



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

№ 3

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. 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

OBŞAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŞHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (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 Rehabilitology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

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

Контакты с редакцией:

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Цена свободная

Подписано в печать: 21.06.2024

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. PEREPELTSIA, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

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

Contacts:

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

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

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

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

Signed for printing: 21.06.2024

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL STUDIES
Предикторы развития осложнений у пациентов с предсердными аритмиями при катетерной абляции сердца И. А. Русякова, К. С. Беляков, А. А. Абдулразаков, В. А. Маринин	4 Predictors of Complications Related to Cardiac Ablation for Atrial Arrhythmias <i>Irina A. Ruslyakova, Kirill S. Belyakov, Abdulvagid A. Abdulrazakov, Valery A. Marinin</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	FOR PRACTITIONER
Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR): мультицентровое валидационное исследование психометрических свойств официальной русскоязычной версии М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, К. А. Яцко, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, М. А. Домашенко, В. Ю. Саморуков, А. А. Белкин, Е. А. Кондратьева, С. А. Кондратьев, Г. Р. Рамазанов, Э. А. Ковалева, К. А. Попугаев, С. С. Петриков, Ю. В. Рябинкина	15 Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale: a Multicenter Validation Study of the Psychometric Properties of the Approved Russian Version <i>Mikhail A. Piradov, Natalya A. Suponeva, Ksenia A. Yatsko, Dzhamilya G. Yusupova, Alexey A. Zimin, Lyudmila A. Legostaeva, Elizaveta G. Yazeva, Maxim A. Domashenko, Vladislav Y. Samorukov, Andrey A. Belkin, Ekaterina A. Kondratieva, Sergei A. Kondratiev, Ganipa R. Ramazanov, Ella A. Kovaleva, Konstantin A. Popugaev, Sergei S. Petrikov, Yulia V. Ryabinkina</i>
Российская база данных реанимационных пациентов — RICD А. В. Гречко, М. Я. Ядгаров, А. А. Яковлев, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев, П. А. Поляков, И. В. Кузнецов, В. В. Лихванцев	22 RICD: Russian Intensive Care Dataset <i>Andrey V. Grechko, Mikhail Y. Yadgarov, Alexey A. Yakovlev, Levan B. Berikashvili, Artem N. Kuzovlev, Petr A. Polyakov, Ivan V. Kuznetsov, Valery V. Likhvantsev</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL STUDIES
Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии Т. П. Калашикова, Ю. А. Арсеньева, Н. О. Каменников, Ю. К. Подоксенов, И. В. Кравченко, М. В. Чубик, М. Р. Карпова, А. Е. Мышова, С. А. Быконя, С. С. Ракитин, М. С. Козулин, Б. Н. Козлов, А. А. Бощенко	32 Antibacterial Effect of Nitric Oxide on the Causative Agents of Hospital-Acquired Pneumonia <i>Tatiana P. Kalashnikova, Yulia A. Arsenyeva, Nikolay O. Kamenshchikov, Yuri K. Podoksenov, Igor V. Kravchenko, Marianna V. Chubik, Mariia R. Karpova, Alexandra E. Myshova, Svetlana A. Bykonja, Sergei S. Rakitin, Maksim S. Kozulin, Boris N. Kozlov, Alla A. Boshchenko</i>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии А. В. Степанов, К. Г. Шаповалов	42 Monitoring the Immune System in Critically Ill Patients <i>Alexander V. Stepanov, Konstantin G. Shapovalov</i>
Енолазы: ограничения внедрения в клиническую практику А. М. Голубев	53 Enolases: Limitations for Implementation in Clinical Practice <i>Arkady M. Golubev</i>
ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ	ETHICAL AND LEGAL ISSUES
Законодательство Российской Федерации в сфере защиты геномной и генетической информации в рамках медицинской диагностики О. С. Гринь, А. В. Кубышкин, Т. О. Шилук	65 Legislation of the Russian Federation in the Field of Protection of Genomic and Genetic Information in the Framework of Medical Diagnostics <i>Oleg S. Grin, Alexey V. Kubyshkin, Tatyana O. Shilyuk</i>
ОПЕЧАТКИ	ERRATUM
75	

Предикторы развития осложнений у пациентов с предсердными аритмиями при катетерной абляции сердца

И. А. Русякова*, К. С. Беляков, А. А. Абдулразаков, В. А. Маринин

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, К. С. Беляков, А. А. Абдулразаков, В. А. Маринин. Предикторы развития осложнений у пациентов с предсердными аритмиями при катетерной абляции сердца. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2389> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Русякова Ирина Анатольевна, irina.ruslyakova@szgmu.ru

Резюме

Актуальность изучения предикторов развития осложнений катетерной абляции (КА) у пациентов с предсердными аритмиями обусловлена неоднородностью их популяции и отсутствием единых алгоритмов перипроцедурного ведения.

Цель исследования. Определить факторы риска развития процедурных осложнений (ПО) и осложнений седации и анальгезии у пациентов с КА при предсердных аритмиях.

Материалы и методы. Провели одноцентровое ретроспективное когортное наблюдательное исследование с анализом 2340 электронных медицинских карт (ЭМК) из базы Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова в период с 2015 по 2022 гг. В исследование включили данные ЭМК 1793 пациентов, которым выполнили радиочастотную КА при предсердных аритмиях под «процедурной» седацией и анальгезией (ПСА). Выделение факторов риска развития ПО и осложнений ПСА провели с использованием однофакторного регрессионного анализа и многофакторной логистической регрессии с использованием пакета программ Jamovi 2.3.21 и IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. Частота ПО составила 3,29%, а осложнений ПСА — 0,73%. Среди ПО преобладали гемоперикард/тампонада — 1,45%, и ОНМК/ТИА — 1,17%. Осложнения ПСА были представлены синдромом послеоперационной тошноты и рвоты — 0,22% и депрессией дыхания (ИВЛ — 0,06% и НИВЛ — 0,45%). 30,5% ПО регистрировали у пациентов в возрастной группе 70–74 года. Установили, что ИМТ > 30,0 кг/м² (скорректированный ОШ: 1,963; 95% ДИ: 1,09; 3,36, $p=0,023$), возраст > 69 лет (3,081; 1,764–5,383, $p<0,001$), выраженность боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) > 3 баллов (4,317; 2,390–7,800, $p<0,001$), наличие КА в анамнезе (10,276; 4,006–26,354, $p<0,001$) являются факторами риска развития ПО, тогда как ИМТ > 35 кг/м² (4,955; 1,485–16,535, $p=0,009$) и длительность КА > 142 мин (11,070; 2,440–50,228, $p=0,002$) — предикторами осложнений ПСА.

Заключение. Независимыми предикторами развития осложнений КА являлись: факторы, связанные с пациентом — ИМТ > 30,0 кг/м², возраст > 69 лет, и с процедурой КА — продолжительность КА > 142 мин, КА в анамнезе, а также наличие боли с интенсивностью > 3 баллов по ЦРШ.

Ключевые слова: *процедурные осложнения; катетерная абляция; факторы риска; предсердные аритмии; процедурная седация и анальгезия*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of Complications Related to Cardiac Ablation for Atrial Arrhythmias

Irina A. Ruslyakova*, Kirill S. Belyakov, Abdolvagid A. Abdulrazakov, Valery A. Marinin

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

Summary

The heterogeneity of the patient population and the lack of uniform approaches to periprocedural management highlight the importance of investigating the predictors of catheter ablation (CA) related complications in patients with atrial arrhythmias.

Aim of the study: to identify risk factors for procedure-related (PR) and procedural sedation and analgesia (PSA)-related complications in patients with atrial arrhythmias.

Materials and Methods. A single-center retrospective cohort observational study analyzed 2,340 electronic medical records (EMRs) from the I. I. Mechnikov NWSMU database from 2015 to 2022. A total of 1,793 EMRs were included in the study. All the patients underwent radiofrequency CA for atrial arrhythmia under procedural sedation and analgesia. The risk factors for PR- and PSA-related complications were identified

using single-factor regression analysis and multivariate logistic regression with Jamovi 2.3.21 and IBM SPSS Statistics 26 software.

Results. The PR- and PSA-related complication rates were 3.29% and 0.73%, respectively. Hemopericardium/cardiac tamponade with an incidence of 1.45% and cerebral stroke/TIA documented in 1.17% of cases predominated among the PR complications. PSA-related complications included postoperative nausea and vomiting syndrome (0.22 %) and respiratory depression (requiring mechanical ventilation in 0.06% and non-invasive ventilation in 0.45%). Of all PR complications, 30.5% were documented in patients aged 70–74 years. BMI > 30.0 kg/m² (adjusted OR, 1.963; 95% CI, 1.09–3.36; $p=0.023$), age > 69 years (adjusted OR, 3.081; 95% CI, 1.764–5.383; $P<0.001$), pain severity on the numerical rating scale (NRS) > 3 points (adjusted OR, 4.317; 95% CI, 2.390–7.800; $P<0.001$), and previous CA procedure in the patient's history (adjusted OR, 10.276; 95% CI, 4.006–26.354; $P<0.001$) were found to be risk factors for the development of PR complications, whereas BMI > 35 kg/m² (adjusted OR, 4.955; 95% CI, 1.485–16.535; $P=0.009$) and duration of CA procedure > 142 min (adjusted OR, 11.070; 95% CI, 2.440–50.228; $P=0.002$) were found to be risk factors of PSA complications.

Conclusion. The following independent predictors of CA-related complications were identified: patient-related factors such as BMI > 30.0 kg/m² and age > 69 years, as well as procedure-related factors such as duration of CA > 142 min, history of CA, and pain intensity > 3 NPRS points.

Keywords: *procedural complications; catheter ablation; risk factors; atrial arrhythmias; procedural sedation and analgesia*

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

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

Введение

Прогноз на период с 2030 по 2034 гг. свидетельствует, что общая заболеваемость фибрилляцией предсердий (ФП)/трепетанием предсердий (ТП) во всем мире у лиц мужского пола составит 16,08 млн, а общее число смертей составит 1,01 млн, тогда как у женщин общее число заболевших составит 16,85 млн, а общее число умерших — 1,49 млн [1].

ФП представляет собой прогрессирующую и многофакторную аритмию, часто переплетающуюся с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, с которыми она имеет общие традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, высокий индекс массы тела (ИМТ), употребление алкоголя, курение и диета с высоким содержанием натрия [1]. Количество процедур катетерной абляции (КА) при ФП постоянно растет. Поскольку КА изменяет патогенный механизм, приводящий к возникновению и сохранению ФП, предполагается, что вмешательство на ранних стадиях ФП может ограничить прогрессирование заболевания и улучшить клинические результаты [2].

Технологические достижения последнего десятилетия при проведении КА предсердных аритмий были направлены на сокращение длительности и повышение безопасности процедуры абляции [3]. Такие ее осложнения, как тампонада сердца, инсульт, стеноз легочных вен, осложнения, связанные с сосудистым доступом (например, кровотечение, гематома, образование бедренной псевдоаневризмы), и пневмоторакс, возникают быстро и могут быть жизнеугрожающими [4].

Определение профиля пациента высокого риска развития осложнений и учет предикторов их развития в предпроцедурном планировании остается приоритетной задачей [5]. Увеличение

возраста независимо и значимо связано с общим количеством осложнений [5], тем не менее у пациентов с ФП в возрасте даже ≥ 80 лет зарегистрированы низкая частота осложнений и благоприятные исходы после КА [6]. Неоднозначные данные были получены по взаимосвязи между осложнениями и полом пациентов, однако исследование R. Yadav и соавт., продемонстрировало отсутствие гендерных различий в безопасности и эффективности абляций [7]. Исследования последних лет не выявили взаимосвязи между ИМТ и осложнениями КА ФП [8, 9], но у пациентов с ожирением увеличивались продолжительность процедуры и лучевая нагрузка [10].

Во время сложной и длительной процедуры КА при ФП пациенты часто испытывают невыносимую боль, когда абляция достигает области распределения вегетативных нервов или области пищевода [11]. Для уменьшения боли и поддержания стабильности катетера необходимы седация и анальгезия. Общая анестезия повышает комфорт пациента во время процедуры, обеспечивает безопасность транссептальной пункции и точность катетерной манипуляции [12]. Однако общая анестезия связана с увеличением общего времени процедуры и потенциальными осложнениями, такими как аспирация, анафилаксия, а также с травмами, связанными с интубацией трахеи.

Исследование, включившее 300 пациентов, сравнивающее применение «процедурной» седации и анальгезии (ПСА) [13] с общей анестезией у пациентов КА ФП, не выявило существенной разницы в группах по частоте осложнений. Был выявлен более высокий анестезиологический риск по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) при проведении общей анестезии (45 против 75%, $p<0,01$), а продолжительность процедуры была меньше у пациентов с ПСА (110 против 139 мин, $p<0,001$) [14]. Хотя общая

анестезия является стандартом в некоторых центрах, процедуры КА также могут выполняться под ПСА с использованием пропофола в качестве единственного анестетика и анальгетика фентанила [12].

В период с 2010 по 2019 гг. увеличилось количество КА при ФП, выполненных под общей анестезией (36,1–40,5%; $p=0,02$) и глубокой седацией (22,7–27,5%; $p<0,01$), тогда как частота использования ПСА с достижением уровня Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) от –1 до –2 баллов снизилось до 9,2%. Тем не менее, в 2019 г. уже 32,0% КА при ФП проводилось с применением ПСА [15].

Многофакторный анализ показал, что каждое увеличение возраста на пять лет, женский пол и более высокая оценка по ASA > III были связаны с увеличением частоты использования ПСА с уровнем RASS –1/–2 баллов на 7,0% ($p<0,0001$), 9,0% ($p=0,032$) и 200,0% ($p<0,0001$), соответственно [4]. В мета-анализе 2019 г., включающем 9 обсервационных исследований КА при ФП, сравнивались общая анестезия и ПСА. Было выявлено, что общая анестезия/глубокая седация незначимо ассоциирована со снижением риска рецидива ФП (ОШ: 0,79, 95% ДИ от 0,56 до 1,13, $p=0,20$) и осложнений (ОШ: 0,95, 95% ДИ от 0,64 до 1,42, $p=0,82$), хотя полученные отличия статистически незначимы [16]. По данным М. Yokokawa и соавт., сравнивших эффективность, безопасность, клинические результаты и стоимость КА при ФП, выполненной с помощью ПСА и общей анестезии, выявлено, что распространенность процедурных осложнений (ПО) в двух группах была одинаковой (4% против 4%, $p=0,89$). Общая анестезия была связана с небольшим (~7%) увеличением общих расходов из-за более длительного периода наблюдения в палате пробуждения [17]. Демографические данные пациентов, сопутствующая патология, а также различия между оснащением центров и применяемыми методиками анестезии являются предикторами развития осложнений. Насущной необходимостью является определение модифицируемых факторов риска развития осложнений КА предсердных аритмий под ПСА.

Цель исследования — определение факторов риска развития ПО и осложнений ПСА у пациентов с КА при предсердных аритмиях.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное обсервационное исследование было одобрено Локальным этическим комитетом (ЛЭК) Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (СЗГМУ им. И. И. Мечникова), протокол № 6 заседания ЛЭК от 14.06.2023 г. Провели

последовательный скрининг 2340 электронных медицинских карт (ЭМК) из базы СЗГМУ им. И. И. Мечникова за период с 03.03.2015 по 14.07.2022 гг.

Критерии включения и исключения представили на схеме исследования (рис. 1).

КА при ФП и антиаритмическую терапию проводили в соответствии с рекомендациями American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) от 2014 г. и обновлениями от 2019 г. [18, 19]. Радиочастотную КА проводили в плановом порядке в рентгенохирургической операционной с использованием ПСА, контролируя показатели шкалы RASS (от –1 до –3). ПСА достигали внутривенным дробным болюсным введением симбазона, пропофола и фентанила (табл. 1). Мониторинг в ходе оперативного вмешательства осуществляли с помощью поверхностной электрокардиограммы в четырех отведениях и внутрисердечных электрограмм (прибором CARTO® 3, Biosense Webster, Johnson & Johnson MedTech, США), ЧДД, SpO₂ и НИАД, (GE B 30, General Electric Company, США).

Во избежание гипоксемии применяли оксигенотерапию, начиная в большинстве случаев со скорости потока 2 л/мин (или 1 л/мин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких) через назальную канюлю. Скорость потока увеличивали в случае снижения SpO₂. При проведении КА учитывали индекс абляции. Для фиксации оценки боли по ЦРШ у пациентов с RASS от –1 до –2 на этапе КА использовали вербальный контакт.

В исследовании учитывали следующие данные: пол, вес, рост, возраст, оценка по классификации ASA [20], оценка по Charlson Comorbidity Index (CCI) [21], оценка рисков по CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism) [22] и HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) [23], состав лекарственной терапии, необходимость операции, наличие предыдущих вмешательств, потребность в ЭИТ, длительность процедуры, анестезиологическое пособие, уровень седации по RASS [24], дозы гипнотиков и анальгетиков, частоту и структуру ПО, осложнения ПСА в т. ч. оценку боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) [25], длительность госпитализации.

Статистическую обработку информации проводили с использованием пакета программ Jamovi 2.3.21 и IBM SPSS Statistics 26. Данные представляли с использованием среднеарифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и квартилей Me ($Q1$; $Q3$) в зависимости от характера распределения. Качественные переменные представляли в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону определяли критерием Шапиро–Уилка. При сравнительном анализе 2-х независимых групп использовали критерий Манна–Уит-

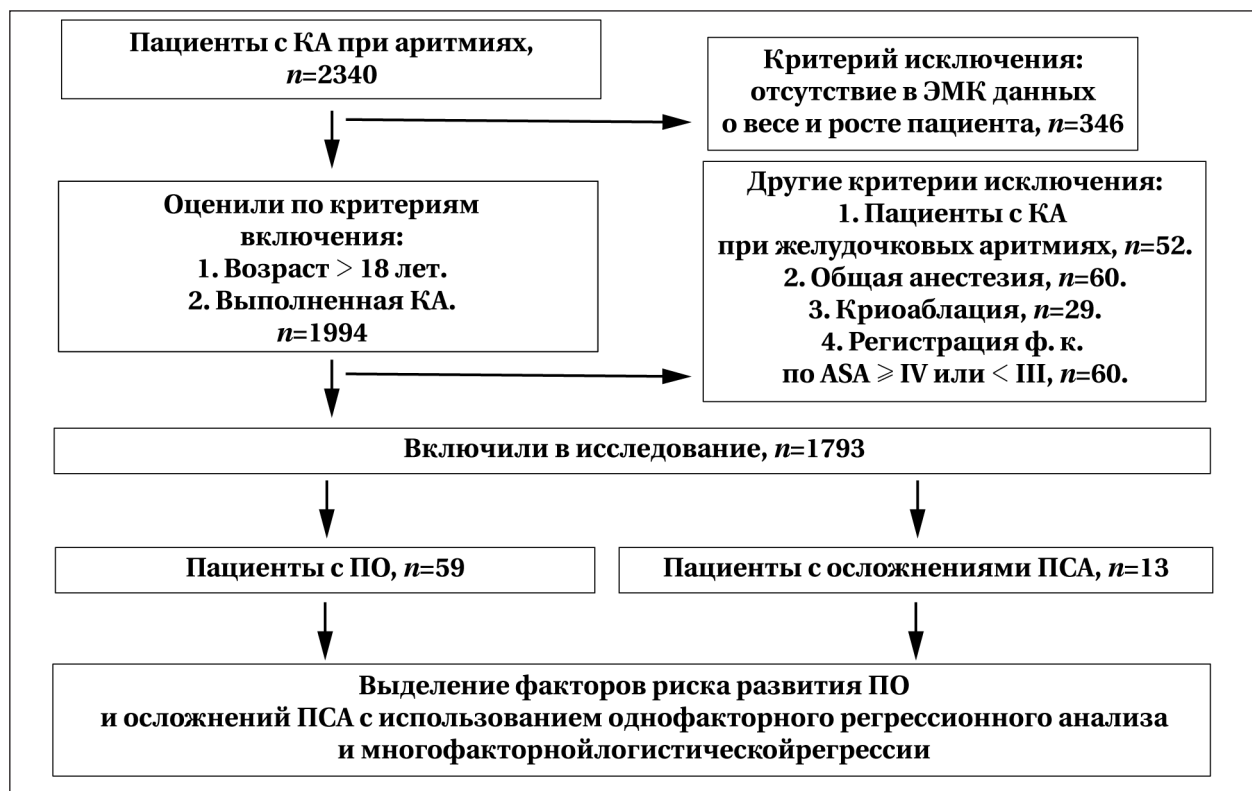


Рис. 1. Схема исследования.

Примечание. ПО — процедурные осложнения; ПСА — «процедурная» седация и анестезия.

ни. Влияние переменных на бинарную целевую переменную оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Для многофакторного анализа выбрали те факторы, которые показали значимое влияние на исход. Из этих факторов с помощью бинарной логистической регрессии (методом последовательного исключения с использованием статистики Вальда) выбрали независимые предикторы и посчитали скорректированные отношения шансов (ОШ). Точки отсечения для количественных параметров определяли с помощью анализа ROC-кривых. Для определения ОШ и скорректированных ОШ (AOR) использовали бинарную логистическую регрессию. Различия признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Факторы риска развития ПО и осложнений ПСА выделяли с использованием однофакторного регрессионного анализа и многофакторной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В исследование включили данные ЭМК 1793 пациентов с КА при предсердных аритмиях под ПСА. Схему исследования представили на рис.

Характеристику пациентов и выполненных вмешательств представили в табл. 1.

В нашем исследовании регистрировали низкую частоту ПО — 3,29% и 0,05% госпитальной летальности, что согласуется с данными

Y. Yokoyama и соавт. (частота осложнений 3, 4% и госпитальная летальность — 0,04%) [5]. Все осложнения выявили в течении интра- или раннего послеоперационного периода. В мета-анализе, проведенном A. N. Jafray и соавт., авторы также не обнаружили существенной разницы частоты осложнений между группами пациентов, выписанными в день процедуры или позже одного дня [26]. В ходе проведенного анализа выявили, что среди ПО самыми распространенными были сосудистые/геморрагические (гемоперикард/тампонада — 1,45%) и неврологические — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА — 1,17%) осложнения, что совпадает с результатами из других центров [27]. В нашем исследовании не выявили формирования ни одной атрио-эзофагиальной фистулы и повреждения диафрагмального нерва. Осложнения ПСА составили 0,73%, что значительно ниже, чем в исследовании 4,0% M. Yokokawa и соавт. [17] и 2,9% R. Garcia и соавт. [15]. Осложнения ПСА были представлены: синдромом послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) — у 4 (0,22%) пациентов, депрессией дыхания, ассоциированной с действием анестетиков, потребовавшей проведения ИВЛ — у 1 (0,06%) пациента и НИВЛ — у 8 (0,45%) пациентов. Перипроцедурные осложнения представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=1793) и выполненных вмешательств.

Показатели	Значения показателей
Возраст, лет, $M \pm SD$	58,7 $\pm$ 12,4
Возрастная градация, лет, n (%)	
до 60	829 (46,2)
60–64	307 (17,1)
65–69	340 (19,0)
70–74	211 (11,8)
75–79	78 (4,4)
80–84	23 (1,3)
85 и более	5 (0,3)
Женский пол, n (%)	905 (50,5)
Вес, кг, Me (Q1; Q3)	78,0 (69,0; 90,0)
Рост, см, Me (Q1; Q3)	170,0 (164,0; 177,0)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	26,4 (23,7; 29,9)
ИМТ кг/м ² , градация по ВОЗ, n (%)	
18,5–25,0 норма	639 (35,6)
25,0–30,0 избыточная масса тела	692 (38,6)
30,0–35,0 ожирение I	308 (17,2)
35,0–40,0 ожирение II	104 (5,8)
>40,0 морбидное ожирение	35 (2,0)
16–18,5 дефицит	15 (0,8)
Частота наличия сопутствующей патологии, n (%)	
Гипертоническая болезнь	320 (17,8)
ИБС	132 (7,3)
Сердечная недостаточность I фк. по NYHA	6 (0,3)
Сердечная недостаточность II фк. по NYHA	16 (0,9)
Сердечная недостаточность III фк. по NYHA	1 (0,1)
ОНМК в анамнезе	15 (0,8)
Сахарный диабет	62 (3,5)
Индексы, баллы, Me (Q1; Q3)	
CCI	2 (1; 3)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1 (0; 1)
HAS-BLED	0 (0; 1)
Частота применения лекарственных средств, n (%)	
Кордарон	217 (12,1)
β -блокаторы (бисапролол)	1793 (100)
Характеристика выполненных процедур	
РЧ изоляция устьев легочных вен, n (%)	1552 (86,6)
РЧА каво-трикуспидального истмуса, n (%)	61 (3,4)
РЧ модификация АВ-соединения, n (%)	132 (7,4)
РЧА аритмогенного фокуса предсердной экстрасистолии, n (%)	43 (2,4)
Длительность процедур, мин, Me (Q1; Q3)	120,0 (70,0; 155,0)
Случаи ЭИТ в ходе процедуры, n (%)	593 (33,1)
КА в анамнезе, n (%)	32 (1,8)
Средний койко-день в стационаре, Me (Q1; Q3)	5 (3; 7)
Характеристика ПСА	
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –1 до –2, n (%)	1188 (66,3)
Доза пропофола, мг/кг, Me (Q1; Q3)	1,613 (1,295; 2,439)
Доза сибазона, мг/кг, Me (Q1; Q3), n=66	0,131 (0,120; 0,166)
Доза фентанила, мкг/кг, Me (Q1; Q3)	1,724 (1,351; 3,333)
Частота случаев оценки >3-х баллов по ЦРПЦ, n (%)	182 (15,3%)
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –2 до –3, n (%)	605 (33,7)
Доза пропофола, мг/кг, Me (Q1; Q3)	2,439 (2,151; 2,857)
Доза сибазона, мг/кг, Me (Q1; Q3), n=39	0,143 (0,125; 0,165)
Доза фентанила, мкг/кг, Me (Q1; Q3)	2,3353 (1,961; 2,857)

Примечание. Привели выборки пациентов, которые различались по уровню седации по шкале RASS, и соответственно имели разные дозы гипнотиков и анальгетиков. Для табл. 1, 3–6: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; NYHA — New York Heart Association; CCI — Charlson Comorbidity Index; CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure (Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism); HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly; РЧ — радиочастотная; РЧА — радиочастотная абляция; АВ — атриовентрикулярное.

Выявили, что пациенты, имевшие ПО, были статистически значимо старше, чем пациенты, их не имевшие (табл. 3), что совпадает с данными литературы [4].

В возрастной группе 70–74 лет ПО выявили у 30,5% (18/59) пациентов, тогда как у 11,1% (193/1734) ПО выявлены не были, $p < 0,001$ (табл. 3). У пациентов 70–74 лет шанс развития ПО в 3,5 раза выше, чем шанс отсутствия осложнений (ОШ: 3,51; 95% ДИ: 1,97; 6,22, $p < 0,001$). В отличие от исследования Y. Y. Liu и соавт., в нашем исследовании пациенты с ФП в возрасте ≥ 80 лет не различались по количеству выявленных ПО [6].

R. Yadav и соавт., продемонстрировали отсутствие влияния пола на безопасность и эффективность абляций [7]. В нашем исследовании ПО у женщин регистрировали значимо чаще, $p = 0,030$. Аналогичные данные были получены D. D. Spragg и соавт. [28] и M. L. Campbell и соавт. [29], которые показали, что частота ПО была значительно выше у женщин. По данным M. L. Campbell и соавт., такие неврологические осложнения, как инсульт/ТИА, выявлялись у 0,51% женщин и у 0,39% мужчин, а интрапроцедурная летальность составила 0,25% у женщин и 0,19% у мужчин [29].

По данным коллектива исследователей взаимосвязь между ИМТ и ПО КА при ФП от-

Таблица 2. Перипроцедурные осложнения у исследуемых пациентов (n=1793).

Осложнения	Частота встречаемости, n (%)
Процедурные	
Гемоперикард/тампонада	26 (1,45)
Острый инфаркт миокарда	1 (0,06)
АВ-блокада	3 (0,17)
Блокады проведения импульса и аритмии	1 (0,06)
Гемоторакс	2 (0,12)
ОНМК/ТИА	21 (1,17)
Гематома в зоне сосудистого доступа	6 (0,33)
Интраоперационная кровопотеря, требующая гемотрансфузии	5 (0,28)
Всего	59 (3,29)
Частота осложнений при предыдущей КА	7 (0,39)
ПСА	
ПОТР	4 (0,22)
Потребность в НИВЛ после процедуры	8 (0,45)
Потребность в ИВЛ после процедуры	1 (0,06)
Всего	13 (0,73)

Примечание. ТИА — транзиторная ишемическая атака; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; ПОТР — послеоперационная тошнота и рвота.

Таблица 3. Сравнение пациентов с предсердными аритмиями при наличии или отсутствии процедурных осложнений КА.

Параметр	Значения параметров у пациентов		<i>p</i> -value
	без ПО, <i>n</i> =1734	с ПО, <i>n</i> =59	
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>SD</i> , <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	58,5±12,4 60,5 (52,0; 67,0)	64,6±10,6 68,0 (59,0; 73,0)	<0,001
Возрастная градация, лет, <i>n</i> (%)			
до 60	814 (46,9)	15 (25,4)	0,001
60–64	297 (17,1)	10 (16,9)	0,968
65–69	329 (19,0)	11 (18,6)	0,924
70–74	193 (11,1)	18 (30,5)	<0,001
75–79	75 (4,3)	3 (5,1)	0,767
80–84	22 (1,3)	1 (1,7)	0,791
85 и более	4 (0,2)	1 (1,7)	—
Женский, <i>n</i> (%)	867 (50,0)	38 (64,4)	0,030
Вес, кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	78,0 (69,0; 89,0)	83,0 (71,0; 97,5)	0,029
Рост, см, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	170,0 (164,0; 177,5)	167,0 (161,5; 177,5)	0,047
ИМТ, кг/м², <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	26,3 (23,7; 29,7)	28,7 (25,2; 33,0)	0,002
ИМТ кг/м² градация по ВОЗ, <i>n</i> (%)			
18,5–25,0 норма	626 (36,1)	13 (22,0)	0,026
25,0–30,0 избыточная масса тела	670 (38,6)	22 (37,3)	0,840
30,0–35,0 ожирение I	297 (17,1)	11 (18,6)	0,764
35,0–40,0 ожирение II	101 (5,8)	3 (5,1)	0,821
>40,0 морбидное ожирение	25 (1,4)	10 (16,9)	<0,001
16–18,5 дефицит	15 (0,9)	0 (0,0)	0,464
Сопутствующая патология, <i>n</i> (%)			
Гипертоническая болезнь	306 (17,6)	14 (23,7)	0,229
ИБС	122 (7,0)	10 (16,9)	0,004
Сердечная недостаточность I фк. по NYHA	5 (0,3)	1 (1,7)	0,072
Сердечная недостаточность II фк. по NYHA	16 (0,9)	0 (0,0)	0,494
Сердечная недостаточность III фк. по NYHA	1 (0,1)	0 (0,0)	0,808
ОНМК в анамнезе	15 (0,9)	0 (0,0)	0,494
Сахарный диабет	62 (3,6)	0 (0,0)	0,138
Индексы, баллы, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)			
CCI	2 (1; 3)	2 (2; 3)	0,144
CHA2DS2-VASc	1 (0; 1)	1 (0; 2)	0,029
HAS-BLED	0 (0; 1)	1 (0; 1)	<0,001
Лекарственные средства, <i>n</i> (%)			
Кордарон	214 (12,3)	3 (5,1)	0,093
β-блокаторы (биспролол)	1734 (100)	59 (100)	—
Оперативные вмешательства			
РЧ изоляция устьев легочных вен, <i>n</i> (%)	1503 (86,7)	54 (91,5)	0,283
РЧА каво-трикуспидального истмуса, <i>n</i> (%)	60 (3,5)	1 (1,7)	0,456
РЧ модификация АВ-соединения, <i>n</i> (%)	129 (7,4)	3 (5,1)	0,505
РЧА аритмогенного фокуса предсердной экстрасистолии, <i>n</i> (%)	42 (2,4)	1 (1,7)	0,729
Длительность операции, минуты, <i>M</i> ± <i>SD</i> , <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	115,0 (70,0; 155,0)	130,0 (102,5; 165,0)	0,016
Электроимпульсная терапия в ходе операции, <i>n</i> (%)	572 (33,0)	21 (35,6)	0,676
Предыдущая КА, <i>n</i> (%)	25 (1,4)	7 (11,9)	<0,001
Койко-день в стационаре, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	4 (3; 7)	8 (4,5; 11)	<0,001
ПСА			
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –1 до –2, <i>n</i> (%)	1151 (66,4%)	37 (62,7%)	0,558
Доза пропофола, мг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	1,613 (1,282; 2,439)	1,961 (1,389; 2,469)	0,475
Доза сибазона, мг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>) <i>n</i> =66	<i>n</i> =60 0,133 (0,121; 0,165)	<i>n</i> =6 0,068 (0,058; 0,159)	0,166
Доза фентанила, мкг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	1,695 (1,333; 3,333)	2,678 (1,786; 3,659)	0,001
Частота случаев оценки >3-х баллов по ЦРШ, <i>n</i> (%)	162 (14,1%)	20 (54,1%)	<0,001
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –2 до –3, <i>n</i> (%)	582 (33,6%)	22 (37,3%)	0,552
Доза пропофол мг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	2,469 (2,151; 2,857)	2,381 (2,026; 2,730)	0,376
Доза сибазона, мг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>) <i>n</i> =39	<i>n</i> =36 0,138 (0,125; 0,162)	<i>n</i> =3 0,192 (0,168; 0,248)	0,091
Доза фентанила, мкг/кг, <i>Me</i> (<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>)	2,353 (1,961; 2,837)	2,395 (1,971; 2,828)	0,687

существовала [9]. Аналогичные данные получили R. Providência и соавт., но у двух пациентов с высоким ИМТ была выявлена атрио-эзофагальная фистула, а у одного пациента с морбидным ожирением во время абляции развилась острая левожелудочковая недостаточность [8].

В работе S. D'Souza и соавт. ожирение было связано с увеличением рисков частоты встречаемости сосудистых/геморрагических осложнений [30]. Анализ полученных нами данных показал, что морбидное ожирение ассоциировано с развитием ПО, *p*<0,001.

В нашем исследовании ишемическую болезнь сердца (ИБС) регистрировали у 16,9% пациентов с ПО и у 7% — без ПО ($p=0,004$, табл. 3), что согласуется с данными G. Steinbeck и соавт. (18,6% пациентов с ПО) [31].

Значимые различия отметили у пациентов с развитием ПО и без таковых по оценкам CHA₂DS₂-VASc ($p=0,029$) и HAS-BLED ($p<0,001$) (табл. 3). Оценочный балл по CHA₂DS₂-VAS ≥ 1 встречали в группе с ПО, как и в исследовании E. Yang и соавт. [32]. Как показали K. Senoo и соавт., оценка по HAS-BLED была значимо связана с риском кровотечения (любое клинически значимое кровотечение: ОШ: 1,85; 95% ДИ: 1,43–2,40, $p<0,001$; большое кровотечение: ОШ: 2,40; 95% ДИ: 1,28–4,52; $p=0,007$) [33]. В нашем исследовании оценка по HAS-BLED ≥ 1 балл была связана с увеличением риска развития ПО в 2,3 раза (ОШ: 2,364; 95% ДИ: 1,404–3,981, $p=0,001$).

Наличие в анамнезе предшествующей процедуры абляции значимо увеличивало частоту ПО, $p<0,001$ (табл. 3), аналогичные данные были получены N. Szegedi и соавт. [34].

Выявили, что при ПО длительность госпитализации увеличивалась на срок > 7 дней (табл. 3.), в отличие от данных, полученных A. Gupta и соавт. [35].

Уровень испытываемой пери- и постинтервенционной боли считается определяющим фактором удовлетворенности пациентов процедурой абляции [36]. При развитии ПО оценку боли по ЦРШ > 3 -х баллов регистрировали чаще у пациентов при ПСА с уровнем RASS от -1 до -2 , $p<0,001$, а доза фентанила в группе с ПО была выше, $p=0,001$. Исследуемые показатели у пациентов с ПО и без них представили в табл. 3.

Отметили, что увеличение продолжительности вмешательства увеличивало частоту осложнений ПСА ($p<0,001$) (табл. 3).

В работе B. Cronin и соавт., было показано, что минимальная или умеренная седация при криоабляции эффективна у большинства пациентов с ФП, тогда как для РЧА с 3D-электроанатомическим картированием обязательна глубокая седация или общая анестезия, поскольку успех процедуры зависит от минимального движения пациента [37, 38]. Седация представляет собой континуум в широком диапазоне уровней сознания, переход на более глубокий уровень может быть быстрым и не всегда предсказуемым [39].

В нашем исследовании у 1793 пациентов депрессию дыхания, потребовавшую проведения ИВЛ, регистрировали у 1 (0,06%) пациента (уровень седации по шкале RASS от -2 до -3 ; доза пропофола — 2,439 (2,151; 2,857) мг/кг и фентанила — 2,3353 (1,961; 2,857) мкг/кг), а НИВЛ — у 8 (0,45%) пациентов (из них у 5 уровень

седации по шкале RASS от -1 до -2 ; доза пропофола — 1,613 (1,295; 2,439) мг/кг и фентанила — 1,724 (1,351; 3,333) мкг/кг) (табл. 1, 2).

При исследовании осложнений, связанных с лекарственными препаратами, у когорты 3211 пациентов с ФП, подвергавшихся глубокой седации при КА [40], зарегистрировали, что проведение ИВЛ потребовалось 1 пациенту (0,03%), а НИВЛ — 47 (1,5%). Средние дозы пропофола, мидазолама и фентанила составили $33,7 \pm 16,7$ мг, $3,0 \pm 11,1$ мг и $0,16 \pm 2,2$ мг, соответственно. Норэпинефрин вводили 396 из 3211 пациентов (12,3%) в связи с артериальной гипотензией (среднее артериальное давление < 60 мм рт. ст.). В нашем исследовании артериальной гипотензии, потребовавшей вазопрессорной поддержки, не выявили.

В нашем исследовании 4 (80,0 %) пациентов из 5 с осложнениями ПСА и оценкой по ЦРШ > 3 баллов получили фентанил в дозе 7,0 мкг/кг при уровне седации, соответствующей RASS от -1 до -2 баллов (табл. 4). По данным литературы использование более высоких доз опиоидов связано с более высоким риском побочных реакций, заболеваемости, более длительным периодом восстановления и более высокими затратами [41]. Длительность госпитализации в стационаре в исследуемых группах статистически значимо не различалась (табл. 4).

Многофакторный анализ, проведенный J. Plásek и соавт., показал, что пожилой возраст у мужчин является независимым предиктором основных сосудистых осложнений [42]. При проведении многофакторного анализа выявили, что возраст > 69 лет является предиктором развития ПО и в 3,08 раз увеличивает риски развития ПО (табл. 5) в отличие от исследования A. Numminen и соавт., в котором возраст и вес не являлись значимыми предикторами риска ПО [43].

Возраст ≥ 65 лет ($p = 0,0231$), женский пол ($p=0,0438$), артериальная гипертензия ($p=0,0488$), показатель CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ($p = 0,0156$) и предшествующая процедура КА ФП в исследовании N. Szegedi и соавт., при проведении однофакторного анализа были связаны с развитием осложнений [34]. Предыдущая КА предсердных аритмий не исключает возможность истончения задней стенки, изменения межпредсердной перегородки, а также образования спаек в области сосудистого доступа, что может обуславливать технические сложности проведения КА [44,45]. Кроме того, риск стеноза легочных вен выше при повторных процедурах КА [46]. Многомерный анализ N. Szegedi и соавт., показал, что единственным независимым предиктором ПО была предыдущая процедура абляции ФП в анамнезе (AOR: 3,18; 95% ДИ 1,99–5,08; $p<0,0001$) [34]. При проведении многофакторного

Таблица 4. Сравнение групп пациентов с осложнениями и без осложнений ПСА.

