



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

№ 4

2024



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

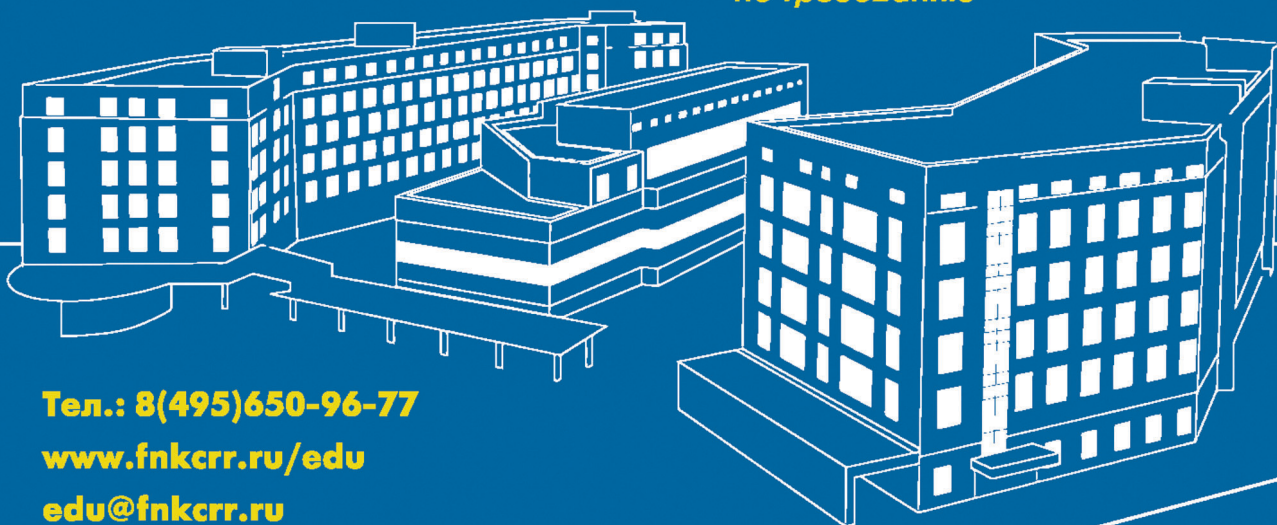
Симуляционный центр ФНКЦ РР

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

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

РЕДАКТОРЫ

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

А. Н. КУЗОВЛЕВ, заместитель главного редактора, д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

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

В. Т. ДОЛГИХ, заместитель главного редактора, 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. В. ГРЕЧКО, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

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

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

EDITORS

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

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

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

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: 02.09.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

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

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: 02.09.2024

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы
Сафиуллин Д. Р., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Поляков П. А., Гребенчиков О. А.
- 4 Sevoflurane in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury
Danila R. Safiullin, Rostislav A. Cherpakov, Aslan K. Shabanov, Peter A. Polyakov, Oleg A. Grebenchikov

- Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС
Микаелян К. А., Петрова М. В., Филимонова Е. В., Базанович С. А.
- 13 Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19-Associated ARDS: Predictors of Mortality
Karen A. Mikaelyan, Marina V. Petrova, Elena V. Filimonova, Sergey A. Bazanovich

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите
Киселев В. В., Жигалова М. С., Клычникова Е. В., Рей С. И., Ярцев П. А.
- 23 Efficacy of Cytokine Hemoadsorption with Efferon CT in Severe Acute Pancreatitis
Vladimir V. Kiselev, Mariya S. Zhigalova, Elena V. Klychnikova, Sergei I. Ray, Petr A. Yartsev

- Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19
Рыбалко А. С., Галкина С. Н., Сарыглар А. С., Воронин А. В., Резяпова М. И., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Карпун Н. А.
- 30 The Effect of Hemoadsorption with CytoSorb on Severe COVID-19 Complications
Andrey S. Rybalko, Svetlana N. Galkina, Aydys S. Saryglar, Alexander V. Voronin, Marina I. Rezyapova, Nikolay I. Chaus, Sergey N. Perekhodov, Nikolay A. Karpun

ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТЫ ОРИТ

OPTIMIZATION OF ICU

- Основные эффекты применения оригинального протокола обработки полости рта у пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких
Лейдерман И. Н., Маричев А. О., Кашерининов И. Ю., Лестева Н. А., Пономарева А. Д., Сивков А. О., Рябова Д. В., Носенко М. М., Аблесимов Г. А.
- 39 The Main Effects of the Original Oral Care Protocol Implementation in Patients on Invasive Mechanical Ventilation
Ilya N. Leyderman, Alexander O. Marichev, Igor U. Kasherininov, Natalia A. Lesteva, Alyona D. Ponomareva, Alexey O. Sivcov, Daria V. Ryabova, Mikhail M. Nosenko, Georgi A. Ablesimov

