ЭЭ невозможно проводить клинические исследования новых методов и приемов терапии, невозможно также осуществлять публикацию результатов проведенных исследований. Более того, проведение ЭЭ способствует как защите и обеспечению прав участников соответствующих исследований, так и обеспечению баланса интересов всех вовлеченных в исследование субъектов.

На актуальность темы указывает и то, что все чаще методы геномной терапии получают одобрение для клинического применения. Так, регулятор лекарственных средств Великобритании впервые в мире одобрил терапию, в которой в качестве лечения используется инструмент редактирования генов CRISPR-Cas9. Терапия под названием Casgevy будет использоваться для лечения заболеваний крови, серповидно-клеточной анемии и  $\beta$ -талассемии [1]. 19-месячная девочка по имени Тедди стала первым ребенком в Великобритании, получившим жизненно важную геномную терапию при смертельном заболевании — метахроматической лейкодиетрофии (МЛД). Генетическое заболевание МЛД вызывает серьезное повреждение нервной системы и органов больного ребенка, в результате чего ожидаемая продолжительность жизни составляет от пяти до восьми лет. Лечение доступно в Национальной системе здравоохранения в качестве специализированной услуги [2].

Более того, результаты геномных и генетических исследований могут быть использованы для прогноза развития критических состояний, что имеет большое значение для оказания пациентам специализированной медицинской помощи, в том числе и реанимационных мероприятий. Изучение естественной изменчивости генов, участвующих в регуляции различных систем гомеостаза больных с различной нозологией, а также установление вклада генетического полиморфизма в патогенез такого распространенного заболевания, как пневмония, очень важно для предотвращения развития критических состояний. А понимание основных механизмов,

участвующих в патогенезе заболеваний, поможет выявить не только причины возникновения болезней, но и научить бороться с ними [3].

*Цель исследования* — сформулировать предложения по совершенствованию законодательства в части регулирования проведения ЭЭ.

## Материал и методы

Для проведения всестороннего изучения такого сложного и многогранного явления как правовое регулирование геномных исследований использовали общие философские методы, в том числе формально-логический, исторический метод, метод сравнения, системный подход и аксиологический метод. Провели анализ 10 международных актов, в том числе актов «мягкого права», 4 документов, принятых на уровне межгосударственных интеграционных образований, 7 отечественных нормативных правовых актов, ряд различного рода доктринальных источников по рассматриваемой теме. Кроме того, проанализировали регулирование деятельности этических комитетов (ЭК), в том числе в историческом аспекте.

## Результаты и обсуждение

**Возникновение генетической (геномной) терапии.** Генетическая (геномная) терапия возникла на стыке медицины, генетики и молекулярной биологии. В медицине XXI в. биомедицинская технология, нацеленная на получение терапевтического эффекта введением соответствующих генетических конструкций (антисэнс-олигонуклеотидов или «терапевтических» генов), считается одной из основополагающих [4].

Современные геномные технологии позволили лечить заболевания, считавшиеся ранее неизлечимыми, способствовали развитию персонализированного подхода к диагностике заболевания и лечению пациента с учетом индивидуальных характеристик его генома [5].

Генетическая диагностика — комплекс медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия генетических заболеваний, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях определения диагноза,

выбора мероприятий по лечению и (или) контролю за осуществлением этих мероприятий [6].

Развитие генетической терапии и распространение генетической диагностики позволяет говорить о формировании и развитии нового направления медицинской помощи — персонализированной медицины, когда медицинская помощь оказывается с учетом индивидуальных биологических характеристик конкретного человека.

**Этические принципы регулирования биомедицинских исследований.** Международный аспект. Регулирование развития и применения спорных с этической точки зрения генетических технологий должно, с одной стороны, основываться на этических принципах и соответствовать этической теории [7]. С другой стороны, для обеспечения реализации генетических технологий этические принципы должны быть социально приемлемыми.

В доктрине, касающейся биомедицинских исследований, в том числе, генетической диагностики и генотерапии, часто выделяют 4 основных этических и правовых принципа: автономия, конфиденциальность, уважение частной жизни, справедливость [8].

Основу международного регулирования в рассматриваемой сфере составляют акты, гарантирующие права человека: Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований на человеке» (1964 г.) [9], Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека (ЮНЕСКО, 1997 г., одобрена Генеральной Ассамблеей ООН в 1998 г.) [10], Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (1996 г.) (Российская Федерация не участвует) [11], Рекомендованное международное руководство по этическим проблемам медицинской генетики и генетической службы (ВОЗ, 1997 г.) [12], Международная декларация о генетических данных человека (Международный биоэтический комитет ЮНЕСКО, 2003 г.) [13]. Основной целью этих документов является выработка общих подходов, позволяющих, с одной стороны, защитить права человека, с другой стороны, — наиболее эффективно использовать достижения современной науки в здравоохранении.

В 1947 г. принят Нюрнбергский Кодекс [14], провозгласивший десять основополагающих принципов, удовлетворяющих соображениям морали, этики и закона:

1. Абсолютно необходимым условием проведения эксперимента на человеке является добровольное согласие последнего.

2. Эксперимент должен приносить обществу положительные результаты, недостижимые

другими методами или способами исследования; он не должен носить случайный, необязательный по своей сути характер.

3. Эксперимент должен основываться на данных, полученных в лабораторных исследованиях на животных, знании истории развития данного заболевания или других изучаемых проблем.

4. При проведении эксперимента необходимо избегать всех излишних физических и психических страданий и повреждений.