Параметр	Значения параметров у пациентов		p-value
	без ПО, n=1780	с ПО, n=13	
Возраст, лет, $M \pm SD$, Me (Q1; Q3)	58,7 $\pm$ 12,4 61,0 (52,0; 68,0)	61,7 $\pm$ 12,1 64,0 (53,0; 69,0)	0,591
Возрастная градация, лет, n (%)			
до 60	823 (46,2)	6 (46,2)	1,000
60–64	306 (17,2)	1 (7,7)	0,365
65–69	337 (18,9)	3 (23,1)	0,700
70–74	210 (11,8)	1 (7,7)	0,648
75–79	77 (4,3)	1 (7,7)	0,548
80–84	23 (1,3)	0 (0,0)	0,679
85 и более	4 (0,2)	1 (7,7)	—
Женский пол, n (%)	898 (50,4)	7 (53,8)	0,807
Вес, кг, Me (Q1; Q3)	78,0 (69,0; 90,0)	85,0 (80,0; 100,0)	0,062
Рост, см, Me (Q1; Q3)	170,0 (164,0; 177,0)	174,0 (160,0; 182,0)	0,699
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	26,4 (23,7; 29,8)	25,8 (24,8; 37,2)	0,216
ИМТ кг/м ² градация по ВОЗ, n (%)			
18,5–25,0 норма	635 (35,7)	4 (30,8)	0,713
25,0–30,0 избыточная масса тела	689 (38,7)	3 (23,1)	0,250
30,0–35,0 ожирение I	306 (17,2)	2 (15,4)	0,864
35,0–40,0 ожирение II	102 (5,7)	2 (15,4)	0,135
>40,0 морбидное ожирение	33 (1,9)	2 (15,4)	<0,001
16–18,5 дефицит	15 (0,8)	0 (0,0)	0,746
Сопутствующая патология, n (%)			
Гипертоническая болезнь	315 (17,7)	5 (38,5)	0,051
ИБС	130 (7,3)	2 (15,4)	0,265
Сердечная недостаточность I фк. по NYHA	6 (0,3)	0 (0,0)	0,843
Сердечная недостаточность II фк. по NYHA	16 (0,9)	0 (0,0)	0,731
Сердечная недостаточность III фк. по NYHA	1 (0,1)	0 (0,0)	0,909
ОНМК в анамнезе	15 (0,8)	0 (0,0)	0,746
Сахарный диабет	62 (3,5)	0 (0,0)	0,492
Индексы, баллы, Me (Q1; Q3)			
CCI	2 (1; 3)	2 (2; 3)	0,089
CHA2DS2-VASc	1 (0; 1)	1 (0; 1)	0,637
HAS-BLED	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,694
Лекарственные средства, n (%)			
Кордарон	217 (12,2)	0 (0,0)	0,179
β -блокаторы (бисопролол)	1780 (100)	13 (100)	—
Оперативные вмешательства			
РЧ изоляция устьев легочных вен, n (%)	1549 (87,0)	8 (61,5)	0,007
РЧА каво-трикуспидального истмуса, n (%)	59 (3,3)	2 (15,4)	0,016
РЧ модификация АВ-соединения, n (%)	129 (7,2)	3 (23,1)	0,028
РЧА аритмогенного фокуса предсердной экстрасистолии, n (%)	43 (2,4)	0 (0,0)	0,571
Длительность операции, минуты, Me (Q1; Q3)	120,0 (70,0; 155,0)	170,0 (145,0; 260,0)	<0,001
Электроимпульсная терапия в ходе операции, n (%)	586 (32,9)	7 (53,8)	0,110
Предыдущая КА, n (%)	30 (1,7)	2 (15,4)	—
Койко-день в стационаре, Me (Q1; Q3)	5 (3; 7)	4 (3; 10)	0,811
ПСА			
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –1 до –2, n (%)	1183 (66,5)	5 (38,5)	0,033
Доза пропофола, мг/кг, Me (Q1; Q3)	1,613 (1,290; 2,439)	1,695 (1,429; 2,000)	0,821
Доза сибазона, мг/кг, Me (Q1; Q3) n=66	n=65 0,130 (0,120; 0,164)	n=1 0,286	—
Доза фентанила, мкг/кг, Me (Q1; Q3)	1,724 (1,351; 3,333)	7,000 (4,237; 7,500)	0,001
*Частота случаев оценки по ЦРПШ >3-х баллов, n (%)	178 (15,0)	4 (80,0)	<0,001
Частота достижения уровня седации по шкале RASS от –2 до –3, n (%)	597 (33,5)	8 (61,5)	0,033
Доза пропофол мг/кг, Me (Q1; Q3)	2,469 (2,151; 2,857)	2,300 (2,000; 2,417)	0,183
Доза сибазона, мг/кг Me (Q1; Q3) n=39	n=38 0,143 (0,125; 0,163)	n=1 0,303	—
Доза фентанила, мкг/кг, Me (Q1; Q3)	2,353 (1,961; 2,817)	3,201 (2,663; 3,551)	0,021

Примечание. * — для пациентов с уровнем седации по шкале RASS от –1 до –2.

анализа получили аналогичные данные, предыдущая КА увеличивала шансы развития ПО в 10,2 раза по сравнению с пациентами без предыдущей КА (табл. 5).

По данным национального регистра США за 2005–2013 гг., ожирение являлось независи-

мым предиктором ПО (AOR: 1,39; 95% ДИ: 1,20–1,62) и было связано с увеличением сроков госпитализации (1,36; 1,23; 1,49), а также с более высокими затратами (1,16; 1,12; 1,19) [30]. В работе D. J. Friedman и соавт., ожирение (AOR: 1,35; 95% ДИ: 1,09–1,68; $p=0,005$) было связано с

Таблица 5. Факторы риска развития процедурных осложнений КА у пациентов с предсердными аритмиями.

Предикторы	Частота встречаемости у пациентов, n (%)		ОШ (95% ДИ)			
	с ПО, n=59	без ПО, n=1734	Нескорректированное	p	Скорректированное	p
Возраст > 69 лет	23 (39,0)	294 (17,0)	3,129 (1,827; 5,359)	<0,001	3,081 (1,764–5,383)	<0,001
ИМТ > 30 кг/м ²	24 (40,7)	423 (24,4)	2,125 (1,250; 3,614)	0,005	1,919 (1,094; 3,363)	0,023
CHA ₂ DS ₂ -VASc > 1 балла	19 (32,2)	335 (19,3)	1,984 (1,134; 3,469)	0,016	—	—
Длительность процедуры > 117 минут	38 (64,4)	864 (49,8)	1,822 (1,061; 3,130)	0,030	—	—
Оценка по ЦРШ > 3 баллов	20 (33,9)	203 (11,7)	4,976 (2,835; 8,736)	<0,001	4,317 (2,390; 7,800)	<0,001
Доза фентанила > 2,37 мкг/кг	36 (61,0)	692 (39,9)	2,357 (1,385; 4,012)	0,002	—	—
Предыдущая КА в анамнезе	7 (11,9)	25 (1,4)	9,202 (3,808; 22,238)	<0,001	10,276 (4,006–26,354)	<0,001
Наличие ИБС	10 (16,9)	122 (7,03)	2,697 (1,333; 5,455)	0,006	—	—

Таблица 6. Факторы риска развития осложнений ПСА у пациентов с предсердной аритмией при КА.

Предикторы	Частота встречаемости у пациентов, n (%)		ОШ (95% ДИ)			
	с ПО, n=13	без ПО, n=1780	Нескорректированное	p	Скорректированное	p
ИМТ > 35 кг/м ²	4 (30,8)	135 (7,6)	5,416 (1,646–17,816)	0,005	4,955 (1,485–16,535)	0,009
Длительность операции > 142 мин	11 (84,6)	576 (32,4)	11,497 (2,540–52,037)	0,002	11,070 (2,440–50,228)	0,002

повышенным риском перфорации сердца [47]. В проведенном нами исследовании ИМТ > 30,0 кг/м² увеличивал шанс развития ПО в 1,9 раза по сравнению с пациентами с ИМТ < 30,0 кг/м² (табл. 5).

Боль с интенсивностью по ЦРШ > 3 баллов увеличивала шансы развития ПО в 4,3 раза по сравнению с пациентами, у которых оценка по ЦРШ < 3 баллов (табл. 5). Оценка интрапроцедурной ноцицепции у пациентов с аритмиями является сложной задачей. Основным ограничением для проведения мониторинга ноцицепции с регистрацией параметров вегетативной вариабельности у таких пациентов являются аритмии сердца, а мониторинг ноцицепции, основанный на регистрации электрофизиологических параметров (ЭЭГ, ЭМГ), демонстрирует возможность оценки ответа на ноцицептивный стимул только в условиях общей анестезии. Обнадеживающие результаты объективного измерения интраоперационной ноцицепции у пациентов с КА под общей анестезией продемонстрировала функциональная спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона, при которой кортикальные измерения могут быть более точными, чем текущие методы оценки [48].

Литература

1. Li H., Song X., Liang Y., Bai X., Liu-Huo W.S., Tang C., Chen W., et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health*. 2022; 22 (1): 2015. DOI: 10.1186/s12889-022-14403-2. PMID: 36329400.
2. Andrade J.G., Deyell M.W., Macle L., Wells G.A., Bennett M., Essebag V., Champagne J., et al; EARLY-AF Investigators. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *N Engl J Med*. 2023; 388 (2): 105–116. DOI: 10.1056/NEJMoa2212540. PMID: 36342178.
3. Parameswaran R., Al-Kaisey A.M., Kalman J.M. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and

При проведении многофакторного анализа в исследовании A. Vevecka и соавт., единственным независимым предиктором использования НИВЛ было обструктивное апноэ сна [49]. В работе S. D'Souza и соавт., ожирение было связано с увеличением риска развития респираторных осложнений в 2,6 раза (AOR: 1,39; 95% ДИ: 1,20–1,62) [30]. В исследовании L. Foerschner и соавт., ИМТ > 30,1 кг/м² был предиктором потребности в НИВЛ/ИВЛ (AOR: 1,6, p=0,03) [40]. В проведенном исследовании ИМТ > 35 кг/м² увеличивал шансы развития осложнений ПСА в 4,95 раз, тогда как продолжительность процедуры > 142 мин в — 11,0 раз, по сравнению с меньшими значениями этих показателей (табл. 6).

Заключение

Независимыми предикторами развития осложнений КА являлись: факторы, связанные с пациентом — ИМТ > 30,0 кг/м², возраст > 69 лет, и с процедурой КА — продолжительность КА > 142 мин, предыдущая КА в анамнезе, а также наличие боли с интенсивностью > 3 баллов по ЦРШ.

evolving technologies. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18 (3): 210–225. DOI: 10.1038/s41569-020-00451-x. PMID: 33051613.

4. Dada R.S., Hayanga J.W.A., Woods K., Schwartzman D., Thibault D., Ellison M., Schmidt S., et al. Anesthetic choice for atrial fibrillation ablation: a national anesthesia clinical outcomes registry analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (9): 2600–2606. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.12.046. PMID: 33518460.
5. Yokoyama Y., Miyamoto K., Nakai M., Sumita Y., Ueda N., Nakajima K., Kamakura T., et al. Complications associated with catheter ablation in patients with atrial fibrillation: a report from the JROAD-DPC study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (11): e019701. DOI: 10.1161/JAHA.120.019701. PMID: 34041920.
6. Liu Y.Y., Du X., He L., Liu T., Chen N., Hu R., Ning M., et al. Evaluation of safety and effectiveness of catheter ablation

- of atrial fibrillation in patients aged ≥ 80 years. *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (7): 1006–1014. DOI: 10.1016/j.hlc.2022.02.003. PMID: 35304060.
7. Yadav R., Milstein J., Blum J., Lazieh S., Yang V., Zhao X., Muquit S., et al. Sex-based differences in safety and efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023; 34 (8): 1640–1647. DOI: 10.1111/jce.15975. PMID: 37365926.
 8. Providência R., Adragão P., de Asmundis C., Chun J., Chierchia G., Defaye P., Anselme F., et al. Impact of body mass index on the outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a European observational multicenter study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (20): e012253. DOI: 10.1161/JAHA.119.012253. PMID: 31581876.
 9. Tabaja C., Younis A., Santageli P., Farwati M., Braghieri L., Nakagawa H., Saliba W.I., et al. Impact of obesity on catheter ablation of atrial fibrillation: patient characteristics, procedural complications, outcomes, and quality of life. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023; 34 (8): 1648–1657. DOI: 10.1111/jce.15987. PMID: 37493505.
 10. Schenker N., von Blumenthal F., Hakmi S., Lemes C., Mathew S., Rottner L., Wohlmuth P., et al. Impact of obesity on acute complications of catheter ablation for cardiac arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022; 33 (4): 654–663. DOI: 10.1111/jce.15400. PMID: 35118743.
 11. Zhang X., Wang Q., Dong Y., Jia Y., Hou Z., Deng W., Zhang M., et al. Acupuncture-assisted anaesthesia for catheter ablation of atrial fibrillation to reduce the consumption of morphine hydrochloride and postoperative nausea and vomiting (PONV): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022; 12 (12): e068318. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068318. PMID: 36521882.
 12. Osorio J., Rajendra A., Varley A., Henry R., Cunningham J., Spear W., Morales G. General anesthesia during atrial fibrillation ablation: standardized protocol and experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020; 43 (6): 602–608. DOI: 10.1111/pace.13928. PMID: 32333408.
 13. Лещенко Р.Е., Левит А.Л., Давыдова Н.С. Процедурная седация и/или анальгезия: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2023; (2): 117–129. Leshchenko R. E., Levit A. L., Davydova N. S. Procedural sedation and/or analgesia: a review. *Annals of Critical Care= Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2023; 2: 117–129. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-117-129.
 14. Mahmoodi E., Leitch J., Davies A., Leigh L., Oldmeadow C., Dwivedi J., Boyle A., et al. The importance of anaesthesia in atrial fibrillation ablation: comparing conscious sedation with general anaesthesia. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2023; 23 (2): 47–52. DOI: 10.1016/j.ipej.2022.12.001. PMID: 36509310.
 15. Garcia R., Waldmann V., Vanduyndhoven P., Nesti M., de Oliveira Figueiredo M.J., Narayanan K., et al. Worldwide sedation strategies for atrial fibrillation ablation: current status and evolution over the last decade. *Europace.* 2021; 23 (12): 2039–2045. DOI: 10.1093/europace/euab154. PMID: 34308973.
 16. Li K.H.C., Sang T., Chan C., Gong M., Liu Y., Jesuthasan A., Li G., et al. Anaesthesia use in catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Asia.* 2019; 11 (2): e011155. DOI: 10.1136/heartasia-2018-011155. PMID: 31565074.
 17. Yokokawa M., Chugh A., Dubovoy A., Engoren M., Jongnarangsing K., Latchamsetty R., Ghanbari H., et al. A comparison of clinical outcomes and cost of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation with monitored anesthesia care versus general anesthesia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022; 33 (8): 1714–1722. DOI: 10.1111/jce.15582. PMID: 35652836.
 18. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Conti J.B., et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (21): e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. PMID: 24685669.
 19. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74 (1): 104–132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. PMID: 30703431.
 20. Statement on ASA Physical Status Classification System. Дара доступна/ accessed: 30.08.2023. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
 21. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681 (87)90171-8. PMID: 3558716.
 22. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137 (2): 263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584. PMID: 19762550.
 23. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip G.Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134. PMID: 20299623.
 24. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (10): 1338–44. DOI: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743.
 25. Karoly P., Jensen M.P. Multimethod assessment of chronic pain. *Oxford: Pergamon* 1987.
 26. Jafray A.H., Akhtar K.H., Khan J.A., Clifton S., Reese J., Sami K.N., Khan M.H., et al. Safety and feasibility of same-day discharge for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022; 65 (3): 803–811. DOI: 10.1007/s10840-022-01145-9. PMID: 35147827.
 27. Loring Z., Holmes D.N., Matsouka R.A., Curtis A.B., Day J.D., Desai N., Ellenbogen K.A., et al. Procedural patterns and safety of atrial fibrillation ablation: findings from get with the guidelines-atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13 (9): e007944. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007944. PMID: 32703018.
 28. Spragg D.D., Dalal D., Cheema A., Scherr D., Chilukuri K., Cheng A., Henrikson C.A., et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19 (6): 627–31. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01181.x. PMID: 18462327.
 29. Campbell M.L., Larson J., Farid T., Westerman S., Lloyd M.S., Shah A.D., Leon A.R., et al. Sex-based differences in procedural complications associated with atrial fibrillation catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31 (12): 3176–3186. DOI: 10.1111/jce.14758. PMID: 32966681.
 30. D'Souza S., Elshazly M.B., Dargham S.R., Donnellan E., Asaad N., Hayat S., Kanj M., et al. Atrial fibrillation catheter ablation complications in obese and diabetic patients: Insights from the US Nationwide Inpatient Sample 2005–2013. *Clin Cardiol.* 2021; 44 (8): 1151–1160. DOI: 10.1002/clc.23667. PMID: 34132405.

31. Steinbeck G., Sinner M.F., Lutz M., Müller-Nurasyid M., Käbb S., Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J.* 2018; 39 (45): 4020–4029. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy452. PMID: 30085086.
32. Yang E., Ipek E.G., Balouch M., Mints Y., Chrispin J., Marine J.E., Berger R.D., et al. Factors impacting complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation from 2003 to 2015. *Europace.* 2017; 19 (2): 241–249. DOI: 10.1093/europace/euw178. PMID: 28172794.
33. Senoo K., Proietti M., Lane D.A., Lip G.Y. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med.* 2016; 129 (6): 600–607. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.001. PMID: 26482233.
34. Szegedi N., Széplaki G., Herczeg S., Tahin T., Salló Z., Nagy V.K., Osztheimer I., et al. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2019; 21 (5): 732–737. DOI: 10.1093/europace/euy326. PMID: 30689857.
35. Gupta A., Perera T., Ganesan A., Sullivan T., Lau D.H., Roberts-Thomson K.C., Brooks A.G., et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6 (6): 1082–1088. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000768. PMID: 24243785.
36. Ezzat V.A., Chew A., McCready J.W., Lambiase P.D., Chow A.W., Lowe M.D., Rowland E., et al. Catheter ablation of atrial fibrillation-patient satisfaction from a single-center UK experience. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013; 37 (3): 291–303. DOI: 10.1007/s10840-012-9763-5. PMID: 23263894.
37. Palmisano P., Ziacchi M., Angeletti A., Guerra E., Forleo G.B., Bertini M., Notarstefano P., et al. The practice of deep sedation in electrophysiology and cardiac pacing laboratories: results of an Italian survey promoted by the AIAC (Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Pacing). *J Clin Med.* 2021; 10 (21): 5035. DOI: 10.3390/jcm10215035. PMID: 34768557.
38. Cronin B., Dalia A., Nguyen Q.S., Slotto J., Elhassan A., Maus T., Essandoh M.K. The year in electrophysiology: selected highlights from 2018. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019; 33 (6): 1771–1777. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.049. PMID: 30765206.
39. Homberg M.C., Bouman E.A.C., Joosten B.A.J. Optimization of procedural sedation and analgesia during atrial fibrillation ablation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023; 36 (3): 354–360. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001263. PMID: 36994742.
40. Foerschner L., Harfoush N., Thoma M., Spitzbauer L., Popa M., Bourrier F., Reents T., et al. Deep sedation with propofol in patients undergoing left atrial ablation procedures-Is it safe? *Heart Rhythm O2.* 2022; 3 (3): 288–294. DOI: 10.1016/j.hroo.2022.02.011. PMID: 35734291.
41. Ghai B., Jafr A., Bhatia N., Chanana N., Bansal D., Mehta V. Opioid sparing strategies for perioperative pain management other than regional anaesthesia: a narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2022; 38 (1): 3–10. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_362_19. PMID: 35706649.
42. Plášek J., Wichterle D., Peichl P., Čihák R., Jarkovský P., Roubíček T., Stojadinović P., et al. Gender differences in major vascular complications of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32 (3): 647–656. DOI: 10.1111/jce.14878. PMID: 33428307.
43. Numminen A., Penttilä T., Arola O., Inkovaara J., Oksala N., Mäkinen H., Hernesniemi J. Treatment success and its predictors as well as the complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022; 63 (2): 357–367. DOI: 10.1007/s10840-021-01011-0. PMID: 34060008.
44. Tomlinson D.R., Sabharwal N., Bashir Y., Betts T.R. Interatrial septum thickness and difficulty with transseptal puncture during redo catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008; 31 (12): 1606–1611. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01233.x. PMID: 19067814.
45. Hu Y.F., Tai C.T., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Wongcharoen W., Udyavar A.R., et al. The change in the fluoroscopy-guided transseptal puncture site and difficult punctures in catheter ablation of recurrent atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10 (3): 276–279. DOI: 10.1093/europace/eun013. PMID: 18245772.
46. Tsao H.M., Wu M.H., Huang B.H., Lee S.H., Lee K.T., Tai C.T., Lin Y.K., et al. Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16 (1): 7–12. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2005.04407.x. PMID: 15673379.
47. Friedman D.J., Pokorney S.D., Ghanem A., Marcello S., Kalsekar I., Yadalam S., Akar J.G., et al. Predictors of cardiac perforation with catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020; 6 (6): 636–645. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.01.011. PMID: 32553212.
48. Karunakaran K.D., Kussman B.D., Peng K., Becerra L., Labadie R., Bernier R., Berry D., et al. Brain-based measures of nociception during general anesthesia with remifentanyl: A randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2022; 19 (4): e1003965. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003965. PMID: 35452458.
49. Vevecka A., Schwab C., Forkmann M., Butz S., Issam A., Turschner O., Mahnkopf C., et al. Predictive factors and safety of noninvasive mechanical ventilation in combination with propofol deep sedation in left atrial ablation procedures. *Am J Cardiol.* 2019; 124 (2): 233–238. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.013. PMID: 31109635.

Поступила 16.11.2023
Принята 17.04.2024

Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR): мультицентровое валидационное исследование психометрических свойств официальной русскоязычной версии

М. А. Пирадов¹, Н. А. Супонева², К. А. Яцко^{1,2*}, Д. Г. Юсупова², А. А. Зимин²,
Л. А. Легостаева¹, Е. Г. Язева¹, М. А. Домашенко³, В. Ю. Саморуков⁴, А. А. Белкин⁵,
Е. А. Кондратьева^{6,7}, С. А. Кондратьев⁶, Г. Р. Рамазанов⁸, Э. А. Ковалева⁸,
К. А. Попугаев⁸, С. С. Петриков⁸, Ю. В. Рябинкина¹

¹ Научный центр неврологии,

Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

² Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии,

Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

³ Центральная клиническая медико-санитарная часть,

Россия, 455023, Челябинская область, г. Магнитогорск, ул. Набережная, д. 18/9

⁴ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

⁵ Клинический институт мозга,

Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул. Ясная, д. 38

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России,

Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁷ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁸ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,

Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

Для цитирования: М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, К. А. Яцко, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, М. А. Домашенко, В. Ю. Саморуков, А. А. Белкин, Е. А. Кондратьева, С. А. Кондратьев, Г. Р. Рамазанов, Э. А. Ковалева, К. А. Попугаев, С. С. Петриков, Ю. В. Рябинкина. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR): мультицентровое валидационное исследование психометрических свойств официальной русскоязычной версии. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 15–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2428> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Ксения Александровна Яцко, kseniia.a.yatsko@gmail.com

Резюме

Определение степени угнетения сознания у пациентов с повреждением головного мозга является обязательным этапом оценки неврологического статуса, а также первоочередной задачей при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии. Одним из клинических инструментов оценки, созданных с этой целью, является Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (англ., Full Outline of UnResponsiveness — FOUR), разработанная в 2005 г. в клинике Mayo (США) и широко применяющаяся у пациентов в состоянии сниженного уровня бодрствования. Отсутствие валидированной версии данной шкалы затрудняет ее применение в России. Ранее в результате 1-го этапа валидационного исследования (лингвокультурная адаптация) разработали и адаптировали для использования в нашей стране официальную русскоязычную версию шкалы FOUR.

Цель. Оценить психометрические свойства ранее разработанной русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR.

Материалы и методы. В рамках проспективного мультицентрового валидационного исследования провели оценку психометрических свойств Шкалы (надежность, валидность и чувствительность) на группе из 171 взрослого пациента со сниженным уровнем бодрствования различной этиологии: ишемический и геморрагический инсульт, воспалительные заболевания головного мозга и оболочек, закрытая черепно-мозговая травма и др. Оценку уровня реактивности проводили два невролога отделения реанимации и интенсивной терапии со стажем работы не менее 3-х лет в 1-й день госпитализации и через 2–3 дня повторно.

Результаты. Получили высокие показатели значимости и надежности для русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR: коэффициент корреляции Спирмена $r=0,99$ ($p<0,0001$), каппа Коэна $\kappa=0,77$ ($p<0,001$), альфа Кронбаха $\alpha=0,87$ ($p<0,0001$). При оценке чувствительности Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR значимых изменений при обследовании пациентов в 1-е сутки поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и на 2–3-и сутки повторно не обнаружили: критерий Уилкоксона $p=0,906$. Показатель значимости критерия между баллами по Шкале комы Глазго и Шкале подробной оценки состояния ареактивных пациентов продемонстрировал значимую корреляцию — $r=0,91$ ($p<0,0001$).

Заключение. Русскоязычная версия Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR представляет собой валидный, надежный и чувствительный клинический инструмент. Получение достаточного уровня психометрических свойств открывает возможность ее официального использования в России и других русскоязычных странах. Шкала доступна для скачивания по

QR-коду, а также на сайте Группы валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии.

Ключевые слова: *FOUR; Full Outline of UnResponsiveness; кома; острое нарушение сознания; валидация; реанимация*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale: a Multicenter Validation Study of the Psychometric Properties of the Approved Russian Version

Mikhail A. Piradov¹, Natalya A. Suponeva², Ksenia A. Yatsko^{1,2*}, Dzhamilya G. Yusupova², Alexey A. Zimin², Lyudmila A. Legostaeva¹, Elizaveta G. Yazeva¹, Maxim A. Domashenko³, Vladislav Y. Samorukov⁴, Andrey A. Belkin⁵, Ekaterina A. Kondratieva^{6,7}, Sergei A. Kondratiev⁶, Ganipa R. Ramazanov⁸, Ella A. Kovaleva⁸, Konstantin A. Popugaev⁸, Sergei S. Petrikov⁸, Yulia V. Ryabinkina¹

¹ Research Center for Neurology

80 Volokolamskoe Highway, 125367 Moscow, Russia

² Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center for Neurology,

80 Volokolamskoe Highway, 125367 Moscow, Russia

³ Central Clinical Medical and Sanitary Unit,

18/9 Naberezhnaya Str., 455023 Magnitogorsk, Chelyabinsk region, Russia

⁴ S. P. Botkin City Clinical Hospital,

5 Botkin 2nd Ave, 125284 Moscow, Russia

⁵ Clinical Institute of Brain,

38 Yasnaya Str., 620102 Ekaterinburg, Russia

⁶ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,

2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

⁷ S. M. Kirov Military Medical Academy,

6 Academician Lebedev Str., B, 194044 St. Petersburg, Russia

⁸ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Ru

Summary

Assessment of the individual level of consciousness on admission of a patient with brain injury to the intensive care unit (ICU) is a priority task and a mandatory step in the overall assessment of neurological status. The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale, developed at the Mayo Clinic (USA) in 2005, is a widely used tool for comprehensive assessment of patients with altered state of consciousness. The lack of a validated Russian-language version of the FOUR scale has hindered its widespread use in clinical practice. Therefore, the official Russian version of the FOUR scale was developed and adapted for use in Russia after the first stage of the validation study (linguistic and cultural adaptation).

Aim. To evaluate the psychometric properties of the Russian version of the FOUR scale for comprehensive assessment of patients in altered state of consciousness.

Materials and Methods. As part of a prospective multicenter validation study, the psychometric properties of the scale (reliability, validity, and sensitivity) were evaluated in a group of 171 adult patients with altered conscious state of various etiologies, such as ischemic and hemorrhagic stroke, neuroinflammatory conditions, and traumatic brain injury. Patients' responses were assessed on the first day of ICU stay and 2–3 days later by two ICU neurologists with at least three years of experience.

Results. High levels of validity and reliability were obtained for the Russian version of the FOUR scale for comprehensive assessment of unresponsive patients, including Spearman's rank correlation coefficient $R=0.99$ ($P<0.0001$), Cohen's $\kappa=0.77$ ($P<0.001$), Cronbach's $\alpha=0.87$ ($P<0.0001$). Regarding the sensitivity of the FOUR scale, no significant changes were found after comprehensive assessment of unresponsive patients on day 1 in the ICU and 2–3 days later (Wilcoxon test, $p=0.906$). There was a good correlation between the FOUR and Glasgow Coma Scale scores used to assess patients with altered state of consciousness, confirming the validity of the test with $R=0.91$ ($P<0.0001$).

Conclusion. The Russian version of the FOUR scale for comprehensive assessment of unresponsive patients is a valid, reliable, and sensitive clinical tool. Sufficiently verified level of psychometric properties allows its authorized use in Russia and other Russian-speaking countries. The scale is available for download via QR code and at the website of the International Scales and Questionnaires Validation Group at the Research Center for Neurology.

Keywords: *FOUR scale; Full Outline of UnResponsiveness; coma; altered state of consciousness; validation; resuscitation*

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

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

Введение

Клиническая оценка пациентов в коме является важным диагностическим навыком медицинских специалистов. Шкалы, которые используются для оценки состояния неврологических пациентов, находящихся в критических состояниях, созданы для стандартизации осмотра, объективизации результатов и, конечно же, облегчения общения между специалистами. Наиболее часто используемой шкалой является Шкала комы Глазго (ШКГ) [1]. ШКГ — это классическая шкала, созданная в 1974 г. для определения степени угнетения сознания у пациентов с повреждением головного мозга при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии. Это алгоритм, который состоит из последовательной серии тестов в виде открывания глаз, речевого и двигательного ответов [2]. Хотя авторы ШКГ сообщили данные о практической надежности шкалы, однако с течением времени начали выявляться трудности при ее применении, и арсенал техники, позволяющий поддерживать витальные функции в палате реанимации, требовали расширения диагностических признаков, учитывающих тяжесть угнетения бодрствования [3–4].

Во-первых, при интубации трахеи вербальный компонент при проведении исследования по ШКГ не может быть проверен. Некоторые врачи используют минимально возможный балл, другие экстраполируют вербальную реакцию на основе иных неврологических данных [5]. Во-вторых, изменение характера дыхания и потребность в искусственной вентиляции (ИВЛ) легких могут отражать глубину комы, но ШКГ не включает эти клинические показатели [6]. В-третьих, ШКГ может не отражать незначительные изменения при неврологическом обследовании [7].

В связи с необходимостью внедрения нового инструмента — улучшенной шкалы, позволяющей оценить состояние пациента в коме, была разработана Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR) [8].

Оценка состоит из 4 проверяемых компонентов: реакция глаз, двигательная реакция, стволовые рефлексы и дыхание [9]. Внедрение данной шкалы в клиническую практику показало высокую согласованность интерпретации результатов осмотра врачами разных специальностей, в том числе и при осмотре средним медицинским персоналом в отделениях неотложной помощи [10].

Данная шкала уже прошла лингвокультурную адаптацию и валидацию во многих странах мира [11–12]. Отсутствие валидированной версии шкалы затрудняет ее применение в России. Для успешного стандартизированного клинического и значимого использования шкалы адаптированная русскоязычная версия должна пройти все необходимые этапы валидации.

После разработки официальной русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов [13–15] провели 2-й завершающий этап валидационного исследования.

Цель работы — оценка психометрических свойств ранее разработанной русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR.

Материал и методы

Набор пациентов проводили проспективно на базе Научного центра неврологии (г. Москва), Городской клинической больницы им. С. П. Боткина ДЗМ (г. Москва), НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ (г. Москва), Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и Клинического института мозга (г. Екатеринбург) в период с июня 2018 г. по июль 2021 г.

В соответствии с критериями включения и исключения (табл. 1) в исследовании исходно приняли участие 176 пациентов неврологического профиля старше 18 лет с различным уровнем снижения бодрствования (кома, сопор, оглушение), а также пациенты в ясном сознании.

В межэпизодный период из исследования исключили 5 пациентов: троих по причине летального

Таблица 1. Критерии включения и исключения.

Критерии	
Включения	Исключения
• Возраст ≥ 18 лет. • Пациенты, находящиеся в отделении реанимации со следующими видами острого нарушения сознания: оглушение, сопор, кома, а также пациенты в ясном сознании. • Подписанное информированное согласие пациента или его представителя. • Диагностированные неврологии неврологического профиля: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу (включая субарахноидальное кровоизлияние), черепно-мозговая травма, инфекционное повреждение центральной нервной системы (менингит, энцефалит и др.), острые нейромышечные заболевания (синдром Гийена–Барре, миастенический криз) и др.	Действие седативных препаратов или блокаторов нервно-мышечной передачи в момент выполнения оценки по шкале. В этом случае необходимо выждать один максимальный период полувыведения (при первичной оценке и при повторной при установлении факта приема данных препаратов в течение 3-х последующих сут)

исхода, одного — из-за проводимой седации, одну пациентку перевели в многопрофильный стационар по причине развития кровотечения.

Окончательная группа включала 171 наблюдаемых (87 мужчин и 84 женщины). Оценку степени снижения бодрствования проводили клинически два невролога отделения реанимации и интенсивной терапии со стажем деятельности не менее 3-х лет в первые сутки госпитализации (одновременно с первой оценкой по ШКГ).

Процедура валидации. Второй этап валидации международных шкал включает изучение психометрических показателей — надежности, валидности и чувствительности. Данные параметры Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR оценивали с участием двух опытных врачей-неврологов. Оценки по опроснику при первом, втором и третьем осмотре первым врачом обозначали как «A1», «A2» и «A3», при обследовании вторым врачом — «B1», соответственно.

Психометрические показатели. С учетом принципов валидации тестов, опросников и шкал оценивали следующие психометрические показатели: ретестовая (test-retest) и межэкспертная (inter-rater) надежность, внутренняя согласованность, критериальная и содержательная валидность, а также чувствительность [16].

Исследование содержательной валидности проводили путем опроса пяти экспертов (врачей-неврологов с опытом работы не менее 8 лет) с целью выяснения — насколько содержание шкалы соответствует задачам, для решения которых она используется. Оценку осуществляли по 10-балльной шкале.

Исследование чувствительности шкалы включало сравнение результатов первого и заключительного осмотров пациентов (A1-A3). При этом проводили проверку гипотезы о способности шкалы эффективно выявлять динамику клинических показателей.

Статистический анализ данных. Достаточный объем выборки рассчитывали в соответствии с общепринятыми рекомендациями [17]. Размер выборки, составивший 171 человек, обеспечил необходимый уровень ее репрезентативности.

При исследовании психометрических параметров шкалы применяли следующие методы статистического анализа данных: ретестовую надежность и критериальную валидность (с баллами по ШКГ) оценивали посредством корреляционного анализа по Спирмену, межэкспертную надежность — с помощью капшы Коэна, внутреннюю согласованность — с использованием коэффициента альфы Кронбаха и внутриклассового коэффициента корреляции; чувствительность — критерия Уилкоксона. В качестве конечной точки использовали достижение показателя межэкспертной согласованности — капшы Коэна порогового уровня. Величину различий выбрали на уровне 0,4 балла по исследуемой шкале. Уровень мощности = 0,8. Во всех случаях проверки статистических гипотез значимым уровнем различий считали $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных проводили



Рис. Распределение пациентов группы с повреждением ЦНС ($n=164$) по этиологическому фактору.

с помощью программы SPSS Statistics 22 (IBM Corp., Chicago, USA).

Результаты

Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании. По неврологическому профилю исследуемых ($n=171$, средний возраст $63,0 \pm 16,8$ лет) распределили на группу с повреждением центральной нервной системы (ЦНС) ($n=164$) и группу с повреждением периферической нервной системы (ПНС) ($n=7$). По этиологии группу с повреждением ЦНС представили на рисунке.

К другим причинам отнесли воспалительные заболевания головного мозга и оболочек (энцефалит и менингит) (3/164); закрытую черепно-мозговую травму (3/164); демиелинизирующие заболевания (3/164); патологию сосудов головного мозга (2/164); эпилепсию (2/164); новообразования ЦНС (2/164); последствия остановки сердечной деятельности (1/164); последствия аорто-коронарного шунтирования (1/164); оппортунистическую инфекцию на фоне вируса иммунодефицита человека (1/164); токсическую энцефалопатию на фоне героиновой зависимости (1/164).

Группу с повреждением ПНС составили пациенты с синдромом Гийена-Барре (6/7) и миастеническим кризом (1/7).

Медиана и межквартильный интервал (Me [IQR]) оценки по Шкале подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR при

Таблица 2. Межэкспертная согласованность по пунктам Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов.

Показатель согласованности мнений врачей	Пункты Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов				
	Реакция глаз (E)	Двигательная реакция (M)	Стволовые рефлексы (B)	Дыхание (R)	Итог
Каппа Коэна (пороговое значение $\geq 0,7$)	0,847	0,875	0,807	0,92	0,770
<i>p</i>	<0,0001				

первом визите составила 16,0 [11,25–16,0] баллов. При этом ясное сознание определяли у 94 пациентов (55,0%), умеренное оглушение — 6 пациентов (3,5%), глубокое оглушение — 14 пациентов (8,2%), сопор — 26 пациентов (15,2%), кому — у 31 пациента (18,1%).

Психометрические свойства русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR.

Надежность. Коэффициент корреляции Спирмена между результатами повторных осмотров при исследовании ретестовой надежности составил $r=0,99$ ($p<0,0001$), что соответствует высокому уровню устойчивости шкалы к ошибкам, связанным с фактором времени.

Коэффициент каппы Коэна составил $\kappa=0,77$ ($p<0,0001$), подтвердив значимую межэкспертную согласованность при независимой оценке по Шкале подробной оценки состояния ареактивных пациентов. При исследовании расхождения оценок каждого из пунктов шкалы E, M, B и R получили значимые и сбалансированные показатели (табл. 2).

В ходе исследования внутренней согласованности Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов показали, что коэффициент альфы Кронбаха составляет $\alpha=0,87$ ($p<0,0001$), а внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC, interclass correlation) = 0,87 ($p<0,0001$), что доказывает высокую сбалансированность пунктов шкалы.

При изучении критериальной валидности между оценками по Шкале подробной оценки состояния ареактивных пациентов и ШКТ получили значимую корреляцию $r=0,912$ ($p<0,0001$).

В ходе экспертной оценки, проведенной в рамках исследования содержательной валидности, получили высокий уровень показателя: 8,8 из 10 баллов.

Чувствительность русскоязычной версии шкалы FOUR. При сравнении оценок по Шкале подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR первого осмотра — 16,0 [11,2–16,0] баллов и заключительного осмотра 16,0 [11,0–16,0] баллов не выявили статистически значимого изменения оценок (критерий Уилкоксона, $p=0,906$), что может говорить о том, что за данный межоченочный период (2–3 суток) состояние пациентов оставалось стабильным.

Обсуждение

Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR — эффективный инструмент для быстрой и стандартизированной оценки острого нарушения сознания. С ее помощью можно оценить степень угнетения бодрствования [18]. Модальности, представленные в этой шкале, могут быть использованы для оценки не только специалистами узкого профиля — неврологами и реаниматологами, но и обучающимися, а также средним медицинским персоналом [19]. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов проста в использовании и запоминании, быстро реализуема, надежна в различных условиях и предоставляет врачам достаточную информацию о состоянии пациента для определения тактики ведения [20]. Отсутствие русскоязычной версии, к сожалению, ограничивает применение шкалы, но обосновывает важность валидации этого инструмента.

Ранее, на первом этапе валидации, провели прямой и обратный переводы шкалы, затем утвердили итоговый текст шкалы, учитывающий все культурные и лингвистические особенности русскоязычной медицинской терминологии. Официальная русскоязычная версия шкалы FOUR была опубликована в 2019 г. в журнале «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» [13].

Тем не менее, первого этапа недостаточно, для того чтобы с уверенностью использовать разработанную версию шкалы в клинической и научно-исследовательской практике. Именно оценка психометрических параметров с применением методов статистического анализа позволяет гарантированно получить объективные клинические показатели при использовании данного инструмента оценки, а также достигнуть такого же результата, как и при использовании оригинальной версии. Более того, только после проведения этапа исследования психометрических показателей становится возможным сопоставление итогов осмотра по шкале с данными зарубежных исследователей и принятие мировым сообществом результатов, полученных в России и на выборке российских пациентов.

В рамках второго этапа валидации провели мультицентровое исследование, которое включало 171 наблюдение пациентов с различным

Таблица 3. Психометрические показатели русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов.

Параметр	Элементы параметра	Метод оценки	Значение показателя		p
			Пороговое	По результату	
Надежность	внутренняя согласованность (A1)	альфа Кронбаха	0,8 и более	0,87	<0,0001
		внутриклассовый коэффициент корреляции	0,8 и более	0,87	<0,0001
	межэкспертная согласованность	каппа Коэна	0,7 и более	0,77	<0,0001
	надежность test-retest (A1–A2)	коэффициент корреляции Спирмена	0,7 и более	0,73	<0,0001
Валидность	критериальная валидность	коэффициент корреляции Спирмена	0,7 и более	0,91	<0,0001
	содержательная валидность	экспертная оценка	7/10 и выше	8,8/10	—
Чувствительность	чувствительность (A1–A3)	критерий Уилкоксона	p менее 0,05	0,118	0,906

уровнем снижения бодрствования (кома, оглушение, сопор), а также пациентов в ясном сознании. В процессе сбора данных получили значимые психометрические показатели русскоязычной версии шкалы (табл. 3).

Осмотр по протоколу Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR проводили два опытных врача-невролога, что давало возможность оценить надежность шкалы между экспертами для гетерогенной популяции.

Межэкспертная надежность по суммарному баллу Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR при независимой оценке была значимой ($\kappa=0,77$ ($p<0,0001$), что является положительным результатом в сравнении с предыдущими исследованиями [21]. Это может быть связано с тем, что в настоящем исследовании принимали участие два опытных невролога, работающих с пациентами в нейрореанимации, что определенно повышало степень их точного следования инструкции осмотра. Это также подтверждает важность практического обучения врачей методам оценки по шкале с целью снижения фактора субъективности.

Шкала показала свою высокую устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,99$ ($p<0,0001$), что указывает на небольшое время, требуемое для проведения исследования, и является одним из преимуществ шкалы, наряду с доступностью и простотой оценки. Это позволяет применять данный инструмент не только в научных исследованиях, но и в рутинной практике врача.

Выявили высокую сбалансированность пунктов шкалы $\alpha=0,87$ ($p<0,0001$), ICC (interclass

correlation) = 0,87 ($p<0,0001$), что подчеркивает также надежность шкалы.

Показали высокую согласованность оценок русскоязычной версии шкалы FOUR. Все это подтверждает главную цель разработанной Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов — удовлетворение потребности в простой и быстрой оценке всех основных неврологических признаков у пациентов с острыми нарушениями сознания. Она игнорирует вербальную модальность, но обеспечивает хорошую оценку движений глаз, рефлексивных движений головы и дыхательной активности у пациентов, находящихся на ИВЛ.

С русскоязычной версией шкалы FOUR можно ознакомиться в Приложении и на сайте Группы валидации международных шкал и опросников ФГБНУ НЦН: <https://neurology.ru/ocentre/struktura/institut-neyroreabilitatsii-i-vosstanovitelnykh-tekhnologiy/gruppa-validatsii-mezhdunarodnykh-shkal-i-oprosnikov/?ysclid=lo46dsg-pr9826437705>.



Заключение

В представленной работе выполнили все необходимые этапы валидации русскоязычной версии Шкалы подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR. Оценка психометрических свойств шкалы продемонстрировала ее высокую надежность и валидность. Данная версия рекомендована к использованию в научно-исследовательской и клинической работе.

Литература

1. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
2. Sternbach G. L. The Glasgow coma scale. *J Emerg Med.* 2000; 19 (1): 67–71. DOI: 10.1016/s0736-4679(00)00182-7. PMID: 10863122.
3. Wijdicks E.F., Rabinstein A.A., Bamlet W.R., Mandrekar J.N. FOUR score and Glasgow Coma Scale in predicting outcome of comatose patients: a pooled analysis. *Neurology*. 2011; 77 (1): 84–85. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318220ac06. PMID: 21562252.
4. Sacco S., Carolei A. The FOUR Score: a reliable instrument to assess the comatose stroke patient. *Eur Neurol*. 2010; 63 (6): 370–371. DOI: 10.1159/000313952. PMID: 20551673.