- Методология клинического испытания новой модели пульсоксиметра и алгоритм пульсоксиметрии для новорожденных (поисковое исследование)
Адылов Т. С., Шестак Е. В., Старков В. Ю.
- 48 Methodology for Evaluating the Performance of a New Pulse Oximeter Model and Pulse Oximetry Algorithm in Neonates in a Clinical Trial (Exploratory Study)
Teimur S. Adyllov, Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov

ХРОНИКА 55 CHRONICLES

Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

Д. Р. Сафиуллин^{1*}, Р. А. Черпаков^{1,2}, А. К. Шабанов^{1,2}, П. А. Поляков¹, О. А. Гребенчиков¹

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

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

Для цитирования: Сафиуллин Д. Р., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Поляков П. А., Гребенчиков О. А. Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-4-12> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Данила Раильевич Сафиуллин, danilarnimu@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность и безопасность применения севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (т-ЧМТ).

Материалы и методы. Провели проспективное пилотное рандомизированное клиническое исследование на базе НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ. В исследование включили мужчин и женщин не моложе 18 лет с диагнозом т-ЧМТ, которым в остром периоде проводили ВЧД-ориентированную интенсивную терапию. В основной группе больных для достижения необходимого седативного эффекта использовали ингаляционный анестетик севофлуран (группа С). В группе сравнения применяли пропофол внутривенно в стандартных дозировках (группа П). Всем пациентам осуществляли мониторинг ВЧД и коэффициента экстракции кислорода головным мозгом. Также оценивали параметры гемодинамики и респираторной поддержки, транскраниальной доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, КТ головного мозга, лабораторные показатели, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Результаты. Применение ингаляционной седации способствовало снижению ВЧД на 2-е сут (9,5 мм рт. ст. в группе С и 17,3 мм рт. ст. в группе П, $p=0,003$) и 3-и сут (10 мм рт. ст. и 14,2 мм рт. ст., соответственно, $p=0,005$). Глубина седации по данным BIS-мониторинга в группах статистически значимо не различалась на 2-е сут (60 и 48,5, соответственно, $p=0,070$) и на 3-и сут (61 и 46, соответственно, $p=0,095$). Ингаляционная седация снижала коэффициент экстракции кислорода головным мозгом со стороны повреждения на 2-е сут, по сравнению с пропофолом (23,3 и 30,2%, соответственно, $p=0,006$) и на 3-и сут (22,7 и 31,2%, соответственно, $p<0,001$). Спустя 24 ч седативной терапии статистически значимо различались индексы P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$): в группе С к 1-м, 3-м и 7-м сут он составлял (340, 324 и 323 мм рт. ст., соответственно), а в группе П — был ниже (271, 278 и 275 мм рт. ст., соответственно), $p<0,001$. В группе С наблюдали 9 случаев развития пневмоний против 18 случаев в группе П ($p=0,028$), общее количество инфекционных осложнений было также ниже: 13 случаев против 21 случая, $p=0,046$, соответственно.

Заключение. Использование севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ продемонстрировало свою безопасность, позволило улучшить показатели ряда витальных функций пациентов, таких как ВЧД, АД, индекс P/F, также снизить метаболизм головного мозга по кислороду при отсутствии различия в глубине седации по данным BIS-мониторинга. Учитывая вышеперечисленное, следует полагать, что данный метод седативной терапии позволяет улучшить прогнозы восстановления больных. Однако для верификации и выявления всех позитивных и негативных эффектов ингаляционной седации у данной категории пациентов необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: севофлуран; пропофол; ингаляционная седация; AnaConDa; продленная седация; черепно-мозговая травма; нейромониторинг

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sevoflurane in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury

Danila R. Safiullin^{1*}, Rostislav A. Cherpakov^{1,2}, Aslan K. Shabanov^{1,2},
Peter A. Polyakov¹, Oleg A. Grebenchikov¹

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

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

Summary

The aim of the study was to evaluate the usefulness and safety of sevoflurane in patients in the acute phase of severe traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods. A prospective, randomized, pilot clinical trial was conducted at the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Moscow) in adults with acute severe TBI, aged 18 years and older, undergoing intensive intracranial pressure (ICP)-guided therapy. To achieve the desired sedative effect, the inhaled anesthetic sevoflurane was administered in the main group, and standard doses of intravenous propofol were administered in the control group. ICP and cerebral oxygen extraction fraction (OEF) were monitored in all patients. Hemodynamic and respiratory support parameters, transcranial Doppler ultrasound scan, brain bioelectrical activity, brain CT scan, laboratory parameters, markers of inflammation, patients' need for sedation and mechanical ventilation, and length of ICU stay were also evaluated.