5. Ни один эксперимент не должен проводиться в случае, если *a priori* есть основания предполагать возможность смерти или инвалидизирующего ранения испытуемого; исключением, возможно, могут являться случаи, когда врачи — исследователи выступают в качестве испытуемых при проведении своих экспериментов.

6. Степень риска, связанного с проведением эксперимента, никогда не должна превышать гуманитарной важности проблемы, на решение которой направлен данный эксперимент.

7. Эксперименту должна предшествовать соответствующая подготовка, и его проведение должно быть обеспечено оборудованием, необходимым для защиты испытуемого от малейшей возможности ранения, инвалидности или смерти.

8. Эксперимент должен проводиться только лицами, имеющими научную квалификацию. На всех стадиях эксперимента от тех, кто проводит его или занят в нем, требуется максимум внимания и профессионализма.

9. В ходе проведения эксперимента испытуемый должен иметь возможность остановить его, если, по его мнению, его физическое или психическое состояние делает невозможным продолжение эксперимента.

10. В ходе эксперимента исследователь, отвечающий за его проведение, должен быть готов прекратить его на любой стадии, если профессиональные соображения, добросовестность и осторожность в суждениях, требуемые от него, дают основания полагать, что продолжение эксперимента может привести к ранению, инвалидности или смерти испытуемого.

Базовые этические принципы также зафиксированы в резолюции конференции «Геном человека — 1999», посвященной десятилетию российской программы «Геном человека» [15]. Сформулированные в ней принципы не потеряли своей актуальности до настоящего времени:

1. Интересы и благо конкретного человека (испытуемого, донора биологических материалов или пациента) должны превалировать над интересами общества, науки и любыми другими интересами.

2. Вмешательство в геном человека допускается только в медицинских целях и только

при условии, что подобное вмешательство не направлено на изменение генов у потомков данного человека.

3. Геномные исследования не могут быть основанием для любой формы дискриминации или для доказательства биологического превосходства отдельных индивидов и групп (например, этнических).

4. Участие людей (индивидов, семей или популяций) в биомедицинских исследованиях или медицинских вмешательствах в качестве испытуемых, пациентов или доноров биологических материалов должно осуществляться при неукоснительном соблюдении принципа добровольного информированного согласия. Согласие на медицинское вмешательство в отношении лиц, не достигших возраста 15 лет, и граждан, признанных в установленном законом порядке недееспособными, дают их законные представители.

5. Каждая заявка на научное исследование, предполагающее вмешательство в геном человека или использование генетических данных, касающихся конкретного индивида, семьи или популяции, должна проходить ЭЭ в компетентном правомочном органе с целью выяснения научной обоснованности предполагаемого исследования, оценки потенциального риска и пользы для испытуемых, которые в обязательном порядке должны быть ознакомлены со своими правами в связи с проведением исследования.

6. Генетическое консультирование пациентов, членов их семей, испытуемых и доноров биологических материалов должно предшествовать проведению исследования или медицинского вмешательства, быть доступным для них на протяжении всего времени осуществления исследования или вмешательства и быть обязательным по их завершении для разъяснения полученных результатов. Консультирование должно носить как можно менее директивный характер.

7. Необходимо гарантировать сохранение конфиденциальности генетической информации, касающейся испытуемого, пациента, донора биоматериалов и членов их семей, дабы предотвратить возможность несанкционированного доступа к ней.

В 1964 г. Всемирной медицинской ассоциацией была принята Хельсинкская Декларация [9], формулирующая этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве их субъекта, включая исследование полученных от человека идентифицируемых материалов и данных. Это один из немногих универсальных документов, который затрагивает процедурные аспекты реализации этической стороны экспериментов в сфере геномики человека.

Кроме того, в числе документов, имеющих значение для формирования регулирования в

указанной области можно назвать различного рода рекомендации и руководства, принимаемые в рамках как международных организаций, так и в рамках международных неправительственных объединений медицинских работников.

В числе таких документов можно назвать:

Руководства для работы Комитетов по Этике, Проводящих Экспертизу Биомедицинских Исследований, разработанные ВОЗ в 2000 г. (TDR/PRD/ETHICS/2000.1) [16];

Руководство № 1 по созданию комитетов по биоэтике, разработанное ЮНЕСКО в 2005 г. [17];

Руководство № 2 «Деятельность комитетов по биоэтике: правила процедуры и принципы политики», разработанное ЮНЕСКО в 2005 г. [18];

Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей (Подготовлены Советом международных научно-медицинских организаций (СМНМО) в сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в ред. 2016 г.) [19].

Важную роль выполняет также релевантное модельное законодательство, разработанное в рамках региональных международных организаций с участием Российской Федерации. В частности, Модельный закон «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» (принят на двадцать шестом пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств — участников СНГ (постановление № 26-10 от 18 ноября 2005 г.) [20]. Особое внимание стоит уделить главе 3 «Система этической экспертизы», в которой отражены следующие ключевые положения:

а) обязательность независимой ЭЭ для всех проектов биомедицинских исследований с участием человека;

б) принципы формирования комитетов по этике: независимость, компетентность, плюрализм и открытость, представительная ЭЭ, адекватно отражающая взгляды как профессионалов, так и представителей общественности.

Кроме того, заслуживают внимания положения указанного Закона, посвященные информированному согласию, в том числе характеру представляемой информации, требованиям к процедуре представления информации о биомедицинских исследованиях, процедуре получения информированного согласия, праву участника биомедицинских исследований на информацию о состоянии своего здоровья, защите конфиденциальности информации.