5. Teasdale G., Knill-Jones R., van der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978; 41: 603–610. DOI: 10.1136/jnnp.41.7.603. PMID: 690637.
6. Wijdicks E.F. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev Neurol Dis*. 2006; 3 (3): 109–117. PMID: 17047576.
7. Rowley G., Fielding K. Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet*. 1991; 337: 535–538. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91309-i. PMID: 1671900.
8. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol*. 2005; 58 (4): 585–593. DOI: 10.1002/ana.20611. PMID: 16178024.
9. Iyer V.N., Mandrekar J.N., Danielson R.D., Zubkov A.Y., Elmer J.L., Wijdicks E.F. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84 (8): 694–701. DOI: 10.4065/84.8.694. PMID: 19648386.
10. Wolf C.A., Wijdicks E.F., Bamlet W.R., McClelland R.L. Further validation of the FOUR score coma scale by intensive care nurses. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82 (4): 435–438. DOI: 10.4065/82.4.435. PMID: 17418071.
11. Marcati E., Ricci S., Casalena A., Toni D., Carolei A., Sacco S. Validation of the Italian version of a new coma scale: the FOUR score. *Intern Emerg Med*. 2012; 7 (2): 145–152. DOI: 10.1007/s11739-011-0583-x. PMID: 21505790.
12. Idrovo L., Fuentes B., Medina J., Gabaldón L., Ruiz-Ares G., Abenza M.J., Aguilar-Amat M.J., et al. Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in acute stroke: an interobserver variability study. *Eur Neurol*. 2010; 63 (6): 364–369. DOI: 10.1159/000292498. PMID: 20551672.
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., с соавт. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): лингво- культурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13 (3): 000–000. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Y.V., Sergeev D.V., Legostaeva L.A., Yazeva E.G., Yusupova D.G., et al. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR scale): translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version. *Annals of Clinical and Experimental Neurology = Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*. 2019; 13 (3): 000–000. (in Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
14. Белкин А.А., Бочкарев П.Ю., Левит А.Л., Заболотских И.Б. Оценка нарушения сознания: шкала FOUR или шкала Glasgow? *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 3: 46–51. Belkin A.A., Bochkarev P.Yu., Levit A.L., Zabolotskikh I.B. Evaluation of consciousness: the FOUR scale or the Glasgow scale? *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova* 2019; 3: 46–51. (in Russ.). DOI: 10.21320/18-474 X-2019-3-45-51.
15. Белкин А.А., Заболотских И.Б., Бочкарев П.Ю., Зыбин К.Д., Левит А.Л. Первый опыт применения шкалы «подробной оценки состояния ареактивных пациентов» (FOUR SCALE) у пациентов с острой церебральной недостаточностью. Двухцентровое исследование «FOUR-Rus». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 27–35. Belkin A.A., Zabolotskikh I.B., Bochkarev P.Yu., Zybin K.D., Levit A.L. The first experience of application of “full outline of unresponsiveness” (FOUR SCALE) in patients with acute cerebral insufficiency. Two-center research «FOUR-Rus». Two center trial. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; 3: 27–35. (in Russ.). DOI: 10.21320/18-474 X-2020-3-27-34.
16. Nunnally J.C. Psychometric theory. New York: Tata McGraw-Hill Education; 1994: 152.
17. Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res*. 2010; 1 (1): 55–57. DOI: 10.4103/0974-7788.59946. PMID: 20532100.
18. Kocak Y., Ozturk S., Ege F., Ekmekci H. A useful new coma scale in acute stroke patients: FOUR score. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40 (1): 131–136. DOI: 10.1177/0310057X1204000115. PMID: 22313073.
19. Iyer V.N., Mandrekar J.N., Danielson R.D., Zubkov A.Y., Elmer J.L., Wijdicks E.F. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84 (8): 694–701. DOI: 10.4065/84.8.694. PMID: 19648386.
20. Anestis D.M., Tsitsopoulos P.P., Tsonidis C.A., Foroglou N. The current significance of the FOUR score: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Neurol Sci*. 2020; 409: 116600. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116600. PMID: 31811988.
21. Stead L.G., Wijdicks E.F., Bhagra A., Kashyap R., Bellolio F.M., Nash D.L., Enduri S., et al. Validation of a new coma scale, the FOUR score, in the emergency department. *Neurocrit Care*. 2009; 10 (1): 50–54. PMID: 18807215 DOI: 10.1007/s12028-008-9145-0. PMID: 18807215.

Поступила 14.02.2024
Принята 22.04.2024

Российская база данных реанимационных пациентов — RICD

А. В. Гречко, М. Я. Ядгаров*, А. А. Яковлев, Л. Б. Берикашвили,
А. Н. Кузовлев, П. А. Поляков, И. В. Кузнецов, В. В. Лихванцев

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

Для цитирования: А. В. Гречко, М. Я. Ядгаров, А. А. Яковлев, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев, П. А. Поляков, И. В. Кузнецов, В. В. Лихванцев. Российская база данных реанимационных пациентов — RICD. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 22–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-22-31> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Яковлевич Ядгаров, myadgarov@fnkcr.ru

Резюме

В эпоху цифровизации здравоохранения научное сообщество сталкивается с потребностью в структурированных и доступных базах данных для научных исследований и технологических проектов в области искусственного интеллекта, связанных с разработкой новых методов диагностики и лечения.

Цель проекта: разработать базу данных, содержащую анонимизированные медицинские данные всех пациентов, проходивших лечение в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), и предоставить врачам и научным сотрудникам ФНКЦ РР и других центров возможность доступа к структурированным данным пациентов для последующего анализа и проведения исследований.

Материалы и методы. Для сбора и представления данных использовали медицинскую информационную систему ФНКЦ РР и инструменты «Асклепиус», PL/SQL, Microsoft Office Excel, Power Query M, Microsoft PowerBI, Open data editor и Python. С целью предоставления возможности открытого доступа к базе данных и защиты персональных данных пациентов их анонимизировали.

Результаты. Представили проект RICD (Russian Intensive Care Dataset, <https://fnkcr-database.ru/>) — первую в Российской Федерации базу данных реанимационных пациентов, разработанную в ФНКЦ РР на основе передовых принципов и методов, используемых в международных проектах открытых баз данных — «eICU Program» от Philips Healthcare, «MIMIC-IV» и «MIMIC-III». Созданная база данных представляет информацию о 7730 госпитализациях 5115 пациентов (с учетом повторных госпитализаций), включая данные о 3291 госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии. Общее число записей в RICD превышает 14 млн. RICD представляет медико-антропометрические данные, информацию о движении пациентов внутри учреждения, диагнозы, сведения о проводимой терапии, результаты лабораторных исследований, оценки по шкалам и исходы госпитализации. RICD также содержит данные ряда витальных параметров, собираемых с прикроватных мониторов и иного оборудования отделений реанимации и интенсивной терапии, с частотой до 10 оценок в час.

Заключение. RICD позволяет проводить глубокий анализ и исследования клинических практик в сфере анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии, а также разрабатывать инструменты поддержки принятия клинических решений и применять методы машинного обучения для решения задач диагностики и улучшения исходов лечения пациентов. Благодаря доступности и детальной структуризации данных, база станет полезным инструментом решения как научных, так и практических задач в области интенсивной терапии.

Ключевые слова: база данных; реанимационные пациенты; интенсивная терапия; искусственный интеллект; машинное обучение; системы поддержки принятия клинических решений; <https://fnkcr-database.ru/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют о потенциальном конфликте интересов, в случае коммерциализации представленной в данной статье базы данных.

RICD: Russian Intensive Care Dataset

Andrey V. Grechko, Mikhail Y. Yadgarov*, Alexey A. Yakovlev, Levan B. Berikashvili,
Artem N. Kuzovlev, Petr A. Polyakov, Ivan V. Kuznetsov, Valery V. Likhvantsev

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

Summary

In the era of healthcare digital transformation, the scientific community faces the need for structured and available datasets for research and technological projects in the field of artificial intelligence, related to the development of new diagnostic and treatment methods.

Objective: to develop a dataset containing anonymized medical data of all patients treated at the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (FRCCR), and provide access for doctors and scientists of FRCCR and other centers to structured patient data for subsequent analysis and research.

Materials and Methods. The FRCCR medical information system and the tools «Asclepius», PL/SQL, Microsoft Office Excel, Power Query M, Microsoft PowerBI, Open data editor, and Python were used for data collection and representation. To provide open access to the dataset and protect the personal data of patients, the information was anonymized.

Results. We introduce the RICD (Russian Intensive Care Dataset, <https://fnkcr-database.ru/>) — the first dataset of intensive care patients in the Russian Federation, developed at FRCCR based on advanced principles and methods used in international open database projects — «eICU Program» from Philips Healthcare, «MIMIC-IV», and «MIMIC-III». The developed dataset contains information on 7,730 hospitalizations of 5,115 patients (including readmissions), covering data from 3,291 hospitalizations in the intensive care units (ICUs). The total number of records in the RICD exceeds 14 million. The RICD presents medical-anthropometric data, patient movement within the institution, diagnoses, information on therapy provided, results of laboratory tests, scale assessments, and outcomes of hospitalization. RICD also contains data on several vital parameters collected from bedside monitors and other equipment of ICUs, with up to 10 evaluations per hour.

Conclusion. The RICD allows for in-depth analysis and research of clinical practices in intensive care, enabling the development of clinical decision support tools and the application of machine learning methods to enhance diagnostic tools and improve patient outcomes. With its accessibility and detailed data structure, the dataset serves as a valuable tool for both scientific research and practical applications in intensive care.

Keywords: dataset; critically ill patients; intensive care; artificial intelligence; machine learning; clinical decision support systems; <https://fnkcr-database.ru/>

Conflict of interest. The authors declare a potential conflict of interest in case of commercialization of the dataset presented in this article.

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

Введение

В современной медицине наблюдается бурное развитие электронных систем здравоохранения, благодаря которым данные, собранные в ходе рутинной клинической практики, систематизируются и хранятся в медицинских учреждениях по всему миру. Особое внимание развитию подобных систем уделяется в области интенсивной терапии в связи с необходимостью непрерывного контроля витальных функций пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Такой подход приводит к формированию значительных объемов данных, позволяющих при детальном изучении совершенствовать клиническую практику. Проекты «MIMIC-III» [1] (база данных, представляющая данные более 40000 пациентов, поступивших в ОРИТ медицинского центра Beth Israel Deaconess, США за 2001–2012 гг.) и «MIMIC-IV» (данные госпитализаций 69653 пациентов из медицинского центра Beth Israel Deaconess, США за 2008–2019 гг.) [2], а также «eICU» (многоцентровая база данных, включающая деперсонализированные медицинские данные более 200000 случаев поступления в ОРИТ в десятках медицинских центров США в период 2014–2015 гг.) [3] демонстрируют, как ценная информация, собранная в ОРИТ, может быть использована для научных исследований и разработки новых методов диагностики и лечения. На 2024 г. опубликовано свыше 1500 научных работ, в которых использованы данные проектов «MIMIC-III», «MIMIC-IV» и «eICU», в т. ч. в таких журналах, как Critical Care [4], Nature [5], Lancet [6], JAMA [7], BMC Anesthesiology [8] и др.

Важный вклад в развитие клинических исследований внесли и другие международные

проекты, такие как «HiRID» [9] (36098 госпитализаций в ОРИТ, Швейцария), «AmsterdamUMCdb» [10] (23106 госпитализаций в ОРИТ, Нидерланды), а также база данных «The Children's Hospital at Zhejiang University School of Medicine» [11] (13941 госпитализация в детское ОРИТ, Китай). Все эти репозитории представляют уникальные данные о пациентах, их лечении и клинических исходах, однако следует отметить, что ввиду значительного отличия систем здравоохранения разных стран, использование зарубежных проектов открытых баз данных в отечественной практике ограничено. В 2023 г. ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России представил первый репозиторий клинических данных в Российской Федерации, «SibMED Data Clinical Repository», включающий анонимизированные данные более чем 20000 госпитализаций в 10 многопрофильных клиниках СибГМУ [12]. К настоящему моменту (2024 г.) в данном репозитории не представлены мониторируемые данные реанимационных пациентов, что не позволяет проводить глубокие исследования в области интенсивной терапии.

В настоящее время интеграция технологий искусственного интеллекта (ИИ) в медицинскую практику открывает новые возможности для диагностики, лечения и мониторинга состояния пациентов, что особенно актуально для пациентов реанимационного профиля. Технологии ИИ охватывают широкий спектр методов и подходов, включая нейронные сети, методы машинного обучения и экспертные системы. Эти инструменты обладают уникальной способностью анализировать сложные и объемные

наборы данных, включая медицинские изображения, текстовые документы (такие как дневниковые записи, выписные и этапные эпикризы, протоколы и заключения) и базы данных медицинских параметров [13]. Одним из наиболее перспективных направлений использования ИИ в области интенсивной терапии является мониторинг и анализ состояния пациентов в реальном времени. С использованием технологий ИИ возможно прогнозирование развития осложнений и неблагоприятных исходов. Системы, использующие технологии ИИ, могут выявлять опасные состояния, требующие внимания медицинского персонала, тем самым являясь важнейшими элементами систем поддержки принятия клинических решений, позволяющих уменьшить число врачебных ошибок и повысить качество оказываемой медицинской помощи [14, 15]. Для развития подобных систем требуется разработка крупных структурированных и доступных баз данных.

В настоящее время в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) реализована концепция «цифровой» реанимации, заключающаяся в том, что все данные реанимационных пациентов, включая непрерывно мониторируемые параметры, собираются, хранятся на серверах организации и являются доступными для анализа.

Цель проекта — разработать базу данных, содержащую анонимизированные медицинские данные всех пациентов, проходивших лечение в ФНКЦ РР, и предоставить врачам и научным сотрудникам ФНКЦ РР и других центров возможность доступа к структурированным данным пациентов для последующего анализа и проведения исследований.

Материал и методы

Получение данных. Для получения данных использовали стандартные инструменты медицинской информационной системы (МИС) ФНКЦ РР, построенной на базе программного обеспечения и реляционной системы управления базами данных (СУБД) «Асклепиус» (Oracle 11g). Основной массив данных выгружали из различных модулей МИС (регистратуры, клинического, лабораторного, аптечного и др.) с использованием виртуального модуля «Конструктор запросов». Дополнительные запросы выполняли на языке PL/SQL непосредственно из СУБД. Период выгрузки данных: декабрь 2017 г. — июль 2023 г. Часть данных по результатам лабораторных исследований получили путем создания отчета в лабораторной информационной системе «Алиса». Для структурирования данных создавали макросы на языке «VBA» в Microsoft Office Excel 2021 и использовали язык программирования «Power Query M». Для демонстрации аналитических возможностей базы данных применяли BI систему «Microsoft PowerBI», язык программирования «Python» в среде «PyCharm 2023.2.4», и IBM SPSS Statistics 27.0. Для стандартизации создавали справочники, кото-

рые позволяли унифицировать и стандартизовать данные из различных источников. Итоговые файлы базы данных создавали с использованием технологии «Frictionless data», реализованной в программе «Open data editor» [16].

Анонимизация и псевдонимизация. Все данные деперсонализировали (анонимизировали) с целью предоставления открытого доступа. Методика анонимизации данных разработана на основе Национального стандарта Российской Федерации «Информатизация здоровья. Псевдонимизация» ГОСТ Р 55036-2012/ISO/TS 25237:2008 (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 октября 2012 г. N 585-ст) и международных проектов открытых баз данных. Методика анонимизации была утверждена локальным Этическим комитетом ФНКЦ РР (№4/23/2 от 20.12.2023 г.). Удалили прямые (явные) и косвенные идентификаторы пациентов. Для сохранения информативности базы данных в каждой таблице создали новые параметры, в которых отображали информацию о времени исследования/осмотра или оценки параметра (post_admission_days и post_admission_hours). Дополнительно провели процедуру псевдонимизации с заменой идентифицирующих данных (ID пациента, ID госпитализации/№ истории болезни) псевдонимами (уникальными идентификаторами: new_patient_id, new_hosp_id), которые не могут быть связаны с исходными данными без дополнительной информации, хранящейся отдельно.

Описание базы данных

Описательные характеристики. RICD представляет данные о 7730 госпитализациях 5115 пациентов поступивших в ФНКЦ РР в период 2017–2023 гг., включая 3291 госпитализации в ОРИТ (табл. 1). Средний возраст реанимационных пациентов: 57,8 лет (SD 17,7, диапазон от 19 до 97 лет), медиана длительности госпитализации в ОРИТ составила 32 дня (22–50), максимум — 320 суток. За весь период регистрировали 405 случаев летального исхода. Общее число записей во всех таблицах RICD составило 14 356 553.

Формат данных. База данных представили в нескольких форматах:

1. файлы в формате .csv, соединенные по ключевым полям (frictionless data);
2. формат .db (для SQLite);
3. формат .pbix (для системы Microsoft PowerBI).

Дополнительно представили метаданные в формате .json.

Файлы RICD могут быть загружены в любую реляционную базу данных или BI-систему.

Структура базы данных. Созданная база данных состоит из 16 связанных между собой таблиц (подробное описание представлено в Приложении). Объединяющие идентификаторы всех таблиц: new_patient_id (модифицированный ID пациента), new_hosp_id (модифицированный ID истории болезни).

Таблица 1. Описательная характеристика пациентов RICD госпитального и реанимационного профилей.

Характеристика	Стационар	Отделения реанимации
Количество госпитализаций	4339	3291
Количество пациентов*	3033	2562
Возраст, среднее (SD)	59,2 (15,2)	57,8 (17,7)
Пол, М (%)	2385 (55,0)	1864 (56,6)
Длительность госп., сут (Q1–Q3)	14,0 (14,0–18,0)	32,0 (22,0–50,0)

Примечание. * — количество пациентов превышает 5115, т. к. часть пациентов госпитализировались в разные периоды времени и в отделение реанимации, и в стационар.

Таблица 2. Краткое описание таблиц RICD.

Таблица	Число записей	Описание
1. all_patients	7730	Медико-антропометрические характеристики пациентов, маршрут движения, исходы госпитализации.
2. ICD10_diagnoses	1058929	Диагнозы пациентов согласно классификации МКБ-10.
3. therapy_prescriptions	550880	Терапевтические назначения.
4. clinical_notes	304680	Регулярная оценка состояния пациента и диагнозы МКБ-10.
5. monitoring_data	12198188	Мониторируемые параметры (витальные характеристики и параметры жидкостного баланса).
6. all_scales	19297	Оценки по шкалам.
7. detailed_sofa	14859	Подробная структура оценки по шкале SOFA.
8. complete_blood_count	43584	Результаты клинического анализа крови.
9. urinalysis	37307	Результаты клинического анализа мочи.
10. blood_biochemistry	65882	Результаты биохимического анализа крови.
11. urine_biochemistry	1389	Результаты биохимического анализа мочи.
12. coagulation_profile	33727	Результаты оценки системы гемостаза.
13. acid_base_balance	6185	Результаты оценки кислотно-основного баланса и газов крови.
14. antibiotic_resistance	6794	Результаты оценки антибиотикорезистентности.
15. bacteria_culture_test	6101	Результаты культуральных исследований (посевы).
16. cerebrospinal_fluid_analysis	1021	Ликворограмма.

В таблицах представили медико-антропометрические данные пациентов, информацию об их движении внутри учреждения, диагнозы, данные о проводимой терапии, результаты лабораторных исследований, оценки по шкалам, витальные и жидкостные параметры в динамике и исходы госпитализации (табл. 2).

В RICD 85% всех записей представили оценками мониторируемых витальных показателей реанимационных пациентов (результаты пульсоксиметрии (SpO₂), температура тела, частота дыхания, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое АД, среднее АД, центральное венозное давление) и параметров жидкостного баланса.

Ключевые особенности RICD.

1. Наличие мониторируемых данных реанимационных пациентов. RICD является первой в Российской Федерации базой, в которой представлены данные, собираемые с прикроватных мониторов и иного оборудования отделений реанимации и интенсивной терапии. Частота дискретизации (оценки данных) составляет до 10 оценок в час.

2. Основная когорта пациентов представлена пациентами, длительно пребывающими в ОРИТ. Более 60% пациентов имели сниженный уровень сознания (оценка по шкале комы Глазго < 15 баллов).

3. Наличие данных культуральных исследований (посевы) с оценкой антибиотикорезистентности.

Техническая валидация. Для оценки разработанной БД привлекали междисциплинарную команду сотрудников ФНКЦ РР, которая проводила валидацию данных, а именно — оценивала целостность данных путем перекрестной проверки таблиц, определяла допустимые диапазоны значений данных, а также определяла полноту анонимизации данных.

Платформа доступа. С целью предоставления доступа к проекту RICD разработали платформу (веб-сайт: <https://fnkcr-database.ru>). На сайте представили полную информацию о проекте RICD, описали структуру базы данных и предоставили возможность получения демо-версии базы данных, представляющей данные госпитализации 10 пациентов (более 60000 оценок мониторируемых параметров в ОРИТ). Дополнительно разместили материалы по работе с биомедицинскими данными RICD, которые могут быть использованы для изучения базы данных и ознакомления с возможными инструментами ее анализа.

При подаче заявки предоставляется возможность выбрать опцию «участие в проекте RICD», что создает предпосылки для интеграции и объединения баз данных различных медицинских центров.

Демонстрация аналитических возможностей. На рисунке представили параметры пациентки, мониторируемые в течение 15 сут госпитализации в ФНКЦ РР. В указанный период имеется свыше 1000 оценок по каждому из витальных

параметров (в т. ч. SpO₂, частоте дыхания и ЧСС), динамика изменения лабораторных параметров и оценок по клиническим шкалам. Также RICD предоставляет возможность оценивать проведение ИВЛ и отслеживать медикаментозные назначения, в том числе применение вазопрессорных и инотропных препаратов.

Заключение

Представленная RICD позволяет проводить глубокий анализ и исследования клинических практик в области интенсивной терапии, разрабатывать инструменты поддержки принятия клинических решений и применять методы машинного обучения для решения задач диагностики и улучшения исходов лечения пациентов. Благодаря доступности и детальной структуризации данных, база станет полезным инструментом как для научных, так и для практических задач.

Проект RICD рекомендуется к использованию научным исследователям, специалистам в области data science и машинного обучения и разработчикам передовых решений в области цифрового здравоохранения.

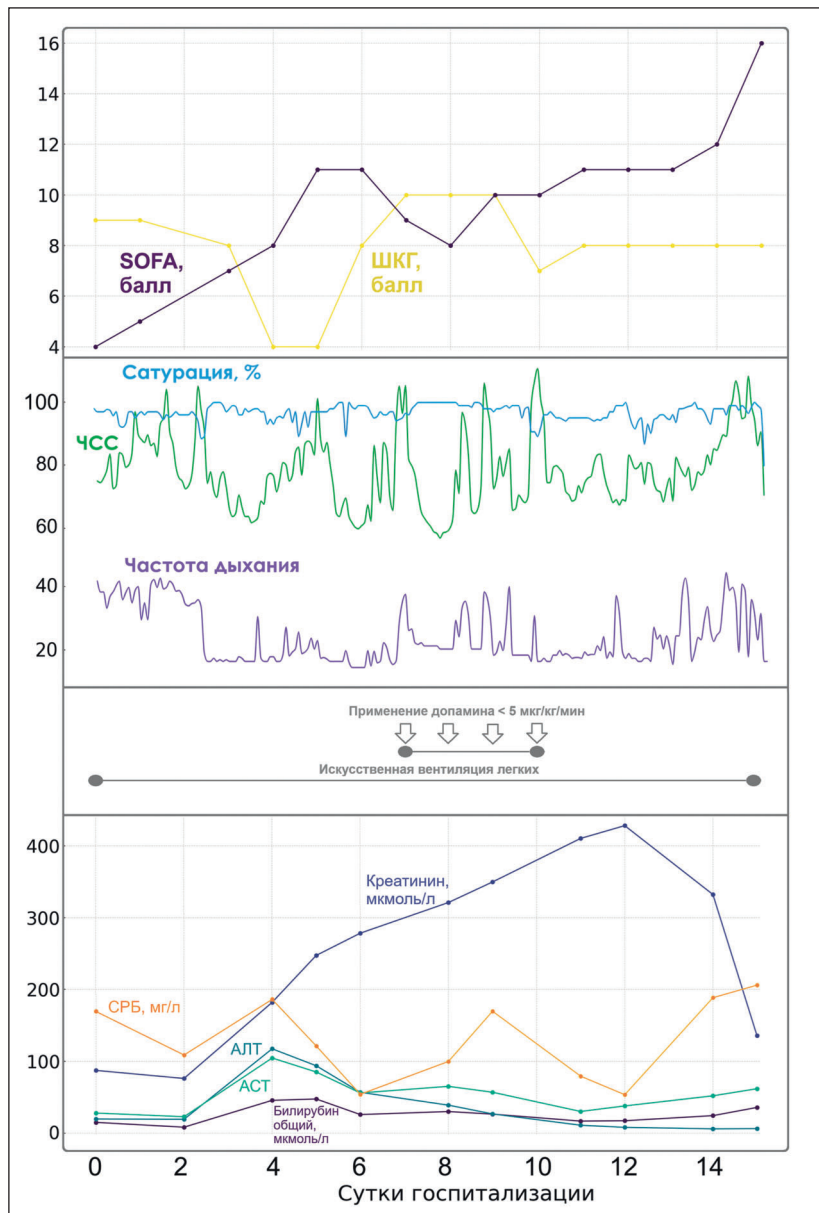


Рис. Параметры, мониторируемые в течение 15 суток госпитализации пациентки в ФНКЦ РР.

Примечание. Использовали данные таблиц all_scales, monitoring_data, blood_biochemistry, и detailed_sofa.

Приложение. Подробное описание таблиц RICD

1. all_patients (7,730 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
sex	Пол пациента	—
body_weight	Масса тела пациента на момент поступления	кг
height	Рост пациента на момент поступления	см
BMI	Индекс массы тела при поступлении	кг/м ²
age	Возраст пациента на момент госпитализации	лет
patient_condition	Состояние пациента при поступлении	—
transfer	Факт перевода из другого учреждения	—
adm_year	Год поступления	—
admission_department	Отделение поступления	—
discharge_department	Отделение выписки	—
ICU_patients	Факт прохождения через отделение реанимации	—
length_of_stay	Длительность госпитализации	дни
fatal_outcome	Летальный исход	—

2. ICD10_diagnoses (1,058,929 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
document_type	Тип документа	—
diagnosis_type	Тип диагноза	—
ICD_10	Код МКБ-10	—

3. therapy_prescriptions (550,880 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
prescription_rus	Назначение на русском языке	—
prescription_eng	Назначение на английском языке	—
Time (12:00_am-11:00_pm)	Время оценки статуса выполнения/назначения	V назначено + выполнено X отменено — не выполнено

4. clinical_notes (304,680 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
patient_condition	Состояние пациента на момент оценки	—
ICD_10	Коды МКБ-10	—

5. monitoring_data (12,198,188 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
parameter	Мониторируемый параметр*	—
unit	Единицы измерения	—
hour	Время оценки	—
value	Значение параметра	—

***Витальные параметры:** saturation (SpO₂), temperature, respiratory rate, heart rate, diastolic BP, systolic BP, mean AP, body mass, glucose, respiratory volume, central venous pressure, BIS, EtCO₂. ***Жидкостные параметры:** fluid intake *per os*, diuresis, enteral feeding, infusion, liquor, stool/stoma, other intake, other output, gastrostoma, drainages volume, nasogastric tube/vomitus, cystostomy.

6. all_scales (19,297 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
scales	Шкалы* и результаты оценки	—

***Шкалы:** CRS-R, APACHE II, CHA₂DS₂-VASc, DRS, FIM, FOUR, GRACE, HAS-BLED, NIHSS, POSSUM, SAPS II, SOFA, Barthel, Waterlow (pressure ulcer risk), Geneva score, Glasgow coma scale, Classification of surgical and anesthesia risk (MNOAR), Ashworth scale, Caprini (DVT/PE risk), Palliative performance scale, Rehabilitation routing scale, Rivermead mobility index, Modified Rankin scale, Wells' Criteria for DVT.

7. detailed_sofa (14,859 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
report	Текстовое заключение	—
sofa_score	Оценка по шкале SOFA	—
FiO ₂ O ₂ %	FiO ₂ %	%
PaO ₂ O ₂	PaO ₂	мм рт. ст.
PaO ₂ O ₂ /FiO ₂ O ₂	PaO ₂ /FiO ₂	—
mechanical_ventilation	Искусственная вентиляция легких	—
platelets	Тромбоциты	10 ⁹ /л
GSC_score	Оценка по шкале комы Глазго	—
bilirubin	Билирубин	мкмоль/л
systolic_AP	Систолическое артериальное давление	мм рт. ст.
diastolic_AP	Диастолическое артериальное давление	мм рт. ст.
mean_AP	Среднее артериальное давление	мм рт. ст.
vasoactive_drugs	Применение вазоактивных препаратов	—
creatinine	Креатинин	мкмоль/л
daily_diuresis	Суточный диурез	мл

8. complete_blood_count (43,584 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
WBC	Лейкоциты	10 ⁹ /л
RBC	Эритроциты	10 ¹² /л
HGB	Гемоглобин	г/л
HCT	Гематокрит	%
MCV	Средний объем эритроцита	фл
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/л
RDW	Ширина распределения эритроцитов по объему	%
RDW-SD	Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему	фл
PLT	Тромбоциты	10 ⁹ /л
PCT	Тромбоцит	%
MPV	Средний объем тромбоцита	фл
PDW	Ширина распределения тромбоцитов по объему	%
NEU%	Процент нейтрофилов	%
NEU	Абсолютное количество нейтрофилов	10 ⁹ /л
LYM %	Процент лимфоцитов	%
LYM	Абсолютное количество лимфоцитов	10 ⁹ /л
MONO %	Процент моноцитов	%
MONO	Абсолютное количество моноцитов	10 ⁹ /л
EOS %	Процент эозинофилов	%
EOS	Абсолютное количество эозинофилов	10 ⁹ /л
BASO %	Процент базофилов	%
BASO	Абсолютное количество базофилов	10 ⁹ /л
NRBC%	Процент нормобластов	%
NRBC #	Абсолютное количество нормобластов	10 ⁹ /л
%RETIC	Процент ретикулоцитов	%
RETIC	Абсолютное количество ретикулоцитов	10 ⁹ /л
IRF	Фракция незрелых ретикулоцитов	%
MRV	Средний объем ретикулоцитов	фл
band_neutrophil	Палочкоядерные нейтрофилы	%
segmented_neutrophil	Сегментоядерные нейтрофилы	%
ESR	Скорость оседания эритроцитов	mm/h

9. urinalysis (37,307 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
urine_color	Цвет мочи	—
clarity/turbidity	Прозрачность мочи	—
specific_gravity	Относительная плотность	отн. ед.
PH	pH мочи	—
protein	Белок	ммоль/л
glucose	Глюкоза	ммоль/л
nitrites	Нитриты	—
ketones	Кетоны	ммоль/л
bilirubin	Билирубин	мкмоль/л
ascorbic_acid	Аскорбиновая кислота	ммоль/л
urobilinogen	Уробилиноген	мкмоль/л
squamous_epithelial_cells	Плоский эпителий	—
transitional_epithelial_cells	Переходный эпителий	—
WBCs	Лейкоциты	—
RBCs	Эритроциты	—
bacteria	Бактерии	—
hyaline_casts	Гиалиновые цилиндры	—
nonclassified_casts	Неклассифицированные цилиндры	—
mucus	Слизь	—

10. blood_biochemistry (65,882 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
HbA1C_NGSP	Гликированный гемоглобин по методу NGSP	%
troponin	Тропонин (I, T)	пг/мл
total_bilirubin	Общий билирубин	мкмоль/л
direct_bilirubin	Прямой билирубин	мкмоль/л
total_protein	Общий белок	г/л
albumin	Альбумин	г/л
prealbumin	Преальбумин	г/л
urea	Мочевина	ммоль/л
creatinine	Креатинин	мкмоль/л
glucose	Глюкоза	ммоль/л
triglycerides	Триглицериды	ммоль/л
cholesterol	Холестерин	ммоль/л
HDL	Липопротеины высокой плотности	ммоль/л
LDL	Липопротеины низкой плотности	ммоль/л
atherogenic_coefficient	Коэффициент атерогенности	—
VLDL	Липопротеины очень низкой плотности	ммоль/л
magnesium	Магний	ммоль/л
calcium	Кальций	ммоль/л
phosphorus	Фосфор	ммоль/л
iron	Железо	мкмоль/л
latent_iron_binding_capacity	Латентная железосвязывающая способность сыворотки	мкмоль/л
transferrin	Трансферрин	мг/дл
potassium	Калий	ммоль/л
sodium	Натрий	ммоль/л
procalcitonin	Прокальцитонин	нг/мл
chlorides	Хлориды	ммоль/л
LDH	Лактатдегидрогеназа	Ед/л
ALT	Аланинаминотрансфераза	Ед/л
AST	Аспартатаминотрансфераза	Ед/л
GGT	Гамма-глутамилтрансфераза	Ед/л
alkaline_phosphatase	Щелочная фосфатаза	Ед/л
amylase	Амилаза	Ед/л
CRP	C-реактивный белок	мг/л
uric_acid	Мочевая кислота	мкмоль/л
rheumatoid_factor	Ревматоидный фактор	Ед/мл
cholinesterase	Холинэстераза	Ед/л
creatine_kinase	Креатинкиназа	Ед/л
anti_streptolysin_O	Антистрептолизин О	Ед/мл
HBDH	Гидроксibuтиратдегидрогеназа	Ед/л
CK_MB	Креатинкиназа MB	Ед/л
APO_A1	Аполипопротеин A1	г/л
APO_B	Аполипопротеин B	г/л
APO_B_APO_A1_ratio	Соотношение ApoB/ApoA1	—
ferritin	Ферритин	мкг/л

11. urine_biochemistry (1,389 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
Ca+24	Кальций в суточной моче	ммоль/сутки
Cl+24	Хлориды в суточной моче	ммоль/сутки
CREAT24	Креатинин в суточной моче	ммоль/сутки
GLU24	Глюкоза в суточной моче	г/сутки
K+24	Калий в суточной моче	ммоль/сутки
Mg24	Магний в суточной моче	ммоль/сутки
Na+24	Натрий в суточной моче	ммоль/сутки
urine_albumin_24h	Альбумин в суточной моче	мкг/сутки
24h_urine_urea	Мочевина в суточной моче	ммоль/сутки
urea_in_urine	Мочевина в моче	ммоль/сутки
nitrogen_loss_per_day	Потеря азота в день	г/сутки
phosphorus24	Фосфор в суточной моче	ммоль/сутки
urine_volume	Объем мочи за 24 часа	л/сутки
urine_glucose	Глюкоза в моче	ммоль/л
microalbumin	Микроальбумин в моче	мг/л
microalbumin24	Микроальбумин в суточной моче	ммоль/сутки
total_protein_urine	Общий белок в моче	г/сутки
PROT24	Белок в суточной моче	мг/сутки
urine_calcium	Кальций в моче	ммоль/л
urine_magnesium	Магний в моче	ммоль/л
uric_acid_urine	Мочевая кислота в моче	мг/л
urine_sodium	Натрий в моче	ммоль/л
urine_phosphorus	Фосфор в моче	ммоль/л
urine_chlorides	Хлориды в моче	ммоль/л
urine_potassium	Калий в моче	ммоль/л
urine_amylase	Амилаза в моче	Ед/л
urine_creatinine	Креатинин в моче	мг/л

12. coagulation_profile (33,727 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
anti-Xa	Анти-Xa	Ед/мл
PT_seconds	Протромбиновое время	сек
quick_test_prothrombin_time	Протромбиновое время по Квику	%
prothrombin_ratio	Протромбиновое отношение	—
international_normalized_ratio	Международное нормализованное отношение	—
fibrinogen_calculated	Рассчитанный фибриноген	г/л
fibrinogen_Clauss	Фибриноген по Клауссу	г/л
activated_partial_thromboplastin_time	Активированное частичное тромбопластиновое время	сек
thrombin_time	Тромбиновое время	сек
D-dimer	Д-димер	мг/л

13. acid_base_balance (6,185 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
A-aDO ₂	Альвеоларно-артериальный градиент по кислороду	мм рт. ст.
temperature_corrected_pH	pH венозный, скорректированный по температуре	—
temperature_corrected_pO ₂	pO ₂ венозный, скорректированный по температуре	мм рт. ст.
respiratory_index	Респираторный индекс	—
pH	pH венозный	—
pH_arterial	Артериальный pH	—
pCO ₂	Венозный pCO ₂	мм рт. ст.
pCO ₂ _arterial	Артериальный pCO ₂	мм рт. ст.
pCO ₂ _capillary	Капиллярный pCO ₂	мм рт. ст.
temperature_corrected_pCO ₂	pCO ₂ венозный, скорректированный по температуре	мм рт. ст.
pO ₂	pO ₂ венозный	мм рт. ст.
pO ₂ _arterial	Артериальный pO ₂	мм рт. ст.
Na ⁺	Натрий	ммоль/л
K ⁺	Калий	ммоль/л
Ca ⁺⁺	Кальций	ммоль/л
Glu	Глюкоза	ммоль/л
Hct	Гематокрит	%
Lac	Лактат	ммоль/л
total_hemoglobin	Общий гемоглобин	г/л
sO ₂ _arterial	Артериальное насыщение кислородом	%
BE(B)	Базовый избыток (кровь венозная)	мм рт. ст.
Beecf	Базовый избыток (экстрацеллюлярная жидкость)	ммоль/л
paO ₂ /pAO ₂	Соотношение артериального парциального давления кислорода к альвеоларному	—
%FiO ₂	%FiO ₂	%
HCO ₃ ⁻ _std	Стандартное содержание бикарбоната	—
HCO ₃ ⁻	Бикарбонат	ммоль/л
P/F Ratio	P/F Ratio	—
temp	Температура	С

14. antibiotic_resistance (6,794 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
microorganism	Микроорганизм (возбудитель)	—
biological_material	Биологический материал	—
antibiotics (MIC)*	Оценка минимальной ингибирующей концентрации для каждого антибиотика	—
antibiotics (RSI)*	Оценка антибиотикорезистентности в категориях R, S и I	R (Resistant): Устойчивый. S (Sensitive): Чувствительный. I (Intermediate): Сомнительно.

***Антибиотики:** Aztreonam, Amikacin, Amoxicillin/Clavulanate (f), Ampicillin, Gentamicin, Imipenem, Colistin, Meropenem, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Trimethoprim/Sulfamethoxazole, Fosfomycin with Glucose-6-Phosphate, Cefepime, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Ertapenem, Amoxicillin/Clavulanate, Vancomycin, Gentamicin-syn, Daptomycin, Clindamycin, Levofloxacin, Linezolid, Oxacillin, Penicillin G, Rifampin, Streptomycin-synergism, Teicoplanin, Tetracycline, Tigecycline, Tobramycin, Fusidic Acid, Quinupristin/Dalfopristin, Cefoxitin, Erythromycin, Netilmicin, Piperacillin, Cefuroxime, Cefoperazone, Cefotaxime, Amoxicillin, Moxifloxacin, Pristinamycin, Chloramphenicol, BMS-284756, Cefazolin, High-activity Mupirocin, Doxycycline, Mupirocin, Trimethoprim, Clarithromycin, Cefoperazone/Sulbactam, Ofloxacin, Ampicillin/Sulbactam (f), Ceftolozane-Tazobactam, Polymyxin B, Ceftazidime-Avibactam, Kanamycin, Kanamycin-syn, Moxalactam, Ceftaroline, Cefepime/Sulbactam.

15. bacteria_culture_test (6,101 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
biomaterial_rus	Биологический материал на русском языке	—
biomaterial_eng	Биологический материал на английском языке	—
microorganism*	Микроорганизм (возбудитель)	КОЕ/мл

***Микроорганизмы:** *A. baum/haem*, *Chry. indolog*, *Chrys. meningosept*, *Pseud. oryzihabit*, *Ser. liquefaciens*, *Cory. striatum*, *Ped. pentosaceus*, *Staph. schleiferi*, *Strep. dysgal./ca*, *Strep. gallolytic*, *Strep. mitis gr.*, *Strep. parasanguis*, *Strep. vestibular*, *G. haemolysan*, *M. lacunata*, *Moraxella. sp.*, *A. baum/calc. comp*, *A. baumannii*, *A. lwoffii/haemolyt*, *Acinetobac. sp.*, *Coryn. amycolatium*, *Coryn. urealytic*, *Corynebac. sp.*, *Corynebacterium*, *Bacil. cereus*, *P. putida*, *R. radiobacte*, *Alcalig. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidi*, *S. haemolytic*, *S. capitis*, *S. coh-ss-coh*, *S. xylosus*, *Staphyl. carnosus*, *S. agalactiae*, *S. constellatus*, *Str. anginosus*, *Str. gordonii*, *Str. intermedius*, *Str. mitis*, *Str. oralis*, *Str. pneumoniae*, *Str. sanguinis*, *Leuconost. pseudom*, *Achromobacter ssp.*, *B. cepacia CF*, *Bur. cepacia*, *Bur. gladioli*, *S. maltophili*, *Sph. paucimob*, *K. oxytoca*, *K. pne-ss-oza*, *K. pne-ss-pne*, *K. pneumoxy*, *Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *E. coli urea+*, *E. cloacae*, *E. gergoviae*, *P. mirabilis*, *P. penn/vulg*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *S. odorifera I*, *S. plymuthica*, *A. caviae*, *Lact. catenafor*, *H. alvei*, *P. multocida*, *C. violaceum*, *C. davisae*, *C. lapagei*, *C. neteri*, *C. freundii*, *C. koseri*, *K. ascorbata*, *Morganella morgan*, *P. agglomeran*, *P. alcalafaci*, *P. rettgeri*, *P. rustigian*, *P. stuartii*, *E. avium*, *E. casselifla/gall*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. raffinosus*, *M. wisconsens*, *Klebsiella pneumo*, *Streptococcus con*, *Candida albicans*, *E. aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*.

16. cerebrospinal_fluid_analysis (1,021 записей)

Поля	Описание	Дополнительно
new_patient_id	Уникальный идентификатор пациента	—
new_hosp_id	Уникальный идентификатор госпитализации	—
post_admission_days	Сутки с момента поступления	—
post_admission_hours	Часы с момента поступления	—
lymphocytes_csf	Лимфоциты в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
eosinophils_csf	Эозинофилы в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
neutrophils_csf	Нейтрофилы в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
macrophages_csf	Макрофаги в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
monocytes_csf	Моноциты в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
arachnoid cells_csf	Арахноидальные клетки в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
granular spheres_csf	Гранулярные сферы в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.
erythrocytes_csf	Эритроциты в цереброспинальной жидкости	N/ п. зр.