Results. The use of inhalation sedation contributed to the reduction of ICP on day 2 (9.5 mmHg in the sevoflurane group and 17.3 mmHg in the propofol group, $P=0.003$) and day 3 (10 mmHg and 14.2 mmHg, respectively, $P=0.005$). BIS monitoring showed no significant difference in depth of sedation between groups on day 2 (60 vs. 48.5, $P=0.070$) and day 3 (61 vs. 46, $P=0.095$). Inhalation sedation reduced cerebral OEF on the injury side compared to propofol on day 2 (23.3 vs. 30.2%, $P=0.006$) and day 3 (22.7 vs. 31.2%, $P<0.001$). After 24 hours of sedation therapy, there was a significant difference in P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ratios between the groups. On days 1, 3, and 7, the sevoflurane group had P/F ratios of 340, 324, and 323 mmHg, while the propofol group had significantly lower ratios of 271, 278, and 275 mmHg ($P<0.001$). Pneumonia was documented in 9 cases in the sevoflurane group vs. 18 cases in the propofol group ($P=0.028$), and a similar trend was observed in the total number of infectious complications: 13 vs. 21 cases, respectively ($P=0.046$).

Conclusion. Sevoflurane in the acute phase of severe TBI was not only safe, but also improved several vital functions, including ICP, blood pressure, P/F ratio, and also slowed brain metabolism via reduced oxygen consumption without affecting the depth of sedation according to BIS monitoring data. All of the above suggests that inhalation sedation may improve the prognosis for patient recovery. However, multicenter randomized clinical trials are needed to identify and verify all positive and negative effects of inhalation sedation in this patient population.

Keywords: *sevoflurane; propofol; inhalation sedation; AnaConDa; prolonged sedation; traumatic brain injury; neuromonitoring*

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

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

Введение

Основными целями седации и анальгезии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются купирование болевого синдрома, снижение тревоги, агитации пациента, доступность проведения ряда инвазивных и неинвазивных манипуляций и предотвращение асинхронии при ИВЛ [1]. Пациенты с тяжелым церебральным повреждением, зачастую, нуждаются в проведении седативной терапии для предотвращения развития и/или снижения повышенного внутричерепного давления (ВЧД) [2, 3]. За первоначальным этапом лечения острого повреждения головного мозга и стабилизаций витальных функций организма следует этап восстановления и реабилитации, предполагающий прекращение седации и начало активизации больного. В связи с данной концепцией седативные препараты не должны задерживать восстановительные процессы. Идеальный седативный препарат для пациентов с тяжелым повреждением головного мозга должен обладать управляемым и легко контролируемым седативным действием с минимальным количеством побочных эффектов, а также коротким периодом полувыведения. Сочетание данных свойств позволит обеспечить возможность быстрой оценки неврологического статуса [4]. В настоящее время основным рекомендуемым гипнотическим препаратом является пропofол для внутривенного (в/в) применения [5]. Пропофол обладает рядом преимуществ, включая относительно короткое время полувыведения, а также способность по-

тенцировать действие средств анальгезии, при этом сам он практически лишен анальгетических эффектов [6]. Однако существуют определенные риски применения продленной седации пропofолом, такие как: гипотензия вследствие вазоплегии, кратковременное апноэ, переходящее в гипервентиляцию, мышечная дрожь, нарушение зрения и галлюцинации [7]. К тому же существует риск развития опасного для жизни осложнения, связанного с его введением — синдром инфузии пропofола (СИП), который чаще возникает у молодых пациентов при эскалации доз свыше 4 мг/кг/ч на протяжении 48 ч. Также СИП встречается и у пожилых людей, в том числе и при использовании более низких доз [8]. В этой связи потенциал седации с использованием пропofола ограничен продолжительностью и дозой его введения. При необходимости углубления седации или превышении безопасных сроков применения пропofола используется его комбинация с бензодиазепинами или же полный переход на них. В свою очередь, бензодиазепины обладают сравнительно длительным периодом полувыведения, который в значительной степени зависит от соматического состояния пациента [9]. Кроме того, их накопительный эффект пролонгирует пробуждение, увеличивает время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пребывания больного в ОРИТ, дополнительно повышая риск развития осложнений, например, делирия [10].