**Принципы ЭЭ.** При формулировании принципов ЭЭ можно применять аксиологический подход, т.е. исходить из тех ценностей, которые должны лежать в основе соответствующей деятельности. Так, обычно выделяют 4 базовых



принципа, ценности современной биоэтики: соблюдение автономии личности, польза, непричинение вреда, справедливость [15]. Также, например, в рамках международной коллаборации HUGO были сформулированы следующие принципы в указанной сфере [21]:

— социальная справедливость, в рамках которого геном человека рассматривается как общее наследие человечества, социальная справедливость в этом случае подразумевает право каждого человека пользоваться благами научного прогресса и его технологическими достижениями;

— геномная солидарность. Этот принцип подразумевает, что геномные исследования должны быть взаимным обменом между отдельными лицами и сообществами, с исследователями, инвесторами и спонсорами, с тем чтобы все участники общественных отношений разделяли выгоды от исследований через распространение знаний и прогресс, а не только как пользователи конечного продукта по той причине, что это может привести к неравенству из-за коммерческих интересов и дифференцированного доступа;

— работа для общественного блага. Будущие модели регулирования должны быть нацелены на получение общественной социальной выгоды, а не только на частную коммерческую выгоду.

Эти принципы определяют характер ценностей и интенций, заложенных в нормативных документах, регулирующих отношения в сфере здравоохранения. Так, в Этическом кодексе генетиков-консультантов Национального общества генетиков-консультантов (США) подчеркивается, что ценностями генетиков-консультантов являются: компетентность, честность, правдивость, достоинство и уважение к себе и друг к другу. Центральное значение в данном документе приобретает принцип автономии пациента (клиента). Он раскрывается в уважении убеждений своих клиентов, их склонностей, образа жизни, чувств, отношений в семье и культурных традиций. Он также сопряжен с особым принципом, ставшим эталоном, своего рода этическим кредо генетического консультирования — принципом недирективности, выражающимся на практике в принятии обоснованных решений: без принуждения, путем предоставления или освещения необходимых фактов и уточнения вариантов и ожидаемых последствий. Особое внимание в рассматриваемом этическом кодексе генетиков-консультантов уделяется норме сохранения конфиденциальности информации, полученной от клиентов. Принцип сохранения конфиденциальности информации сопряжен с принципом недискриминации и направлен на обеспечение неприкосновенности человеческого достоинства. Особое место в данном этическом кодексе уде-

ляется регулированию отношений между генетиком-консультантом и обществом в свете интенсивного развития науки и технологий. Генетику отводится роль эксперта по оценке влияния инноваций на общество, он должен информировать общественность о новых технологических и научных инновациях и их возможном влиянии на общество, а также способствовать общественно значимым переменам [22].

Документы, содержащие основные этические требования при проведении генетических исследований, должны быть основаны на сложившихся нормах и правилах поведения, учитывать лучшие практики из смежных сфер деятельности, прежде всего медицины и медицинской генетики, быть адаптированным к современным достижениям в сфере генетической науки и исследований и, наконец, быть ориентированным на перспективы геномных исследований и будущие достижения в указанной сфере.

Этические принципы биомедицинских исследований на уровне Российской Федерации. Российская Федерация при проведении клинических исследований руководствуется актами Евразийского экономического союза, нормы которых отражают и этические аспекты проведения таких исследований. Нормы об обязательном участии ЭК, требования к проведению ЭЭ в рамках клинических исследований содержатся в следующих актах Евразийского экономического союза:

— Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее — Решение Совета ЕЭК № 78) [23];

— Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» (далее — Решение Совета ЕЭК № 79) [24];

— Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее — Решение Совета ЕЭК № 87) [25].

В данных актах нашли отражения этические принципы и стандарты, закрепленные Хельсинской декларацией, принятой XVII сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1964 г. [9].

Так, Решение Совета ЕЭК № 79 [24] закрепляет положение о том, что клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией, принятой на XVII сессии Всемирной ассоциации здравоохранения в 1964 г. [9], и отраженными в данных Правилах и применимых требованиях. Кроме этого, закреплена необходимость подтверждения выполнения исследования в соответствии с эти-

ческими принципами Хельсинской декларации, принятой XVII сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1964 г. [9].

Решение Совета ЕЭК № 78 [23], в том числе, устанавливает правило, согласно которому клинические исследования лекарственных препаратов, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о клиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже), а также принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования».

Необходимо отметить, что во всех указанных выше документах не содержится понятия ЭЭ как таковой. Между тем, в них содержатся принципы, которыми следует руководствоваться при проведении ЭЭ. Указанные принципы можно разделить на две основные группы:

- принципы, которыми необходимо руководствоваться при проведении соответствующих биомедицинских исследований, на предмет оценки соответствия которым проводится ЭЭ;

- принципы ЭЭ как таковой, т. е. принципы ЭЭ как деятельности, которые включают в себя принципы формирования ЭК.

Установленные международно-правовыми актами принципы ЭЭ являются едиными для всех видов экспертиз с учетом специфики отдельных видов экспертиз и процедуры их проведения.

**Понятие и принципы ЭЭ.** Анализ международно-правовых актов, а также рекомендаций и руководств позволяет сформулировать понятие ЭЭ как деятельность специально учрежденных и наделенных соответствующими полномочиями организационных структур (ЭК, комитетов по биоэтике и т. п.), направленная на оценку соответствия предполагаемых к реализации исследований в области биологии, медицины, генетики с целью защиты прав участников таких исследований путем обеспечения соблюдения общепризнанных, декларированных и (или) закрепленных на законодательном уровне этических принципов.