Литература

- Johnson A.E.W., Pollard T.J., Shen L., Lehman L.W.H., Feng M., Ghassemi M., Moody B., et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci Data*. 2016; 3: 160035. DOI: 10.1038/sdata.2016.35. PMID: 27219127.
- Johnson A.E.W., Bulgarelli L., Shen L., Gayles A., Shammout A., Horng S., Pollard T.J., et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset. *Sci Data*. 2023; 10 (1): 1. DOI: 10.1038/s41597-022-01899-x. PMID: 36596836.
- Pollard T.J., Johnson A.E.W., Raffa J.D., Celi L.A., Mark R.G., Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data*. 2018; 5: 180178. DOI: 10.1038/sdata.2018.178. PMID: 30204154.
- Chen H., Zhu Z., Zhao C., Guo Y., Chen D., Wei Y., Jin J. Central venous pressure measurement is associated with improved outcomes in septic patients: an analysis of the MIMIC-III database. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 433. DOI: 10.1186/S13054-020-03109-9. PMID: 32665010.
- Arévalo A.R., Maley J.H., Baker L., da Silva Vieira S.M., da Costa Sousa J.M., Finkelstein S., Mateo-Collado R., et al. Data-driven curation process for describing the blood glucose management in the intensive care unit. *Sci Data*. 2021; 8 (1): 80. DOI: 10.1038/s41597-021-00864-4. PMID: 33692359.
- Liu P., Li S., Zheng T., Wu J., Fan Y., Liu X., Gong W., et al. Subphenotyping heterogeneous patients with chronic critical illness to guide individualised fluid balance treatment using machine learning: a retrospective cohort study. *Eclinical-Medicine*. 2023; 59: 101970. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101970. PMID: 37131542.
- Tyler P.D., Du H., Feng M., Bai R., Xu Z., Horowitz G.L., Stone D.J., et al. Assessment of intensive care unit laboratory values that differ from reference ranges and association with patient mortality and length of stay. *JAMA Netw Open*. 2018; 1 (7): e184521. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2018.4521. PMID: 30646358.
- Sun Y., He Z., Ren J., Wu Y. Prediction model of in-hospital mortality in intensive care unit patients with cardiac arrest: a retrospective analysis of MIMIC — IV database based on machine learning. *BMC Anesthesiol*. 2023; 23 (1): 178. DOI: 10.1186/S12871-023-02138-5. PMID: 37231340.
- Hyland S.L., Faltys M., Hüser M., Lyu X., Gumbusch T., Esteban C., Bock C., et al. Early prediction of circulatory failure in the intensive care unit using machine learning. *Nat Med*. 2020; 26 (3): 364–373. DOI: 10.1038/s41591-020-0789-4. PMID: 32152583.
- Thorat P.J., Peppink J.M., Driessen R.H., Sijbrands E.J.G., Kompanje E.J.O., Kaplan L., Bailey H., et al. Sharing ICU patient data responsibly under the Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine Joint Data Science Collaboration: The Amsterdam University Medical Centers Database (AmsterdamUMCdb) example. *Crit Care Med*. 2021; 49 (6): e563–e577. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004916. PMID: 33625129.
- Zeng X., Yu G., Lu Y., Tan L., Wu X., Shi S., Duan H., et al. PIC, a paediatric-specific intensive care database. *Sci Data*. 2020; 7 (1): 14. DOI: 10.1038/s41597-020-0355-4. PMID: 31932583.
- Куликов Е.С., Федорова О.С., Толмачев И.В., Рязанцева У.В., Вразжнов Д.А., Губанов А.В., Нестерович С.В., с соавт. Русскоязычный репозиторий открытых клинических данных SibMED Data Clinical Repository. *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2023; 22 (2): 182–184. Kulikov E.S., Fedorova O.S., Tolmachev I.V., Ryazantseva U.V., Vrazhnov D.A., Gubanov A.V., Nesterovich S.V., et al. Russian-language repository of the open clinical data «SibMed Data Clinical Repository». *Bulletin of Siberian Medicine=Bulletin Sibirskoy Meditsiny*. 2023; 22 (2): 182–184. (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-182-184.
- Davenport T., Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Futur Healthc J*. 2019; 6 (2): 94–98. DOI: 10.7861/futurehosp.6-2-94. PMID: 31363513.
- Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий. *Врач и Информационные Технологии*. 2020; (1): 27–37. Rebrova O.Yu. Life cycle of decision support systems as medical technologies. *Doctor and Information Technology=Vrach i Informatsionnye Tekhnologii*. 2020; (1): 27–37. (in Russ.). DOI: 10.37690/1811-0193-2020-1-27-37.
- Гусев А.В., Зарубина Т.В. Поддержка принятия врачебных решений в медицинских информационных системах медицинской организации. *Врач и Информационные Технологии*. 2017; (2). УДК 614.2. Gusev A.V., Zarubina T.V. Clinical decision support in medical information systems of a medical organization. *Doctor and Information Technology=Vrach i Informatsionnye Tekhnologii*. 2017; (2). (in Russ.). UDC 614.2.
- Shepherd A. Frictionless Data 2016. <https://www.frictionlessdata.io/> (accessed 3 March 2024).

Поступила 21.03.2024

Принята 29.03.2024

Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование)

Т. П. Калашникова^{1*}, Ю. А. Арсеньева¹, Н. О. Каменщиков¹, Ю. К. Подоксеннов¹, И. В. Кравченко¹, М. В. Чубик², М. Р. Карпова², А. Е. Мышова², С. А. Быконя³, С. С. Ракитин³, М. С. Козулин¹, Б. Н. Козлов¹, А. А. Бощенко¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2

³ Томская областная клиническая больница, Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, д. 96

Для цитирования: Т. П. Калашникова, Ю. А. Арсеньева, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксеннов, И. В. Кравченко, М. В. Чубик, М. Р. Карпова, А. Е. Мышова, С. А. Быконя, С. С. Ракитин, М. С. Козулин, Б. Н. Козлов, А. А. Бощенко. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 32–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2424> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Калашникова Татьяна Петровна, Kalashnikova-t@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценить антимикробное действие оксида азота (NO) *in vitro* при однократном и многократном воздействии на основные возбудители внутрибольничной пневмонии, выделенные из мокроты кардиохирургических пациентов.

Материалы и методы. Суточную культуру микроорганизмов из панрезистентных изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из мокроты стационарных кардиохирургических пациентов с внутрибольничной пневмонией, а также музейные культуры *P. aeruginosa* и *E. coli* из Американской коллекции типовых культур подвергали воздействию NO в дозе 200 ppm в герметичной камере в течение 30 мин (экспериментальный образец) или медицинского воздуха (контрольный образец). После однократного либо 4-кратного с интервалом в 4 ч воздействия газов чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C, результаты оценивали через 24, 48 ч либо через 12, 24, 36 и 48 ч соответственно. Выращенные колонии подсчитывали с помощью автоматического счетчика колоний. Результаты выражали в КОЕ/мл.

Результаты. Через 24 и 48 ч после однократного воздействия NO ни в одном случае не наблюдали роста клинических изолятов *P. aeruginosa* и *E. coli*. Рост *A. baumannii* был меньше по сравнению с контролем через 24 ч, но его непрерывный рост отметили через 48 ч. Эффекта NO в дозе 200 ppm при однократном воздействии на другие микроорганизмы не обнаружили. После 4 воздействий NO рост музейной культуры *E. coli* так и не обнаружили, рост других экспериментальных штаммов был значительно снижен по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Заключение. Представленные результаты могут служить предпосылкой начала применения многократной прерывистой ингаляционной NO-терапии в дозе 200 ppm при лечении пациентов с внутрибольничной бактериальной пневмонией.

Ключевые слова: оксид азота; NO; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; госпитальная пневмония

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122123000017-3.

Antibacterial Effect of Nitric Oxide on the Causative Agents of Hospital-Acquired Pneumonia (Experimental Study)

Tatiana P. Kalashnikova^{1*}, Yulia A. Arsenyeva¹, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Yuri K. Podoksenov¹, Igor V. Kravchenko¹, Marianna V. Chubik², Mariia R. Karpova², Alexandra E. Myshova², Svetlana A. Bykonja³, Sergei S. Rakitin³, Maksim S. Kozulin¹, Boris N. Kozlov¹, Alla A. Boshchenko¹

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111A Kievskaya Str., 634012 Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2 Moskovsky tract, 634050 Tomsk, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate the antimicrobial effect of single and repeated nitric oxide (NO) exposure on the major pathogens of nosocomial pneumonia isolated from the sputum of cardiac surgery patients.

Materials and Methods. A 24-hour culture of microorganisms from pan-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, and *Klebsiella pneumoniae* from the sputum of inpatient cardiac surgery patients with nosocomial pneumonia, as well as strains of *P. aeruginosa* and *E. coli* from the American Type Culture Collection (ATCC), were exposed to 200 ppm NO (experimental sample) or medical air (control sample) in a sealed chamber for 30 minutes. After a single or 4 repeated gas exposure at 4 h intervals, Petri dishes were placed in a thermostat at 37°C and the results were evaluated at 24 and 48 h or at 12, 24, 36 and 48 h, respectively. Grown colonies were counted using an automated colony counter and recorded as CFU/mL.

Results. No growth of clinical isolates of *P. aeruginosa* and *E. coli* was observed 24 and 48 h after a single exposure to NO. Growth of *A. baumannii* was lower compared to controls at 24 h but continued at 48 h. No effect of a single exposure to 200 ppm NO on other microorganisms was observed. After 4 exposures to NO, the growth of ATCC *E. coli* was not detected, the growth of other experimental strains was significantly lower compared to the control ($P < 0.05$).

Conclusion. Our results provide a rationale for the use of multiple intermittent inhalation of 220 ppm NO for the treatment of patients with hospital-acquired bacterial pneumonia.

Keywords: nitric oxide; NO; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; hospital-acquired pneumonia

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

Funding. The work was carried out under the government order No. 122123000017-3.

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

Введение

Летальность от инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, ежегодно растет во всем мире. На сегодняшний день более 700 тыс. смертей в год происходят по причине устойчивых инфекций, к 2050 г. эта цифра может вырасти до 10 млн. [1, 2]. Эксперты всего мира предупреждают о высоком риске наступления постантибиотической эпохи [2]. В 2017 г. Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала список патогенов, для которых необходимо создание новых антимикробных препаратов. В нем, в особенно приоритетной категории, выделены карбапенеморезистентные Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [3, 4]. Эти патогены являются основными возбудителями госпитальных пневмоний и представляют угрозу общественному здоровью во всем мире [5]. Однако разработка новых антимикробных препаратов с момента создания молекулы до выхода препарата на рынок занимает десятилетия. При этом параллельно с введением и использованием антибиотика в клинической практике начинается рост резистентности к нему.

Исследователи по всему миру работают над проблемой повышения эффективности антибактериальной терапии. С этой точки зрения использование оксида азота (NO) в медицинских целях является очень перспективным, поскольку в последние годы появились данные о его антимикробных свойствах. Описана противовирусная эффективность данной молекулы [6–18], успешное применение при лечении инфи-

цированных ран [19–23], легочной инфекции у больных муковисцидозом [24–27]. Описана способность NO разрушать бактериальные биопленки, являющиеся причиной псевдорецидивности к антибиотикам [28–35]. Исследуется способность NO подавлять рост ряда микроорганизмов *in vitro* [36–39], описано снижение бактериальной нагрузки под его воздействием у крыс на модели пневмонии, вызванной синегнойной палочкой [40]. Появился опыт применения NO как спасительной терапии у больных муковисцидозом, сопровождающейся снижением микробной нагрузки и клиническим улучшением течения легочной инфекции [41–44]. Применение NO особенно актуально при лечении инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, поскольку механизмы его антимикробного действия отличаются от механизмов действия традиционных антибиотиков [25, 45, 46].

Для успешного применения NO в качестве противомикробного средства в клинической практике необходимо определить его дозу, эффективность против конкретного патогена и, в то же время, безопасную для человека, а также необходимую продолжительность воздействия. Авторы сообщают о неоднородности чувствительности различных штаммов микроорганизмов к NO [36, 38, 41]. Большинство исследований показывают, что молекула NO демонстрирует свою антибактериальную активность в высоких дозах (≥ 160 частей на миллион (ppm)) [23–25, 36, 39–47]. Было установлено *in vitro*, что для полной гибели бактерий необходимо непре-

рывное воздействие высоких доз NO (≥ 160 ppm) в течение 2–10 ч, в зависимости от возбудителя [36, 38, 46]. Постоянное воздействие NO в такой концентрации на организм человека ограничено, поскольку оно приводит к метгемоглобинемии [39].

Большинство отечественных исследований, посвященных использованию высоких доз NO в качестве противомикробного агента, связано с его местным применением при лечении раневых процессов [48–53].

Исследования, посвященные высокодозной ингаляционной доставке NO, в отечественной литературе единичны [54, 55]. В настоящее время на сайте реестра клинических исследований Clinicaltrials.gov зарегистрированы 3 отечественных исследования по применению ингаляционного NO в дозе 200 ppm: RECORD Pilot NCT06162455 «High-dose Inhaled NO Therapy for the Prevention of Nosocomial Pneumonia After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass», RECORD NCT06261827 «High-dose Inhaled NO Therapy for the pREvention of nosoCOMial Pneumonia After Cardiac Surgery Under caRDiopulmonary Bypass» и NO PNEUMONIA NCT06170372 «High-dose Inhalations of Nitric Oxide in the Treatment of Pneumonia».

Высокий интерес к ингаляционной NO-терапии в последние годы был вызван пандемией COVID-19. При этом большинство исследователей подчеркивают эффективность и безопасность периодической многократной NO-терапии высокими дозами (160–200 ppm) со средней продолжительностью каждой ингаляции у человека в течение 30 минут [8, 24, 25, 40–44, 56, 57], включая беременных женщин [11] и новорожденных [58].

Исследования, изучающие применение ингаляционного NO при бактериальной инфекции дыхательных путей, в современной литературе посвящены лишь лечению пациентов с муковисцидозом [40–44]. Таким образом, изучение возможности использования NO в качестве противомикробного средства при внутрибольничной бактериальной пневмонии представляется весьма актуальным.

Цель исследования — оценка антимикробного действия NO *in vitro* при однократном и многократном воздействии на основные возбудители внутрибольничной пневмонии, выделенные из мокроты кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Суточную культуру микроорганизмов из панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *A. baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* из мокроты стационарных кардиохирургических пациентов с внут-

рибольничной пневмонией, а также музейные культуры *P. aeruginosa* и *E. coli* из Американской коллекции типовых культур выращивали на Эндо-агаре. Готовили бактериальную суспензию и доводили ее до 10^8 колониеобразующих единиц на мл (КОЕ/мл) путем визуального сравнения с соответствующим стандартом Макфарланда (0,5) [36]. 0,1 мл суспензии разводили стерильным физиологическим раствором 1:1000. По 2 мкл суспензии каждой культуры инокулировали в десять чашек Петри с Эндо-агаром с использованием откалиброванной бактериологической петли и шпателя методом «газонов». Все микроорганизмы были предоставлены Отделом лабораторной диагностики «Томской областной клинической больницы».

В первой части эксперимента, согласно слепой рандомизации 1:1, 5 из 10 чашек Петри подвергали воздействию NO в дозе 200 ppm в герметичной камере в течение 30 минут однократно (экспериментальный образец). Вторые 5 чашек Петри однократно подвергали воздействию медицинского воздуха в течение 30 мин (контрольный образец). Таким образом, для каждого микроорганизма провели серию из 10 вмешательств ($n=5$ в экспериментальном образце и $n=5$ в контрольном образце). NO, полученный плазмохимическим синтезом, проходил через линию подачи NO, которая была подключена к контуру доставки медицинского воздуха. Подачу синтезированного NO регулировали до достижения целевой концентрации 200 ppm. Полученная газовоздушная смесь через вирусно-бактериальный фильтр поступала в проточную камеру, куда помещали чашки Петри с исследуемыми микроорганизмами. Мониторинг концентрации NO осуществляли непрерывно на входе и выходе из проточной камеры. Выдержка чашек Петри с исследуемыми микроорганизмами в газовоздушной смеси с содержанием NO 200 ppm составляла 30 мин.

Для контрольных образцов компрессор генерировал поток медицинского воздуха с объемной скоростью 5 литров в минуту. Полученная воздушная смесь через вирусно-бактериальный фильтр поступала в проточную камеру, куда помещали чашки Петри с исследуемыми микроорганизмами. Выдержка чашек Петри с исследуемыми микроорганизмами в воздушной смеси без NO составляла 30 мин.

После воздействия NO или медицинского воздуха чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C. Результат оценивали через 24 и 48 ч.

Во второй части эксперимента с помощью той же методики оценивали влияние многократного воздействия NO в дозе 200 ppm на микроорганизмы. Для этого панрезистентные штаммы *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, выделенные из мокроты пациентов с внутрибольничной пневмонией, а также музейные культуры *P. aeruginosa* и *E. coli* из Американской коллекции типовых культур подвергали воздействию NO (экспериментальные образцы) или медицинского воздуха (контрольные образцы) в течение 30 мин 4 раза с интервалом в 4 ч. Для каждого микроорга-

низма провели серию из 10 вмешательств ($n=5$ в экспериментальном образце и $n=5$ в контрольном образце). После каждого воздействия газов чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C до окончания эксперимента.

Эксперимент проводили в 2 этапа.

Этап 1. Выращивание однодневной культуры бактерий.

1. Приготовление эндо-агара. К 100 см³ холодной дистиллированной воды добавляли 4 г сухой питательной среды, тщательно перемешивали и кипятили в течение 3–5 мин, избегая пригорания. После охлаждения до 40–50°C питательную среду разливали в стерильные пробирки, располагая их под углом для получения агаровых наклонов.

2. Приготовление суточной культуры бактерий. На наклонный эндо-агар инокулировали 6 штаммов бактерий: панрезистентные изоляты *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* из мокроты пациентов с внутрибольничной пневмонией, а также музейные культуры *P. aeruginosa* и *E. coli* из Американской коллекции типовых культур. Бактериальные штаммы выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч.

Этап 2. Приготовление бактериальной суспензии и воздействие NO.

1. Приготовление бактериальной суспензии. В пробирки с выращенной однодневной культурой микроорганизмов добавляли 5 мл стерильного раствора 0,9% NaCl. Для получения суспензии пробирки помещали на платформу термошейкера PST-60HL и выдерживали при температуре 30°C в течение 10 мин.

2. Разведение бактериальной суспензии. Используя стерильные пипетки, из пробирок отбирали по 5 мл бактериальной суспензии и помещали в пробирки из боросиликатного стекла. Оптическую плотность суспензии измеряли с помощью денситометра Biosan Den-1B и доводили с помощью стерильного 0,9% раствора NaCl до 0,5 стандарта Макфарланда (до 10⁸ КОЕ/мл).

3. Посев на чашки Петри. 0,1 мл суспензии разводили стерильным 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:1000. 2 мкл суспензии инокулировали в чашки Петри с плотной питательной средой Endo с использованием откалиброванной бактериологической петли и шпателя методом «газонов».

Каждую культуру микроорганизмов высевали на 2 чашки Петри.

Планшеты с культурами обрабатывали NO 200 ppm или медицинским воздухом в течение 30 мин один или 4 раза с интервалом в 4 ч. После каждой обработки в соответствии с протоколом 4-кратного использования планшеты помещали в термостат при температуре 37°C. Результаты оценивали через 12, 24, 36, 48 ч инкубации: выращенные колонии подсчитывали с помощью автоматического счетчика колоний Scan 1200, Interscience. Результаты выражали в КОЕ/мл. В каждом случае после завершения периода инкубации проводили идентификацию микроорганизмов.

Статистическую обработку результатов выполняли в программах STATISTICA 10 и IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели представили медианой и межквартильным промежутком, *Me* [Q1; Q3]. Количественные показатели на 4 этапах измерения для связанных выборок сравнивали по критерию Фридмана. Количественные показатели между группами на каждом этапе исследования сравнивали по критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 24 и 48 ч после однократного воздействия ни в одном случае не наблюдали роста клинических изолятов *P. aeruginosa* и *E. coli*. Рост *A. baumannii* был меньше по сравнению с контролем через 24 ч, но его непрерывный рост отметили через 48 ч. Полученный результат дает основание заключить, что однократное воздействие NO 200 ppm в течение 30 мин оказывало бактерицидное действие против панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *E. coli* и бактериостатическое действие против панрезистентных штаммов *A. baumannii*. Что касается других микроорганизмов, взятых в эксперимент, то эффекта NO в дозе 200 ppm при однократном воздействии не обнаружили. Поэтому решили подвергнуть эти штаммы повторному воздействию NO в той же концентрации.

После 4 воздействий NO с интервалом в 4 ч рост музейной культуры *E. coli* так и не обнаружили, рост других экспериментальных штаммов был значительно снижен по сравнению с контролем (табл.).

При этом для *P. aeruginosa* и *E. coli* значительные различия в росте по сравнению с контролем наблюдали через 36 и 48 часов после первого воздействия NO, для *A. baumannii* — через 12, 24, 36 и 48 ч и для *K. pneumoniae* — через 12, 36 и 48 ч (табл.).

Результаты повторного воздействия NO по сравнению с контрольной группой через 24 и 48 ч показали на рисунке.

Таким образом, повторное воздействие NO вызывает гибель музейного штамма *E. coli*, значительно подавляет рост *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и музейной культуры *P. aeruginosa*.

При сравнении количества КОЕ/мл во временных точках 12, 24, 36 и 48 ч для каждого микроорганизма статистически значимых различий не обнаружили (табл.).

Ключевым результатом работы является доказательство антимикробного действия NO на основные возбудители внутрибольничной пневмонии у кардиохирургических пациентов, включая штаммы микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Более того, однократное воздействие NO в дозе 200 ppm в течение 30 минут полностью подавляло рост

Таблица. Результаты многократного воздействия NO на исследуемые культуры микроорганизмов, Me [25; 75].

Микроорганизмы	Образцы	КОЕ/мл после последней обработки газовой смесью				<i>p</i>
		Через 12 ч	Через 24 ч	Через 36 ч	Через 48 ч	
<i>P. aeruginosa</i> Американской коллекции типовых культур	NO, <i>n</i> =5	23,5 [22; 24,5]	25 [24; 26]	23,5 [22; 24]	23 [22; 24,5]	0,059
	Контроль, <i>n</i> =5	38,5 [36; 39,5]	40 [37; 41]	39,5 [38; 43]	40 [38,5; 41,5]	0,061
	<i>p</i>	0,054	0,2	0,0025	0,0015	
<i>E. coli</i> Американской коллекции типовых культур	NO, <i>n</i> =5	0 [11,5; 13]	0 [11,5; 13]	0 [12,5; 13,5]	0 [12; 14]	—
	Контроль, <i>n</i> =5	12 [11,5; 13]	12 [11,5; 13]	13 [12,5; 13,5]	13 [12; 14]	0,054
	<i>p</i>	0,051	0,051	0,0048	0,0048	
<i>A. baumannii</i> (панрезистентный штамм)	NO, <i>n</i> =5	13,5 [11; 14]	15 [12; 16,5]	15 [11; 16,5]	15 [13; 15,5]	0,061
	Контроль, <i>n</i> =5	54,5 [51,5; 59]	55 [53; 58,5]	55 [51,5; 56]	55,5 [54,5; 58]	0,059
	<i>p</i>	0,004	0,0195	0,044	0,018	
<i>K. pneumoniae</i> (панрезистентный штамм)	NO, <i>n</i> =5	24 [23,5; 25]	27 [25,5; 28]	26,5 [25,5; 27]	27 [23; 30]	0,062
	Контроль, <i>n</i> =5	53 [49,5; 54]	54 [51; 57]	53 [52,5; 57,6]	53 [52,5; 54,5]	0,058
	<i>p</i>	0,0013	0,51	0,022	0,039	

Примечание. Сравнение между группами проводили с помощью теста Манна-Уитни; внутри групп — с помощью теста Фридмана.

клинических изолятов *P. aeruginosa* и *E. coli*. Эффект оставался стабильным даже после 48 ч наблюдения. Рост *A. baumannii* через 24 ч после однократного воздействия NO уменьшился по сравнению с контрольными образцами, однако через 48 ч этот эффект исчез. После многократного воздействия NO роста музейного штамма *E. coli* не наблюдали, рост других изученных микроорганизмов был менее выражен, чем в контроле.

Внутрибольничная пневмония является одним из распространенных инфекционных осложнений у кардиохирургических пациентов. Ее частота, по разным данным, колеблется от 2 до 36%, в зависимости от вида хирургического вмешательства [59–66]. Основные патогены представлены энтеробактериями (включая *K. pneumoniae* и *E. coli*), *A. baumannii*, *P. aeruginosa* [67]. Больничные штаммы микроорганизмов характеризуются высоким уровнем устойчивости к противомикробным препаратам, главным образом за счет выработки ферментов, разрушающих антибиотики. Это бета-лактамазы расширенного спектра действия и карбапенемазы [5, 67–74].

Основные режимы дозирования противомикробных препаратов указаны в инструкции к упаковке, которая является юридически значимым документом. Эти дозы рассчитаны на основе фармакокинетики и фармакодинамики препарата, чувствительности микроорганизма к антибиотику, на период его регистрации и получения разрешения на применение. Со временем происходит естественный процесс снижения чувствительности микроорганизма к противомикробным препаратам, что отражается в увеличении минимальной подавляющей концентрации. Для успешного лечения инфек-

ционных заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами, необходимо назначать все более высокие дозы антибактериальных препаратов. Врачу приходится балансировать на грани между терапевтическими и токсичными для макроорганизма дозами. В клинической практике трудно выполнить эти условия. Например, у пациентов с почечной, печеночной недостаточностью требуется коррекция дозы антибиотиков, при этом сложно достичь требуемой терапевтической концентрации в очаге воспаления. Все чаще используются комбинации из двух, трех или более антибиотиков, одновременное введение антибактериальных препаратов одного класса. Это сопровождается повышением риска неблагоприятных побочных реакций и приводит к значительным экономическим тратам. В настоящее время тестируются различные методы доставки антибиотиков (например, ингаляционная доставка аминогликозидов), метод продленной инфузии и т. д. Одной из причин неэффективности антибактериальной терапии может быть суперинфицирование, то есть активация во время лечения другого этиологического штамма с иной чувствительностью к антибиотикам. Безуспешность антибактериальной терапии часто сопровождается изменением схем лечения, продлением его сроков, что может сопровождаться развитием таких осложнений, как антибиотик-ассоциированная диарея (вплоть до формирования язвенного колита) и присоединением грибковых инфекций. Часто клиницист сталкивается с несоответствием между определенной микробиологической лабораторией чувствительностью возбудителя к антибиотику и отсутствием клинического эффекта от его применения.

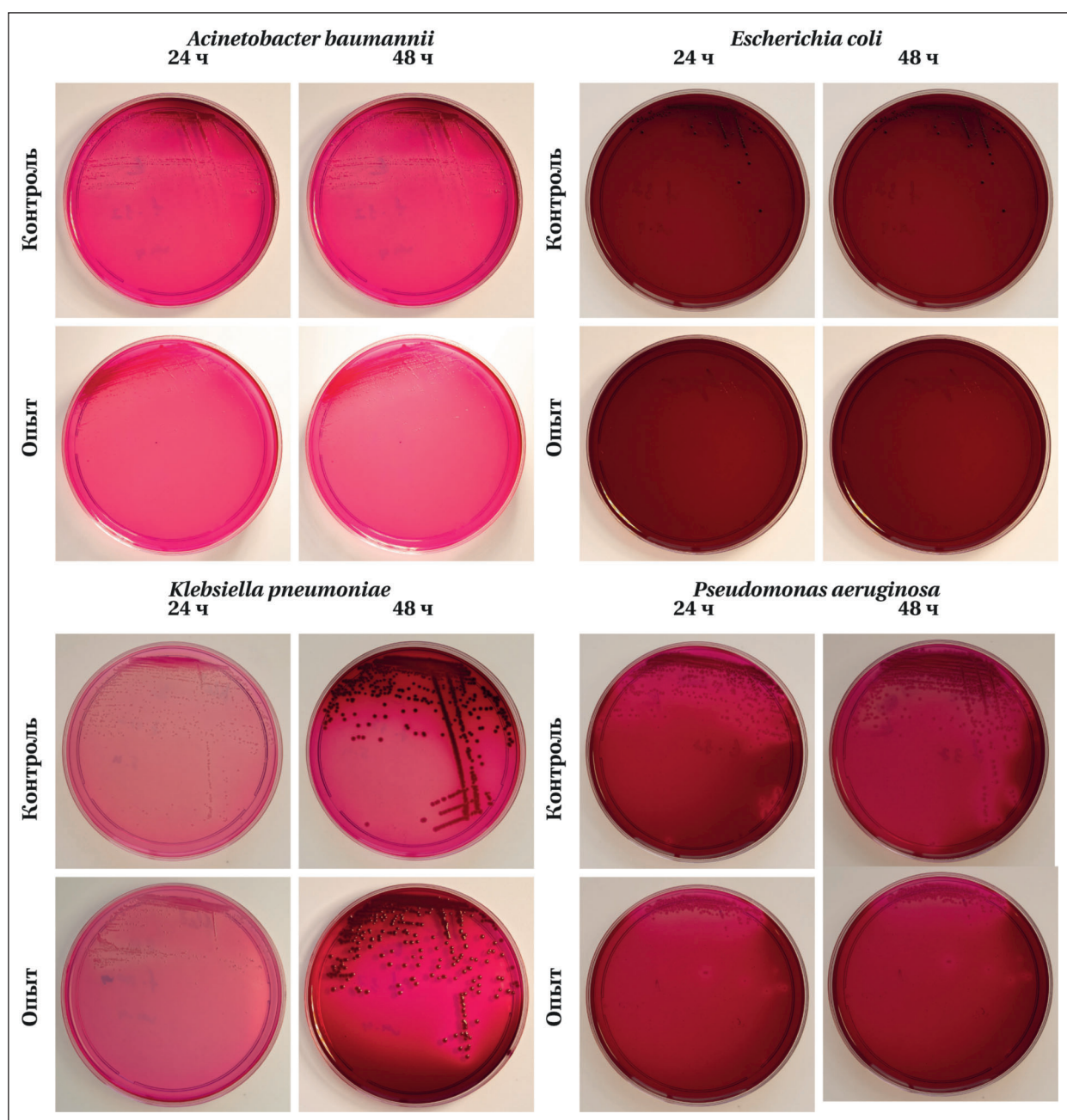


Рис. Визуальная оценка результата повторных воздействий NO на основные возбудители госпитальной пневмонии *in vitro*.

Внутрибольничная пневмония является наиболее распространенным инфекционным осложнением у пациентов, перенесших кардиохирургические операции [63–66]. Это связано с влиянием многих повреждающих факторов на легкие пациентов, перенесших кардиохирургические операции. После операции на сердце нарушается целостность и нормальная экскурсия грудной клетки, нарушается кашлевой рефлекс. В то же время основным первичным звеном в патогенезе внутрибольничной пневмонии является аспирация секрета ротоглотки пациента, колонизированного условно-патогенными микроорганизмами. У кардиохирур-

гических пациентов присутствуют такие факторы риска развития антибиотикорезистентности, как предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия, частая встречаемость фермент-продуцирующих штаммов, тяжелая сопутствующая патология.

При выборе режима NO-терапии необходимо определить наиболее эффективную и в то же время безопасную для пациента разовую дозу, продолжительность каждой ингаляции и продолжительность общего курса терапии. Безопасность многократных ингаляций NO в течение 30 минут была доказана при лечении вирусной пневмонии [7, 8, 11]. Однако не установ-

лена выраженность и продолжительность антибактериального эффекта при 30-минутном периодическом воздействии NO.

Гипотезу о том, что многократное 30-минутное воздействие NO в дозе 200 ppm окажет антибактериальное действие на основные, в том числе панрезистентные, возбудители внутрибольничной пневмонии решили проверить в качестве клинически значимой модели NO-терапии *in vitro*.

Результаты исследования указывают на сохранение антимикробной эффективности NO при его периодическом повторном 30-минутном воздействии. В то же время продемонстрировали различную восприимчивость бактерий к действию NO, о чем также говорили некоторые другие авторы [36, 38, 41]. Это связано с тем, что микроорганизмы также могут обладать механизмами ферментной дезактивации оксида азота. Одним из таких ферментов является NO-редуктаза, которая преобразует NO в закись азота, а затем в азот. Вторым механизмом дезактивации NO является его окисление диоксигеназой. Кроме того, некоторые микробы могут вырабатывать собственный NO и использовать его для противодействия окислительному стрессу, вызванному внешним воздействием NO и его производных. В результате микробы проявляют различную чувствительность к NO. Это было продемонстрировано на примере распространенных респираторных патогенов, восприимчивость к которым была ранжирована (от самой высокой до самой низкой): *P. aeruginosa* > *Candida albicans* > *Staphylococcus aureus* > *K. pneumoniae* [75].

Результаты выполненного исследования демонстрируют целесообразность повторного

воздействия NO, поскольку значительное снижение роста *P. aeruginosa* и *E. coli* по сравнению с контролем наблюдали только через 36 и 48 ч, то есть после 4 воздействий NO.

Использование NO наиболее актуально при лечении пневмоний, вызванных резистентной флорой, поскольку механизмы антимикробного действия оксида азота отличаются от механизмов действия традиционных антибиотиков [25, 45, 46]. Кроме того, имеются наблюдения, описывающие восстановление чувствительности патогена к ряду антибиотиков в процессе лечения NO [43], в т. ч. микробных ассоциаций патогенов с различной чувствительностью к антибиотикам. Применение NO представляется многообещающим при развитии псевдорезистентности, связанной со способностью патогена образовывать биопленки, поскольку NO является «антибиопленочным» агентом [30]. Следует отметить, что NO-терапия не заменяет антибактериальную терапию при пневмонии, она должна применяться в сочетании с современными противомикробными препаратами.

Заключение

Установленное антимикробное действие NO в дозе 200 ppm на основные возбудители внутрибольничной пневмонии *in vitro* может служить предпосылкой для начала применения многократной прерывистой ингаляционной NO-терапии при внутрибольничной пневмонии. Это особенно актуально при пневмонии, вызванной бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, а также у пациентов с факторами риска наличия резистентной флоры до получения результатов микробиологического исследования.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention Home Page (U.S.) (2019). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Available online <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html> (accessed on 19 July 2023).
- World Health Organization home page. No time to wait: securing the future from drug-resistant infection. Available online <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections> (accessed on 19 July 2023).
- Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R., International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant gram-negative organisms: time for stewardship. *Drugs*. 2019; 79 (7): 705–714. DOI: 10.1007/s40265-019-01112-1. PMID: 30972660.
- World Health Organization home page. Available online: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Accessed on 19 July 2023).
- Hovan M.R., Narayanan N., Cedarbaum V., Bhowmick T., Kirm T.J. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant Enterobacterales bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021; 101 (4): 115505. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505. PMID: 34399381.
- Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicine*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicine10020369. PMID: 35203578.
- Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Anfinogenova Y.D., Boshchenko A.A., Safaee B., et al. A safety study of intermittent versus continuous inhaled NO therapy in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Circulation* 2021; 144 (Suppl 1). ID: covidwho-1633798.
- Fakhr B.S., Di Fenza R., Gianni S., Wiegand S.B., Miyazaki Y., Morais C.C.A., Gibson L.E., et al., Nitric Oxide Study Investigators. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide*. 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003. PMID: 34400339.
- Parikh R., Wilson C., Weinberg J., Gavin D., Murphy J., Reardon C.C. Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14: 1753466620933510. DOI: 10.1177/1753466620933510. PMID: 32539647.

10. Lei C., Su B., Dong H., Bellavia A., Di Fenza R., Fakhr B.S., Gianni S., et al. Protocol of a randomized controlled trial testing inhaled nitric oxide in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory syndrome in COVID-19 (SARS-COV-2). *medRxiv*. Preprint. 2020; 03.09.20033530. DOI: 10.1101/2020.03.09.20033530. PMID: 32511534.
11. Fakhr B.S., Wiegand S.B., Pincirolu R., Gianni S., Morais C.C.A., Ikeda T., Miyazaki Y., et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.00000000000004128. PMID: 32852324.
12. Sodano F., Gazzano E., Fruttero R., Lazzarato L. NO in viral infections: role and development of antiviral therapies. *Molecules*. 2022; 27 (7): 2337. DOI: 10.3390/molecules27072337. PMID: 35408735.
13. Lisi F., Zelikin A.N., Chandrawati R. Nitric oxide to fight viral infections. *Adv Sci (Weinh)*. 2021; 8 (7): 2003895. DOI: 10.1002/advs.202003895. PMID: 33850691.
14. Akaberi D., Krambrich J., Ling J., Luni C., Hedenstierna G., Järhult J.D., Lennerstrand J., et al. Mitigation of the replication of SARS-CoV-2 by nitric oxide in vitro. *Redox Biol*. 2020; 37: 101734. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101734. PMID: 33007504.
15. Pieretti J.C., Rubilar O., Weller R.B., Tortella G.R., Seabra A.B. Nitric oxide (NO) and nanoparticles — potential small tools for the war against COVID-19 and other human coronavirus infections. *Virus Res*. 2021; 291: 198202. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198202. PMID: 33086123.
16. Fang W., Jiang J., Su L., Shu T., Liu H., Lai S., Ghiladi R.A., et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radic Biol Med*. 2021; 163: 153–162. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008. PMID: 33347987.
17. Oza P.P., Kashfi K. Utility of NO and H₂S donating platforms in managing COVID-19: rationale and promise. *Nitric Oxide*. 2022; 128: 72–102. DOI: 10.1016/j.niox.2022.08.003. PMID: 36029975.
18. Chavda V.P., Patel A.B., Vora L.K., Singla R.K., Shah P., Uversky V.N., Apostolopoulos V. Nitric oxide and its derivatives containing nasal spray and inhalation therapy for the treatment of COVID-19. *Curr Pharm Des*. 2022; 28 (46): 3658–3670. DOI: 10.2174/1381612829666221024124848. PMID: 36284382.
19. Malone-Povolny M.J., Maloney S.E., Schoenfisch M.H. Nitric oxide therapy for diabetic wound healing. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8 (12): e1801210. DOI: 10.1002/adhm.201801210. PMID: 30645055.
20. Kletschkus K., Haralambiev L., Mustea A., Bekeschus S., Stope M.B. Review of innovative physical therapy methods: introduction to the principles of cold physical plasma. *In Vivo*. 2020; 34 (6): 3103–3107. DOI: 10.21873/invivo.12143. PMID: 33144413.
21. Shekhter A.B., Pekshev A.V., Vagapov A.B., Telpukhov V.I., Panyushkin P.V., Rudenko T.G., Fayzullin A.L., et al. Physicochemical parameters of NO-containing gas flow affect wound healing therapy. An experimental study. *Eur J Pharm Sci*. 2019; 128: 193–201. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.11.034. PMID: 30543840.
22. Pekshev A.V., Shekhter A.B., Vagapov A.B., Sharapov N.A., Vanin A.F. Study of plasma-chemical NO-containing gas flow for treatment of wounds and inflammatory processes. *Nitric Oxide*. 2018; 73: 74–80. DOI: 10.1016/j.niox.2017.06.002. PMID: 28602888.
23. Ghaffari A., Jalili R., Ghaffari M., Miller C., Ghahary A. Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen*. 2007; 15 (3): 368–377. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00239.x. PMID: 17537124.
24. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M., Livnat-Levanon G., Mizrahi M., Tal A., Ghaffari A., et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J Cyst Fibros*. 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002. PMID: 31129068.
25. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Wirtz H., Heyder S., Engel C., Marschal M., et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. *Infection*. 2016; 44 (4): 513–520. DOI: 10.1007/s15010-016-0879-x. PMID: 26861246.
26. Hall J.R., Rouillard K.R., Suchyta D.J., Brown M.D., Ahonen M.J.R., Schoenfisch M.H. Mode of nitric oxide delivery affects antibacterial action. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020; 6 (1): 433–441. DOI: 10.1021/acsbmaterials.9b01384. PMID: 32671191.
27. Chau T., Blade K., Da Silva J., Ghaffari A., Zelazny A., Olivier K. High efficacy of high-dose nitric oxide and its synergistic effect with antibiotics against Mycobacterium Abscessus. *European Respiratory Journal*. 2019; 54: OA4950. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA4950.
28. Sulemankhil I., Ganopolsky J.G., Dieni C.A., Dan A.F., Jones M.L., Prakash S. Prevention and treatment of virulent bacterial biofilms with an enzymatic nitric oxide-releasing dressing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (12): 6095–103. DOI: 10.1128/AAC.01173-12. PMID: 22948868.
29. Waite R.D., Stewart J.E., Stephen A.S., Allaker R.P. Activity of a nitric oxide-generating wound treatment system against wound pathogen biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52 (3): 338–343. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.009. PMID: 29665443.
30. Howlin R.P., Cathie K., Hall-Stoodley L., Cornelius V., Duignan C., Allan R.N., Fernandez B.O., et al. Low-dose nitric oxide as targeted anti-biofilm adjunctive therapy to treat chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. *Mol Ther*. 2017; 25 (9): 2104–2116. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.021. PMID: 28750737.
31. Hasan S., Albayaty Y.N.S., Thierry B., Prestidge C.A., Thomas N. Mechanistic studies of the antibiofilm activity and synergy with antibiotics of isosorbide mononitrate. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 115: 50–56. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.01.003. PMID: 29305985.
32. Ren H., Wu J., Colletta A., Meyerhoff M.E., Xi C. Efficient eradication of mature Pseudomonas aeruginosa biofilm via controlled delivery of nitric oxide combined with antimicrobial peptide and antibiotics. *Front Microbiol*. 2016; 7: 1260. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01260. PMID: 27582732.
33. Zemke A.C., Madison C.J., Kasturiarachi N., Pearce L.L., Peterson J. Antimicrobial synergism toward Pseudomonas aeruginosa by gallium (III) and inorganic nitrite. *Front Microbiol*. 2020; 11: 2113. DOI: 10.3389/fmicb.2020.02113. PMID: 32983071.
34. Rouillard K.R., Novak O.P., Pistiolis A.M., Yang L., Ahonen M.J.R., McDonald R.A., Schoenfisch M.H. Exogenous nitric oxide improves antibiotic susceptibility in resistant bacteria. *ACS Infect Dis*. 2021; 7 (1): 23–33. DOI: 10.1021/acscinfdis.0c00337. PMID: 33291868.
35. Poh W.H., Rice S.A. Recent developments in nitric oxide donors and delivery for antimicrobial and anti-biofilm applications. *Molecules*. 2022; 27 (3): 674. DOI: 10.3390/molecules27030674. PMID: 35163933.
36. Ghaffari A., Miller C.C., McMullin B., Ghahary A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent. *Nitric Oxide*. 2006; 14 (1): 21–29. DOI: 10.1016/j.niox.2005.08.003. PMID: 16188471.
37. Ghaffari A., Neil D.H., Ardakani A., Road J., Ghahary A., Miller C.C. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide*. 2005; 12 (3): 129–140. DOI: 10.1016/j.niox.2005.01.006. PMID: 15797841.
38. Miller C.C., Rawat M., Johnson T., Av-Gay Y. Innate protection of Mycobacterium smegmatis against the antimicrobial activity of nitric oxide is provided by mycothiol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51 (9): 3364–3366. DOI: 10.1128/AAC.00347-07. PMID: 17638697.
39. Miller C., McMullin B., Ghaffari A., Stenzler A., Pick N., Roscoe D., Ghahary A., et al. Gaseous nitric oxide bactericidal