Альтернативными седативными средствами являются ингаляционные анестетики (ИА),

такие как изофлуран и севофлуран. Они просты в применении, легкоуправляемы, метаболизируются в малой степени (приблизительно 5% об. в случае севофлурана и менее 1% об. — при использовании изофлурана), а также обладают коротким периодом полувыведения. Немаловажно, что данные препараты могут оказывать глубокое седативное и анальгезирующее действие с относительно небольшим количеством побочных эффектов [11–13]. Использование ИА вне операционных стало доступным благодаря миниатюрному испарителю AnaConDa (The anaesthetic conserving device; SEDANA Medical, Uppsala, Sweden), встраиваемому в дыхательный контур вместо антибактериального фильтра [14]. Было доказано, что для пациентов и медицинского персонала ОРИТ, при соблюдении правил использования, ИА безопасны. Более того, их применение сокращает время пробуждения и экстубации трахеи, а также уменьшает время пребывания в стационаре [15, 16]. На сегодняшний день ИА получили широкое распространение по всей Европе, а в Германии их рекомендуют как альтернативное средство для седации, согласно актуальным рекомендациям [17]. Таким образом, ИА соответствуют критериям лучшего седативного средства для пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (т-ЧМТ). Однако, количество клинических наблюдений в области нейрореаниматологии на сегодняшний день недостаточно для формирования однозначного мнения об эффективности ИА.

Цель исследования — оценить возможность и безопасность применения севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ.

Материал и методы

Провели проспективное пилотное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Данное исследование было одобрено на заседании ЛЭК Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии №5/21/1 от 23 декабря 2021 г., а также на заседании ЛЭК НИИ Скорой Помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ №1/2022 от 11 января 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- Диагноз: «Внутричерепная травма» (соответствие S06.1, S06.3, S06.5, S06.6, S06.8);
- Оценка по ШКТ <9 баллов и/или необходимость проведения седации и ИВЛ;
- Возможность проведения нейромониторинга;
- Начало проведения седации в первые сутки травмы.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст менее 18 лет;
- Терминальная стадия неизлечимых заболеваний;

- Тяжелая сопутствующая патология органов и систем органов в стадии суб- и декомпенсации;
- Беременность;
- Злокачественная гипертермия или аллергическая реакция на ИА или пропофол в анамнезе как у пациента, так и у ближайших родственников;
- Стойкая внутричерепная гипертензия (ICP > 20 mm Hg), не поддающаяся коррекции гиперосмолярными растворами в течение более 5 мин;
- Выраженные нарушения газообмена ($PaO_2 < 60$ mm Hg);
- Фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) > 0.6 и PEEP > 10 cm H₂O;
- Сочетанная травма.

С 2021 по 2023 гг. в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ обследовали 2637 пациентов с диагнозом т-ЧМТ. Консервативное лечение в стационаре получали 2214 пациентов, 423 были оперированы, а 50 — выполнили имплантацию датчика внутричерепного давления (ВЧД).

После верификации диагноза изолированной т-ЧМТ и выполнения оперативного вмешательства с установкой датчика ВЧД пациентов рандомизировали на две группы, согласно выбору метода седации, методом запечатанных непрозрачных конвертов с «ослеплением» пациентов и без «ослепления» медицинского персонала.

После поступления в ОРИТ пациентам группы с внутривенной седацией ($n=25$) начинали продленное введение пропофола в дозе 2–4 мг/кг/ч (группа П). В группе ингаляционной седации ($n=25$) пациентам осуществляли ингаляционную седацию севофлураном 4–12 мл/ч (0,4–0,7 МАК) (группа С).

В процессе обследования у 3 пациентов группы С выявили сочетанную травму. Их исключили из исследования.

В анализ включили 21 пациента группы С и 24 пациента группы П (т. е. в каждой группе 1 пациент умер в течение первых 12 ч от поступления) (рис. 1).

Локальный протокол ведения пациентов с т-ЧМТ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского соответствовал клиническим рекомендациям РФ МЗ и не противоречил зарубежным подходам к терапии пациентов с ЧМТ. Согласно клиническим рекомендациям МЗ Ассоциации нейрохирургов России по ведению пациентов с очаговой травмой головного мозга с целью контроля ВЧД в качестве седативного препарата рекомендован пропофол. Однако нет доказательств, что он снижает летальность и улучшает исходы через 6 месяцев после травмы, а назначение высоких доз пропофола ассоциировано с неблагоприятными исходами [18, 19]. Рекомендовано также проведение ВЧД-ориентированной терапии у пострадавших с т-ЧМТ, зарегистрированной на компьютерной томограмме (гематома, очаг ушиба, отек, компрессия базальных цистерн).