К числу основных принципов проведения исследований можно отнести следующие: автономия пациента; непричинение вреда; справедливость; обеспечение конфиденциальности; недискриминация; право на информацию; право отказа; защита уязвимых категорий участников исследований.

К принципам проведения ЭЭ как таковой относятся: обязательность; независимость; про-

фессионализм (компетентность), а также честность, добросовестность и транспарентность (открытость) в принятии решений, научный подход при обсуждении и принятии решений, соблюдение всех применимых норм законодательства, рекомендательных и этических норм.

**Правовой статус независимых ЭК (НЭК).** Одной из важных составляющих ЭЭ является деятельность ЭК. Принципами формирования ЭК являются: независимость, мультидисциплинарность, плюралистичность.

В настоящее время в Российской Федерации действуют НЭК (советы по этике, комитеты по этике) различного уровня, однако сфера компетенции каждого из них ограничена определенным кругом вопросов, а также ведомственными рамками.

До 1 сентября 2010 г. правовой статус ЭК и их функции определялись Федеральным законом от 22 июня 1998 года № 86-ФЗ

«О лекарственных средствах» (далее — Федеральный закон № 86-ФЗ) [26]. В указанном законе не раскрывалось понятие ЭК и не определялся его правовой статус, однако содержалось указание на то, что программа клинических исследований лекарственного средства разрабатывается с участием ЭК при учреждении здравоохранения, проводящем клинические исследования лекарственного средства (п. 1 ст. 31 Федерального закона № 86-ФЗ [26]). Кроме того, определялось, что для принятия решения о проведении клинических исследований лекарственного препарата помимо иных документов должно быть представлено положительное заключение комитета по этике при федеральном органе исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств (подп. 2 п. 2 ст. 37 Федерального закона № 86-ФЗ [26]).

Во исполнение подп. 2 п. 2 ст. 37 указанного закона был создан Комитет по этике при Федеральном органе контроля лекарственных средств, функционирующий с 2000 г. В дальнейшем структура, порядок работы и состав Комитета по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Национального этического комитета) были закреплены в приказе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 17 августа 2007 г.

№ 2314-Пр/07 «О Комитете по этике» (вместе с «Положением о Комитете по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития») [27].

После 1 сентября 2010 г. процедура представления документов, сроки их рассмотрения и выдачи разрешения на проведение клинических исследований лекарственных препаратов

более детально были регламентированы ст. 20–22 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61) [28]. Федеральный закон № 86-ФЗ [26] утратил силу.

Порядок и цели проведения ЭЭ клинических исследований лекарственных препаратов, правовой статус ЭК («совета по этике») был определен в статье 17 Федерального закона № 61 [28]. Во исполнение статьи 17 Федерального закона № 61 [28] был принят приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2012 г. № 986н «Об утверждении Положения о Совете по этике» [29]. В дальнейшем, при внесении изменений в Федеральный закон № 61, посвященная ЭЭ статья 17 утратила силу, правовому регулированию отношений в сфере проведения ЭЭ в актуальной редакции Федерального закона № 61 [28] посвящена статья 39.

Применительно к рассматриваемому вопросу, ЭЭ в рамках генетической диагностики и генетической терапии можно разделить на два вида:

— ЭЭ в рамках проведения клинических исследований и испытаний с целью последующего практического применения новых методов и приемов генетической диагностики и генетической терапии;

— ЭЭ различного рода неоднозначных случаев, возникающих в ходе проведения генетической диагностики и генетической терапии.

Правовой статус НЭК в Российской Федерации регламентирован Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 [24] (далее — Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС). Этим же актом установлены обязанности и функции НЭК, требования к формированию его состава и порядку работы, к осуществлению процедур.

Полномочия НЭК также закреплены в ряде национальных нормативных правовых актов, однако акты Евразийского экономического союза, имеющих отношение к охране здоровья граждан (прежде всего — Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС), обладают приоритетным характером в рассматриваемой сфере.

На данный момент деятельность НЭК может осуществляться по следующим направлениям:

- 1) ЭЭ клинических исследований лекарственных препаратов;
- 2) ЭЭ научных неклинических (неинтервенционных) исследований лекарственных препаратов;
- 3) ЭЭ в сфере клинической апробации.

**Предложения по совершенствованию законодательства Российской Федерации в части проведения ЭЭ и деятельности НЭК.** В целях формулирования предложения по совершенство-

ванию законодательства Российской Федерации в части закрепления правового статуса и определения полномочий НЭК целесообразно рассмотреть действующее правовое регулирование отношений в каждой названной сфере отдельно.

**Деятельность НЭК, проводящих экспертизу клинических исследований лекарственных препаратов.** В Правилах надлежащей клинической практики ЕАЭС дано следующее определение: независимый этический комитет, НЭК (Independent Ethics Committee, IEC) — независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, на региональном, национальном или международном уровне), который учрежден в соответствии с законодательством государства-члена, состоит из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, наделен правом давать заключения в целях реализации Правил (принимая во внимание взгляды неспециалистов, в особенности пациентов и организаций пациентов), а также обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, одобрения (выдачи заключения) протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

Таким образом, НЭК может быть создан на уровне организации, на региональном, национальном или международном уровне. При этом правовой статус, состав, функции и деятельность независимых этических комитетов, а также применимые к ним требования могут различаться в разных государствах-членах (тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС).