- activity retained during intermittent high-dose short duration exposure. *Nitric Oxide*. 2009; 20 (1): 16–23. DOI: 10.1016/j.niox.2008.08.002. PMID: 18789393.
40. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M., Arsenault-Mehta K., Döring G., Mehta S. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Cyst Fibros*. 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008. PMID: 23481089.
 41. Bogdanovski K., Chau T., Robinson C.J., MacDonald S.D., Peterson A.M., Mashek C.M., Wallin W.A., et al. Antibacterial activity of high-dose nitric oxide against pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease. *Access Microbiol*. 2020; 2 (9): acmi000154. DOI: 10.1099/acmi.0.000154. PMID: 33195983.
 42. Yaacoby-Bianu K., Gur M., Toukan Y., Nir V., Hakim F., Geffen Y., Bentur L. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent *Mycobacterium* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37 (4): 336–338. DOI: 10.1097/INF.0000000000001780. PMID: 28885458.
 43. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S., Hurley B.P., Campeau D., Berra L., Yonker L.M., et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis Targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep Pediatr*. 2020; 2020: 1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714. PMID: 32685229.
 44. Goldbart A., Gatt D., Tripto I.G. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep*. 2021; 14 (10): e243979. DOI: 10.1136/bcr-2021-243979. PMID: 34711619.
 45. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A., Wang A., Ribeiro R.V.P., Cypel M. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicines10071525. PMID: 35884830.
 46. Schairer D.O., Chouake J.S., Nosanchuk J.D., Friedman A.J. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. *Virulence*. 2012; 3 (3): 271–279. DOI: 10.4161/viru.20328. PMID: 22546899.
 47. McMullin B.B., Chittock D.R., Roscoe D.L., Garcha H., Wang L., Miller C.C. The antimicrobial effect of nitric oxide on the bacteria that cause nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Respir Care*. 2005; 50 (11): 1451–1456. PMID: 16253152.
 48. Табуйка А.В. Опыт применения плазменного воздействия в сочетании с NO-терапией при лечении хронических ран разной этиологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023; 10: 143–149. Tabuika A.V. Experience in the use of plasma exposure with the use of NO therapy in the treatment of chronic wounds of various etiologies. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Khirurgiya (Mosk)*. 2023; 10: 143–149. (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2023101143. PMID: 37916569.
 49. Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Кожанов Р.С., Пряхин А.С., Шипулин В.М., Козлов Б.Н. Влияние комбинированного метода воздушно-плазменных потоков и NO-терапии на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2021; 8 (1): 30–41. Kuznetsov M.S., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Kozhanov R.S., Pryakhin A.S., Shipulin V.M., Kozlov B.N. Influence of the combined method of air plasma flows and NO therapy on the blood system parameters in treatment of infectious wound complications in cardiac surgery. *Wounds and wound infections. The journal named after prof. B.M. Kostyuchenka = Rany i Ranevye Infekcii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka*. 2021; 8 (1): 30–41. (in Russ.). DOI: 10.25199/2408-9613-2021-8-1-30-41.
 50. Ачкасов Е.Е., Есинов А.В., Пекшев А.В., Мусаилов В.А. Использование аппарата генерации экзогенного монооксида азота в лечении перитонитов. *Медицинская техника*. 2018; 1: 47–50. Achkasov E.E., Esinov A.V., Pekshev A.V., Musailov V.A. The use of an apparatus for generating exogenous nitrogen monoxide in treatment of peritonitis. *Medical equipment= Meditsinskaya Tehnika*. 2018; 1: 47–50. (in Russ.).
 51. Кабисов Р.К., Шехтер А.Б., Пекишев А.В., Решетов И.В., Манейлова М.В., Николаев А.Л., Ерохов С.В., с соавт. Роль экзогенной NO-терапии в системе комплексного лечения ран и раневой патологии у онкологических больных. *Российский онкологический журнал*. 2000; 4: 16–22. Kabisov R.K., Shekhter A.B., Pekshev A.V., Reshetov I.V., Maneylova M.V., Nikolaev A.L., Erokhov S.V., et al. The role of exogenous NO therapy in comprehensive treatment system of wounds and wound pathology in cancer patients. *Russian Journal of Oncology= Ross Zhurnal Oncologii*. 2000; 4: 16–22. (in Russ.).
 52. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Фролова О.А., Антипова З.П., Ерохин А.И., Шехтер А.Б., Пекишев А.В. Применение нового биологического фактора — экзогенного оксида азота — при хирургическом лечении пародонтита. *Стоматология*. 2001; 80 (1): 80–83. Grigoryan A.S., Grudyanov A.I., Frolova O.A., Antipova Z.P., Erokhin A.I., Shekhter A.B., Pekshev A.V. The use of a new biological factor — exogenous nitric oxide — in surgical treatment of periodontitis. *Dentistry= Stomatologiya*. 2001; 80 (1): 80–83. (in Russ.).
 53. Лунатов К.В., Сопроматдзе М.А., Шехтер А.Б., Емельянов А.Ю., Грачев С.В. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия) в комплексном лечении гнойных ран. *Хирургия*. 2002; 2: 41–4354. Lipatov K.V., Sopromadze M.A., Shekhter A.B., Yemelyanov A.Yu., Grachev S.V. The use of a gas flow containing nitric oxide (NO-therapy) in comprehensive management of purulent wounds. *Surgery= Khirurgiya*. 2002; 2: 41–4354. (in Russ.).
 54. Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Калашикова Т.П., Тё М.А., Чурилина Е.А., с соавт. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187. Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Dyakova M.L., Podoksenov Yu.K., Kalashnikova T.P., Te M.A., Churilina E.A., et al. Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: a clinical case. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine= Sibirskiy Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny*. 2022; 37 (4): 180–187. (in Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187.
 55. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands can suppress viral infections as donors of the nitrosonium cation (hypothesis). *Biophysics (Oxf)*. 2020; 65 (4): 698–702. DOI: 10.1134/S0006350920040260. PMID: 33100351.
 56. Wiegand S.B., Fakhr B.S., Carroll R.W., Zapol W.M., Kacmarek R.M., Berra L. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020; 2 (11): e0277. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000277. PMID: 33225304.
 57. Gianni S., Fenza R.D., Morais C.C.A., Fakhr B.S., Mueller A.L., Yu B., Carroll R.W., et al. High-dose nitric oxide from pressurized cylinders and nitric oxide produced by an electric generator from air. *Respir Care*. 2022; 67 (2): 201–208. DOI: 10.4187/respcare.09308. PMID: 34413210.
 58. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R., Pillar G., Landau D., Schlesinger Y., Spiegel R., et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate dose response. *Ann Am Thorac Soc*. 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC. PMID: 36169967.
 59. Kinlin L.M., Kirchner C., Zhang H., Daley J., Fisman D.N. Derivation and validation of a clinical prediction rule for

- nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (4): 493–501. DOI: 10.1086/649925. PMID: 20085462.
60. Wang D.S., Huang X.F., Wang H.F., Le S., Du X.L. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134 (20): 2447–2456. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001715. PMID: 34669637.
 61. Wang D., Chen X., Wu J., Le S., Xie F., Li X., Wang H., et al. Development and validation of nomogram models for postoperative pneumonia in adult patients undergoing elective cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 750828. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750828. PMID: 34708096.
 62. Wang D., Huang X., Wang H., Le S., Yang H., Wang F., Du X. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J Thorac Dis*. 2021; 13 (4): 2351–2362. DOI: 10.21037/jtd-20-3586. PMID: 34012584.
 63. Wang D., Lu Y., Sun M., Huang X., Du X., Jiao Z., Sun F., et al. Pneumonia after cardiovascular surgery: incidence, risk factors and interventions. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 911878. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911878. PMID: 35845037.
 64. He S., Wu F., Wu X., Xin M., Ding S., Wang J., Ouyang H., et al. Ventilator-associated events after cardiac surgery: evidence from 1,709 patients. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (2): 776–783. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.49. PMID: 29607148.
 65. Greco G., Shi W., Michler R.E., Meltzer D.O., Ailawadi G., Hohmann S.E., Thourani V.H., et al. Costs associated with health care-associated infections in cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.079. PMID: 25572505.
 66. Ailawadi G., Chang H.L., O'Gara P.T., O'Sullivan K., Woo Y.J., DeRose J.J. Jr, Parides M.K., et al. Pneumonia after cardiac surgery: experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiot-horacic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 153 (6): 1384–1391.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055. PMID: 28341473.
 67. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (5): 385–393. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000534. PMID: 30156569.
 68. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/2229-516X.198520. PMID: 28251105.
 69. Bassetti M., Carnelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15 (1): 55–65. DOI: 10.1080/14787210.2017.1251840. PMID: 27766913.
 70. Igbinosa O., Dogho P., Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control*. 2020; 48 (1): 7–12. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.07.006. PMID: 31431290.
 71. Burillo A., Muñoz P., Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 626–637. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000599. PMID: 31567570.
 72. Corcione S., Lupia T., Maraolo A.E., Pinna S.M., Gentile I., De Rosa F.G. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 663–673. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000598. PMID: 31599774.
 73. Zhang Y., Guo L.Y., Song W.Q., Wang Y., Dong F., Liu G. Risk factors for carbapenem-resistant K. pneumoniae bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC Infect Dis*. 2018; 18 (1): 248. DOI: 10.1186/s12879-018-3160-3. PMID: 29855274.
 74. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouénan C., Robert J., E-carb Study Group. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (2): 383–393. DOI: 10.1007/s10096-018-3438-9. PMID: 30488368.
 75. Bath P.M., Coleman C.M., Gordon A.L., Lim W.S., Webb A.J. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res*. 2021; 10: 536. DOI: 10.12688/f1000research.51270.2. PMID: 35685687.

Поступила 31.01.2024
 Принята 17.04.2024
 Принята в печать 29.05.2024

Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор)

А. В. Степанов*, К. Г. Шаповалов

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Для цитирования: А. В. Степанов, К. Г. Шаповалов. Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 42–52. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2388> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Степанов Александр Валентинович, avstep@rambler.ru

Резюме

У большинства пациентов в критических состояниях, независимо от их причины, происходит активация врожденного и адаптивного иммунитета. Это зачастую является эпикритическим процессом и приводит к дисфункции органов.

Цель обзора: систематизировать для врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, акушеров-гинекологов) информацию о возможностях мониторинга иммунной системы при критических состояниях.

В обзор включили сведения из 83 современных отечественных и зарубежных публикаций (в основном работы 2023 г.), размещенных в свободном доступе и обнаруженных по ключевым словам.

Обобщили современные представления о взаимоотношениях инфекций и иммунной системы человека, клинического применения традиционных маркеров иммунного статуса. Привели данные о новых перспективных маркерах оценки состояния иммунитета у пациентов при различной патологии.

Ограничения исследований связаны с необходимостью дальнейших масштабных клинических испытаний даже самых многообещающих маркеров, а также систематизации данных о них. Кроме того, иммунный мониторинг, вероятно, увеличит стоимость лечения пациентов, в связи с чем должны развиваться менее затратные по сравнению с ним методы исследований.

Заключение. Почти все патологические нарушения организма пациентов в критических состояниях приводят к изменению иммунитета. Ведение пациентов в соответствии с их иммунным профилем ставит задачу: определить персонализированные тактики иммунной стимуляции, лечения, профилактики инфекций. Углубленный мониторинг функции иммунной системы будет способствовать персонализации медицины, а постоянный прогресс современных биологических технологий позволит усовершенствовать его методы.

Ключевые слова: мониторинг иммунной системы; критическое состояние; биомаркеры; иммунитет; сепсис; полиорганная недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Monitoring the Immune System in Critically Ill Patients (Review)

Alexander V. Stepanov*, Konstantin G. Shapovalov

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russia,
39a Gorky Str., 672000 Chita, Russia

Summary

Most patients with critical illness, regardless of the cause, develop activation of innate and adaptive immunity. This is often a critical process leading to organ dysfunction.

The aim of the review is to systematize information on monitoring the immune system in critical illness for physicians of different specialties (anesthesiology and intensive care, surgery, general practice, obstetrics and gynecology).

The review includes information from 83 recent national and international publications (mostly from 2023), available in the public domain and found by keyword search.

We have summarized the current understanding of the relationship between infections and the human immune system, as well as the clinical application of traditional markers of immune status. We provided data on novel promising markers for the assessment of immunity in patients with various diseases.

Limitations of the studies reviewed include the need for additional large-scale clinical trials of even the most promising markers, as well as a synthesis of the evidence for their performance. In addition, immune monitoring is likely to increase the cost of patient care, necessitating the development of more affordable research methods.

Conclusion. Almost all disorders in critically ill patients are associated with changes in the immune system. Management of patients based on their immune profile requires determination of a personalized strategy for

immune modulation, treatment, and prevention of infection. Advanced monitoring of immune system functions will contribute to the personalization of medicine, and the continuous development of biological technologies will allow to improve its methods.

Keywords: *immune system monitoring; critical illness; biomarkers; immunity; sepsis; multiple organ failure*

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

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

Введение

Состояние иммунной системы имеет существенное значение при жизнеопасных заболеваниях. Независимо от того, были ли они вызваны инфекцией, травмой или другим повреждением тканей, у большинства пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), происходит активация врожденного и адаптивного иммунитета. Это зачастую является эпикритическим процессом и приводит к дисфункции органов. Кроме того, ответные терапевтические меры, направленные на восстановление гомеостаза также могут быть альтерирующими и способствовать прогрессированию хронических заболеваний.

Наиболее частым признаком «разбалансировки» иммунной системы являются вторичные инфекции. Они являются ведущими причинами летальности в ОРИТ во всем мире, а лечение при их развитии сопряжено с существенным финансовыми затратами [1, 2].

Патогенез тяжелой инфекции характеризуется неконтролируемым иммунным ответом, приводящим к чрезмерному высвобождению медиаторов воспаления и последующей иммунной дисфункции, которая может длительно сохраняться даже после лечения [3].

В последние годы ряд исследователей перекладывают свое внимание на вызванные инфекцией иммунные нарушения из-за их роли в развитии сепсиса и прогнозе исхода [4, 5]. Следовательно, выявление биомаркеров мониторинга иммунного статуса организма может дать ценную информацию, которая поможет ранней диагностике, эффективной профилактике и лечению при септических осложнениях. Тем не менее, углубленный мониторинг иммунной системы пациентов в критических состояниях так и не стал обычной практикой, несмотря на обширные исследования по этой теме за последние годы.

Тяжелые повреждения тканей и органов являются отличительной чертой критических состояний. Врачи intensivists хорошо знакомы с мониторингом состояния мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта и почек, но в меньшей степени — с иммунным мониторингом и с тем, как он отражает адекватность иммунологической функции.

Цель обзор — систематизировать для врачей различных специальностей (анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, аку-

шеров-гинекологов) сведения о возможностях мониторинга иммунной системы при критических состояниях.

Состояние иммунной системы и инфекции

Иммунная дисфункция играет центральную роль в развитии септических осложнений. Рецепторы распознавания образов (PRR) напрямую определяют молекулярные структуры на поверхности патогенов, апоптотических клеток-хозяев и поврежденных стареющих клеток. Благодаря распознаванию и связыванию PRR могут оказывать неспецифическое противомикробное и другое иммунозащитное действие. Посредством PRR иммунные клетки распознают молекулы, связанные с патогенами (PAMP) и с повреждением (DAMP). PAMP представляют собой специфические и высококонсервативные молекулярные структуры, присутствующие одним и тем же патогенным микроорганизмам. PAMP необходимы для выживания патогенов и часто обладают уникальными молекулярными или субклеточными характеристиками, не встречающимися в клетках хозяев. Клетки врожденного иммунитета могут распознавать PAMP посредством PRR, различать «свои» и «чужие» структуры, реагировать на патогены и их продукты. PRR также может распознавать DAMP и активировать естественный иммунитет. Связывание PRR с PAMP или DAMP напрямую приводит к фагоцитозу патогенных микроорганизмов собственными иммунными клетками. Активация воспалительной реакции повышает способность организма уничтожать вторгшиеся патогены. Иммунные клетки, такие как естественные клетки-киллеры, макрофаги и дендритные клетки, а также паренхиматозные клетки, как эпителиальные так и эндотелиальные, участвуют в раннем местном иммунном ответе на патогены. Эти клетки активируются посредством взаимодействия PAMP и PRR, запускают внутриклеточные сигнальные пути, которые активируют ключевые факторы и координируют воспалительный процесс [6, 7].

В большинстве случаев иммунная система эффективно устраняет вторжение патогенов посредством сочетания провоспалительных реакций и механизмов восстановления. Провоспалительная реакция направлена на уничтожение патогенов путем высвобождения цитокинов и хемокинов, привлечение фагоцитов и

локальную активацию систем комплемента и свертывания крови. Одновременно противовоспалительный механизм восстанавливает гомеостаз. Однако при тяжелом сепсисе иммунная система не может уничтожить патогены из-за нарушения динамического баланса и регуляции физиологических процессов, что приводит к чрезмерному воспалению и иммуносупрессии. Тяжесть этих иммунных дисфункций широко варьирует у разных людей [8].

Сепсис проявляется как сложное состояние иммунной дисфункции, характеризующееся постоянным высвобождением медиаторов воспаления. Характерной воспалительной реакцией на инфекцию является активация сосудистого эндотелия, комплемента, системы свертывания крови, внеклеточных ловушек нейтрофилов. Развивается эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и В-клеток, функции которых тесно взаимосвязаны и перекрестно регулируются. Стойкая иммунная стимуляция при тяжелом сепсисе объясняется не только проникновением патогенов, но и высвобождением DAMP, которые активируют PRR. Эти PRR часто также обнаруживают PAMP, тем самым запуская пагубный цикл устойчивой активации и дисфункции иммунной системы. Системная активация врожденной иммунной системы с помощью PAMP и DAMP приводит к тяжелой и стойкой воспалительной реакции, известной под общим названием «цитокиновый шторм», характеризующейся чрезмерным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF и IL-17 [9, 10].

Чрезмерная воспалительная реакция приводит к повреждению клеток и тканей, молекулярной дисрегуляции и, в конечном итоге, к дисфункции органов, включая полиорганную недостаточность. Пациенты с сепсисом, пережившие начальную гиперовоспалительную фазу, переходят в последующую иммуносупрессивную фазу. Взаимосвязь между чрезмерным воспалением и иммуносупрессией сложна и они, вопреки более ранним представлениям, не всегда происходят последовательно. Иммуносупрессия может сосуществовать с чрезмерным воспалением, особенно в случаях вирусных инфекций, характеризуется истощением лимфоцитов и перепрограммированием антигенпрезентирующих клеток (АПК) [11, 12].

Иммуносупрессия, наблюдаемая при сепсисе, тесно связана со значительным истощением ключевых популяций иммунных клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, дендритные клетки (ДК) и В-клетки. Потеря лимфоцитов существенно подрывает способность иммунной системы эффективно бороться и уничтожать патогены [13, 14].

Сепсис вызывает замедленный апоптоз нейтрофилов (который коррелирует с тяжестью состояния) и быстрое повышение уровня нейтрофилов. Хотя апоптоз нейтрофилов задерживается, ускоренный апоптоз других иммунных клеток может подорвать иммунную систему хозяина, индуцируя дефосфорилирование эпителиальной каспазы-8. По мере прогрессирования системного воспаления стойкая дисфункция нейтрофилов в сочетании с высвобождением незрелых нейтрофилов в итоге приводит к дефициту нейтрофилов [15, 16].

Вызванное апоптозом снижение количества и функции ДК, которые представляют собой высокоэффективные АПК, может привести к нарушению врожденных и адаптивных иммунных реакций. Это включает дезактивацию экспрессии HLA-DR, индукцию толерантности к эндотоксинам и снижение продукции цитокинов, что в совокупности ухудшает способность АПК стимулировать лимфоциты и управлять иммунной функцией. Таким образом, апоптоз усугубляет вызванную сепсисом иммуносупрессию как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Следовательно, изучение потенциальных терапевтических мишеней для ингибирования апоптоза иммунных клеток имеет значительные перспективы обращения вспять иммуносупрессии, вызванной сепсисом [17–19].

Другим феноменом, усугубляющим состояние пациента, является аутофагия иммунных клеток. Она наблюдается почти во всех типах клеток, участвующих в адаптивном иммунитете: лимфоцитах, АПК и миелоидных клетках. Аутофагия является важным механизмом уничтожения внутриклеточных бактерий, действующих на Т- и В-клетки. Влияние аутофагии иммунных клеток на организм представляет собой сложный процесс, и если иммунные клетки могут инициировать запрограммированную смерть, это уменьшает воспаление в организме. Однако если аутофагия чрезмерно усилена, вредные последствия могут перевесить ее защитные эффекты [20, 21].

Также на способности борьбы с инфекцией сказываются особенности эпигенома пациента. Показано, что посттрансляционные модификации гистонов и метилирование ДНК могут изменить фенотип иммунных клеток [22, 23].

Новая информация по традиционным маркерам состояния иммунной системы

Мониторинг воспалительной реакции в настоящее время осуществляется с помощью универсальных тестов, которые не позволяют

Таблица. Маркеры иммунного статуса, представленные в обзоре.

Маркеры	
Традиционные	Многообещающие
Лейкограмма	Маркеры функции нейтрофилов: CD64, CD88, CD64, TREM-1, NET
С-реактивный белок	Экспрессия HLA-DR
Прокальцитонин	MDSC
Цитокины и хемокины	Анализ дендритных клеток
	Комплексный анализ Т и В лимфоцитов
	Анализ иммунных «контрольных точек»: PD-1 and PD-L1, Tim-3, CTLA-4, LAG-3, BTLA
	Анализ изменений апоптоза и аутофагии иммунных клеток

различить тип реакции или этиологию воспаления (табл.).

Лейкограмма наиболее используемый тест оценки реакции иммунной системы, который часто недооценивается. После активации острой воспалительной реакции и выброса адреналина уменьшается время нахождения лейкоцитов в легких или селезенке, что способствует быстрому увеличению их количества в крови. Этот ответ кратковременен и неспецифичен для инфекции, однако он является чувствительным маркером воспалительной реакции.

В дополнение к абсолютному и относительному количеству нейтрофилов, прогностическая ценность соотношения нейтрофилов и лимфоцитов была показана во многих исследованиях и может быть включена в клиническую практику. Фактически, нейтрофилия обычно сопровождается резким снижением количества лимфоцитов во время критического состояния и увеличением летальности [24–26]. Потенциально существует множество причин подобной лимфопении — усиление апоптоза после быстрого увеличения концентрации провоспалительных цитокинов, массивная миграция лимфоцитов в ткани, снижение лимфопоза как острая реакция на патогенные стимулы, однако объединяющий все факторы патофизиологический механизм еще не описан.

Растворимые маркеры, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин, используются в прикроватном мониторинге и помогают принимать клинические решения. Однако их роль в иммунном ответе часто упускается из виду.

СРБ в основном вырабатывается в печени, а также гладкомышечными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами в ответ на выброс IL-6. Таким образом, в любой клинической ситуации при высокой концентрации IL-6 может также наблюдаться высокая концентрация СРБ, циркулирующего в кровотоке. СРБ связывается с молекулами комплемента, способствуя опсонизации микроорганизмов, активации нейтрофилов и моноцитов, а также стимуляции или ингибированию воспалительной реакции в зависимости от формы, в которой он представлен (мономерной или пентамерной) [27, 28].

Большинство инфекционных заболеваний вызывают общий иммунный ответ, поэтому для диагностических целей ценность СРБ низка, и его использование не рекомендуется при принятии решения о применении антибиотиков. Напротив, мониторинг СРБ может быть полезен для оценки реакции на патологические агенты. Для пациентов с внебольничной или внутрибольничной пневмонией снижение вдвое значения СРБ через 72 ч после начала использования антибиотиков было связано с лучшим прогнозом и эффективностью ответа на антимикробную терапию. С другой стороны, следует подчеркнуть, что существующие исследования очень разнородны, часть из них имеют методологические пробелы, что не позволяет сделать однозначные выводы по этой теме [29, 30].

Прокальцитонин представляет собой молекулу, вырабатываемую как паращитовидной железой, так и жировой тканью. В первом случае его секреция в виде кальцитонина зависит от содержания кальция и витамина D, а во втором — он высвобождается в виде прокальцитонина в ответ на воспалительные стимулы, такие как IL-1 или IL-6. Экспрессия прокальцитонина в жировой ткани ингибируется IFN γ (основной цитокин, участвующий в противовирусном ответе) и IL-17, который активно высвобождается во время инфекций. Прокальцитонин чаще следует использовать в качестве теста, контролирующего реакцию организма пациента на лечение и способствующего более раннему прекращению антибиотикотерапии [31, 32].

В одном из последних мета-анализов, включающем оценку 99 биомаркеров у 15681 пациентов, было показано, что исходное изолированное измерение прокальцитонина, СРБ, IL-6 и sCD14 не помогает прогнозировать летальность у пациентов в критическом состоянии с сепсисом [33].

Таким образом, ни один из представленных растворимых маркеров не помогает определить выраженность иммунной дисфункции и не отражает общую реакцию организма хозяина на инфекцию.

В этом отношении количественная оценка цитокинов и хемокинов может быть более точной для определения характера иммунного от-

вета. Количественное определение сывороточных цитокинов позволило создать эндотипы для множества проявлений критических состояний при ОРДС или сепсисе [34, 35].

Увеличение доступности тестов для количественного определения этих молекул может в будущем помочь интегрировать их в протоколы клинических решений, направленных на диагностику инфекций и иммунной дисфункции. Некоторые сывороточные цитокины уже используются как маркеры в клинической практике. У пациентов в критическом состоянии измерение концентрации IL-6 использовалось во время пандемии и помогло определить показания для применения тоцилизумаба [36].

Считается, что содержание цитокинов связано с развитием и тяжестью сепсиса, поэтому они являются его надежными биомаркерами. Например — провоспалительные цитокины, такие как интерферон- β (IFN- β) и интерлейкины (IL-1 β , IL-3, IL-6 и IL-7) [37].

Один из последних мета-анализов включал 145 исследований, в которых сообщалось о 26 иммунологических, 11 гематологических, 5 воспалительных, 4 коагуляционных и 10 биохимических переменных. Определялись: цитокины (IL-1 β , IL-1Ra, IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , IFN- γ , IgA, IgG) и CD4+ T/CD8, СРБ, ферритин, D-димер, сывороточный амилоидный белок А и ЛДГ. Эти показатели были значительно повышены у тяжелобольных пациентов или у тех, кто не выжил. Кроме того, у пациентов, не страдающих тяжелыми заболеваниями, или у выживших было значительно более высокое количество лимфоцитов, моноцитов, соотношение лимфоцитов к моноцитам, эозинофилов, CD3+ T, CD4+T и CD8+T-клеток, В-клеток и NK-клеток. Нарушение врожденных и адаптивных иммунных реакций, отражающееся в снижении количества эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, В-клеток, NK-клеток, Т-клеток и их подтипов CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также нарушение свертываемости крови и повреждение легких, были характерными чертами пациентов с плохим прогнозом [38].

Об этом же свидетельствуют работы, проведенные российскими исследователями. Воспалительный послеоперационный стресс-ответ оценивали по динамике СРБ, IL 1- β , IL-6. Выявили корреляционную зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов и выраженностью боли [39]. Содержание маркеров системного воспалительного ответа (IL-6, СРБ) не влияло на выживаемость и сроки госпитализации. Гемоперфузия у пациентов с тяжелым течением COVID-19 обеспечивала снижение содержания СРБ в 1-е сут после применения. При раннем начале способствовала значимому уве-

личению выживаемости, уменьшению продолжительности лечения [40]. Были определены цитокиновые профили активированных В-лимфоцитов и их субпопуляций. Полученные результаты показывают, что продукция цитокинов В-клетками в значительной степени зависит от активации и дифференцировки В-лимфоцитов [41]. Ряд цитокинов (IL-25, IL-33 и TSLP) участвуют в механизме развития аллергических заболеваний [42]. Полученные данные об изменении уровней цитокинов семейства IL-10 и IFN III типа свидетельствуют о нарушении взаимодействия систем врожденного и адаптивного иммунитета при воспалительном дерматозе с ранним субклиническим формированием воспалительной реакции тяжелого течения [43]. Вышеперечисленные работы фрагментарно описывают изменения иммунитета, а достаточно полная картина состояния иммунной системы все же не представлена.

Наиболее многообещающие маркеры, связанные с иммунными клетками

Оценка воспалительного ответа, несомненно, является неполной, если она основана только на растворимых маркерах и не учитывает клеточный фенотип и экспрессию биомаркеров в клетках. Эти показатели отражают специфические иммунные изменения и способствуют лучшей характеристике иммунного профиля (табл.).

Мониторинг функции нейтрофилов. Снижение бактерицидной активности нейтрофилов коррелирует с тяжестью иммуносупрессии, вызванной сепсисом, особенно у пациентов с плохим прогнозом. Распространенными маркерами функции нейтрофилов являются CD64, миелоцит-1 (TREM-1) и CD88 [44, 45]. CD64 и TREM-1 представляют собой нейтрофильные белки, активация которых влияет на функцию нейтрофилов. Снижение экспрессии CD88 на нейтрофилах тесно связано с увеличением частоты развития последующих вторичных инфекций и является сильным предиктором иммуносупрессии [46]. Нейтрофилы выделяют внеклеточные ловушки (NET) для улавливания патогенных микроорганизмов. NET участвуют в воспалительной реакции, уничтожении и выведении бактерий. Однако их чрезмерная активация может привести к «воспалительной буре» в организме и к повреждению тканей и органов [47].

Мониторинг функции моноцитов/макрофагов. Моноциты представляют собой антигенпрезентирующие клетки, которые модулируют адаптивный и врожденный иммунитет, и влияют на тип Т-клеточного ответа. Презентация антигена зависит от количества молекул HLA-DR.

Экспрессия HLA-DR является надежным маркером антигенпрезентирующей способности моноцитов. Плохое восстановление mHLA-DR может служить ранним ориентиром для клиницистов при оценке прогноза пациентов с сепсисом [48]. Снижение риска повторного заражения коррелирует с повышенной экспрессией mHLA-DR в моноцитах периферической крови у таких пациентов [49]. Периодический мониторинг экспрессии mHLA-DR вместе с СРБ может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития сепсиса в ОРИТ [50].

Мониторинг функции супрессорных клеток миелоидного происхождения. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) были первоначально идентифицированы у мышей и людей с раком. Они глубоко подавляют противоопухолевый иммунитет, опосредованный Т- и NK-клетками. Воспаление является центральным признаком как многих патологий, так и нормальных физиологических состояний и является доминирующей движущей силой накопления и функционирования MDSC. Хотя MDSC вредны при раке, они полезны в условиях, когда клеточный иммунитет гиперактивен. Поскольку MDSC могут генерироваться *ex vivo*, их используют в качестве терапевтических средств для снижения степени повреждения клеточного иммунитета. Они играют важную роль в ингибировании врожденных и адаптивных иммунных реакций и являются частью иммунного ответа при сепсисе. Показано, что число MDSC устойчиво велико у пациентов с сепсисом и увеличено при любой внутрибольничной инфекции [51].

Мониторинг функции NK-клеток. Вклад макрофагов, нейтрофилов и ДК в развитие сепсиса доказан, тогда как роль естественных киллеров (NK-клеток) остается неясной. С одной стороны, активация NK-клеток рассматривается как фактор риска, приводящий к серьезному повреждению органов или смерти. В противоположность этому, другие исследования показали, что активация NK-клеток способствует улучшению течения сепсиса [52]. Связь между CD8+ Т-клетками и 28-дневной летальностью при сепсисе зависит от количества NK-клеток [53]. Существует тесная корреляция между экспрессией Tim-3 и функциональным статусом NK-клеток. Повышенная экспрессия Tim-3 способствовала активации и апоптозу NKT-клеток на ранней стадии сепсиса, что было связано с усугублением тяжести заболевания и худшим прогнозом у пациентов. Блокада сигнальной оси Tim-3/Галектин-9 с использованием α -лактозы ингибировала апоптоз *in vitro* NKT-клеток, выделенных от септических пациентов. Нарушение активности Tim-3 защитило мышей от септического заражения [54].

NK-клетки оказывают цитотоксическое действие посредством продукции различных цитокинов, наиболее типичным из которых является IFN- γ . Сывороточные концентрации IFN- γ отражают функцию NK-клеток [55].

Анализ дендритных клеток (ДК). ДК являются основными АПК, которые играют решающую роль в регуляции как врожденных, так и приобретенных иммунных ответов. При сепсисе количество ДК снижается с ингибированием антигенпрезентирующей способности, а также сопровождается аномальной секрецией цитокинов, что приводит к нарушению активации Т-лимфоцитов. Истощение и дисфункция ДК являются основными причинами развития иммуносупрессии, вызванной сепсисом. На основании характерных изменений ДК при сепсисе предложена новая стратегия иммуномодуляции, направленная на апоптоз, дифференцировку и дисфункцию ДК для профилактики и лечения тяжелых ожогов и травм, осложненных сепсисом [56]. Активация каннабиноидного рецептора 2 при остром повреждении легких, связанном с сепсисом может улучшить течение заболевания путем модуляции созревания ДК [57]. Киназа 1, индуцированная PTEN (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN) защищает от дисфункции ДК во время сепсиса посредством регуляции контроля работы митохондрий [58]. IL-3 улучшает противовирусный иммунитет за счет усиления рекрутирования и функции циркулирующих ДК [59]. В работе T. Zhang и соавт. [60] у части исследуемых обнаружены новые анергические подтипы ДК, характеризующиеся низкой экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса II. Эти анергические подтипы ДК значительно чаще встречались у пациентов с сепсисом.

Тяжесть сепсиса коррелировала со сверхэкспрессией лиганда запрограммированной смерти 1 на антигенпрезентирующих клетках. Сочетанный анализ показателей SOFA или APACHE II и содержания лиганда запрограммированной смерти 1 в моноцитах и ДК может улучшить качество прогноза летальности [61]. Пептидогликан клеточной стенки, выделявшийся во время репликации бактерий, активировал ДК человека, о чем свидетельствовала повышенная экспрессия поверхностного HLA-DR, CD83, костимулирующих молекул Т-клеток CD40 и CD86 и хемокинового рецептора CCR7. Пептидогликан клеточной стенки повышал продукцию IL-23, IL-6 и IL-1 β . Стимулированные пептидогликаном клеточной стенки ДК индуцировали дифференцировку аллогенных CD4+ Т-клеток в Т-хелперные клетки, продуцирующие IL-17 и IL-21 [62]. Геморрагический шок, посредством нарушения функции и созревания

ДК, ингибировал выработку цитокинов, играя важную роль в иммуносупрессии [63].

Т-лимфоциты. Мониторинг секреции цитокинов является одним из наиболее важных показателей функции и дифференцировки Т-клеток. Острое воспаление часто характеризуется лимфопенией [64]. Хотя механизмы до конца не изучены, вполне вероятно, что этому способствует IL-7. Активность рецепторов к IL-7 и CD127 связана с летальностью. Она особенно снижена при септическом шоке [65].

Помимо нормализации количества Т-клеток, для полного возврата к гомеостазу имеет значение сохранение разнообразного репертуара Т-клеток и количественного баланса каждого фенотипа клеток. Во время посттравматического сепсиса происходит «сдвиг» ответа Т-клеток в сторону TH2-типа, с утратой ответа TH1-типа. Соотношение TH17/Treg демонстрирует очень сильную положительную корреляцию с оценкой по SOFA и позволяет предположить, что чем выше соотношение TH17/Treg, тем хуже прогноз у пациента [66].

В другом исследовании проводился анализ у 2570 пациентов с сепсисом по 25 работам. Измеряли концентрации цитокинов до и после лечения в ОРИТ. Этот метаанализ показал, что снижение содержания IL-6 и TNF- α после лечения сепсиса может быть показателем лучшего прогноза и выживаемости пациентов с сепсисом [67]. Цитокины могут выполнять двойную роль: обладать про- и противовоспалительными свойствами. Сложные взаимодействия между цитокинами, сосудистыми клетками и иммунными клетками приводят к «цитокиновому шторму» и полиорганной недостаточности, ответственные за тяжесть состояния пациента [68].

Биомаркеры, в соответствии с патофизиологией сепсиса, можно сгруппировать для интерпретации биологических данных 4 патофизиологических процессов: нарушения иммунной регуляции, повреждения эндотелия и коагулопатии, клеточного повреждения и повреждения органов. Однако, крупные и многоцентровые исследования, подтверждающие надежность рутинного использования циркулирующих белков для диагностики или прогноза при сепсисе отсутствуют [69].

В-лимфоциты. Концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке напрямую отражают статус и активность В-клеток [70]. Септический шок связан с недостаточностью В-лимфоцитов и лимфопенией. Большинство исследований были сосредоточены на изменениях ряда иммунных клеток во время сепсиса, игнорируя при этом В-клетки. Оказалось, что В-клетки играют более важную роль при сепсисе, чем считалось ранее. Как выведение патогенов, так и выживаемость

были снижены у мышей с сепсисом, сопровождаемым дефицитом В-клеток, а дополнительные В-клетки улучшили показатели выживаемости мышей с дефицитом Rag1. В-клетки при встрече с антигенами дифференцируются в клетки, секретирующие антитела и В-клетки памяти. В большинстве исследований сообщается об истощении количества циркулирующих В-клеток у пациентов с сепсисом и неблагоприятным прогнозом. Их общее истощение может быть связано с нарушениями апоптоза и созревания. Сепсис также нарушает функции В-клеток [71, 72].

Помимо уменьшения количества В-клеток у пациентов с сепсисом развивается их значительная дисфункция. Повышенная экспрессия CD80 и CD95 на поверхности В-лимфоцитов связана с повышенным риском смерти у пациентов с сепсисом [73, 74].

Воздействие на иммунные «контрольные точки». «Контрольные точки» располагаются на поверхности различных клеток и могут отражать состояние иммунной системы. Наиболее изученными являются белок PD-1 (Programmed cell Death-1) и лиганд программированной клеточной смерти 1 (PD-L1). Исследования показали, что PD-1 и PD-L1 тесно связаны с прогрессированием рака у человека и являются многообещающими агентами при терапии. Более того, взаимодействие PD-1 и PD-L1 является одним из механизмов, с помощью которых клетки опухоли человека ускользают от действия иммунитета. Несколько препаратов, нацеленных на ингибиторы «контрольных точек», включая PD-1 и PD-L1, были разработаны и одобрены для лечения при различных видах рака [75]. В доклинических исследованиях с направленной иммуносупрессией, особенно с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, было продемонстрировано обращение вспять дисфункций иммунных клеток и установление устойчивости хозяина к инфекции [76]. Ингибирование PD-1 с помощью ниволумаба является перспективным методом лечения пациентов с иммуносупрессией. При этом происходит активация функции Т-лимфоцитов и восстановление иммунитета для борьбы с инфекцией [77].

Из других молекул иммунных «контрольных точек» наиболее интересными являются: цитотоксический антиген Т-лимфоцитов-4 — cytotoxic T-lymphocytes antigen-4 (CTLA-4), Т-клеточный мембранный белок-3 — T-cell membrane-3 (TIM-3), ген активации лимфоцитов-3 — Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) и рецептор аттенуатор В- и Т-лимфоцитов — B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA).

Цитотоксический CTLA-4 представляет собой молекулу иммунного контроля, которая в основном экспрессируется на активированных

Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. Из-за решающих функций CTLA-4 в биологии Т-клеток были разработаны методы иммунотерапии, нацеленные на CTLA-4 для лечения при аутоиммунных заболеваниях и раке [78].

TIM-3 идентифицирован на поверхности Т-хелперов 1 (Th1), на цитотоксических лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, естественных клетках-киллерах и дендритных клетках. TIM-3 играет ключевую роль в иммунорегуляции. Ингибирующая контрольная точка TIM-3 экспрессируется на поверхности клеток в большинстве случаев рака, при хронических аутоиммунных заболеваниях, воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, некоторых вирусных и паразитарных заболеваниях [79].

LAG-3 (CD223) выполняет регуляторную роль, сравнимую с PD-L1 и CTLA-4, которая заключается в ингибировании иммунной функции, пролиферации клеток, поддержании гомеостаза и секреции цитокинов. LAG-3 экспрессируется на клетках Treg, естественных киллерах, инвариантных NK-Т-клетках, активированных CD4+ Т-хелперах и цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах, В-клетках и плазматикоидных дендритных клетках после стимуляции антигеном. Высокая экспрессия LAG-3 была обнаружена при широком спектре различных опухолей. Экспрессия его в основном была связана с плохими исходами, включая прогрессирование опухоли, резистентность к лечению и метастазирование. Выявленная взаимосвязь поднимает вопрос о возможности тестирования новых биомаркеров [80].

Недавнее внедрение моноклональных антител, воздействующих на иммунные «контрольные точки» для противоопухолевого иммунитета, произвело революцию в лечении при опухолях. Успех терапии на основе блокады иммунных «контрольных точек» в основном зависит от блокады PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Однако, отсутствие надежных прогностических биомаркеров ограниченного общего ответа пациента является основным фактором, сдерживающим успех иммунотерапии. Возможно, новой мишенью для иммунотерапии при раке станет BTLA. Нарушение регуляции BTLA встречается часто и связано с плохим прогнозом при солидных и гематологических злокачественных новообразованиях. Связывание рецептора BTLA с лигандом HVEM (медиатор входа герпес вируса) на поверхности Т-клеток приводит к снижению активации клеток, продукции цитокинов и пролиферации [81].