В обеих группах с целью анальгезии применяли раствор фентанила в дозировке 2 мкг/кг/ч. Респираторную поддержку всем пациентам проводили в



Рис. 1. Блок-схема исследования.

режиме по давлению в рамках концепции «протективной ИВЛ». Группы пациентов были сопоставимы по хроническим заболеваниям, характеру травмы, объему выполненного оперативного вмешательства, наличию факта алкогольной интоксикации на догоспитальном этапе (табл. 1).

Ингаляционную седацию проводили при помощи сертифицированного устройства (The Anaesthetic Conserving Device). ВЧД измеряли инвазивным методом с помощью датчика «Spiegelberg» (Spiegelberg GmbH & Co. Hamburg, Germany). При поступлении в ОРИТ всем пациентам выполняли установку центрального венозного катетера (ЦВК) в луковичу яремной вены с последующим рентген-контролем.

Одним из мониторируемых показателей перфузионно-метаболического отношения был коэффициент экстракции кислорода (КЭК) головным мозгом. Расчет выполняли по формуле:

$$K = [SpO_2(a) - SpO_2(v)] / SpO_2(a),$$

где K — коэффициент экстракции, $SpO_2(a)$ — сатурация артериальной крови, $SpO_2(v)$ — сатурация крови из луковичи яремной вены. Нормальные значения K для головного мозга составляют 25–45% (при условии адекватной SpO_2 в луковиче яремной вены). Однако важно понимать, что отклонения SpO_2 в «ретро-вене», а, соответственно, и значения КЭК, допустимы при наличии массивного очага ушиба и отека-ишемии вещества головного мозга.

Для оценки кислотно-основного и газового состава крови использовали анализатор Radiometer ABL800. Также оценивали параметры гемодинамики и респираторной поддержки, ЭКГ, транскраниальной доплерографии, биоэлектрической активности головного мозга, компьютерной томографии (КТ) головного мозга, лабораторные показатели общего и биохимического анализов, газовый, электролитный и метаболический состав крови, маркеры воспаления, длительность необходимой седации, проведения ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1, Armonk, NY: IBM Corp) и MedCalc® Statistical Software version 20.305 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для создания точечных диаграмм (графиков динамики) и табличного представления результатов использовали программу «Microsoft Office Excel 2019».

Для анализа исходов использовали протокол исследования (Per-Protocol). Для оценки соответствия распределения полученных данных нормальному закону применяли критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределение большинства анализируемых параметров значимо отличалось от нормального, для сравнительного межгруппового анализа количественных независимых переменных использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Частотные переменные в независимых группах сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода составляла менее 10%). Количественные данные представили в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медианное значение, $Q1$ — первый квартиль (25-й процентиль), $Q3$ — третий квартиль (75-й процентиль). Частотные данные представили в виде $N(\%)$, где N — абсолютное количество

Таблица 1. Данные анамнеза, $n(\%)$ или медиана $[Q1; Q3]$.

Параметр	Значения параметров в группах		p
	П, $n=24$	С, $n=21$	
Мужской пол	18 (75)	14 (66,7)	0,538
Возраст, лет	40 [33; 52,5]	41 [33; 43]	0,531
ИМТ	25,2 [23,1; 29]	26,6 [24; 29,2]	0,554
Наличие гипотензии при поступлении	6 (25)	6 (28,6)	0,787
Наличие сахарного диабета	2 (8,3)	1 (4,8)	0,632
Наличие артериальной гипертензии	7 (29,2)	2 (9,5)	0,100
Гипервентиляция при поступлении (pCO_2 менее 30 mm Hg)	5 (20,8)	3 (14,3)	0,567
Употребление этанола на догоспитальном этапе	7 (29,2)	5 (23,8)	0,685
Аспирация на догоспитальном этапе	5 (20,8)	6 (28,6)	0,547
Тяжесть по шкале SOFA при поступлении	8 [4,5; 10]	8 [6; 10]	0,592
Тяжесть по шкале APACHE II при поступлении	12,5 [9,5; 16,5]	16 [13; 19]	0,106
Тяжесть по шкале FOUR при поступлении	9,5 [8; 12]	7 [6; 10]	0,053

Таблица 2. Характер повреждения мозга и оперативного вмешательства у пациентов с т-ЧМТ.