На национальном уровне ЭК (даже те, которые функционируют как независимые самостоятельные органы) не институционализированы в единую систему и не имеют единого координирующего их работу центра. Отсутствие системности в деятельности независимых ЭК и их формальная неподконтрольность какому-либо единому уполномоченному лицу может приводить к возникновению противоречивых и конфликтных ситуаций, связанных в том числе с полномочиями различных ЭК по рассмотрению документов. В случае возникновения подобных конфликтов, связанных с «подведомственностью» ЭК, их решение будет существо затруднено в связи с отсутствием нормативных механизмов урегулирования.

С учетом изложенного в сфере ЭЭ клинических исследований лекарственных препаратов



требуется усовершенствование правового регулирования отношений, связанных с созданием и функционированием НЭК, а также с закреплением их правового статуса.

При этом решения также требуют ряд вопросов, на данный момент не получивших должного нормативного регулирования ни на национальном уровне, ни на уровне ЕАЭС. К числу таких вопросов можно отнести: порядок осуществления контроля за деятельностью независимых этических комитетов; требования к порядку «комплектования» составов независимых этических комитетов; требования к закреплению независимыми этическими комитетами механизмов осуществления деятельности в чрезвычайных ситуациях.

Подобное развитие правового регулирования может осуществляться несколькими путями:

— Развитие регулирования (в том числе принятие рекомендательных актов) на уровне ЕАЭС с учетом приоритетного характера актов ЕАЭС в рассматриваемой сфере.

— Развитие национального нормативного правового регулирования рассматриваемой сферы (например, путем принятия правового акта, определяющего правовой статус, состав, функции и особенности деятельности независимых этических комитетов, а также применимые к ним требования).

**Деятельность НЭК, проводящих экспертизу научных неклинических (неинтервенционных) исследований лекарственных препаратов.** Нормативное регулирование порядка осуществления ЭЭ научных неклинических (неинтервенционных) исследований лекарственных препаратов не закреплено ни на уровне ЕАЭС, ни на национальном уровне. Между тем, некоторые научные исследования могут не отвечать критериям, установленным Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС в отношении клинических исследований.

В рамках действующей системы нормативного регулирования не устанавливаются различия в требованиях к исследованиям фармкомпаний и к инициативным научным исследованиям лекарственных препаратов с участием человека в качестве субъекта.

Между тем, многие исследования проводятся не с целью создания нового лекарственного препарата, а с целью осуществления научных изысканий в конкретной сфере. Очевидно, что при проведении подобных исследований в некоторых случаях также требуется проведение ЭЭ, осуществление которой не может осуществляться НЭК, проводящими экспертизу клинических исследований, в силу различной функциональной направленности клинических и неклинических исследований.

С учетом этого представляется необходимым дифференцировать требования к деятель-

ности НЭК в сфере ЭЭ по клиническим исследованиям лекарственных препаратов и в сфере научных неклинических исследований лекарственных препаратов.

Определение общих подходов к проведению указанных видов исследований на наднациональном уровне возможно в рамках ЕАЭС.

На национальном уровне для достижения данной цели предлагается нормативно закрепить особенности проведения ЭЭ при осуществлении научных исследований лекарственных препаратов, которые не отвечают критериям клинических исследований.

**Деятельность НЭК, проводящих экспертизу в сфере клинической апробации.** В соответствии с частью 2 статьи 36.1 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [6] медицинская помощь в рамках клинической апробации оказывается при наличии заключений ЭК и экспертного совета уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Положения об ЭК и экспертном совете, их составы и порядок вынесения ими соответствующих заключений утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Таким образом, полномочия по принятию решения о возможности медицинской помощи в рамках клинической апробации (практическое применение разработанных и ранее не применявшихся методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи для подтверждения доказательств их эффективности) возложены на ЭК и экспертный совет уполномоченного федерального органа. Таким уполномоченным органом является Министерство здравоохранения Российской Федерации, в составе которого действуют ЭК и Экспертный совет, правовой статус которых закреплен в нормативных актах Минздрава России [30, 31].

Иные ЭК, к функциям которых относится проведение ЭЭ лекарственных препаратов, в настоящее время не уполномочены проводить ЭЭ в сфере клинической апробации.

В доктрине отмечается, что подобная ситуация создает проблемы в субъектах, связанные с длительностью получения разрешений на осуществление медицинской помощи в рамках клинической апробации (в том числе при применении лекарственных средств off-label) [32].

Таким образом, сфера проведения ЭЭ в сфере клинической апробации не в полной мере урегулирована на нормативном уровне. С целью совершенствования деятельности НЭК, проводящих ЭЭ в сфере клинической апробации, требуется формирование специального нормативного регулирования отношений в рассматриваемой области.



## Заключение

С учетом изложенного могут быть сформулированы следующие предложения по совершенствованию нормативного регулирования в части закрепления правового статуса и определения полномочий НЭК.

Правовой статус и требования к деятельности НЭК должны быть дифференцированы с учетом того, в какой сфере проводятся этические экспертизы:

— в сфере клинических исследований лекарственных препаратов;

— в сфере научных неклинических (неинтервенционных) исследований лекарственных препаратов;

— в сфере клинической апробации.

На национальном уровне НЭК, проводящие ЭЭ клинических исследований лекарственных препаратов, должны быть институционализированы в единую систему, что может быть осу-

ществлено в рамках возможных вариантов:

— дальнейшее развитие регулирования на уровне ЕАЭС;

— развитие национального нормативного правового регулирования рассматриваемой сферы.

Определение общих подходов к проведению указанных видов исследований на наднациональном уровне возможно в рамках ЕАЭС, в то время как на национальном уровне могут быть нормативно закреплены особенности проведения ЭЭ при осуществлении научных исследований лекарственных препаратов, которые не отвечают критериям клинических исследований.