В последние годы были достигнуты значительные успехи в разработке подходов, ориен-

тированных главным образом на иммунотерапию, направленную на блокирование молекул, участвующих в уклонении от иммунной системы. Однако, по-прежнему существуют проблемы с прогнозированием их эффективности из-за большой гетерогенности клинических ответов. Таким образом, существует необходимость в разработке новых стратегий, как при раке, так и при других заболеваниях [82].

Доклинические и начальные клинические исследования показали, что содержание цитотоксического антигена PD-1, PD-L1 CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и BTLA увеличивается на иммунных клетках во время сепсиса. Это, предположительно, является одним из основных факторов, вызывающих дисфункцию иммунных клеток. Данные ингибирующие регуляторы препятствуют иммунным реакциям, необходимым для уничтожения вторгшихся патогенов. Показано, что их взаимодействие с различными иммунными клетками ингибирует функции врожденного иммунитета (например, фагоцитоз, выработку цитокинов и выведение патогенов), а также приводит к нарушению компетентности Т-клеток [83].

Большое значение для оценки общей картины нарушений иммунной системы имеют анализ эпигенетических особенностей [22, 23], изменения апоптоза [17–19] и аутофагии иммунных клеток [20, 21].

В настоящее время в ОРИТ для стабилизации гемодинамического профиля используется намного более одной переменной. В связи с этим следует ожидать, что для создания надежного эндотипа, отражающего функцию иммунных органов, потребуется более одного маркера.

Заключение

Почти все патологические нарушения организма пациентов в критических состояниях приводят к изменению состояния иммунитета. Для индивидуализации лечения требуется углубленный контроль функции иммунной системы.

В настоящее время остается существенный пробел в знаниях о траекториях иммунного ответа и определении маркеров эффективного иммунного мониторинга. Все еще необходимы клинические испытания даже самых многообещающих маркеров, таких как экспрессия HLA-DR моноцитами.

Кроме того, иммунный мониторинг, вероятно, увеличит стоимость лечения пациентов в ОРИТ, в связи с чем должны развиваться альтернативные методы исследований.

Ведение пациентов в соответствии с их иммунным профилем ставит задачу: определить персонализированные тактики иммунной стимуляции, лечения, профилактики инфекций.

Успешная реализация персонализированных вмешательств требует выявления дополнительных биомаркеров для точной оценки иммунного статуса. Несмотря на то, что некоторые биомаркеры все еще находятся на экспериментальной стадии изучения, они обла-

дают многообещающим потенциалом для будущего клинического применения. Ожидается, что постоянный прогресс современных биотехнологических технологий позволит усовершенствовать методы мониторинга иммунного статуса.

Литература

- Costabella F, Patel K.B., Adepoju A.V., Singh P, Mahmoud H.A.H., Zafar A., Patel T, et al. Healthcare cost and outcomes associated with surgical site infection and patient outcomes in low- and middle-income countries. *Cureus*. 2023; 15 (7): e42493. DOI: 10.7759/cureus.42493.
- Charalampous P, Haagsma J.A., Jakobsen L.S., Gorasso V, Noguer I, Padron-Monedero A., Sarmiento R., et al. Burden of infectious disease studies in Europe and the United Kingdom: a review of methodological design choices. *Epidemiol Infect.* 2023; 151: e19. DOI: 10.1017/S0950268823000031. PMID: 36621004.
- Afzal M.S., Chennuri R.N., Naveed H., Bai B.R., Hanif R., Shahzad Z., Umer M., et al. Comparison of clinical outcomes between culture-positive and culture-negative sepsis and septic shock patients: a meta-analysis. *Cureus*. 2023; 15 (2): e35416. DOI: 10.7759/cureus.35416. PMID: 36987463.
- Wang W., Liu C.F. Sepsis heterogeneity. *World J Pediatr.* 2023; 19 (10): 919–927. DOI: 10.1007/s12519-023-00689-8. PMID: 36735197.
- Batool M., Galloway-Peña J. Clinical metagenomics-challenges and future prospects. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1186424. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1186424. PMID: 37448579.
- Remick B.C., Gaidt M.M., Vance R.E. Effector-triggered immunity. *Annu Rev Immunol.* 2023; 41: 453–481. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101721-031732. PMID: 36750319.
- Martins Y.C., Ribeiro-Gomes E.L., Daniel-Ribeiro C.T. A short history of innate immunity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023; 118: e230023. DOI: 10.1590/0074-02760230023. PMID: 37162063.
- Belizaire R., Wong W.J., Robinette M.L., Ebert B.L. Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23 (9): 595–610. DOI: 10.1038/s41577-023-00843-3. PMID: 36941354.
- Cron R.Q., Goyal G., Chatham W.W. Cytokine storm syndrome. *Annu Rev Med.* 2023; 74: 321–337. DOI: 10.1146/annurev-med-042921-112837. PMID: 36228171.
- Silva E.E., Skon-Hegg C., Badovinac V.P., Griffith T.S. The calm after the storm: implications of sepsis immunoparalysis on host immunity. *J Immunol.* 2023; 211 (5): 711–719. DOI: 10.4049/jimmunol.2300171. PMID: 37603859.
- Nasrollahi H., Talepoor A.G., Saleh Z., Vakili M.A., Heydari-nezhad O., Karami N., Noroozi M., et al. Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2023; 14: 1077236. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1077236. PMID: 36793739.
- Li J., Zhang K., Zhang Y., Gu Z., Huang C. Neutrophils in COVID-19: recent insights and advances. *Viral J.* 2023; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12985-023-02116-w. PMID: 37533131.
- Fu X., Liu Z., Wang Y. Advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis. *J Inflamm Res.* 2023; 16: 3967–3981. DOI: 10.2147/JIR.S426007. PMID: 37706064.
- Zhang W., Fang X., Gao C., Song C., He Y., Zhou T., Yang X., et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023; 69: 90–103. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007. PMID: 35927154.
- Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Quinn M.T. Microbes and the fate of neutrophils. *Immunol Rev.* 2023; 314 (1): 210–228. DOI: 10.1111/imr.13163. PMID: 36345955.
- Liu S., Duan C., Xie J., Zhang J., Luo X., Wang Q., Liang X., et al. Peripheral immune cell death in sepsis based on bulk RNA and single-cell RNA sequencing. *Heliyon*. 2023; 9 (7): e17764. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17764. PMID: 37455967.
- Wu H., Tang T., Deng H., Chen D., Zhang C., Luo J., Chen S., et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin Immunol.* 2023; 254: 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249. PMID: 36736642.
- Huang L., Zhang X., Fan J., Liu X., Luo S., Cao D., Liu Y., et al. EGFR promotes the apoptosis of CD4⁺ T lymphocytes through TBK1/Glut1 induced Warburg effect in sepsis. *J Adv Res.* 2023; 44: 39–51. DOI: 10.1016/j.jare.2022.04.010. PMID: 35618635.
- Chao Y., Huang W., Xu Z., Li P., Gu S. Effect of RUNX1/FOXP3 axis on apoptosis of T and B lymphocytes and immunosuppression in sepsis. *Open Med (Wars)*. 2023; 18 (1): 20230728. DOI: 10.1515/med-2023-0728. PMID: 37636994.
- Yu D., Xie Y., Li X. Based on the Hippo signaling pathway to explore the mechanism of autophagy in lung injury of acute respiratory distress syndrome induced by sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023; 35 (8): 884–888. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220705-00633. PMID: 37593872.
- Yang L., Zhou L., Li F., Chen X., Li T., Zou Z., Zhi Y., et al. Diagnostic and prognostic value of autophagy-related key genes in sepsis and potential correlation with immune cell signatures. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1218379. DOI: 10.3389/fcell.2023.1218379. PMID: 37701780.
- Di C., Du Y., Zhang R., Zhang L., Wang S. Identification of autophagy-related genes and immune cell infiltration characteristics in sepsis via bioinformatic analysis. *J Thorac Dis.* 2023; 15 (4): 1770–1784. DOI: 10.21037/jtd-23-312. PMID: 37197531.
- Yang Y.S., Zheng W.J., Liu C.Y., Chen W.-C., Xie W.-Z., He H.-F. Mitophagy-related genes could facilitate the development of septic shock during immune infiltration. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (42): e35154. DOI: 10.1097/MD.00000000000035154. PMID: 37861563.
- Mangalesh S., Dudani S., Malik A. The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. *Postgrad Med.* 2023; 135 (4): 345–351. DOI: 10.1080/00325481.2022.2140535. PMID: 36287784.
- Kourilovitch M., Galarza-Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun.* 2022; 6: 100159. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100159. PMID: 37396460.
- Zhao J., Dai R.S., Chen Y.Z., Zhuang Y.G. Prognostic significance of lymphocyte subpopulations for ICU-acquired infections in patients with sepsis: a retrospective study. *J Hosp Infect.* 2023; 140: 40–45. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.05.022. PMID: 37399906.
- Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023; 61 (9): 1540–1545. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086. PMID: 36745137.
- Jiang X., Zhang C., Pan Y., Cheng X., Zhang W. Effects of C-reactive protein trajectories of critically ill patients with sepsis on in-hospital mortality rate. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15223. DOI: 10.1038/s41598-023-42352-2. PMID: 37709919.
- Ji S.-R., Zhang S.-H., Chang Y., Li H.-Y., Wang M.-Y., Zhu L., et al. C-reactive protein: the most familiar stranger. *Immunol.* 2023; 210 (6): 699–707. DOI: 10.4049/jimmunol.2200831. PMID: 36881905.

30. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61 (9): 1540–1545. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086. PMID: 36745137.
31. Saura O., Luyt C.-E. Procalcitonin as a biomarker to guide treatments for patients with lower respiratory tract infections. *Expert Rev Respir Med*. 2023; 17 (8): 651–661. DOI: 10.1080/17476348.2023.2251394. PMID: 37639716.
32. August B.A., Kale-Pradhan P.B., Giuliano C., Johnson L.B. Biomarkers in the intensive care setting: a focus on using procalcitonin and C-reactive protein to optimize antimicrobial duration of therapy. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (9): 935–949. DOI: 10.1002/phar.2834. PMID: 37300522.
33. Molano-Franco D., Arevalo-Rodríguez I., Muriel A., Del Campo-Albendea L., Fernández-García S., Alvarez-Méndez A., Simancas-Racines D., et al., SEPSIS-BIOMARKERS Collaborators. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Progn Res*. 2023; 7 (1): 15. DOI: 10.1186/s41512-023-00152-2. PMID: 37537680.
34. Long A., Kleiner A., Looney R.J. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (1): 70–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.001. PMID: 36608984.
35. Das U.N. Infection, inflammation, and immunity in sepsis. *Biomolecules*. 2023; 13 (9): 1332. DOI: 10.3390/biom13091332. PMID: 37759732.
36. Afshar Z.M., Barary M., Babazadeh A., Pirzaman A.T., Hosseinzadeh R., Alijanpour A., Allahgholipour A., et al. The role of cytokines and their antagonists in the treatment of COVID-19 patients. *Rev Med Virol*. 2023; 33 (1): e2372. DOI: 10.1002/rmv.2372. PMID: 35621229.
37. Chen Y., Dong P., Zhang X. [Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023; 35 (2): 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846. PMID: 36916385.
38. Qin R., He L., Yang Z., Jia N., Chen R., Xie J., Fu W., et al. Identification of parameters representative of immune dysfunction in patients with severe and fatal COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023; 64 (1): 33–65. DOI: 10.1007/s12016-021-08908-8. PMID: 35040086.
39. Яковенко М. П., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Королева Н. И., Дроботова Е. Ф., Недашковский Э. В. Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной портсистемы у онкологических пациентов. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 28–38. Yakovenko M. P., Antipin E. E., Bochkareva N. A., Koroleva N. I., Drobotova E. F., Nedashkovsky E. V. Modified supraclavicular and thoracic nerves blocks for implantation of intravenous port system in cancer patients. *General Reanimatology= Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 28–38. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-28-38.
40. Ратников В. А., Щеглов А. Н., Абрамовский С. В., Симутис И. С., Данилов М. С., Иванова Г. Г., Сыроватский А. А. Предикторы клинической эффективности гемосорбции цитокинов при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 20–26. Ratnikov V. A., Shcheglov A. N., Abramovsky S. V., Simutis I. S., Danilov M. S., Ivanova G. G., Syrovatsky A. A. Predictors of clinical efficacy of cytokine hemoabsorption in COVID-19 (Clinical trial). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (1): 20–26. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2224.
41. Румянцев А. Г., Демина О. М., Греченко В. В., Ганковская Л. В., Потехаев Н. Н. Патогенетическое значение семейства ИЛ-10 при акне тяжелой степени. *Иммунология*. 2023; 44 (4): 463–470. Rumyantsev A. G., Demina O. M., Grechenko V. V., Gankovskaya L. V., Potekhaev N. N. Pathogenetic significance of the IL-10 family in severe acne. *Immunology= Immunologiya*. 2023; 44 (4): 463–470. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-463-470.
42. Порошина А. С., Шершакова Н. Н., Шиловский И. П., Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Гудима Г. О., Хаитов М. Р. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология*. 2023; 44 (4): 500–510. Poroshina A. S., Shershakova N. N., Shilovsky I. P., Kadushkin A. G., Tahanovich A. D., Gudima G. O., Khaitov M. R. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunology= Immunologiya*. 2023; 44 (4): 500–510. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510.
43. Бязрова М. Г., Порошина А. С., Сухова М. М., Фролов Е. А., Шилкина А. Б., Латышева Е. А., Латышева Т. В., с соавт. Продукция цитокинов наивными В-лимфоцитами и В-клетками памяти при стимуляции *in vitro*. *Иммунология*. 2023; 44 (5): 575–585. Byazrova M. G., Poroshina A. S., Sukhova M. M., Frolov E. A., Shilkina A. B., Latysheva E. A., Latysheva T. V., et al. Production of cytokines by *in vitro* stimulated naive B lymphocytes and memory B cells. *Immunology= Immunologiya*. 2023; 44 (5): 575–585. (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2023-44-5-575-585.
44. Pham H. M., Nguyen D. L. M., Duong M. C., Tran L. T., Pham T. T. N. Diagnostic value of neutrophil CD64 in sepsis patients in the intensive care unit: a cross-sectional study. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (8): 1427. DOI: 10.3390/diagnostics13081427. PMID: 37189528.
45. Han J., Zhang Y., Ge P., Dakal T. C., Wen H., Tang S., Luo Y., et al. Exosome-derived CIRP: an amplifier of inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023; 14: 1066721. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1066721. PMID: 36865547.
46. Scott J., Trevi L., McNeil H., Ewen T., Mawson P., McDonald D., Filby A., et al. Role of immunosuppression in an antibiotic stewardship intervention and its association with clinical outcomes and antibiotic use: protocol for an observational study (RISC-sepsis). *BMJ Open*. 2022; 12 (12): e068321. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068321. PMID: 36600326.
47. Zou S., Jie H., Han X., Wang J. The role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-related acute lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2023; 124 (Pt A): 110436. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110436. PMID: 37688916.
48. Ansari M. A., Das S., Rai G., Singh P. K., Lahan S., Tyagi A., Alamer E., et al. Low monocytic HLA-DR expression in critically ill patients of sepsis: an indicator for antimicrobial and/or immunomodulatory intervention. *Transpl Immunol*. 2023; 81: 101942. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101942. PMID: 37866671.
49. Joshi I., Carney W. P., Rock E. P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214. PMID: 36825018.
50. Quirant-Sánchez B., Plans-Galván O., Lucas E., Argudo E., Martínez-Cáceres E. M., Arméstar F. HLA-DR expression on monocytes and sepsis index are useful in predicting sepsis. *Biomedicines*. 2023; 11 (7): 1836. DOI: 10.3390/biomedicines11071836. PMID: 37509475.
51. Ostrand-Rosenberg S., Lamb T. J., Pawelec G. Here, there, and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology. *J Immunol*. 2023; 210 (9): 1183–1197. DOI: 10.4049/jimmunol.2200914. PMID: 37068300.
52. Wang F., Cui Y., He D., Gong L., Liang H. Natural killer cells in sepsis: friends or foes? *Front Immunol*. 2023; 14: 1101918. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101918. PMID: 36776839.
53. Etemad B., Sun X., Li Y., Melberg M., Moisi D., Gottlieb R., Ahmed H., et al. HIV post-treatment controllers have distinct immunological and virological features. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120 (11): e2218960120. DOI: 10.1073/pnas.2218960120. PMID: 36877848.
54. Wu H., Tang T., Deng H., Chen D., Zhang C., Luo J., Chen S., et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in sepsis. *Clin Immunol*. 2023; 254: 109249. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109249. PMID: 36736642.

55. Sohn H., Cooper M.A. Metabolic regulation of NK cell function: implications for immunotherapy. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (1): e00020. DOI: 10.1097/IN9.0000000000000020. PMID: 36710923.
56. Yao Y.M., Zhang H., Wu Y. [Novel strategy of sepsis immunomodulation targeting dendritic cells]. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2023; 39 (7): 606–611. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230321-00087. PMID: 37805688.
57. Zhao F.-Z., Gu W.-J., Li L.-Z., Qu Z.-K., Xu M.-Y., Liu K., Zhang F., et al. Cannabinoid receptor 2 alleviates sepsis-associated acute lung injury by modulating maturation of dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2023; 123: 110771. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110771. PMID: 37582314.
58. Wu Y., Chen L., Qiu Z., Zhang X., Zhao G., Lu Z. PINK1 protects against dendritic cell dysfunction during sepsis through the regulation of mitochondrial quality control. *Mol Med*. 2023; 29 (1): 25. DOI: 10.1186/s10020-023-00618-5. PMID: 36809929.
59. Bénard A., Hansen F.J., Uhle F., Klösch B., Czubayko F., Mittelstädt A., Jacobsen A., et al. Interleukin-3 protects against viral pneumonia in sepsis by enhancing plasmacytoid dendritic cell recruitment into the lungs and T cell priming. *Front Immunol*. 2023; 14: 1140630. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140630. PMID: 36911737.
60. Zhang T., Lian G., Fang W., Tian L., Ma W., Zhang J., Meng Z., et al. Comprehensive single-cell analysis reveals novel anergic antigen-presenting cell subtypes in human sepsis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1257572. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1257572. PMID: 37781404.
61. Li J.-B., Xie M.-R., Duan M.-L., Yu Y.-N., Hang C.-C., Tang Z.-R., Li C.-S. Over-expression of programmed death-ligand 1 and programmed death-1 on antigen-presenting cells as a predictor of organ dysfunction and mortality during early sepsis: a prospective cohort study. *World J Emerg Med*. 2023; 14 (3): 179–185. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.041. PMID: 37152526.
62. Turner S., Raisley B., Roach K., Bajaña S., Munroe M.E., James J.A., Coggeshall K.M., et al. Gram-positive bacteria cell wall peptidoglycan polymers activate human dendritic cells to produce IL-23 and IL-1 β and promote T_H17 cell differentiation. *Microorganisms*. 2023; 11 (1): 173. DOI: 10.3390/microorganisms11010173. PMID: 36677464.
63. Liu H., Li J.-F., Zhang L.-M., Wang H.-H., Wang X.-Q., Kiu G.-Q., Du H.-B., et al. Posthemorrhagic shock mesenteric lymph impairs splenic dendritic cell function in mice. *Shock*. 2023; 59 (2): 256–266. DOI: 10.1097/SHK.00000000000002056. PMID: 36427100.
64. Finfer S., Venkatesh B., Hotchkiss R.S., Sasson S.C. Lymphopenia in sepsis: an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. 2023; 101 (6): 535–544. DOI: 10.1111/imcb.12611. PMID: 36468797.
65. Winer H., Rodrigues G.O.L., Hixon J.A., Aiello F.B., Hsu T.C., Wachter B.T., Li W., et al. IL-7: comprehensive review. *Cytokine*. 2022; 160: 156049. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156049. PMID: 36201890.
66. Gao Y., Ya Y., Zhang X., Chen F., Meng X.-L., Chen X.-S., Wang C.-L., et al. Regulatory T cells: angels or demons in the pathophysiology of sepsis? *Front. Immunol*. 2022; 13: 829210. DOI: 10.3389/fimmu.2022.829210. PMID: 35281010.
67. Li X.-Y., Liu M., Fu Y.-J., Jiang Y.-J., Zhang Z.-N. Alterations in levels of cytokine following treatment to predict outcome of sepsis: a meta-analysis. *Cytokine*. 2023; 161: 156056. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156056. PMID: 36240721.
68. Wautier J.L., Wautier M.P. Pro- and anti-Inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. DOI: 10.3390/ijms24119647. PMID: 37298597.
69. Barber G., Tanic J., Leligdowicz A. Circulating protein and lipid markers of early sepsis diagnosis and prognosis: a scoping review. *Curr Opin Lipidol*. 2023; 34 (2): 70–81. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000870. PMID: 36861948.
70. Korzhenevich J., Janowska I., van der Burg M., Rizzi M. Human and mouse early B cell development: So similar but so different. *Immunol Lett*. 2023; 261: 1–12. DOI: 10.1016/j.imlet.2023.07.004. PMID: 37442242.
71. Dong X., Tu H., Qin S., Bai X., Yang F., Li Z. Insights into the roles of B cells in patients with sepsis. *J Immunol Res*. 2023; 2023: 7408967. DOI: 10.1155/2023/7408967. PMID: 37128298.
72. Pan B., Sun P., Pei R., Lin F., Cao H. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023; 21 (1): 765. DOI: 10.1186/s12967-023-04592-8. PMID: 37898763.
73. Du K., Hao S., Luan H. Retracted: expression of peripheral blood DCs CD86, CD80, and Th1/Th2 in sepsis patients and their value on survival prediction. *Comput Math Methods Med*. 2023; 2023: 9832093. DOI: 10.1155/2023/9832093. PMID: 37416269.
74. Dong X., Tu H., Bai X., Qin S., Li Z. Intrinsic/extrinsic apoptosis and pyroptosis contribute to the selective depletion of B cell subsets in septic shock patients. *Shock*. 2023; 60 (3): 345–353. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002174. PMID: 37477437.
75. Sharma P., Goswami S., Raychaudhuri D., Siddiqui B.A., Singh P., Nagarajan A., Liu J. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell*. 2023; 186 (8): 1652–1669. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.006. PMID: 37059068.
76. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.-C., Cai Q.-L., Gao C., Li L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res*. 2022; 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y. PMID: 36209190.
77. van den Haak D.A.C., Otten L.S., Koenen H.J.P.M., Smeets R.L., Piet B., Pickkers P., Kox M., et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression. *Clin Transl Sci*. 2023; 16 (6): 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503. PMID: 37002646.
78. Kim G.-R., Choi J.-M. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Mol Cells*. 2022; 45 (8): 513–521. DOI: 10.14348/molcells.2022.2056. PMID: 35950451.
79. Bailly C., Thuru X., Goossens L., Goossens J.-F. Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases. *Biochem Pharmacol*. 2023; 209: 115445. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115445. PMID: 36739094.
80. Ibrahim R., Saleh K., Chahine C., Khoury R., Khalife N., Cesne A.L. LAG-3 Inhibitors: novel immune checkpoint inhibitors changing the landscape of immunotherapy. *Biomedicines*. 2023; 11 (7): 1878. DOI: 10.3390/biomedicines11071878. PMID: 37509517.
81. Sordo-Bahamonde C., Lorenzo-Herrero S., Granda-Díaz R., Martínez-Pérez A., Aguilar-García C., Rodrigo J.P., García-Pedrero J.M., et al. Beyond the anti-PD-1/PD-L1 era: promising role of the BTLA/HVEM axis as a future target for cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2023; 22 (1): 142. DOI: 10.1186/s12943-023-01845-4. PMID: 37649037.
82. García Melián M.F., Moreno M., Cerecetto H., Calzada V. Aptamer-based immunotherapeutic strategies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2023; 38 (4): 246–255. DOI: 10.1089/cbr.2022.0064. PMID: 36603108.
83. Rienzo M., Skirecki T., Monneret G., Timsit J.-F. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022; 31 (9): 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477. PMID: 35944174.

Поступила 15.11.2023
Принята 17.04.2024

Енолазы: ограничения внедрения в клиническую практику (обзор-дискуссия)

А. М. Голубев*

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: А. М. Голубев. Енолазы: ограничения внедрения в клиническую практику (обзор-дискуссия). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 53–64. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-xx> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Голубев Аркадий Михайлович, arkadygolubev@mail.ru

Резюме

Енолазы участвуют в утилизации глюкозы (путь Эмбдена–Мейергофа2-Парнаса), имеющего исключительно важное значение в обеспечении клеток энергией в условиях гипоксии при критических состояниях. Енолазы привлекают внимание в связи с возможностью их использования в качестве диагностического маркера при критических состояниях.

Цель обзора: анализ причин, ограничивающих клиническое применение енолаз в диагностических и прогностических целях при критических состояниях.

Критерием отбора 87 публикаций из баз данных PubMed и eLibrary являлись предложения авторов и официальные рекомендации по клиническому применению енолаз в диагностических и прогностических целях.

Рассмотрели характеристику молекулярных форм енолаз, клинические аспекты и рекомендации клинического применения енолаз, методологические и методические ошибки при их исследовании. Выделили следующие дискуссионные вопросы: определение концентрации енолаз не отражает ферментативную активность их множественных молекулярных форм; выявление молекулярных форм енолаз с помощью антител к структурной субъединице не позволяет оценить истинное содержание и ферментативную активность каждой молекулярной формы (например, γ - и $\alpha\gamma$ -енолазы); представление о том, что гетеродимеры являются клеточноспецифическими (в частности, нейронспецифическая $\alpha\gamma$ -енолаза) не подтверждается имеющимися исследованиями, поскольку данный изофермент обнаруживается в клетках различных органов; не учитывается ряд методических условий (скрытый гемолиз, отсутствие унифицированных методов исследования и т. д.).

Закключение. Исследования, которые будут выполняться на методологической платформе с применением методов, позволяющих оценивать содержание и ферментативную активность каждой молекулярной формы енолазы, позволят получить новую информацию в рамках персонализированной медицины о роли конкретных молекулярных форм енолазы в патогенезе заболеваний и оценить их диагностическое и прогностическое значение, а также эффективность лечебных мероприятий.

Ключевые слова: енолазы; изоферменты; множественные молекулярные формы; критические состояния; клинические рекомендации

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Enolases: Limitations for Implementation in Clinical Practice (Critical Review)

Arkady M. Golubev*

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

Enolases (ENOs) are involved in glycolysis, which is critical for providing energy to cells under hypoxic conditions. ENOs are attracting the attention of researchers as a potential diagnostic marker for critical conditions.

The aim of this review is to analyze the reasons limiting the clinical use of ENOs for diagnostic and prognostic purposes in critical conditions.

We selected and analyzed 87 publications in which ENOs assessment was mainly performed in patients with critical illness. Criteria for selecting relevant publications from PubMed and Elibrary were based on a presence of authors' recommendations or current guidelines on clinical use of ENOs for diagnostic or prognostic purposes.

Specific properties of human ENO isoenzymes were reviewed, clinical aspects and recommendations for their clinical use, as well as methodological and procedural errors in ENO testing were considered.

The following controversial issues were identified: the measured level of ENOs does not characterize the true enzymatic activity of their numerous molecular isoforms; identification of specific ENO isoforms using

antibodies to structural subunits does not allow assessment of the true content and enzymatic activity of potentially circulating isoenzymes (e.g., gamma-gamma and alpha-gamma ENOs); the concept of cell specificity ascribed to heterodimers (in particular, gamma-alpha enolase is considered to be neuron-specific) is not supported by the results of the available studies, since this heterodimeric form of ENO is present in a variety of human tissues; some procedural issues are not taken into account (e.g., latent hemolysis, lack of standardized assessment methods, etc.).

Conclusion. The use of advanced diagnostic platforms based on the assessment of the content and enzymatic activity of each ENO isoform should provide valuable information on their specific role in the pathogenesis of diseases in the context of personalized medicine and will enable the evaluation of their diagnostic and prognostic significance, as well as the effectiveness of therapeutic interventions.

Keywords: *enolases; isoenzymes; multiple molecular forms; critical conditions; clinical guidelines*

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

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

Введение

Различные заболевания, травмы, при которых развиваются критические состояния, характеризуются тяжелыми нарушениями метаболизма, в связи с чем исследование молекулярных биомаркеров имеет важное значение для диагностики, контроля лечения, прогноза исхода заболевания [1–7].

Перспективными молекулярными биомаркерами являются енолазы. Активное изучение енолаз обусловлено открытием гликолиза — одного из главных механизмов окисления глюкозы (путь Эмбдена–Мейергофа–Парнаса). В его основе лежит фосфорилирование глюкозы с образованием пировиноградной кислоты (пирувата). Реакции гликолиза, сопровождающиеся образованием энергии в форме АТФ, а также НАДН, обеспечивающие энергетическую основу для клеточного метаболизма были открыты к 1940 г.

Енолаза была открыта в начале 30-х гг. XX в. Мейергофом и Ломаном в процессе исследования гликолиза [8]. Фосфопируватгидратаза, также известная как 2-фосфо-D-глицератгидролаза (ЕС 4.2.1.11), и обычно называемая енолаза, является важнейшим катаболическим ферментом, превращающим 2-фосфоглицерат в фосфоенолпируват в гликолитическом пути для производства АТФ [9].

В условиях нормоксии ферменты гликолиза диффузно распределены в цитоплазме клеток. Недавние исследования выявили эффект компартментализации ферментов гликолиза в ответ на гипоксический стресс. Концентрация ферментов гликолиза повышает скорость утилизации глюкозы в целях увеличения производства энергии. Нарушение компартментализации может приводить к нарушению метаболизма (в том числе в нейронах). Гипоксия ингибирует цикл трикарбоновых кислот и в этих условиях гликолиз является основным метаболическим путем, ответственным за превращение глюкозы в полезную энергию. Однако механизмы, компенсирующие потерю выработки энергии в результате инактивации цикла трикарбоновых кислот, остаются недостаточно изученными [10].

Актуальность изучения гликолиза в медицинской практике с целью использования ферментов в диагностике заболеваний несомненна. В этом плане енолаза привлекает внимание в связи с возможностью ее использования в качестве диагностического маркера при критических состояниях.

Цель обзора — анализ причин, ограничивающих клиническое применение енолаз в диагностических и прогностических целях при критических состояниях.

Провели анализ более 500 источников литературы, посвященных исследованию енолаз. Критерием отбора 87 публикаций из баз данных PubMed и elibrary явились предложения авторов по применению результатов исследования енолаз в диагностических целях и официальные рекомендации по применению енолаз в клинике.

В дискуссионном обзоре рассмотрели характеристики молекулярных форм енолаз, клинические аспекты и рекомендации их клинического применения, методологические и методические ошибки при исследовании енолаз.

Ограничения исследований по теме обзора: преимущественно использовали публикации, касающиеся изучения енолаз при критических состояниях.

Молекулярные формы енолаз

Енолазы являются одними из наиболее распространенных и экспрессируемых белков с высокосохраненной аминокислотной последовательностью в клетках организмов — от архей до млекопитающих [11]. S. M. Seki и A. Gaultier показали, что енолаза играет доминирующую роль в метаболизме при воспалении, а также при гипоксии путем активизации гликолиза [12].

Семейство енолаз представлено множественными молекулярными формами ферментов (ММФФ) — группой белков-металлоферментов, выполняющих идентичную каталитическую функцию, отличающихся по структуре и ряду физико-химических свойств.

Разнообразие ММФФ имеет определенное биологическое значение. При изменении условий существования спектр ММФФ в клетке мо-

жет меняться, в результате чего организм эффективнее приспосабливается к внешним условиям. Изменения соотношения ММФФ (их число, активность каждой из форм, стабильность) являются одним из механизмов регуляции обменных процессов.

Среди ММФФ енолаз выделяют генетически детерминированные формы, их принято называть изоферментами или изоэнзимами (отличаются друг от друга первичной структурой белка), и формы, возникшие в результате эпигенетических изменений.

Все молекулярные формы енолаз локализуются преимущественно в цитозоле клеток. Точная локализация енолаз обеспечивается короткими вариабельными участками в их структуре, которые играют роль контактов с элементами цитоскелета.

Изоферменты енолазы представлены гомо- и гетеродимерами, образованными при комбинации трех субъединиц: α , β и γ .

Гомодимеры состоят из 2 идентичных субъединиц к ним относятся:

енолаза 1 (ЕНО 1) или α -енолаза — образована двумя α -субъединицами ($\alpha\alpha$);

енолаза 2 (ЕНО 2) или γ -енолаза (называемая также нейрон-специфической енолазой, НСЕ) — образована двумя γ -субъединицами ($\gamma\gamma$);

енолаза 3 (ЕНО 3) или β -енолаза — образована двумя β -субъединицами ($\beta\beta$).

К гетеродимерам относятся $\alpha\gamma$ (изофермент НСЕ) и $\beta\gamma$ изоформы.

Еще один изофермент енолазы — ЕНО S, был обнаружен в сперматозоидах человека, баранов и мышей. Этот изофермент уникален для сперматозоидов и отличается от соматических енолаз ЕНО 1, ЕНО 2 и ЕНО 3 электрофоретической подвижностью, высокой термостабильностью и способностью подвергаться структурным изменениям при высоких температурах. Он получил название енолаза 4 (ЕНО 4) [13].

Исследование экспрессии ЕНО-S при дифференцировке сперматозоидов позволяет предположить, что этот изофермент синтезируется относительно поздно при гаплоидном геноме [14].

Все возможные димеры, кроме $\beta\gamma$, выявлены *in vivo*. Молекулярная масса енолаз колеблется от 82 до 100 kD [15].

Субъединицы α , β и γ экспрессируются разными генами: ген *ENO1* кодирует α -енолазу, ген *ENO2* — γ -енолазу и ген *ENO3* — β -енолазу. Их экспрессия изменяется во время развития, метаболических или общепатологических процессов [16].

Для поддержания структурной стабильности и каталитической активности енолазы необходимы ионы двухвалентных металлов, особенно Mg^{2+} . Активный центр енолазы, в ко-

тором ионы металлического магния действуют как кофакторы, связывается с субстратом: 2-фосфоглицератом. Такой же эффект проявляют и ионы Zn^{2+} . Фторид действует как ингибитор енолаз [17]. Кроме ферментативной, молекулярные формы енолаз имеют неферментативные функции.

Биологическая роль и клинические аспекты применения енолаз

Условием оптимального использования биомаркера в медицинской практике является его высокая специфичность и чувствительность, а также быстрота и экономическая эффективность метода его определения [18].

Альфа-енолаза. Альфа-енолаза участвует в синтезе пирувата, действует как рецептор плазминогена и опосредует активацию плазмина и деградацию внеклеточного матрикса. Альфа-енолаза экспрессируется на поверхности нескольких типов клеток, способствуя опухолевой инвазии.

Установлено, что α -енолаза экспрессируется на клеточной поверхности дифференцирующихся миоцитов и ингибиторы связывания α -енолазы/плазминогена блокируют регенерацию скелетных мышц [19].

Обнаружено, что ассоциация α -енолазы с мембраной митохондрий важна для стабильности митохондриальной мембраны, а ее секвестрация на поверхности клетки имеет решающее значение для опосредованного плазмином периклеточного протеолиза [20].

Начиная с эмбрионального периода α -енолаза продолжает экспрессироваться в большинстве тканей взрослого человека. Переход к специфическим изоформам енолазы происходит во время онтогенеза в двух типах клеток с высокими энергетическими потребностями: $\alpha\gamma$ - и γ -енолазы выявляются в нейронах, $\alpha\beta$ - и β -енолазы — в поперечно-полосатых мышечных клетках [21].

Содержание α -енолазы в эмбриональном мозге высокое и уменьшается с созреванием нейронов [22]. В процессе дифференцировки головного мозга α -енолаза замещается в нейронах γ -енолазой, что является поздним событием в развитии нервной системы и может быть маркером зрелости нейронов [23].

Гиперэкспрессия α -енолазы и ее посттрансляционные модификации (ацетилирование, метилирование и фосфорилирование) могут иметь диагностическое и прогностическое значение при многих типах рака. Способность α -енолазы вызывать сильный специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ делает этот

белок перспективной мишенью для лечения опухолей [24, 25].

Гиперэкспрессия α -енолазы человека была зарегистрирована при широком спектре раковых заболеваний и тесно связана с плохим прогнозом, что делает ее не только терапевтической мишенью, но и актуальным биомаркером [26].

Обнаружено, что α -енолаза гиперэкспрессируется в клетках меланомы кожи. Гиперэкспрессия α -енолазы способствовала инвазии, миграции и пролиферации опухолевых клеток; при этом отмечалась повышенная выработка пирувата и лактата. Противоположные эффекты наблюдались в клетках меланомы, в которых α -енолаза была инактивирована. Таким образом, α -енолаза представляет собой потенциальную терапевтическую мишень при меланоме кожи [27].

Альфа-енолаза способствует пролиферации клеток рака поджелудочной железы. Нокаут экспрессии α -енолазы подавлял способность к пролиферации и образованию колоний клеток опухолей. Результаты исследования показали, что α -енолаза является онкогенным биомаркером и может служить перспективной мишенью для иммунотерапии при раке поджелудочной железы [28].

Изучена роль α -енолазы в пролиферации, инвазии и апоптозе клеток рака молочной железы человека. Результаты исследования показали, что α -енолаза может быть потенциальной терапевтической мишенью при раке молочной железы [29]. Подавление ее экспрессии снижает пролиферативную активность, инвазионную способность и скорость апоптоза клеток рака молочной железы.

Обнаружено, что α -енолаза взаимодействует с β -амилоидом (A β) и ингибирует его фибриллообразование [30]. Разрушение фибрилл A β и ослабление цитотоксических эффектов этих фибрилл осуществляется посредством протеолитической деградации пептида A β . Инфузия α -енолазы в мозг мышей APP23 уменьшала цереброваскулярные отложения A β и снижала когнитивные нарушения.

Ферментативно инактивированная α -енолаза не способна ингибировать образование и разрушение фибрилл A β . Таким образом, протеолитическая активность α -енолазы может лежать в основе цитопротекторного эффекта фермента и выведения A β из мозга, и α -енолаза может быть терапевтической мишенью при церебральной амилоидной ангиопатии [30].

Некоторые из неметаболических функций α -енолазы влияют на цикл репликации вируса в инфицированных клетках, что стимулирует исследования по применению α -енолазы в качестве мишени при лечении вирусных заболеваний [31].

Гамма-енолаза. Гамма-енолаза (называемая вместе с α -енолазой также НСЕ) привлекает внимание исследователей и клиницистов, поскольку она является, как считают, специфическим маркером нейронов [18].

В нейронах и клетках нейроэндокринной системы γ -енолаза специфично ассоциирована с плазматической мембраной.

НСЕ участвует в аксональном транспорте, и уровень ее экспрессии может колебаться в зависимости от потребности энергии в клетке. Когда аксоны повреждены, содержание НСЕ возрастает. Иммуногистохимическое выявление НСЕ избирательно маркирует поврежденные аксоны в мозолистом теле при диффузном аксональном повреждении, в то время как в неповрежденных аксонах НСЕ не обнаруживается [32].

Отмечается, что сывороточные концентрации НСЕ у пациентов с ишемическим инсультом повышены по сравнению с контрольной группой и коррелируют с размером инфаркта и неврологическим дефицитом [33, 34]. Пациенты, у которых был зарегистрирован второй пик повышенного содержания НСЕ в сыворотке (20% исследуемой популяции) в отсроченном периоде ишемического инсульта, были более подвержены риску развития геморрагической трансформации [35].

Показатель НСЕ менее 2 нг/мл в остром периоде заболевания является предиктором хорошего функционального исхода через 12–14 дней от начала инсульта. Содержание НСЕ > 2,6 нг/мл связано с высокой вероятностью летального исхода [36]. Как у молодых, так и у пожилых пациентов с ишемическим инсультом, состояние которых улучшилось, содержание НСЕ либо оставалось стабильным, либо снижалось на момент выписки. В то же время содержание НСЕ возрастало у пациентов с неблагоприятным исходом [37].

Содержание НСЕ в сыворотке крови является индикатором повреждения нейронов и помогает в прогнозировании инвалидности и клинического исхода у пациентов с гипертонической болезнью и ишемическим инсультом [38]. Предложено использовать показатели сывороточной НСЕ в качестве биохимического маркера повреждения при ишемии-реперфузии головного мозга после эндартерэктомии сонных артерий [39].

Выявление НСЕ в периферической крови может предоставить ценную и своевременную диагностическую информацию об инсульте, особенно когда невозможно определить время начала инсульта [40]. С учетом корреляции между содержанием НСЕ в сыворотке крови и размером инфаркта мозга, НСЕ может быть предиктором тяжелых клинических проявлений

острого ишемического инсульта [41]. Высокое исходное содержание НСЕ связано с плохими исходами ишемического инсульта в течение 1 года у пациентов с гипертензией [42].

Сообщается, что у пациентов с внебольничной остановкой сердца, которым проводилось управление температурой тела с неблагоприятными неврологическими исходами, содержание НСЕ в сыворотке крови при выраженных нарушениях гематоэнцефалического барьера было выше, чем без него [43].

Сочетание определения содержания НСЕ и нейровизуализации улучшает прогнозирование исхода после остановки сердца с целевым управлением температурой тела [44]. У 171 из 475 пациентов (36%) было зарегистрировано прекращение сердечной деятельности, причем при невысоком содержании НСЕ через 6 мес. были хорошие неврологические исходы, а при повышенном содержании НСЕ — неудовлетворительные [45].

Отмечается, что высокое содержание НСЕ в спинномозговой жидкости является предиктором плохого неврологического исхода у выживших после внебольничной остановки сердца [46]. У невыживших пациентов с внебольничной остановкой сердца содержание НСЕ в сыворотке крови возрастало в течение первых 72 ч, а у выживших — содержание НСЕ снижалось через 48 ч [47].

Возрастание содержания НСЕ в сыворотке крови отмечено при туберкулезе, хронической обструктивной болезни легких, альвеолярном протеинозе, остром респираторном дистресс-синдроме [15]. Повышенная концентрация НСЕ отмечена в сыворотке крови пациентов с силикозом, что имеет значение для диагностики и оценки тяжести заболевания [48].