Признак	Частота регистрации признака в группах, n (%)		p
	П, n=24	С, n=21	
Субдуральная гематома	17 (70,8)	16 (76,2)	0,685
Эпидуральная гематома	7 (29,2)	9 (42,6)	0,338
Внутричерепная гематома	5 (20,8)	4 (19,0)	0,881
Очаги ушибов	22 (91,7)	19 (90,5)	0,889
T-САК	21 (87,5)	17 (80,95)	0,545
Ликворея	4 (16,7)	5 (23,8)	0,550
Перелом свода и основания черепа	20 (83,3)	14 (66,7)	0,194
Декомпрессивная трепанация черепа	15 (62,5)	9 (42,9)	0,188

наблюдений в группе, а % — процент числа наблюдений в группе. Силу связи между параметрами определяли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критическим двусторонним уровнем значимости (p) считали уровень, равный 0,05.

Результаты

Из 45 пациентов с изолированной т-ЧМТ интубационную седацию севофлураном проводили 14 мужчин и 7 женщин, а внутривенно пропофол — 18 мужчин и 6 женщин. Характер повреждения головного мозга по данным КТ и объем выполненного оперативного вмешательства представили в табл. 2.

Применение интубационной седации способствовало снижению ВЧД при сопоставимой глубине седации. Значения ВЧД в обеих группах за время проведения седативной терапии в послеоперационном периоде оставались в пределах нормальных значений. Причем у пациентов на интубационной седации отмечали более выраженное снижение ВЧД на 2-е сут, чем у пациентов, получавших пропофол, (9,5 мм рт. ст. против 17,3 мм рт. ст., $p=0,003$) и 3-и сут (10 мм рт. ст. против 14,2 мм рт. ст., $p=0,005$, соответственно) (рис. 2, а). При этом, по данным BIS-мониторинга, глубина седации в группах статистически не различалась на 2-е сут (60 и 48,5, $p=0,070$) и на 3-и сут (61 и 46, $p=0,095$, соответственно).

Интубационная седация снижала КЭК со стороны повреждения. Значение КЭК у пациентов группы С было статистически значимо ниже на 2-е сут, чем у пациентов группы П (23,3 против 30,2, $p=0,006$) и на 3-и сутки (22,7 против 31,2, $p<0,001$) (табл. 3). Применение ИА приводило также к улучшению гемодинамических показателей пациентов. Среднее артериальное давление статистически было значимо выше с 1-х по 3-и сут лечения при использовании севофлурана, нежели пропофола (табл. 3). При этом статистически значимой разницы дозы необходимой вазоактивной и инотропной поддержки при подсчете вазоактивного инотропного индекса (VIS) в группах не получили (табл. 3).

Уже спустя 24 ч седативной терапии статистически значимо различались индексы P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в группах. Исходно значимой раз-

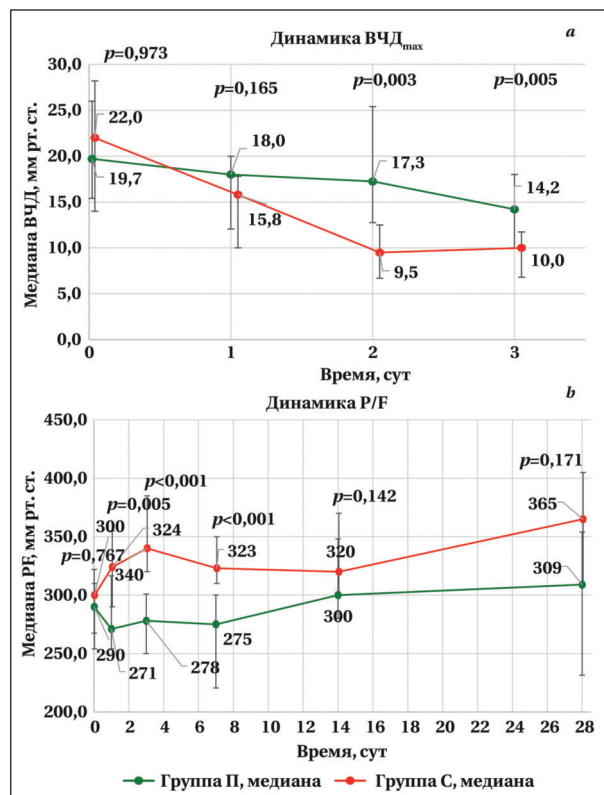


Рис. 2. Динамика внутричерепного давления в первые 3 суток (а) и индекса P/F за время лечения в ОРИТ (б).