Сфера проведения ЭЭ в области клинической апробации не урегулирована на нормативном уровне. С целью совершенствования деятельности НЭК в данной области требуется формирование специального нормативного регулирования.

## Литература

1. Wong C. UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know. *Nature*. 2023; 623: 676–677. DOI: 10.1038/d41586-023-03590-6. PMID: 37974039.
2. First baby receives life-saving gene therapy on NHS <https://www.england.nhs.uk/2023/02/first-baby-receives-life-saving-gene-therapy-on-nhs/>. Дата обращения 17.11.2023/ Accessed 11/17/2023.
3. Мороз В. В., Смелая Т. В., Голубев А. М., Сальникова Л. Е. Генетика и медицина критических состояний: от теории к практике. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 5. Moroz V. V., Smelaya T. V., Golubev A. M., Salnikova L. E. Genetics and medicine of critical conditions: from theory to practice. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 5. (in Russ.&Engl). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-5.
4. Жданов Р. И., Семенова Н. В., Арчаков А. И. Реальности и надежды генной терапии. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46 (3): 197–206. Zhdanov R. I., Semenova N. V., Archakov A. I. Realities and hopes of gene therapy. *Questions of Medical Chemistry=Voprosy Meditsinsloy Khimii*. 2000; 46 (3): 197–206. (in Russ.). eLIBRARY ID: 22409101.
5. Птицина С. Н. Применение методов редактирования генома и генной терапии в лечении заболеваний человека. *РМЖ*. 2021; 10: 57–62. Ptitsina S. N. Genome editing and gene therapy methods in the treatment of human diseases. *RMJ*. 2021; 10: 57–62. (in Russ.).
6. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». *Собрание законодательства РФ*. 28.11.2011; 48: 6724. Federal Law No. 323-FZ dated 11/21/2011 «On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation». *Collection of Legislation of the Russian Federation=So-braniye Zakonodatelstva RF*. 11/28/2011; 48: 6724. (in Russ.).
7. Küchenhoff S., Doerflinger J., Heinzelmann N. The genetic technologies questionnaire: lay judgments about genetic technologies align with ethical theory, are coherent, and predict behaviour. *BMC Med Ethics*. 2022; 23 (1): 54. DOI: 10.1186/s12910-022-00792-x. PMID: 35614491.
8. Assessing genetic risks: implications for health and social policy. Institute of Medicine (US) Committee on Assessing Genetic Risks. Andrews L. B., Fullarton J. E., Holtzman N. A., Motulsky A. G. (eds.); Washington (DC): National Academies Press (US). 1994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236044/>. Дата обращения 17.11.2023./ Accessed 11/17/2023. PMID: 25144102. DOI: 10.17226/2057.
9. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований на человеке», доступно: [http://acto-russia.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=21](http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21). Дата обращения 17.11.2023. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: [http://acto-russia.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=21](http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=21). (in Russ.) Accessed 11/17/2023.
10. Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека (ЮНЕСКО, 1997 г., одобрена Генеральной Ассамблеей ООН в 1998 г.) доступно: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/human\\_genome.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/human_genome.shtml). Дата обращения 17.11.2023. The Universal Declaration on the Human Genome and on Human Rights (UNESCO, 1997, approved by the UN General Assembly in 1998). Available at: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/human\\_genome.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/human_genome.shtml). Accessed 11/17/2023.
11. Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине. 1996 г. Доступно: <https://rm.coe.int/168007d004>. Дата обращения 17.11.2023. Council of Europe Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine. 1996. Available at: <https://rm.coe.int/168007d004>. Accessed 11/17/2023.
12. World Health Organization. Human Genetics Programme. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. (Part I). *Rev Derecho Genoma Hum*. 1998; 8: 219–223. PMID: 15839036.
13. Международная декларация о генетических данных человека (Международный биоэтический комитет ЮНЕСКО, 2003 г.), доступно: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/genome\\_dec.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/genome_dec.shtml). Дата обращения 17.11.2023. International Declaration on human genetic data. Available at: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/genome\\_dec.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/genome_dec.shtml). Accessed 11/17/2023. (in Russ.).
14. Нюрнбергский кодекс 1947 год. доступно: <http://www.psychopravo.ru/law/int/nyurnbergschj-kodeks.htm>. Дата обращения 17.11.2023. The Nuremberg Code (1947). Available at: <http://www.psychopravo.ru/law/int/nyurnbergschj-kodeks.htm>. Accessed 11/17/2023. (in Russ.).
15. Материалы конференции «Геном человека — 1999». *Человек* 1999; 4–5. [http://vivovoco.ibmh.msk.su/VV/PAPERS/MEN/GEN\\_ETHICS.HTM](http://vivovoco.ibmh.msk.su/VV/PAPERS/MEN/GEN_ETHICS.HTM). Дата обращения 17.11.2023. Materials of the conference «Human Genome — 1999». *Man=Chelovek*. 1999; 4–5. Available at: [http://vivovoco.ibmh.msk.su/VV/PAPERS/MEN/GEN\\_ETHICS.HTM](http://vivovoco.ibmh.msk.su/VV/PAPERS/MEN/GEN_ETHICS.HTM). accessed 11/17/2023. (in Russ.).