У пациентов с одышкой, инфицированных SARS-CoV-2, содержание НСЕ в сыворотке крови выше, чем у пациентов с более легким течением и в группе контроля [49].

Повышенное содержание НСЕ в сыворотке крови отмечено у больных мелкоклеточным раком легких [50]. Показано, что модуляция НСЕ регулирует пролиферацию клеток, устойчивость к лекарственным средствам, рост опухоли [51].

Предполагается, что НСЕ может быть кандидатным биомаркером прогноза рака желудка [52]. Однако в последнее время все чаще появляются публикации, демонстрирующие результаты, не подтверждающие клиническую эффективность контроля енолаз (прежде всего НСЕ).

В связи с трудностью интерпретации результатов исследования НСЕ в качестве метода количественной оценки изменений ее содер-

жания был предложен коэффициент, устраняющий необходимость оценки абсолютных значений НСЕ. Значения коэффициента выше 1,0 указывают на увеличение содержания НСЕ и могут свидетельствовать о продолжающемся повреждении нейронов [53].

Однако исследование А. Nuţanu и соавт. [54] ставит под сомнение использование НСЕ в качестве маркера ишемического инсульта. В данном исследовании не выявлено значимых различий между содержанием НСЕ в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом и контрольной группой, а высокое содержание НСЕ было ассоциировано с благоприятным исходом. Кроме того, содержание НСЕ не было связано с функциональным исходом заболевания через 3 месяца.

Об отсутствии связи содержания НСЕ с функциональным исходом, а также с тяжестью инсульта свидетельствуют результаты систематического обзора [55]. Выявлено, что показатель НСЕ не позволяет дифференцировать ишемический и геморрагический тип инсульта [56].

Противоречивые результаты получены в отношении информативности показателей НСЕ в отсроченном периоде ишемического инсульта после эндоваскулярного лечения. Образцы крови были взяты у 90 пациентов до эндоваскулярного лечения и через 2 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч и 3 мес. после него. Содержание НСЕ в сыворотке крови оставалось постоянным в течение всего периода исследования [57].

Интересные результаты на основании клинических и экспериментальных данных получены в исследовании Л. Е. Pelinka и соавт. [58], направленном на решение вопроса о том, является ли НСЕ информативным ранним маркером черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и влияет ли НСЕ на ишемическое/реперфузионное повреждение органов брюшной полости. Показано, что содержание сывороточной НСЕ увеличивается в одинаковой степени как у пациентов с ЧМТ, так и у пациентов с политравмой, но без ЧМТ.

У крыс концентрация НСЕ в сыворотке крови увеличивалась более чем в 3 раза по сравнению с лабораторным контролем во время ишемии печени и почек, более чем в 2–3 раза после реперфузии печени, почек и кишечника. Таким образом, не подтвердилась гипотеза о том, что НСЕ является ранним маркером ЧМТ при множественной травме [58].

Бета-енолаза. Бета-енолаза присутствует в скелетной и сердечной мышцах [21, 59]. Высокое содержание субъединиц β -енолазы характерно в быстро сокращающихся волокнах мышц взрослого человека [60]. Бета-енолаза является маркером мышечной дифференцировки при рабдомиосаркоме [61].

Мутации гена *ENO3*, продуцирующего β -субъединицу енолазы, приводят к снижению стабильности мутантной β -енолазы [62]. Содержание β -енолазы в сыворотке крови является индикатором мышечного повреждения, вызванного физической нагрузкой у спортсменов [63].

Дефицит мышечной β -енолазы является очень редкой наследственной метаболической миопатией. В исследовании у двух мужчин, итальянца и турка, чьи родители были кровными родственниками, отметили жалобы на несколько эпизодов интенсивной миалгии, судорог, генерализованной мышечной болезненности и темной мочи. Никто из других членов семьи не сообщал о подобных симптомах. Биохимические исследования мышечной ткани показали выраженное снижение активности мышечной β -енолазы (20 и 10% остаточной активности соответственно). Молекулярно-генетический анализ гена *ENO3* выявил две гомозиготные миссенс-мутации [64].

Иммуноцитохимический анализ поперечных срезов икроножной мышцы взрослой мыши позволил сравнить экспрессию α - и β -субъединиц с экспрессией изоформ тяжелой цепи миозина. Экспрессия β -енолазы в мышечных клетках тонко регулируется в зависимости от энергетических потребностей. Интенсивность экспрессии α -енолазы оказалась независимой от типов волокон. Анализ конфокальной микроскопии показал, что α -енолаза локализована в М-диапазоне. Большая часть β -енолазы распределялась по всей саркоплазме. Некоторая часть β -енолазы локализовалась как в Z, так и в М-диапазонах. Результаты исследования подтверждают идею о том, что изоферменты различаются по своей способности взаимодействовать с другими макромолекулами, разделяясь на различные субклеточные участки, где они реагируют на определенные функциональные потребности [65].

ЕНО-S (сперматозоид-специфическая енолаза). Изофермент ЕНО-S исследован в сперматозоидах на разных стадиях их созревания. Методом электрофореза показано, что в сперматозоидах яйцек ЕНО-S присутствовала в 2 основных полосах, названных S1 и S3. При анализе ЕНО-S в сперматозоидах придатка яичка визуализировали полосы S1, S3 и дополнительную полосу S2, которые обладали теми же электрофоретическими свойствами, что ЕНО-S из эякулированного сперматозоида.

В экстрактах яйцек, в которых сперматозоиды не визуализировались при гистологическом анализе, не было обнаружено ни одной из 3 полос ЕНО-S. Таким образом, ЕНО-S существует в виде различных изоформ (электрофоретических вариантов) на разных стадиях со-

зревания сперматозоидов. Проход через придаток яичка, по-видимому, играет важную роль в процессе созревания ЕНО-S [66].

ЕНО-S и α -енолаза. Активность ЕНО-S и α -енолазы сперматозоидов 30 нормоспермальных фертильных мужчин и 20 пациентов с абнормоспермическим бесплодием была измерена суммарно. Общая активность енолазы была значимо выше в общей сперме пациентов с абнормоспермией по сравнению с нормоспермическими пациентами. Активность α -енолазы в общем количестве сперматозоидов у абнормоспермических мужчин была значительно выше, чем у нормоспермических. Активность α -енолазы положительно коррелировала с процентом незрелых сперматозоидов, демонстрирующих избыток остаточной цитоплазмы. Активность ЕНО-S в общей сперме нормоспермических пациентов была значимо выше, чем у абнормоспермических пациентов. Исследованные изоформы енолазы, по-видимому, отражают противоположные аспекты качества сперматозоидов: α -енолаза связана с аномальными, а ЕНО-S — с нормальными сперматозоидами. В качестве дополнительного показателя, позволяющего отличить нормальную сперму от аномальной, в обеих группах оценивали соотношение ЕНО-S : α -енолаза. Это соотношение является маркером качества спермы и представляет прогностический индекс потенциала оплодотворения яйцеклеток сперматозоидами [67].

Сочетание гетеро- и гомодимерных форм енолаз. Большая часть енолазы тромбоцитов и эритроцитов представлена гетеродимером $\alpha\gamma$ в сочетании с гомодимером α -енолазы [68, 69].

В изолированных гибридных клеточных линиях были получены два моноклональных антитела к γ -енолазе человека и крупного рогатого скота. Они демонстрировали реакционную способность с γ - и $\alpha\gamma$ -изоформами енолазы человека и крысы, а также с γ -енолазой крупного рогатого скота. Антитела не вступали в перекрестную реакцию с α - или β -субъединицей изоферментов енолазы человека и крысы. Оба антитела частично ингибировали активность γ - и $\alpha\gamma$ -енолазы [70].

С помощью иммуноферментной системы определяли распределение 3-х форм енолазы крыс (α -, $\alpha\gamma$ - и γ -), в том числе специфических для нервной системы ($\alpha\gamma$ - и γ -енолазы). В головном и спинном мозге содержалось более 100 пмоль/мг α -, $\alpha\gamma$ и γ -енолазы. Такие органы, как легкие, сердце, селезенка, печень и почки имели столь же высокое содержание α -енолазы, но содержание $\alpha\gamma$ - и γ -енолазы составляло менее 1% от их концентрации в центральной нервной системе. Высокие концентрации $\alpha\gamma$ - (более 10 пмоль/мг) и γ -енолазы (более 1,5 пмоль/мг)

были обнаружены в прямой кишке, мочевом пузыре и матке [71].

Гамма- и α -изоформы относят к нейрон-специфической енолазе (NSE). NSE преимущественно обнаруживается в нейронах и нейроэндокринных клетках и является маркером опухолей, происходящих из этих клеток. Он используется при наблюдении за пациентами с мелко-клеточным раком легкого. В последнее время применяется для мониторинга повреждений головного мозга. Моноклональные антитела к γ -енолазе были получены на мышах и использовались в системе иммуноферментного анализа Cobas Core, который является быстрым, надежным и удобным тестом для измерения содержания NSE в сыворотке крови человека [72].

Новые клинические требования к сортировке пациентов с болью в грудной клетке бросают вызов возможностям существующих кардиологических маркеров. Серийные измерения массы изоформентов креатинкиназы, форм тропонина, а также миоглобина в отделениях неотложной помощи помогают быстро исключить острый инфаркт миокарда (ОИМ). Однако в течение первых 3–4 ч от начала боли в груди их чувствительность недостаточно высокая, чтобы внести существенный вклад в диагностику ОИМ. Предложенные молекулярные маркеры для ранней диагностики ОИМ включают изоформу енолазы $\alpha\beta$ [73].

Рекомендации клинического применения енолаз

Американская академия неврологии рекомендовала использование сывороточной NSE для прогноза неблагоприятного исхода после глобальной церебральной гипоперфузии у пациентов, нуждающихся в сердечно-легочной реанимации. Однако ограниченная доступность задержала общее применение этого теста для принятия клинических решений после глобальной церебральной гипоперфузии [74].

Было проведено исследование по определению содержания NSE для неврологического прогноза через 24, 48 и 72 ч после возвращения спонтанного кровообращения (Return Of Spontaneous Circulation, ROSC) в когорте пациентов с внебольничной остановкой сердца с целью подтверждения ранее предложенных предельных значений, включая рекомендации ERC — 2021. (ERC guidelines 2021). Результаты исследований содержания в сыворотке крови NSE с целью прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода в долгосрочной перспективе после внебольничной остановки сердца показали более высокие пороговые значения NSE, чем предполагалось в предыдущих публикациях [75].

Проведено также проспективное исследование по изучению прогностической эффективности автоматизированной количественной пупиллометрии у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, реанимированных после остановки сердца. Предполагается, что валидация пупиллометрии в сочетании с критерием NSE > 60 мкг/л повысит уровень доказательности клинического прогноза [76].

Не получено убедительных данных по использованию NSE в других областях практической медицины (онкология, педиатрия).

Отсутствуют доказательства, подтверждающие использование сывороточной NSE для диагностики и мониторинга нейробластомы. Высокий риск получения ложноположительных результатов, связанных с сопутствующими факторами (например, гемолиз образца) и другими состояниями (например, воспалением), что значительно снижает диагностическую ценность этого теста [77].

Существует ряд ограничений, которые не позволяют включать биомаркеры в стандартную процедуру мониторинга в педиатрии. Основными ограничениями являются: неоднородность неврологических осложнений, небольшие размеры когорты, отсутствие многоцентровых исследований, использование различных методов оценки нейробиомаркеров, отсутствие консенсуса в отношении валидации анализов биологических жидкостей, отсутствие эталонных оценок в соответствии с техникой измерения содержания молекулярного маркера в биологических жидкостях [78].

Тем не менее исследования возможности применения енолаз в клинической практике продолжаются. В результате картирования специфических эпитопов было отобрано 32 наиболее вероятных эпитопа для енолазы [79].

Выявлено несколько эпитопов NSE, специфичных для аутизма, как у матерей, так и новорожденных детей, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров данного заболевания [80].

Методологические и методические ошибки при исследовании енолаз

Несмотря на многолетние исследования маркеров повреждения головного мозга, их применение для диагностики, мониторинга и прогнозирования исхода при инсультах не внедрено в клиническую практику [81]. На начальных этапах эти исследования базировались на использовании биохимических методов (выделение молекулярных форм на колонках, электрофоретически и др.).

В 1960-е гг. прошлого столетия был предложен метод иммуноферментного анализа (ИФА),

который стал широко использоваться в 70–80-е гг. Это привело к тому, что ИФА постепенно вытеснил классические биохимические методы исследования, что, на наш взгляд, было серьезной методологической ошибкой. ИФА — высокочувствительный метод. В то же время его высокая восприимчивость к помехам зачастую лежит в основе ошибок, которые ведут к неправильным заключениям и последующим ошибочным практическим решениям [82].

Обычные иммунологические анализы не могут дифференцировать изоферменты [83, 84]. Анализ отдельных молекулярных форм енолаз был практически прекращен. Клиническая применимость количественного определения НСЕ с использованием традиционных сэндвич-иммуноанализов затруднена отсутствием соответствия между анализами и ложно повышенными концентрациями, вызванными гемолизом [85].

Одной из ошибок является суммарное количественное выявление гомо- и гетеродимерных форм γ - и α -изоформ енолазы.

Объединение этих двух изоферментов в качестве «нейронспецифической енолазы» является принципиально неверной позицией, поскольку изоферменты γ -енолазы и α -енолазы имеют различную структуру, продуцируются различными клетками и, вероятно, различаются функциональными свойствами. В связи с этим, результаты различных исследований НСЕ на основе ИФА при острых нарушениях мозгового кровообращения крайне противоречивы.

Не исключено, что α -енолаза может сочетать свойства α и γ субъединиц, но могут проявляться свойства, отличающие ее от гомодимерных форм γ - и α -енолазы. Поэтому, для исследования различных молекулярных форм енолазы разрабатывают аналитические методы, которые предусматривают подготовку образцов путем иммуноэкстракции всех молекулярных форм НСЕ [86, 84].

Наиболее существенным различием между α -енолазой и γ -енолазой является чувствительность к ионам хлорида, мочеvine и температуре. Альфа-енолаза очень чувствительна к ионам хлорида, мочеvine и температуре. Напротив, γ -енолаза значительно более стабильна при хлорид-индуцированной инактивации. Относительная нечувствительность γ -енолазы к ионам хлорида особенно интересна, поскольку ионы хлорида накапливаются в нервных клетках во время повторной деполяризации. Относительная устойчивость γ -енолазы к ионам хлорида, возможно, эволюционировала, чтобы адаптироваться к внутриклеточной среде нейронов, тем самым предотвращая инактивацию хлор-чувствительной енолазы в нейронах, когда метаболическая энергия наиболее необходима [84, 15].

Гетеродимер $\alpha\gamma$ предложено анализировать с использованием антитела к одной субъединице в виде твердофазного, и антитела к другой субъединице в виде меченого комплекса [87].

Большое значение имеет стандартизация методов исследования, включающая использование реактивов одной фирмы, однотипных приборов для оценки результатов исследования, соблюдение принятого варианта исследования биологических образцов (пробоподготовка, исключение перекрестных реакций и т. д.)

Существенной методологической ошибкой явилось прекращение определения ферментативной активности енолаз. Дело в том, что енолаза — не просто белок, а белок-фермент гликолиза, который в условиях гипоксии обеспечивает продукцию энергии, оказывая цитопротекторный эффект.

Заключение

Исследование множественных молекулярных форм енолаз является актуальным направлением в реаниматологии. Это обусловлено исключительной ролью гликолиза в метаболизме различных органов и систем при критических состояниях. При планировании научных исследований в данном направлении представляется важным учитывать следующие положения.

Во-первых, необходимым условием является определение ферментативной активности енолаз в целом и каждой исследуемой молекулярной формы.

Во-вторых, антитела, полученные к молекулярным формам енолаз, маркируют ту или иную субъединицу белка (α , γ или β), поэтому антитела, полученные, например, к γ субъединице, будут выявлять как γ -енолазу, так и $\alpha\gamma$ -енолазу. Безусловно, совместное выявление двух молекулярных форм енолазы не позволяет оценить истинное содержание и ферментативную активность каждой молекулярной формы. Решением этого вопроса является разделение енолаз на отдельные молекулярные формы, которые могут исследоваться индивидуально.

Представление о том, что гетеродимеры являются клеточно-специфическими изоферментами не подтверждается исследованиями, обнаруживающими их в клетках различных органов. Это, безусловно, препятствует персонализированной оценке изменений молекулярных форм енолаз при различных заболеваниях (в том числе — критических состояниях).

Исследования на новой методологической платформе с применением методов оценки содержания и ферментативной активности каждой молекулярной формы енолазы позволят получить информацию о роли конкретных изо-

ферментов в патогенезе заболеваний, оценить их диагностическое и прогностическое значение,

а также эффективность лечебных мероприятий в рамках персонализированной медицины.

Литература

1. Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGruttola A.G., DeMets D.L., Downing G.J., Hoth J.F., Colburn W.A., et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69 (3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
2. Kamtchum-Tatuene J., Jickling G.C. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular Med.* 2019; 21 (4): 344–368. DOI: 10.1007/s12017-019-08530-0. PMID: 30830566.
3. Голубев А.М. Персонализированная медицина критических состояний (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (4): 45–54. Golubev A.M. Personalized critical care medicine (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (4): 45–54. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-45-54.
4. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Сравнительная характеристика содержания кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 23–34. Golubev A.M., Grechko A.V., Zakharchenko V.E., Kanarsky M.M., Petrova M.V., Borisov I.V. Comparative characterization of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 23–34. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
5. Тынтерова А.М., Моисеева Е.М., Голубев А.М., Шушарина Н.Н. Роль эндотелинергических и нитроксидагических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (5): 13–20. Tynterova A.M., Moiseeva E.M., Golubev A.M., Shusharina N.N. The role of endothelinergic and nitroxidergic reactions in predicting the functional outcome in patients with ischemic stroke of different severity. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (5): 13–20. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-13-20.
6. Хаджиева М.Б., Грачева А.С., Еришов А.В., Чурсинова Ю.В., Степанов В.А., Авдейкина Л.С., Гребенчиков О.А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур гематоэнцефалического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (3): 16–31. Khadzhiyeva M.B., Gracheva A.S., Ershov A.V., Chursinova Yu.V., Stepanov V.A., Avdeikina 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.
7. Бабкина А.С., Голубев А.М., Острова И.В., Волков А.В., Кузовлев А.Н. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (3): 4–15. Babkina A.S., Golubev A.M., Ostrova I.V., Volkov A.V., Kuzovlev A.N. Brain morphological changes in COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (3): 4–15. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-1-0.
8. Meyerhof O., Lohmann K. Über die enzymatische Gleichgewichtsreaktion zwischen Hexosediphosphorsäure und Dioxycetonphosphorsäure. *Naturwissenschaften.* 1934; 22 (14): 220–220. DOI: 10.1007/BF01491731.
9. McALEASE S.M., Dunbar B., Fothergill J.E., Hinks L.J., Day I.N. Complete amino acid sequence of the neurone-specific γ isozyme of enolase (NSE) from human brain and comparison with the non-neuronal γ form (NNE). *Eur J Biochem.* 1988; 178 (2): 413–417. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1988.tb14465.x. PMID: 3208766.
10. Fuller G.G., Kim J.K. Compartmentalization and metabolic regulation of glycolysis. *J Cell Sci.* 2021; 134 (20): jcs.258469. DOI: 10.1242/jcs.258469. PMID: 34668544.
11. Piast M., Kustrzeba-Wójcicka I., Matusiewicz M., Banaś T. Molecular evolution of enolase. *Acta Biochim Pol.* 2005; 52 (2): 507–513. DOI: 10.18388/abp.2005.3466. PMID: 15912209.
12. Seki S.M., Gaultier A. Exploring non-metabolic functions of glycolytic enzymes in immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1549. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01549. PMID: 29213268.
13. Nakamura K., Miyasho T., Nomura S., Yokota H., Nakade T. Proteome analysis of cerebrospinal fluid in healthy beagles and canine encephalitis. *J Vet Med Sci.* 2012; 74 (6): 751–756. DOI: 10.1292/jvms.11-0474. PMID: 22251802.
14. Edwards Y.H., Grootegeed J.A. A sperm-specific enolase. *J Reprod Fertil.* 1983; 68 (2): 305–310. DOI: 10.1530/jrf.0.0680305. PMID: 6864646.
15. Xu C.-M., Luo Y.-L., Li S., Li Z.-X., Jiang L., Zhang G.-X., Owusu L., et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep.* 2019; 39 (11): BSR20192732. DOI: 10.1042/BSR20192732. PMID: 31642468.
16. Rider C.C., Taylor C.B. Enolase isoenzymes: II. Hybridization studies, developmental and phylogenetic aspects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Protein Structure.* 1975; 405 (1): 175–187. DOI: 10.1016/0005-2795(75)90328-1.
17. Gerlt J.A., Babbitt P.C., Rayment I. Divergent evolution in the enolase superfamily: the interplay of mechanism and specificity. *Arch Biochem Biophys.* 2005; 433 (1): 59–70. DOI: 10.1016/j.abb.2004.07.034. PMID: 15581566.
18. Jickling G.C., Sharp F.R. Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics.* 2011; 8 (3): 349–360. DOI: 10.1007/s13311-011-0050-4. PMID: 21671123.
19. Díaz-Ramos À., Roig-Borrellas A., García-Melero A., López-Alemán R. α -enolase, a multifunctional protein: its role on pathophysiological situations. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012: 156795. DOI: 10.1155/2012/156795. PMID: 23118496.
20. Didiasova M., Schaefer L., Wygrecka M. When place matters: shuttling of enolase-1 across cellular compartments. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7: 61. DOI: 10.3389/fcell.2019.00061. PMID: 31106201.
21. Merkulova T., Dehaupas M., Nevers M.C., Créminon C., Alameddine H., Keller A. Differential modulation of α , β and γ enolase isoforms in regenerating mouse skeletal muscle. *Eur J Biochem.* 2000; 267 (12): 3735–3743. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01408.x. PMID: 10848992.
22. Marangos P.J., Schmechel D., Zis A.P., Goodwin F.K. The existence and neurobiological significance of neuronal and glial forms of the glycolytic enzyme enolase. *Biol Psychiatry.* 1979; 14 (4): 563–579. PMID: 385064.
23. Marangos P.J., Schmechel D.E., Parma A.M., Goodwin F.K. Developmental profile of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) enolase. *Brain Res.* 1980; 190 (1): 185–193. DOI: 10.1016/0006-8993(80)91168-3. PMID: 6769532.
24. Capello M., Ferri-Borgogno S., Cappello P., Novelli E. α -Enolase: a promising therapeutic and diagnostic tumor target. *FEBS J.* 2011; 278 (7): 1064–1074. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08025.x. PMID: 21261815.
25. Qiao G., Wu A., Chen X., Tian Y., Lin X. Enolase 1, a moonlighting protein, as a potential target for cancer treatment. *Int J Biol Sci.* 2021; 17 (14): 3981–3992. DOI: 10.7150/ijbs.63556. PMID: 34671213.
26. Lee C.-H., Tsai C.-H., Leu S.-J., Liu K.-J., Wang W.-C., Tsai B.-Y., Chiang L.-C., et al. Generation and characterization of avian single chain variable fragment against human α -Enolase. *Int Immunopharmacol.* 2023; 120: 110277. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110277. PMID: 37196558.

27. Zhang K, Tian R, Zhang W, Li Y, Zeng N, Liang Y, Tang S. α -Enolase inhibits apoptosis and promotes cell invasion and proliferation of skin cutaneous melanoma. *Mol Biol Rep.* 2022; 49 (9): 8241–8250. DOI: 10.1007/s11033-022-07540-9. PMID: 35925486.
28. Huang C.K., Lv L., Chen H., Sun Y., Ping Y. ENO1 promotes immunosuppression and tumor growth in pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol.* 2023; 25 (7): 2250–2264. DOI: 10.1007/s12094-023-03114-8. PMID: 36820953.
29. Zang H.-Y., Gong L.-G., Li S.-Y., Hao J.-G. Inhibition of α -enolase affects the biological activity of breast cancer cells by attenuating PI3K/Akt signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24 (1): 249–257. DOI: 10.26355/eur-rev_202001_19917. PMID: 31957838.
30. Inoue Y, Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Nomura T., Ando Y., Ueda M. α -Enolase reduces cerebrovascular A β deposits by protecting A β amyloid formation. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79 (8): 462. DOI: 10.1007/s00018-022-04493-x. PMID: 35916996.
31. Vadlamani S., Karmakar R., Kumar A., Rajala M.S. Non-metabolic role of alpha-enolase in virus replication. *Mol Biol Rep.* 2023; 50 (2): 1677–1686. DOI: 10.1007/s11033-022-08067-9. PMID: 36402937.
32. Ogata M., Tsuganezawa O. Neuron-specific enolase as an effective immunohistochemical marker for injured axons after fatal brain injury. *Int J Legal Med.* 1999; 113 (1): 19–25. DOI: 10.1007/s004140050273. PMID: 10654234.
33. Dagonnier M., Donnan G.A., Davis S.M., Dewey H.M., Howells D.W. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Front. Neurol.* 2021; 12: 619721. DOI: 10.3389/fneur.2021.619721. PMID: 33633673.
34. Gójska-Grymajło A., Zieliński M., Wardowska A., Gąsecki D., Piśkuła M., Karaszewski B. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients. *Neurochem Int.* 2018; 120: 134–139. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.08.009. PMID: 30125595.
35. Kim B.J., Kim Y.-J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.-W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020. PMID: 25183561.
36. Kurakina A.S., Semenova T.N., Guzanova E.V., Nesterova V.N., Schelchkova N.A., Mukhina I.V., Grigoryeva V.N. Prognostic value of investigating neuron-specific enolase in patients with ischemic stroke. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021; 13 (2): 68–72. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.08. PMID: 34513079.
37. Kawle A.P., Nayak A.R., Lande N.H., Kabra D.P., Chandak N.H., Badar S.R., Raje D.V., et al. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarker levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Ann Neurosci.* 2015; 22 (2): 70–77. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220204. PMID: 26130910.
38. Bharosay A., Bharosay V.V., Saxena K., Varma M. Role of brain biomarker in predicting clinical outcome in hypertensive cerebrovascular ischemic stroke. *Ind J Clin Biochem.* 2018; 33 (2): 178–183. DOI: 10.1007/s12291-017-0664-3. PMID: 29651208.
39. Ilžević J., Przywara S., Terlecki P., Grabarska A., Stepulak A., Zubilewicz T. Serum neuron-specific enolase as a marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy. *Acta Clin Croat.* 2016; 55 (4): 579–583. DOI: 10.20471/acc.2016.55.04.07. PMID: 29117648.
40. Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R., Valadka A.B., Hayes R.I. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ.* 2016; 2 (1): 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
41. Khandare P., Saluja A., Solanki R.S., Singh R., Vani K., Garg D., Dhamija R.K. Serum S100B and NSE levels correlate with infarct size and bladder-bowel involvement among acute ischemic stroke patients. *J Neurosc Rural Pract.* 2022; 13 (2): 218–225. DOI: 10.1055/s-0042-1743214. PMID: 35694066.
42. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., et al. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. *BMC Geriatr.* 2023; 23 (1): 294. DOI: 10.1186/s12877-023-03986-z. PMID: 37189072.
43. Kang C., You Y., Ahn H.J., Park J.S., Jeong W., Min J.H., In Y.N., et al. Blood–brain barrier disruption as a cause of various serum neuron-specific enolase cut-off values for neurological prognosis in cardiac arrest patients. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 2186. DOI: 10.1038/s41598-022-06233-4. PMID: 35140324.
44. Kim S.H., Kim H.J., Park K.N., Choi S.P., Lee B.K., Oh S.H., Jeung K.W., et al. Neuron-specific enolase and neuroimaging for prognostication after cardiac arrest treated with targeted temperature management. *PLoS ONE.* 2020; 15 (10): e0239979. DOI: 10.1371/journal.pone.0239979. PMID: 33002033.
45. Lee J.H., Kim Y.H., Lee J.H., Lee D.W., Hwang S.Y., Youn C.S., Kim J.-H., et al. Combination of neuron-specific enolase measurement and initial neurological examination for the prediction of neurological outcomes after cardiac arrest. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 15067. DOI: 10.1038/s41598-021-94555-0. PMID: 34302037.
46. Kang C., Jeong W., Park J.S., You Y., Min J.H., Cho Y.C., Ahn H.J. Comparison of prognostic performance between neuron-specific enolase and S100 calcium-binding protein B obtained from the cerebrospinal fluid of out-of-hospital cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management. *J Clin Med.* 2021; 10 (7): 1531. DOI: 10.3390/jcm10071531. PMID: 33917473.
47. Zhai Q., Feng L., Zhang H., Wu M., Wang D., Ge H., Li S., et al. Serial disseminated intravascular coagulation score with neuron specific enolase predicts the mortality of cardiac arrest—a pilot study. *J Thorac Dis.* 2020; 12 (7): 3573–3581. DOI: 10.21037/jtd-20-580. PMID: 32802436.
48. Huang H.-B., Huang J.-L., Xu X.-T., Huang K.-B., Lin Y.-J., Lin J.-B., Zhuang X.-B. Serum neuron-specific enolase: a promising biomarker of silicosis. *World J Clin Cases.* 2021; 9 (5): 1016–1025. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i5.1016. PMID: 33644165.
49. Cione E., Siniscalchi A., Gangemi P., Cosco L., Colosimo M., Longhini F., Luciani F., et al. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury. *PLoS ONE.* 2021; 16 (5): e0251819. DOI: 10.1371/journal.pone.0251819. PMID: 34010310.
50. Li L., Zhang Z., Hu Y. Neuron — specific enolase predicts the prognosis in advanced small cell lung cancer patients treated with first-line PD-1/PD-L1 inhibitors. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100 (36): e27029. DOI: 10.1097/MD.000000000027029. PMID: 34516493.
51. Lu L., Zha Z., Zhang P., Wang P., Liu X., Fang X., Weng C., et al. Neuron-specific enolase promotes stem cell-like characteristics of small-cell lung cancer by downregulating NBL1 and activating the BMP2/Smad/ID1 pathway. *Oncogenesis.* 2022; 11 (1): 21. DOI: 10.1038/s41389-022-00396-5. PMID: 35487890.
52. Park T., Lee Y.-J., Jeong S.-H., Choi S.-K., Jung E.-J., Ju Y.-T., Jeong C.-Y., et al. Overexpression of neuron-specific enolase as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2017; 17 (3): 228–236. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e28. PMID: 28970953.
53. Chung-Esaki H.M., Mui G., Mlynash M., Eyngorn I., Catabay K., Hirsch K.G. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci.* 2018; 57: 99–104. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.08.020. PMID: 30145080.
54. Huțanu A., Iancu M., Bălașa R., Maier S., Dobreanu M. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in

- Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL andNSE measured using a biochip array. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39 (7): 1228–1236. DOI: 10.1038/aps.2018.26. PMID: 29926842.
55. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20 (4): 213–219. DOI: 10.1159/000087701. PMID: 16123539.
 56. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В., Ковзелев П.Д., Портник О.А., Скоромец А.А. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119 (8–2): 53–62. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Panina E.B., Vavilova T.V., Kovzelev P.D., Portik O.A., Skoromets A.A. The possibility of using neuron-specific enolase as a biomarker in the acute period of stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova=S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119 (8. Vyp. 2): 53–62 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911908253. PMID: 31825363.
 57. Pujol-Calderón F., Zetterberg H., Portelius E., Hendén P.L., Rentzos A., Karlsson J.-E., Höglund K., et al. Prediction of outcome after endovascular embolectomy in anterior circulation stroke using biomarkers. *Transl Stroke Res.* 2022; 13 (1): 65–76. DOI: 10.1007/s12975-021-00905-5. PMID: 33723754.
 58. Pelinka L.E., Hertz H., Mauritz W., Harada N., Jafarmadar M., Albrecht M., Redl H., et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings: *Shock.* 2005; 24 (2): 119–123. DOI: 10.1097/01.shk.0000168876.68154.43. PMID: 16044081.
 59. Nomura M., Kato K., Nagasaka A., Shiga Y., Miyagi Y., Fukui R., Nakano H. et al. Serum beta-enolase in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1987; 58 (1): 29–33. DOI: 10.1136/hrt.58.1.29. PMID: 3620239.
 60. Royds J.A., Variend S., Timperley W.R., Taylor C.B. An investigation of beta enolase as a histological marker of rhabdomyosarcoma. *J Clin Pathol.* 1984; 37 (8): 905–910. DOI: 10.1136/jcp.37.8.905. PMID: 6381545.
 61. Vizin T., Kos J. Gamma-enolase: a well-known tumour marker, with a less-known role in cancer. *Radiol Oncol.* 2015; 49 (3): 217–226. DOI: 10.1515/raon-2015-0035. PMID: 26401126.
 62. Comi G.P., Fortunato F., Lucchiari S., Bordoni A., Prella A., Jann S., Keller A., et al. Beta-enolase deficiency, a new metabolic myopathy of distal glycolysis. *Ann Neurol.* 2001; 50 (2): 202–207. DOI: 10.1002/ana.1095. PMID: 11506403.
 63. Chosa E., Sekimoto T., Sonoda N., Yamamoto K., Matsuda H., Takahama K., Tajima N. Evaluation of human beta-enolase as a serum marker for exercise-induced muscle damage. *Clin J Sport Med.* 2003; 13 (4): 209–212. DOI: 10.1097/00042752-200307000-00003. PMID: 12855922.
 64. Musumeci O., Brady S., Rodolico C., Ciranni A., Montagnese F., Aguenouz M., Kirk R., et al. Recurrent rhabdomyolysis due to muscle β -enolase deficiency: very rare or underestimated? *J Neurol.* 2014; 261 (12): 2424–2428. DOI: 10.1007/s00415-014-7512-7. PMID: 25267339.
 65. Keller A., Demeurie J., Merkulova T., Géraud G., Cywiner-Golenzer C., Lucas M., Châtelet F.P. Fibre-type distribution and subcellular localisation of alpha and beta enolase in mouse striated muscle. *Biol Cell.* 2000; 92 (7): 527–535. DOI: 10.1016/s0248-4900 (00)01103-5. PMID: 11229603.
 66. Force A., Viallard J.-L., Saez F., Grizard G., Boucher D. Electrophoretic characterization of the human sperm-specific enolase at different stages of maturation. *J Androl.* 2004; 25 (5): 824–829. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02861.x. PMID: 15292116.
 67. Force A., Viallard J.-L., Grizard G., Boucher D. Enolase isoforms activities in spermatozoa from men with normospermia and abnormospermia. *J Androl.* 2002; 23 (2): 202–210. PMID: 11868813.
 68. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9. PMID: 26530364.
 69. Pancholi V. Multifunctional α -enolase: its role in diseases. *CMLS, Cell Mol Life Sci.* 2001; 58 (7): 902–920. DOI: 10.1007/PL00000910. PMID: 11497239.
 70. Kimura S., Hayano T., Kato K. Properties and application to immunoassay of monoclonal antibodies to neuron-specific gamma gamma enolase. *Biochim Biophys Acta.* 1984; 799 (3): 252–259. DOI: 10.1016/0304-4165 (84)90268-x. PMID: 6375733.
 71. Kato K., Ishiguro Y., Suzuki F., Ito A., Semba R. Distribution of nervous system-specific forms of enolase in peripheral tissues. *Brain Res.* 1982; 237 (2): 441–448. DOI: 10.1016/0006-8993 (82)90455-3. PMID: 7044473.
 72. Sterk M., Oenings A., Eymann E., Roos W. Development of a new automated enzyme immunoassay for the determination of neuron-specific enolase. *Anticancer Res.* 1999; 19 (4A): 2759–2762. PMID: 10470236.
 73. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1997; 34 (1): 1–66. DOI: 10.3109/10408369709038215. PMID: 9055056.
 74. Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.E., Ramirez S.H., Tierney R.T., Langford D. Blood biomarkers for brain injury: what are we measuring? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 68: 460–473. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.009. PMID: 27181909.
 75. Lissner Östlund E., Levin H., Nielsen N., Frigyesi A., Lybeck A. Neuron-specific enolase and long-term neurological outcome after OHCA — a validation study. *Resuscitation.* 2021; 168: 206–213. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.09.001. PMID: 34508799.
 76. Nyholm B., Grand J., Obling L.E.R., Hassager C., Møller J.E., Schmidt H., Othman M.H., et al. Quantitative pupillometry for neuroprognostication in comatose post-cardiac arrest patients: a protocol for a predefined sub-study of the Blood pressure and Oxygenations Targets after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (BOX)-trial. *Resusc Plus.* 2023; 16100475. DOI: 10.1016/j.resplu.2023.100475. PMID: 37779885.
 77. Ferraro S., Braga F., Luksch R., Terenziani M., Caruso S., Panteghini M. Measurement of serum neuron-specific enolase in neuroblastoma: is there a clinical role? *Clin Chem.* 2020; 66 (5): 667–675. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa073. PMID: 32353141.
 78. Bersani I., Pluchinotta F., Dotta A., Savarese I., Campi E., Auriti C., Chuklantseva N., et al. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (4): 471–486. DOI: 10.1515/cclm-2019-0725. PMID: 31851609.
 79. Dobrut A., Brzozowska E., Górská S., Pyclik M., Gamian A., Bulanda M., Majewska E., et al. Epitopes of immunoreactive proteins of Streptococcus Agalactiae: enolase, inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and molecular chaperone GroEL. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 349. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00349. PMID: 30333963.
 80. Ramirez-Celis A., Edmiston E., Schauer J., Vu T., Van de Water J. Peptides of neuron specific enolase as potential ASD biomarkers: from discovery to epitope mapping. *Brain Behav Immun.* 2020; 84: 200–208. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.12.002. PMID: 31812776.
 81. Montaner J., Ramiro L., Simats A., Tiedt S., Makris K., Jickling G.C., DeBette S. et al. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (5): 247–264. DOI: 10.1038/s41582-020-0350-6. PMID: 32322099.
 82. Горяйнова О.С., Хан Е.О., Иванова Т.И., Тиллиб С.В. Новый метод, базирующийся на использовании иммобилизованных одномоментных антител для удаления определенных мажорных белков из плазмы крови, способствует уменьшению неспецифического сигнала

- в иммуноанализе. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (3): 567–575. Goryainova O.S., Khan E.O., Ivanova T.I., Tillib S.V. A new method based on the use of immobilized single-domain antibodies to remove certain major proteins from blood plasma helps to reduce nonspecific signal in an immunoassay. *Med. Immunol. = Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (3): 567–575. (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-567-575.
83. Carney D., Ihde D., Cohen M., Marangos P., Bunn P., Minna J., Gazdar A. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet*. 1982; 1 (8272): 583–585. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)91748-2. PMID: 6121182.
 84. Marangos P.J., Campbell I.C., Schmechel D.E., Murphy D.L., Goodwin F.K. Blood platelets contain a neuron-specific enolase subunit. *J Neurochem*. 1980; 34 (5): 1254–1258. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb09967.x. PMID: 7373305.
 85. Genet S.A.A.M., Wolfs J.R.E., Vu C.B.A.K., Wolter M., Broeren M.A.C., Van Dongen J., et al. Analysis of Neuron-Specific enolase isozymes in human serum using immunoaffinity purification and liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantification. *J Chromatog B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023; 1223: 123701. DOI: 10.1016/j.jchromb.2023.123701. PMID: 37086508.
 86. Torsetnes S.B., Lønbak S.G., Claus C., Lund H., Nordlund M.S., Paus E., Halvorsen T.G., et al. Immunocapture and LC-MS/MS for selective quantification and differentiation of the isozymes of the biomarker neuron-specific enolase in serum. *J Chromatog B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013; 929: 125–132. DOI: 10.1016/j.jchromb.2013.04.010. PMID: 23669612.
 87. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci*. 1987; 10: 269–295. DOI: 10.1146/annurev.ne.10.030187.001413. PMID: 3551759.

Поступила 15.02.2024
 Принята 17.04.2024
 Принята в печать 29.05.2024

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 современным правовым полем в сфере защиты геномной и генетической информации в рамках медицинской диагностики.

Законодательство Российской Федерации в сфере защиты геномной и генетической информации в рамках медицинской диагностики

А. В. Кубышкин*, О. С. Гринь, Т. О. Шилюк

Научно-образовательный центр правового обеспечения биоэкономики и генетических технологий
Московского государственного юридического университет им. О. Е. Кутафина,
Россия, 123242, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 9, стр. 6

Для цитирования: А. В. Кубышкин, О. С. Гринь, Т. О. Шилюк. Законодательство Российской Федерации в сфере защиты геномной и генетической информации в рамках медицинской диагностики. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 65–74. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2395> [На русск.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Викторович Кубышкин, a.kubyshkin@gmail.com

Резюме

Цель. Сформулировать рекомендации и предложения по совершенствованию законодательства в сфере защиты геномной и генетической информации, в том числе полученной в результате медицинской диагностики.

Материалы и методы. Выполнили анализ 18 нормативных правовых актов, в том числе 4 международных, 3 актов зарубежных государств, 11 — отечественного законодательства и судебной практики в исследуемой области. Кроме того, проанализировали научные работы по указанной теме. При исследовании использовали формально-логический, догматический методы, метод сравнения и аксиологический подход.

Результаты. Сформулировали понятия геномной и генетической информации, провели разграничение указанных понятий. Показали актуальные аспекты защиты информации, определили проблемные вопросы в сфере правового регулирования соответствующих отношений, сформулировали рекомендации и предложения по совершенствованию правового регулирования.

Заключение. С учетом проведенных исследований рекомендуем:

1. Закрепить в законодательстве Российской Федерации принцип, который позволял бы использовать генетическую информацию для дальнейших исследований в зависимости от определенных случаев с использованием критериального подхода, когда такое использование должно отвечать важным общественным интересам, например, способствует созданию методов лечения тяжелых и социально значимых заболеваний.
2. Урегулировать отношения в сфере получения согласия на исследования биологического материала в научных целях (например, в рамках Федерального закона «О персональных данных»).
3. Определить в Федеральном законе от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» случаи, требующие проведения этической экспертизы в целях соблюдения принципа безопасности клинических испытаний методов генодиагностики, а также в иных случаях.
4. Медицинским организациям обеспечивать соблюдение правил профессиональной этики в части конфиденциальности данных, проводить их обезличивание, осуществлять письменное уведомление пациентов о соблюдении такого режима и, как следствие, обеспечивать гарантии защиты информации о пациентах, а также об их родственниках.