ницы между группой П ($\text{P/F} = 290$ [268; 322] мм рт. ст. и группой С ($\text{P/F} = 300$ [254; 310] мм рт. ст. не отмечали ($p=0,767$). На 1-е сут выявили значимое различие между группами: показатель P/F в группе П составил 271 [254; 317] мм рт. ст., в группе С — 324 [290; 355] мм рт. ст., $p=0,05$. На 3-и и 7-е сут значения индекса оксигенации в группе П составляли 278 [250; 301] мм рт. ст. и 275 [221; 300] мм рт. ст. соответственно, что было значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе С ($\text{P/F} = 340$ [320; 385] мм рт. ст. и 323 [310; 350] мм рт. ст. соответственно. К 14-м и 28-м сут разница между группами уже не являлась статистически значимой (рис. 2, б).

Структура осложнений в группах имела ряд различий (табл. 4). В группе С отмечали статистически значимое снижение частоты развития пневмоний — 9 случаев при против 18 случаев в группе П ($p=0,028$; табл. 4). Общее коли-

Таблица 3. Изменения регистрируемых параметров в первые трое суток лечения пациентов с т-ЧМТ в ОРИТ, медиана [Q1; Q3].

Параметры	Сутки	Значения параметров в группах		p
		П, n=24	С, n=21	
Внутричерепное давление, мм рт. ст.	0	19,7 [15,4; 26,0]	22,0 [14,0; 28,2]	0,973
	1	18,0 [12,1; 20,0]	15,8 [10,0; 17,8]	0,165
	2	17,3 [12,8; 25,4]	9,5 [6,7; 12,5]	0,003*
	3	14,2 [10,0; 18,0]	10,0 [6,8; 11,8]	0,005*
Коэффициент экстракции кислорода, мм рт. ст.	0	23,1 [15,0; 37,7]	38,5 [21,9; 47,1]	0,076
	1	28,3 [22,3; 33,3]	27,5 [22,7; 31,0]	0,633
	2	30,2 [22,0; 37,4]	23,3 [19,8; 25,5]	0,006*
	3	31,2 [25,2; 36,4]	22,7 [19,2; 24,6]	<0,001*
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	0	84,0 [76,0; 89,0]	84,0 [76,0; 89,0]	0,785
	1	80,0 [75,0; 85,0]	86,0 [82,0; 90,0]	0,003*
	2	81,0 [73,5; 88,0]	84,0 [80,0; 90,0]	0,033*
	3	80,0 [73,5; 82,0]	86,0 [82,0; 90,0]	<0,001*
VIS, баллы	0	25,0 [0,0; 60,0]	30,0 [0,0; 70,0]	0,855
	1	29,0 [0,0; 85,0]	20,0 [0,0; 50,0]	0,290
	2	21,0 [0,0; 95,0]	4,0 [0,0; 45,0]	0,185
	3	10,0 [0,0; 80,0]	10,0 [0,0; 60,0]	0,795
BIS, относ. ед.	0	65,0 [45,0; 72,0]	57,0 [45,0; 61,0]	0,055
	1	47,5 [40,0; 56,0]	59,0 [47,0; 64,0]	0,094
	2	48,5 [37,5; 58,0]	60,0 [48,0; 67,0]	0,070
	3	46,0 [38,0; 68,0]	61,0 [53,0; 70,0]	0,095

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы.

Таблица 4. Структура осложнений и длительность лечения, n (%) или медиана [Q1; Q3].

Вид осложнений	Частота регистрации и сроки в группах		p
	П, n=24	С, n=21	
Менингит	8 (33,3)	9 (42,9)	0,511
Судороги	2 (8,33)	5 (23,8)	0,153
ОПП	7 (29,2)	5 (23,8)	0,685
ТЭЛА	4 (16,7)	2 (9,52)	0,482
ОРДС	11 (45,8)	4 (19,1)	0,057
Пневмония	18 (75,0)	9 (42,86)	0,028*
Летальность к 30 сут.	14 (58,33)	7 (33,3)	0,094
Дни на ИВЛ	12 [8; 20]	14 [10; 19]	0,715
Дни в ОРИТ	18 [11; 25]	20 [12; 31]	0,681
Инфекционные осложнения в ОРИТ	21 (87,5)	13 (61,9)	0,046*
Тромботические осложнения	15 (62,6)	11 (52,4)	0,493
СПОН (ОРДС и ОПП)	13 (54,2)	7 (33,3)	0,161
МАСЕ	13 (54,2)	8 (38,1)	0,281
МАСЕ с ТЭЛА	14 (58,3)	10 (47,6)	0,472

Примечание. * — межгрупповые различия статистически значимы.

чество инфекционных осложнений также оказалось меньше в группе С: 13 случаев по сравнению с 21 случаем в группе П ($p=0,046$; табл. 4).