16. Руководства для работы Комитетов по Этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований. ВОЗ. 2000. (TDR/PRD/ETHICS/2000.1), доступно: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/90912/TDR\\_PRD\\_ETHICS\\_2000.1\\_rus.pdf?isAllowed=y&sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/90912/TDR_PRD_ETHICS_2000.1_rus.pdf?isAllowed=y&sequence=1). Дата обращения 17.11.2023. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. 2000. WHO reference number: TDR/PRD/ETHICS/2000.1. Available at: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/90912/TDR\\_PRD\\_ETHICS\\_2000.1\\_rus.pdf?isAllowed=y&sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/90912/TDR_PRD_ETHICS_2000.1_rus.pdf?isAllowed=y&sequence=1). Accessed 11/17/2023.
17. Руководство № 1 по созданию комитетов по биоэтике. *Биоэтика*. 2008; 1: 27–33. Guideline No. 1 on assisting countries in establishing National Bioethics Committees. *Bioethics=Bioetika*. 2008; 1: 27–33. (in Russ.). eLIBRARY ID: 12947090.
18. ЮНЕСКО [68546]. Руководство № 2 «Деятельность комитетов по биоэтике: правила процедуры и принципы политики». SHS/BIO-2005/10. Доступно: <https://unesdoc.unesco.org/search/b1384f13-4dff-41ab-8a04-52eb45c0d5c8>. Дата обращения 17.11.2023. UNESCO [68546]. Guide No.2: Bioethics Committees at work: Procedures and policies. SHS/BIO-2005/10. Available at: <https://unesdoc.unesco.org/search/b1384f13-4dff-41ab-8a04-52eb45c0d5c8>. Accessed 11/17/2023.
19. Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей (Подготовлены Советом международных научно-медицинских организаций (СМНМО) в сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в ред. 2016 г. ISBN: 978 92 9036 088 9. Доступно: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/01/3027-CIOMS-EthicalGuidelinesRussianLayout2019-1.pdf>. Дата обращения 17.11.2023. 2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans (prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). ISBN: 978 92 9036 088 9. Available at: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/01/3027-CIOMS-EthicalGuidelinesRussianLayout2019-1.pdf>. Accessed 11/17/2023.
20. Модельный закон «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах — участниках СНГ» (принят на двадцать шестом пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств — участников СНГ (постановление №26-10 от 18 ноября 2005 г.). *Информационный бюллетень. Межпарламентская Ассамблея государств-участников Содружества Независимых Государств*. 2006; 37: 312–326. The Model Law «On the protection of human rights and dignity in biomedical research in the CIS Member States» (adopted at the twenty-sixth plenary session of the Interparliamentary Assembly of the CIS Member States (Resolution No. 26-10 of November 18, 2005). *Newsletter. The Interparliamentary Assembly of the Member States of the Commonwealth of Independent States*. 2006; 37: 312–326. (in Russ.).
21. Capps B., Chadwick R., Joly Y., Lysaght T., Mills K., Mulvihill J. J., Zwart H. Statement on bioinformatics and capturing the benefits of genome sequencing for society. *Human Genomics*. 2019; 13: 24. DOI: 10.1186/s40246-019-0208-4.
22. Ивановский А. Я., Попова О. В., Лапин Ю. Е., Смирнов И. Е. Методологические вопросы разработки этического кодекса врача-генетика. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 57–62. *Ivanyushkin A. Ya., Popova O. V., Lapin Yu. E., Smirnov I. E.* Methodological issues of developing a code of ethics of physician-geneticist. *Russian Pediatric Journal=Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal*. 2013; 5: 57–62. (in Russ.).
23. «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. Официальный сайт Евразийского экономического союза <http://www.eaeunion.org>. 21.11.2016. «On the rules for registration and examination of medicines for medical use». Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 78 dated November 3, 2016
24. The official website of the Eurasian Economic Union <http://www.eaeunion.org>. 11/21/2016.
25. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79. Официальный сайт Евразийского экономического союза: <http://www.eaeunion.org/>. 21.11.2016. «On approval of the rules of good clinical practice of the Eurasian Economic Union». Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 79 dated November 3, 2016. The official website of the Eurasian Economic Union: <http://www.eaeunion.org/>. 11/21/2016.
26. «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 Официальный сайт Евразийского экономического союза <http://www.eaeunion.org/>. 21.11.2016. «On approval of the Rules of good practice of pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union.» Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 87 Official website of the Eurasian Economic Union <http://www.eaeunion.org/>. 11/21/2016.
27. Федеральный закон от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах». *Собрание законодательства РФ*. 1998; 26: 3006. Federal Law No. 86-FZ «On Medicines» dated 06/22/1998. *Collection of Legislation of the Russian Federation=Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 1998; 26: 3006 (in Russ.).
28. Приказ Росздравнадзора от 17.08.2007 № 2314-Пр/07 «О Комитете по этике». *Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти*. 2007; 40. «On the Ethics Committee». Roszdravnadzor Decree dated 08/17/2007 No. 2314-Pr/07. *Bulletin of Normative Acts of Federal Executive Authorities*. 2007; 40. (in Russ.).
29. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». *Собрание законодательства РФ*. 2010; 16: 1815. Federal Law No. 61-FZ dated 12.04.2010 «On circulation of medicines». *Collection of Legislation of the Russian Federation=Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 2010; 16: 1815. (in Russ.).
30. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 № 986н 020 «Об утверждении Положения о Совете по этике». *Российская газета*. 2013; 39. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11/29/2012 No. 986n 020 «On approval of the regulations on the Ethics Council». *Rossiyskaya gazeta*. 2013; 39. (in Russ.).
31. Приказ Минздрава России от 10.07.2015 № 435н «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации». *Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти*. 2015; 42. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 07/10/2015 No. 435n «On the Ethical Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation». *Bulletin of Normative Acts of Federal Executive Authorities*. 2015; 42. (in Russ.).
32. Приказ Минздрава России от 10.07.2015 № 434н (ред. от 25.08.2017). «Об Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». *Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти*. 2015; 42. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 07/10/2015 No. 434n (ed. dated 08/25/2017). «About the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation». *Bulletin of Normative Acts of Federal Executive Authorities*. 2015; 42. (in Russ.).
33. Горбачев В. И., Шмаков А. Н. Нормативно-правовое обеспечение педиатрической анестезиолого-реанимационной помощи. *Медицинское право*. 2020; 1: 41–47. *Gorbachev V. I., Shmakov A. N.* statutory support of provision of pediatric anesthetic and intensive care. *Medical Law=Meditsinskoe Pravo*. 2020; 1: 41–47. (in Russ.). eLIBRARY ID: 41832226.