Ключевые слова: геномная информация; генетическая информация; защита информации; правовое регулирование; генетическая диагностика; критические состояния; персонализированная медицина; реаниматология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Поддержка Минобрнауки России (Тема: «Научно-методическое обеспечение работ по правовому регулированию ускоренного развития генетических технологий», паспорт № 4768-23).

In view of the priority development of personalized critical care medicine, including the search for genetic prognostic markers for the course and outcome of critical illness and its complications, the Editors consider it appropriate to inform the audience of General Reanimatology journal about the current legal environment for the protection of genomic and genetic information in the field of medical diagnostics.

Legislation of the Russian Federation in the Field of Protection of Genomic and Genetic Information in the Framework of Medical Diagnostics

Summary

Objective: to formulate recommendations and proposals for improving legislation in the field of protection of genomic and genetic information, including those obtained as a result of medical diagnostics.

Materials and methods. We analyzed 18 regulatory legal acts, including 4 international, 3 acts of foreign states, 11 domestic legislation and judicial practice in the area under study. In addition, scientific works on this topic were analyzed. In the course of the study, we used the formal-logical, dogmatic, comparative method and axiological approaches.

Results. We formulated the concepts of genomic and genetic information and demonstrated differences between these concepts. We showed topical issues of information protection, identified problems in the field of legal regulation of relevant relations, formulated recommendations and proposals for improving legal regulation.

Conclusion. Based on performed research results, we recommend:

1. To incorporate in the legislation of the Russian Federation the principle that would allow the use of genetic information for further research depending on certain cases using a criteria-based approach, when such use should meet important public interests, for example, contributes to developing methods for the treatment of serious and socially significant diseases.

2. Regulate relations in the field of obtaining consent for research of biological material for scientific purposes (for example, within the framework of the Federal Law «On Personal Data»).

3. To define in Federal Law No. 86-FZ of July 5, 1996 «On State Regulation in the Field of Genetic Engineering Activities» the cases that require ethical examination in order to comply with the principle of safety of clinical trials of gene diagnostic methods, as well as in other cases.

4. Medical organizations shall ensure compliance with the rules of professional ethics in terms of data confidentiality, carry out their depersonalization, notify patients in writing about compliance with such a regime and, as a result, provide guarantees for the protection of information about patients, as well as about their relatives.

Keywords: *genomic information; genetic information; data protection; legal regulation; genetic diagnosis; critical illness; personalized medicine; reanimatology*

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

Funding. Support from the Russian Ministry of Education and Science (Theme: «Scientific and methodological support of activities on legal regulation of accelerated development of genetic technologies», registration No. 4768-23).

Введение

Актуальность темы правового регулирования отношений, связанных с обращением генетической и геномной информации сложно переоценить. Указанная информация может быть получена при проведении медицинской диагностики и в дальнейшем, в силу специфики информации, может быть использована для различных целей, в том числе и не связанных с теми целями, для которых такая информация была получена.

Развитие генетических технологий позволяет говорить о возникновении персонализированной медицины как нового направления оказания медицинской помощи. Персонализированная или прецизионная медицина — это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки predisposedness (прогнозирование) к болезням и их «управления» (профилактика и лечению) [1].

Диагностика — комплекс медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия

либо отсутствия заболеваний, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях определения диагноза, выбора мероприятий по лечению пациента и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий [2].

Генетическая диагностика позволяет получить информацию о предрасположенности пациента к тем или иным реакциям на медицинскую помощь, в том числе на проведение лекарственной терапии, использование тех или иных анестезирующих средств, ответ на мероприятия интенсивной терапии, что может позволить купировать или эффективно бороться с критическими состояниями. Недавние ретроспективные исследования предполагают, что на основе анализа экспрессии генов (Nanostring технологии) можно не только дифференцировать сепсис от клинически сходных неинфекционных состояний, но и выделять определенные его подтипы, а также оценить, насколько отличаются эти подтипы больных по чувствительности на различные процедуры, в частности на кортикостероидную терапию [3]. Таким об-

разом, генетическая информация имеет значение и для анестезиологии и реаниматологии, что позволяет говорить о взаимопроникновении и синергетическом взаимодействии указанных направлений оказания медицинской помощи.

Одним из результатов медицинской диагностики, в том числе генетической медицинской диагностики с использованием лабораторных, инструментальных и иных исследований, является получение геномной и генетической информации о человеке. Такая информация требует особого внимания из-за своей конфиденциальности и потенциальной уязвимости, что вызывает необходимость обеспечения ее надлежащей защиты, включая правовые средства защиты.

Цель исследования — сформулировать рекомендации и предложения по совершенствованию законодательства в сфере защиты геномной и генетической информации, в том числе полученной в результате медицинской диагностики.

Результаты и обсуждение

Понятия информации, геномной и генетической информации. Применительно к теме работы, представляется необходимым дать определения генетической и геномной информации, проанализировать разграничение указанных понятий.

Для целей формулирования подходов к правовому регулированию указанной сферы общественных отношений, на наш взгляд, было бы целесообразным более подробно рассмотреть понятие информации.

Определение информации. Понятие информации впервые стало объектом глубокого научного исследования с появлением кибернетики. Основатель этой науки Н. Винер определил, что информация — это не энергия и не материя, а обозначение содержания, полученного от внешнего мира в процессе приспособления к нему [4]. Как видим, в указанном определении информации отражены два важных признака этого понятия, которые признаются большинством исследователей информации как феномена. Во-первых, устанавливается, что информация нематериальна. Именно этот признак обуславливает специфику правового регулирования информационных отношений. Во-вторых, в определении Н. Винера указывается на то, что информация — это определенное содержание, то есть сведения, факты, получаемые из внешнего мира в процессе приспособления, а, следовательно, в процессе взаимодействия с внешним миром.

Рассматривая информацию с социально-экономической точки зрения, ряд отечественных ученых сформулировали следующее определе-

ние: информация — совокупность сведений о природе и обществе, процессах, в них протекающих и отражаемых в сознании людей [5].

В некоторых случаях информация понимается не как определенные сведения, факты, а как процесс передачи сообщений, сведений.

По мнению Ермишиной Е. В., информация — это передача новостей, сообщений о событиях, а также научно-техническая информация, видеопленки и записи, различного рода печатная информация и т. д. Различают понятие «информация» как средство, процесс и «информация» как конечный результат [6]. Как видим, в этом определении Ермишиной Е. В. была предпринята попытка объединить в понятии информация два основных признака: во-первых, представить информацию как сведения, факты, во-вторых, рассматривать информацию как процесс передачи сведений.

По определению ЮНЕСКО информация — универсальная субстанция, пронизывающая все сферы человеческой деятельности, служащая проводником знаний и мнений, инструментом общения, взаимопонимания и сотрудничества, утверждения стереотипов мышления и поведения [7].

Очень важным признаком информации, которым с одной стороны обусловлена сложность правового регулирования общественных отношений, связанных с информацией, трудность установления правового режима, а с другой стороны определена простота и легкость возникновения, изменения и прекращения указанных отношений, является нематериальный характер информации. Тем не менее, информация, по сути, являясь нематериальной, не может существовать без материального носителя, при этом следует различать отношения по поводу информации, носителя информации и информации, находящейся на носителе информации. Указанный признак, характеризующий информацию как сочетание нематериального содержания и материального носителя, имеет большое значение для понимания подходов к правовому регулированию, о чем будет сказано в дальнейшем.

Таким образом, на основании обобщения основных признаков информации можно предложить следующее определение понятия «информация»: информация — нематериальный объект, который представляет собой сведения, данные, факты, а также результаты их оценки в сознании человека, опосредующий взаимодействия и связи в рамках человеческого общества, систем субъект-объект, субъект-субъект, объект-объект. Информация также представляет собой процесс передачи сведений, сообщений, фактов.

Легальное определение понятия «информация» содержится в пункте 1 ст. 2 Федерального закона от 27.07.2006 № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» [8]. В соответствии с указанным законом, информация — сведения (сообщения, данные) независимо от формы их представления. При этом, последовательность ДНК и/или другие биометрические данные (данные дактилоскопии, рисунок сетчатки глаза и др.) являются формой представления информации.

Определение геномной информации. В настоящее время в международном праве и в российском законодательстве используются такие понятия как: «геномная информация», «генетические данные человека», «биометрические персональные данные». При этом в действующем законодательстве Российской Федерации отсутствует определение понятия «генетическая информация» («генетические данные»), которое могло бы применяться в любом случае, когда речь идет о правовой охране и защите такой информации. Содержащееся в Федеральном законе от 3 декабря 2008 г. № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» [9] (далее — Федеральный закон «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации») легальное определение «геномной информации», во-первых, ограничивается достаточно узкой на данный момент сферой применения этого закона, а во-вторых, вызывает критику в юридической литературе [10].

Так, под геномной информацией понимают персональные данные, включающие кодированную информацию об определенных фрагментах дезоксирибонуклеиновой кислоты физического лица или неопознанного трупа, не характеризующих их физиологические особенности. Закон также определяет цель использования такой информации — идентификация личности. Постановление Правительства от 1 ноября 2012 г. № 1119 [11] утвердило требования к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных. При этом данный документ формулирует требования для целей идентификации.

В Российской Федерации действует специальный Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» [12] (далее — Федеральный закон «О персональных данных»), целью которого является обеспечение защиты прав и свобод человека и гражданина при обработке его персональных данных, в том числе защиты прав на неприкосновенность частной жизни, личную и семейную тайну. Закон формулирует понятие персональных данных, а также специальные категории персо-

нальных данных, к которым в том числе относятся персональные данные о состоянии здоровья. Учитывая специфику геномных данных и цели их использования, они относятся к специальной категории персональных данных.

Согласно Федеральному закону «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации», геномные данные являются персональными. Однако Федеральный закон «О персональных данных» не содержит конкретики в отношении правового режима геномных данных (геномной информации) и порядка работы с ними.

С позиции Роскомнадзора, ДНК является биометрической информацией, однако по смыслу определения биометрических данных, указанного в Федеральном законе «О персональных данных», геномные данные не всегда могут быть признаны биометрией. Согласно статье 11 Федерального закона «О персональных данных» [12] биометрические данные — это данные, сбор которых необходим для цели идентификации определенного лица. При этом сбор геномных данных может вестись и для других целей, прежде всего, научных. В отношении использования геномной информации для целей научных исследований отсутствует регламентация по стандартам сбора, хранения, обращения, передачи и уничтожения данных (тогда как стандарты сбора ДНК для целей идентификации предусмотрены).

Таким образом, в современном российском законодательстве отсутствует определенность в вопросе того, какой правовой режим применяется к геномным и генетическим данным.

Различия между содержанием понятий «генетическая информация» и «геномная информация». Для целей правового регулирования необходима унификация понятий и, в связи с этим, целесообразно определить различия между содержанием понятий «генетическая информация» и «геномная информация».

Общепринято, что геном — совокупность всех генов — носителей наследственной информации индивидуума [13]. Геном человека также определяется, например, как совокупность генетического материала организма человека, который состоит из 23 пар ядерных хромосом и митохондриальной ДНК [14].

Применительно к термину «генетический» можно обратиться к понятию генетический материал, которое содержится, например, в Конвенции о биологическом разнообразии, принятой в Рио-де-Жанейро в 1992 г. [15]. Согласно указанной Конвенции, генетический материал означает любой материал растительного, животного, микробного или иного происхождения, содержащий функциональные единицы наследственности.

Таким образом, можно сделать вывод, что геномная информация — это информация о геноме человека в целом. Если же говорить о генетической информации, то это информация, содержащая сведения об отдельных функциональных единицах наследственности (генах). При этом геномная информация может рассматриваться как один из видов персональных данных, т.к. позволяет идентифицировать конкретного человека. Генетическая же информация как информация об отдельных единицах наследственности (генах), используется для медицинских, научных, исследовательских целей.

На данный момент Федеральный закон «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» можно признать основным нормативным правовым актом, вводящим регулирующие положения в сфере обработки геномной информации для целей указанного Федерального закона. Как следует из пункта 1 статьи 1 названного закона, государственная геномная регистрация — деятельность, осуществляемая указанными в настоящем законе государственными органами и учреждениями по получению, учету, хранению, использованию, передаче и уничтожению биологического материала и обработке геномной информации.

При этом распространение режима персональных данных на геномную информацию (пункт 3 статьи 1 Федерального закона «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» [9]) не противоречит дефиниции персональных данных, приведенной в пункте 1 статьи 3 Федерального закона «О персональных данных» [12]. Так, персональными данными может являться любая информация, относящаяся к прямо или косвенно определенному или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных).

Таким образом, представляется, что положения Федерального закона «О персональных данных» [12] и Федерального закона «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» [9] соотносятся в данной ситуации как общее и специальное. Соответственно, особенности правового режима геномной информации как специального вида персональных данных, а также особые требования к обработке этой информации, могут устанавливаться, в том числе Федеральным законом «О персональных данных».

Определение понятия «генетическая информация». Как было указано выше, в Российской системе законодательства, в нормативных правовых актах, действующих на момент написания настоящей статьи, отсутствует легальное определение генетической информации. Между тем, Федеральным законом от 29.12.2022

№ 643-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» [16] были введены понятия генетических данных и генетической информации.

В соответствии с указанным законом, генетические данные — сведения о генетической информации различных биологических объектов, представленные в форме, пригодной для получения (сбора), систематизации, накопления, хранения, уточнения (обновления, изменения), использования, распространения (в том числе передачи) и уничтожения такой информации. При этом, генетическая информация определяется как последовательность нуклеотидов в полимерах нуклеиновых кислот.

Из определений видно, что генетические данные — это понятие, связанное, прежде всего с компьютерной информацией, т. е. с информацией, представленной в виде, позволяющем ее обработку.

Определение генетической информации представляет собой сугубо биологическое обозначение этого понятия и с этой точки зрения оно является, с одной стороны, очень широким, т. к. по сути, охватывает все виды и проявления кодирования генетической информации в любых организмах. С другой стороны, по нашему мнению, оно является и слишком узким, узкоспециальным, т. к. не содержит в себе смысловой нагрузки, необходимой для правового регулирования общественных отношений, что является целью любого нормативного регулирования, в том числе и на уровне федерального закона.

Кроме того, и в профессиональной биологической среде нет консенсуса относительно понятия генетической информации. Определения указанного понятия в специальной литературе различны, хоть и имеют определенные схожие черты. Например, генетическая информация — наследственная информация, хранящаяся в виде последовательностей нуклеотидов ДНК (у некоторых вирусов — РНК), на основе которой формируются, развиваются и функционируют все формы жизни [17], генетическая информация записывается последовательностями нуклеотидов в нуклеиновых кислотах [18], генетическая информация, необходимая для индивидуального развития организма, заключена в его генах, которые представляют собой последовательности нуклеотидов молекул ДНК и РНК [19] и т. п. В связи с этим, закрепление на уровне федерального закона сугубо биологического понятия генетической информации может привести к нежелательным противоречиям с научным миром биологических исследований, учитывая, что развитие научного познания в биологии и генетике не стоит на месте

и не исключена коррекция именно биологического понятия генетической информации.

Также необходимо отметить, что понятие генетической информации, наряду с системой других понятий, является одним из центральных для формирования правового регулирования геномных и генетических исследований. В связи с этим, включение такого важного понятия в узкоспециальный федеральный закон, посвященный только государственному регулированию в области генно-инженерной деятельности, не вполне соответствует целям правового регулирования. Представляется оправданным включение указанного понятия в комплексный федеральный закон, который регулировал бы общественные отношения в связи с проведением геномных и генетических исследований, использованием геномных и генетических технологий в целом.

С точки зрения формулирования указанного понятия необходимо выводить понятие генетической информации из общего понятия информации в целом с учетом специфики сферы общественных отношений, связанных с геномными исследованиями и при этом использовать не описательный подход, а функциональный, т.е. делать акцент не столько на содержании того, что с биологической точки зрения представляет собой генетическая информация, а на то, какие функции указанная информация выполняет как с биологической точки зрения, так и с точки зрения общественных отношений. При этом, нельзя забывать и о субстанциональном дуализме информации, который характеризуется тем, что информация сама по себе нематериальна, но при этом не может существовать без материального носителя, а применительно к сфере генетических исследований и использования генетических технологий указанный материальный носитель также обладает особой спецификой.

С учетом изложенного, предлагается следующее определение генетической информации: генетическая информация — содержащиеся в особых химических соединениях и передающиеся по наследству сведения, которые могут быть извлечены с использованием инструментария естественных наук, определяющие и характеризующие свойства любого живого организма и могут быть использованы в сфере экономики, медицины, социальной сфере и в научных исследованиях.

Актуальные аспекты использования геномной и генетической информации. Важным аспектом в связи с необходимостью защиты геномной и генетической информации, полученной в результате медицинской диагностики является вопрос о правомерности последую-

щего использования биологического материала человека и генетической информации, полученной на основе этого биологического материала, в том числе и для целей не связанных с целями получения этого биологического материала, например, для научных исследований. Остановимся на этом аспекте подробнее.

Как следует из статьи 16 (а) Международной декларации ЮНЕСКО о генетических данных человека (2003 г.) [20], генетические данные человека, протеомические данные человека и биологические образцы, собранные для одной из целей, указанных в статье 5, не должны использоваться для иной цели, не совместимой с изначально данным согласием, за исключением случаев, когда получено предварительное, свободное, осознанное и ясно выраженное согласие соответствующего лица согласно положениям статьи 8 (а) или когда в соответствии с внутренним правом предлагаемое использование отвечает важным общественным интересам и соответствует международному праву в области прав человека.

Исследования биологического материала человека. В Российской Федерации отношения, связанные с использованием биологического материала человека, в определенной степени регулируются Законом Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» [21]. В соответствии с указанным законом объектами трансплантации могут быть сердце, легкое, почка, печень, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки и другие органы и (или) ткани, перечень которых определен в приказе Минздрава России № 306н, РАН № 3 от 4 июня 2015 г. «Об утверждении перечня объектов трансплантации» [22]. Но действие этого закона не распространяется на органы, их части и ткани, имеющие отношение к процессу воспроизводства человека, включающие в себя репродуктивные ткани (яйцеклетку, сперму, яичники, яички или эмбрионы), а также на кровь и ее компоненты (статья 2).

Основание, содержащееся в статье 16 Международной декларации ЮНЕСКО о генетических данных человека [20], не получило отражения в российском законодательстве. В действующем законодательстве закреплена обязанность получения добровольного информированного согласия от гражданина только в случае проведения медицинского вмешательства. Существующими нормативными правовыми актами не предусмотрено получение информированного согласия для исследования биологического материала в научных или иных целях.

Отсутствие требований к добровольному информированному согласию для исследований

с биоматериалом человека в законодательстве Российской Федерации не позволяет организации, работающей с биоматериалом и генетической информацией, считать информированное согласие на участие в исследовании достаточным легальным основанием для работы с биоматериалом и хранением образцов/данных.

Согласно пункту 9 статьи 2 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [23] под биологическим материалом понимаются биологические жидкости, ткани, клетки, секреты и продукты жизнедеятельности человека, физиологические и патологические выделения, мазки, соскобы, смывы, биопсийный материал. Похожий термин содержится в пункте 2 статьи 1 Федерального закона «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» [9], в соответствии с которым биологический материал — содержащие геномную информацию ткани и выделения человека или тела (останков) умершего человека.

Процедура изъятия биологического материала требует дачи пациентом добровольного информированного согласия, поскольку в большинстве случаев является медицинским вмешательством.

Помимо различных подзаконных актов Минздрава России, в которых предусмотрены требования к информированному согласию на различного рода медицинские вмешательства, в отношении биологического материала принят и введен в действие ГОСТ Р 59787-2021/ISO/TS 20658:2017. «Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования к взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала» [24]. Согласно данному документу стандартизации в процессе подготовки к взятию биологического материала организация, в том числе должна осуществить правила и процедуры в области информированного согласия. Содержание такого согласия также отражено в указанном ГОСТ.

Требования к хранению биологических материалов установлены статьей 37 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [23], согласно которой такое хранение может осуществляться только в условиях биобанков.

Исследования биологического материала могут проводиться в различных целях, основными из которых являются медицинские и научно-исследовательские. Вопросы информированного согласия для медицинских целей в определенной степени урегулированы законодательством Российской Федерации, в то время как вопросы согласия на использование материала, полученного при оказании медицинской

помощи для научно-исследовательских или общепознавательных (по личной инициативе человека) целей урегулированы в недостаточной степени. Без точного ответа остается вопрос о том, вправе ли медицинская организация, хранящая у себя биоматериал, полученный в рамках оказания медицинской помощи (например, биопсийный биоматериал, образцы крови и т. п.), передать этот материал для научных исследований без согласия пациента. Таким образом, в действующем законодательстве не решенными остаются вопросы передачи генетической информации и (или) образцов биоматериала третьим лицам при обработке и расшифровке результатов исследований для дальнейшего проведения исследований; обработки ранее полученных данных для новых целей без повторного сбора информированных согласий пациентов (например, в рамках создания систем поддержки принятия врачебных решений с использованием ранее аккумулированных данных).

При этом существует вероятность, что действия медицинских организаций, которые передают такую информацию без согласия пациента, могут быть квалифицированы как нарушение неприкосновенности его личной и семейной тайны, что может явиться основанием для предъявления гражданских исков или возбуждения уголовного дела по статье 137 Уголовного кодекса РФ, предусматривающей ответственность за нарушение неприкосновенности частной жизни. Кроме того, результаты таких медицинских исследований относятся к врачебной тайне по смыслу статьи 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2] (далее — Закон об основах охраны здоровья граждан).

Рассматривая вопрос исследования биологического материала в научных или иных целях, следует отметить, что геномная информация, которая может быть получена в ходе исследования биологического материала, относится к персональным данным.

В статье 9 Федерального закона «О персональных данных» [12] установлено, что субъект персональных данных свободно, своей волей и в своем интересе принимает решение о предоставлении своих персональных данных и дает согласие на их обработку (под которой может пониматься в том числе и изучение соответствующей информации). Кроме того, в статье 11 Федерального закона «О персональных данных» [12] подчеркивается, что сведения, которые характеризуют физиологические и биологические особенности человека, на основании которых можно установить его личность (биометрические персональные данные) и которые

используются оператором для установления личности субъекта персональных данных, могут обрабатываться только при наличии согласия в письменной форме.

Таким образом, в настоящее время получение согласия на исследования биологического материала в научных целях может осуществляться в рамках Федерального закона «О персональных данных».

Однако, очевидно, что данных норм действующего закона недостаточно для налаживания процесса проведения масштабных генетических и геномных исследований и защиты прав субъектов — участников таких исследований. Государство должно обеспечить защиту прав участников геномных или генетических исследований, а также субъектов правоотношений, возникающих по поводу исследования биологического материала человека.

Следует отметить, что Международная декларация ЮНЕСКО о генетических данных человека 2003 года [20] вводит критерии обезличенной и персонализированной информации. Согласно декларации, предпочтительней оперировать с обезличенными данными, вместе с тем, в медицинских и научных целях, когда это оправдано потребностями таких исследований, данные могут оставаться неотделенными от лица, которое может быть идентифицировано в качестве их источника, только если это необходимо для проведения исследований. Аналогичные нормы содержатся в Рекомендации СМ/Rec (2016) 6 Комитета министров государств — членов Совета Европы по исследованию биологических материалов человеческого происхождения [25], согласно которым биологические материалы, ранее изъятые для других целей, должны храниться для будущих исследований только с согласия заинтересованного лица в порядке, установленном законом. По возможности перед удалением биологических материалов следует запрашивать согласие. Биологические материалы, ранее изъятые для другой цели и уже не идентифицируемые, могут быть сохранены для будущих исследований в случаях, предусмотренных законом.

Зарубежное регулирование в рассматриваемой области. В связи с этим интерес представляет Закон Финляндии о биобанках [26]. Согласно статье 13 указанного Закона, медицинская организация, в которой на момент вступления в силу Закона хранятся биологические образцы, полученные в связи с обследованием и лечением пациента (диагностические образцы), и документы пациента, связанные с такими образцами, вправе передавать образцы и информацию, связанную с образцами, в биобанк. Информация, хранящаяся в био-

банке, может использоваться для последующих исследований на основании разрешения локального этического комитета. Передача не может быть осуществлена, если лицо, имеющее право давать согласие, запрещает передачу образцов или информации или если этический комитет не считает передачу образцов приемлемым с этической точки зрения.

Важным аспектом при определении механизма получения операторами согласий на обработку рассматриваемых персональных данных является учет такого фактора, как наследственность, и тем самым учет прав третьих лиц, которые самостоятельно не передавали свои персональные данные и не выдавали согласия на их обработку.

Анализ судебной практики иностранных государств свидетельствует о риске возникновения имущественных последствий для оператора данных и обязанности удалить образцы. В качестве примера судебного решения можно привести Решение Верховного Суда Исландии (Icelandic Supreme Court № 151/2003) [27]. В рамках данного дела американская биомедицинская компания «DeCODE Genetics» получила разрешение на создание банка данных, в который помещались уже существующие медицинские записи всех граждан Исландии с целью проведения генетических исследований с биологическими образцами и разработки лекарств. Данные граждан Исландии получали из медицинских организаций; наличие согласия пациента, данного врачу или в больнице, считалось достаточным для последующей передачи информации в созданную базу данных. Предметом искового заявления матери несовершеннолетней дочери стал факт использования компанией оператором базы данных биологических образцов умершего отца истицы. Заявительница утверждала, что дочь не давала своего согласия на использование ее данных, но в силу наличия генетической связи между ее образцами и образцами ее отца, которые содержатся в базе данных, затрагиваются и ее права.

Согласно законодательству Исландии, личные права физического лица прекращаются в случае его смерти, а родственники (потомки) умершего не вправе требовать исключения медицинской информации из базы данных сектора здравоохранения. Суд констатировал невозможность заявительницы воспользоваться правом на уничтожение образцов как наследницы своего отца. Вместе с тем, жалоба на отказ нижестоящих судов была основана на том факте, что у истицы есть личная заинтересованность в предотвращении передачи данных из медицинских карт ее отца в базу здравоохранения, так как информация содержит наследственные

характеристики ее отца, что непосредственно относится лично к ней самой. Верховный Суд Исландии установил, что в систему вводилась довольно подробная информация о пациенте: медицинские записи о здоровье, лечении, образе жизни, занятости и семье, подробные данные об идентификации лица. Подобная информация может затрагивать очень личные данные человека, независимо от того, может ли эта информация рассматриваться как уничижительная для него или нет. Согласно Конституции Исландии, данные о личной жизни подлежат защите, что гарантирует со стороны государства защиту конфиденциальной личной информации от доступа третьих лиц.

В результате Верховный Суд Исландии признал право заявительницы запретить передачу медицинской информации ее отца в базу данных [28].

Приведенное в качестве примера решение суда подчеркивает особенности генетической и геномной информации — влияние на права третьих лиц, не участвующих в самом исследовании, не передающих свой материал и не дающих согласия на какое-либо использование соответствующей генетической и геномной информации в каких-либо целях.

Заключение

С учетом исследований, отраженных в настоящей статье, предлагаем:

1. Закрепить в законодательстве Российской Федерации принцип, согласно которому регулирование отношений по предоставлению генетической информации для дальнейших ис-

следований зависит от ее обезличивания. Для генетической информации, которая может быть деобезличена, должны быть предусмотрены случаи использования для целей, отличных от целей первоначально данного согласия. В основу их определения может быть положен критериальный подход, когда такое использование должно отвечать важным общественным интересам, например, способствует созданию методов лечения тяжких и социально значимых заболеваний.

2. Урегулировать отношения в сфере дачи согласия на исследования биологического материала в научных целях (например, в рамках Федерального закона «О персональных данных»).

3. Определить в Федеральном законе от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» случаи, требующие проведения этической экспертизы в целях соблюдения принципа безопасности клинических испытаний методов генодиагностики, а также иные случаи, в которых для проведения неклинических генетических исследований необходима этическая экспертиза.

4. В качестве рекомендации для медицинских организаций в целях недопущения возникновения претензий от третьих лиц, которые самостоятельно не передавали свои данные, можно предложить соблюдение правил конфиденциальности данных, их обезличивание, и письменное уведомление пациентов о соблюдении такого режима и как следствие гарантии обеспечения защиты информации о них, а также об их родственниках.

Литература

1. Сычев Д.А., Шувев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–68. Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Andrianova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–68. (in Russ.).
2. 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=Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 11/28/2011; 48: 6724. (in Russ.).
3. Миронов П.И., Лекманов А.У. Геномная медицина и персонализированная терапия сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017; 14 (3): 35–43. Mironov P.I., Lekmanov A.U. Genomic medicine and personalized management of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation=Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii* 2017; 14 (3): 35–43. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-35-43.
4. Винер Н. Кибернетика и общество. М.: Издательство иностранной литературы; 1958: 31. Wiener N. Cybernetics and Society. M.: Publishing House of Foreign Literature; 1958: 31. (in Russ.).
5. Социально-экономическая природа информационного продукта и информационного ресурса. Плахотная Д.Г. (ред). М.: Изд-во МГУ; 1992: 16. The socio-economic nature of the information product and information resource. Plakhotnaya D.G. (ed.). Moscow: Publishing House of Moscow State University; 1992: 16. (in Russ.).
6. Ермишина Е.В. Международный обмен информацией: правовые аспекты. М.: Междунар. отношения; 1988: 13. Ermishina E.V. International information exchange: legal aspects. Moscow: Mezhdunarod otnosheniya; 1988: 13. (in Russ.).
7. Лопатин В.Н. Информационная безопасность России: Человек. Общество. Государство. СПб.: Фонд «Университет»; 2000: 27. Lopatin V.N. Information security of Russia: Human. Society. State. St. Petersburg: Fond Universitet; 2000: 27. (in Russ.).
8. Федеральный закон от 27.07.2006 № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации». *Собрание законодательства РФ*: 31.07.2006; 31 (1): 3448. Federal Law No. 149-FZ dated 07/27/2006 «On Information, Information Technologies and Information Protection». *Collection of Legislation of the Russian Federation= Sobraniye Zakonodatelstva RF*: 31.07.2006; 31 (1): 3448. (in Russ.).
9. Федеральный закон от 3 декабря 2008 г. № 242-ФЗ «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации». *Собрание законодательства РФ*. 08.12.2008; 49: 5740. Federal Law No. 242-FZ of December 3, 2008 «On State Genomic Registration in the Russian Federation». *Collection of Legislation of the Russian Federation= Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 08.12.2008; 49: 5740. (in Russ.).

10. Болтанова Е.С., Иमेкова М.П. Генетическая информация в системе объектов гражданских прав. *Lex Russica (Русский закон)*. 2019; (6): 110–121. Boltanova E.S., Imekova M.P. Genetic information in the system of objects of civil rights. *Lex Russica (Russian Law)*. 2019; (6): 110–121. (in Russ.). DOI: 10.17803/1729-5920.2019.151.6.110-121.
11. Постановление Правительства РФ от 01.11.2012 № 1119 «Об утверждении требований к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных». Собрание законодательства РФ. 05.11.2012; 45: 6257. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1119 dated 01.11.2012 «On Approval of requirements for the protection of personal data when processing in personal data information systems». *Collection of Legislation of the Russian Federation = Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 05.11.2012; 45: 6257. (in Russ.).
12. Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных». Собрание законодательства РФ. 31.07.2006; 31 (1): 3451. Federal Law No. 152-FZ dated July 27, 2006 «On Personal Data». *Collection of Legislation of the Russian Federation = Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 31.07.2006; 31 (1): 3451. (in Russ.).
13. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка: 72500 слов и 7500 фразеологических выражений. Российская АН, Ин-т рус. яз., Российский фонд культуры. 2-е изд., испр. и доп. М.: Азъ; 1994. Ozhegov S.I., Shvedova N.Yu. Explanatory dictionary of the Russian language: 72500 words and 7500 phraseological expressions. Russian Academy of Sciences, In-t rus. yaz., Russian Cultural Foundation. 2nd ed., revised and expanded. M.: Az; 1994. (in Russ.).
14. Постановление № 12 Совета Министров Союзного государства «О Концепции научно-технической программы Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства» («ДНК-идентификация»)» (Принято в г. Могилеве 12 мая 2016 г.). Resolution No. 12 of the Council of Ministers of the Union State «On the Concept of the scientific and technical program of the Union State «Development of innovative genogeographic and genomic technologies for identification of personality and individual characteristics of a person based on the study of the gene pools of the regions of the Union State» («DNA identification»)». (Adopted in Mogilev on May 12, 2016). (in Russ.).
15. Конвенция о биологическом разнообразии 13 июня 1992 года. Собрание законодательства Российской Федерации. 1996; 19: 2254. Convention on Biological Diversity, June 13, 1992. *Collection of Legislation of the Russian Federation = Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 1996; 19: 2254. (in Russ.).
16. Федеральный закон от 29.12.2022 № 643-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности». *Собрание законодательства РФ*. 02.01.2023; 1 (1): 90. Federal Law No. 643-FZ dated 12/29/2022 «On Amendments to the Federal Law «On State Regulation in the Field of Genetic Engineering». *Collection of Legislation of the Russian Federation = Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 02.01.2023; 1 (1): 90. (in Russ.).
17. Большая Российская энциклопедия: в 30 т. Науч.-ред. совет: предс. Ю. С. Осипов и др. М.: Большая Рос. энциклопедия; 2015: 30. ISBN 5-85270-320-6. The Great Russian encyclopedia: in 30 volumes. Sc.-Ed. council: Pres. Osipov Yu.S. et al. Moscow: Bolshaya Rus. encyclopedia; 2015: 30. ISBN 5-85270-320-6. (in Russ.).
18. Курчанов Н. А. Генетика человека с основами общей генетики. Учебное пособие. СПб: СпецЛит; 2009. Kurchanov N.A. Human genetics with the basics of general genetics. Textbook. St. Petersburg: SpetsLit; 2009. (in Russ.).
19. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. М.: Наука; 2000. Patrushev L.I. Gene expression. M.: Nauka; 2000. (in Russ.).
20. Международная декларация о генетических данных человека (Международный биоэтический комитет ЮНЕСКО, 2003 г.), доступно: https://www.un.org/documents/decl_conv/declarations/genome_dec.shtml. Дата обращения 17.11.2023. International Declaration on human genetic data. Available at: https://www.un.org/documents/decl_conv/declarations/genome_dec.shtml. Accessed 11/17/2023. (in Russ.).
21. Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека». *Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации*. 1993; 2: 62. Law of the Russian Federation No. 4180-1 of December 22, 1992 «On Transplantation of human organs and (or) tissues». *Bulletin of the Congress of People's Deputies of the Russian Federation and the Supreme Council of the Russian Federation*. 1993; 2: 62. (in Russ.).
22. Приказ Минздрава России N 306н, РА N 3 от 04.06.2015 «Об утверждении перечня объектов трансплантации». *Российская газета*. 2015; 38. Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 306n, RAS No. 3 dated 06/04/2015 «On approval of the list of transplantable organs». *Rossiyskaya gazeta*. 2015; 38. (in Russ.).
23. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Собрание законодательства РФ. 27.06.2016; 26 (I): 3849. Federal Law No. 180-FZ dated June 23, 2016 «On Biomedical Cell Products». *Collection of Legislation of the Russian Federation = Sobraniye Zakonodatelstva RF*. 06.27.2016; 26 (I): 3849.
24. ГОСТ Р 59787-2021/ISO/TS 20658: 2017. «Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования к взятию, транспортированию, получению и обработке биологического материала». <https://protect.gost.ru/v.aspx?control=8&baseC=-1&page=0&month=-1&year=-1&search=&RegNum=1&DocOnPageCount=15&id=231218>. Дата обращения 03.04.2024. GOST R 59787-2021/ISO/TS 20658: 2017. «National standard of the Russian Federation. Medical laboratories. Requirements for the collection, transportation, receipt and processing of biological material». <https://protect.gost.ru/v.aspx?control=8&baseC=-1&page=0&month=-1&year=-1&search=&RegNum=1&DocOnPageCount=15&id=231218>. Accessed 04/03/2024. (in Russ.).
25. Рекомендации CM/Rec (2016) 6 Комитета министров государств — членов Совета Европы по исследованию биологических материалов человеческого происхождения. Приняты 11.05.2016. https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff. Дата обращения 03.04.2024. Recommendations CM/Rec (2016) 6 of the Committee of Ministers of the Member States of the Council of Europe on the study of biological materials of human origin. Adopted on 05/11/2016. https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff. Accessed 04/03/2024. (in Russ.).
26. Закон Финляндии о биобанках. https://www.finlex.fi/en/laki/kaannokset/2012/en20120688_20120688.pdf. Дата обращения 25.11.2023. The Finnish Law on Biobanks. https://www.finlex.fi/en/laki/kaannokset/2012/en20120688_20120688.pdf. Accessed: 11/25/2023. (in Russ.).
27. Icelandic Supreme Court № 151/2003. https://epic.org/wp-content/uploads/privacy/genetic/iceland_decision.pdf. Дата обращения 25.11.2023. Accessed 11/25/2023.
28. Сорокина Е.М. «Запрет на использование ДНК умерших родственников при создании генетических баз данных на примере судебной практики Исландии в монографии. Абросимова Е.А., Агафонов В.Б., Акулин И.М.; ред.: А.А. Мохов, О.В. Сушкова. «Право и современные технологии в медицине». М.: Проспект; 2019: 164–168. Sorokina E.M. «The ban on the use of DNA of deceased relatives in the creation of genetic databases on the example of judicial practice in Iceland» in the monograph Abrosimov E.A., Agafonov V.B., Akulin I.M.; ed.: A.A. Mokhov, O.V. Sushkova. «Law and modern technologies in medicine». M.: Prospekt; 2019: 164–168. (in Russ.).

Поступила 27.11.2023
Принята в печать 17.04.2024

Опечатки

ОПЕЧАТКИ, выявленные в русскоязычной версии журнала
«Общая реаниматология» №2 2024

Расположение	Напечатано	Нужно
Стр. 3 и 65	Nueroprotection	Neuroprotection
Стр. 5	ley-enkephalin	leu-enkephalin
Стр. 19 и 20	Cirs	CIRS
Стр. 30	GIBT	GEBT
Стр. 56	asphyxical	asphyxial
Стр. 56	fluxmetry	flowmetry
Стр. 70	Aleksey	Aleksey

Erratum

There are Erratum in the Russian version
of the «General Reanimatology» journal No. 2 2024

Location	Printed	Corrected
p. 3, 65	Nueroprotection	Neuroprotection
p. 5	ley-enkephalin	leu-enkephalin
p. 19, 20	Cirs	CIRS
p. 30	GIBT	GEBT
p. 56	asphyxical	asphyxial
p. 56	fluxmetry	flowmetry
p. 70	Aleksey	Aleksey

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полная версия на www.reanimatology.com

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ СТАТЬИ

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Ограничения	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий: — название статьи; — ФИО всех авторов; — аффилиации всех авторов; — идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID); — текст всех разделов статьи; — таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием; — библиографию; — информацию о конфликте интересов; — информацию о финансировании исследования; — благодарности (по желанию авторов); — вклад авторов (желательно).
Информация на титульной странице	
Объем статьи	Оригинальная статья — около 40 000 знаков с пробелами. Краткое сообщение — не более 2500 слов. Обзор, мета-анализ — 25000–40000 знаков с пробелами.
Название статьи	До 15 слов.
Информация об авторах	Полные ФИО (Иван Иванович Иванов), ORCID, идентификатор авторского профиля в базе(ах) данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — Scopus, WoS ResearcherID).
Аффилиации	Полное название и почтовый адрес организаций с индексом.
Автор по переписке с редакцией	Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.
Структура текста статьи и библиография	
Резюме (объем, разделы)	250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.
Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме)	1–3 тезиса в графической или текстовой форме (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис).
Ключевые слова	6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце.
Тело статьи	Разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.
Информационные разделы	Конфликт интересов, финансирование исследования — после ключевых слов. Благодарность (по желанию авторов), вклад авторов (желательно) — в конце статьи.
Иллюстрации, включая таблицы	Оригинальная статья — до 8; краткое сообщение — не более 3; обзор — до 8
Ссылки	Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Количество: оригинальная статья — 25–45; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120.
Форматирование	
Шрифт	Times New Roman, 12. Выделение разделов — полужирный шрифт.
Интервалы и отступы	Межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1, 25 см.
Поля	2,5 см со всех сторон.
Нумерация страниц	В правом нижнем углу.



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

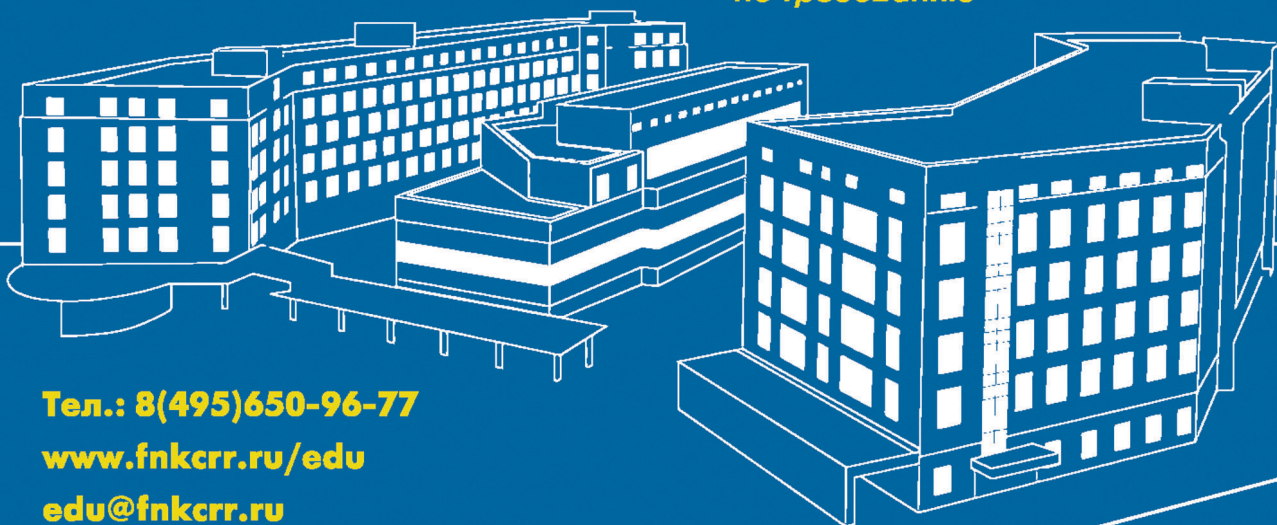
Симуляционный центр ФНКЦ РР

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.fnkcr.ru/edu
edu@fnkcr.ru