Поступила 27.11.2023  
Принята 08.02.2024

## ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ СТАТЬИ

| ПАРАМЕТРЫ                                                                                    | ИНСТРУКЦИИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ограничения</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Первичная подача статьи                                                                      | 1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий: <ul style="list-style-type: none"> <li>— название статьи;</li> <li>— ФИО всех авторов;</li> <li>— аффилиации всех авторов;</li> <li>— идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID);</li> <li>— текст всех разделов статьи;</li> <li>— таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием;</li> <li>— библиографию;</li> <li>— информацию о конфликте интересов;</li> <li>— информацию о финансировании исследования;</li> <li>— благодарности (по желанию авторов);</li> <li>— вклад авторов (желательно).</li> </ul> |
| <b>Информация на титульной странице</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Объем статьи                                                                                 | Оригинальная статья — около 40 000 знаков с пробелами.<br>Краткое сообщение — не более 2500 слов.<br>Обзор, мета-анализ — 25000–40000 знаков с пробелами.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Название статьи                                                                              | До 15 слов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Информация об авторах                                                                        | Полные ФИО (Иван Иванович Иванов), ORCID, идентификатор авторского профиля в базе(ах) данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — Scopus, WoS ResearcherID).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Аффилиации                                                                                   | Полное название и почтовый адрес организаций с индексом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Автор по переписке с редакцией                                                               | Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Структура текста статьи и библиография</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Резюме (объем, разделы)                                                                      | 250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме) | 1–3 тезиса в графической или текстовой форме (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ключевые слова                                                                               | 6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Тело статьи                                                                                  | Разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Информационные разделы                                                                       | Конфликт интересов, финансирование исследования — после ключевых слов.<br>Благодарность (по желанию авторов), вклад авторов (желательно) — в конце статьи.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Иллюстрации, включая таблицы                                                                 | Оригинальная статья — до 8; краткое сообщение — не более 3; обзор — до 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ссылки                                                                                       | Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет.<br>Количество: оригинальная статья — 25–45; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Форматирование</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Шрифт                                                                                        | Times New Roman, 12. Выделение разделов — полужирный шрифт.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Интервалы и отступы                                                                          | Межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1, 25 см.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Поля                                                                                         | 2,5 см со всех сторон.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нумерация страниц                                                                            | В правом нижнем углу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |





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

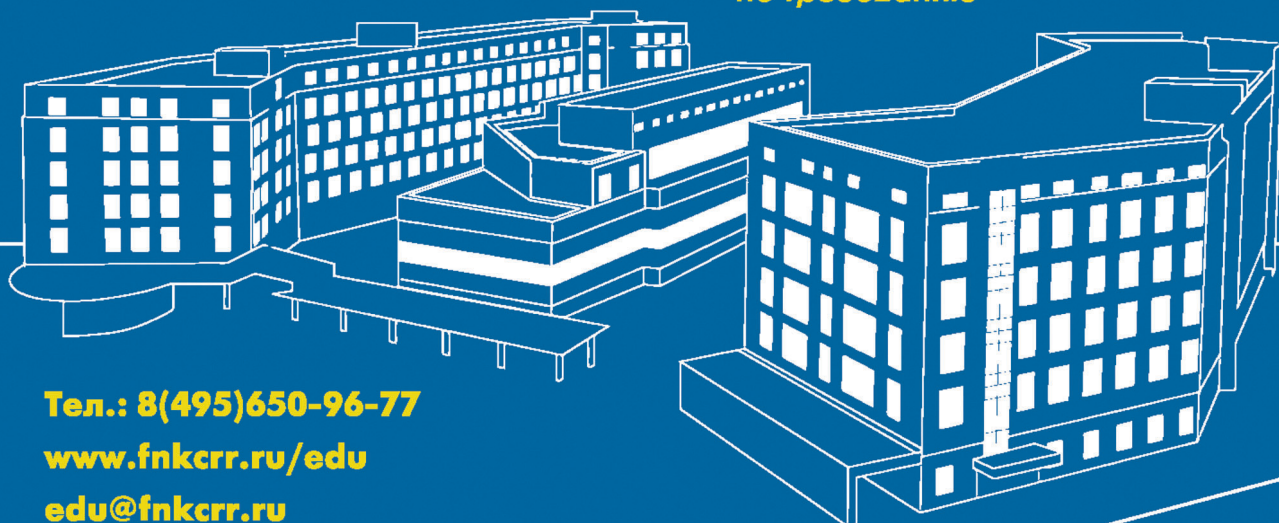
# Симуляционный центр ФНКЦ РР

## Лаборатория перспективных симуляционных технологий

### СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

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

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



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