В результате корреляционного анализа выявили несколько статистически значимых взаимосвязей между параметрами пациентов, регистрируемых на 3-и сут (рис. 3, а). В соответствии с классическим подходом к интерпретации значения коэффициента корреляции Спирмена R некоторые взаимосвязи определили как сильные: баллы шкалы APACHE II и баллы шкалы SOFA ($p<0,001$, $R=0,747$); баллы шкалы APACHE II и баллы VIS ($p<0,001$, $R=0,636$) (рис. 3, б).

Обсуждение

В настоящее время применение ИА в условиях ОРИТ в нашей стране не распространено повсеместно, не смотря на наличие всех разрешительных документов. Отчасти это связано с отсутствием четких показаний для выбора данного метода седации, ее стоимостью и опре-

деленными опасениями по поводу безопасности для медицинского персонала продленной ингаляционной седации вне операционной. Также имеются противоречивые данные о безопасности применения данного метода для пациентов с церебральным повреждением, что ограничивает использование ИА, несмотря на все ее доказанные преимущества. Исследование Purrrucker и соавт. 2015 г. демонстрирует, что у части пациентов в остром периоде интракраниальной катастрофы применение ИА вызвало повышение ВЧД [20]. Однако спустя год R. Badenes и F. Bilotta опубликовали статью в British Journal of Anaesthesia, комментируя полученные данные J. C. Purrrucker и соавт [21]. Авторы предположили, что проблемы, связанные с повышением ВЧД, могут быть объяснены неадекватной коррекцией артериального напряжения углекислого газа (PaCO_2). При использовании устройства AnaConDa происходит добавление объема мертвого пространства

на клинические исходы нейротравмы [24]. Вместе с тем, недавнее экспериментальное исследование, показало негативное влияние пропофола на течение черепно-мозговой травмы у крыс за счет увеличения интенсивности апоптоза нейрональных клеток [25].

Значимых побочных эффектов применения ИА для продленной седации у пациентов с т-ЧМТ не выявили. Более того, критические подъемы ВЧД в течение всего времени седации отсутствовали. Данный факт опровергает опасения того, что применение севофлурана может привести к увеличению ВЧД и прогрессированию отека головного мозга у данной категории пациентов. Результаты применения ИА в субанестетических дозах от 0,4 до 0,7 МАК подтвердили экспериментальные данные о снижении ВЧД за счет подавления метаболизма головного мозга и вазоконстрикции [26]. Также выявили снижение КЭК, что подтверждает

Примечание. Зеленая заливка ячейки — статистически значимая корреляция ($p < 0,05$). Теплые тона — положительная корреляция; холодные тона — отрицательная корреляция; серый цвет — корреляция статистически не значима; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Интерпретация силы связи: 0–0,3 — очень слабая; 0,3–0,5 — слабая; 0,5–0,7 — средняя; 0,7–0,9 — высокая, от 0,9–1 — очень высокая.

замедление метаболизма мозга и создание условий для сохранения жизнеспособности его вещества в остром периоде церебрального повреждения.

Полученные данные не противоречат данным других исследователей [27]. Учитывая результаты BIS-мониторинга при использовании ИА, можно полагать, что при необходимости, например, при комплексном лечении рефрактерного и супер-рефрактерного эпилептических статусов, возможно углубление седации [28]. При отсутствии показаний для проведения глубокой седации необходимо стремиться к ее минимально достаточному влиянию на биоэлектрическую активность мозга. Полученные результаты BIS и ВЧД — мониторинга позволяют предположить, что использование ИА способствует раннему началу реабилитации без угрозы развития внутричерепной гипертензии. Нельзя недооценить и благотворное влияние ИА на оксигенирующую функцию легких, выраженное

в приросте индекса P/F уже с первых суток начала ингаляции. Это в условиях выраженной гипоксемии ведет к лучшей оксигенации вещества поврежденного головного мозга [29]. Меньшее, по сравнению с пропофолом, влияние ИА на среднее артериальное давление способствует поддержанию целевого церебрального перфузионного давления. В условиях ИА значительно реже, чем при седации пропофолом развивались гнойно-септические осложнения в виде менингитов и пневмоний, при этом значимой разницы частоты развития ОРДС, судорог и летальных исходов не отметили.

Ограничения. Авторы заявляют об отсутствии регистрации протокола исследования на ClinicalTrials.gov, обращая внимание, что данное РКИ является пилотным. Также заведомо исключили из анализа двух пациентов, умерших в течение 12 ч от рандомизации и трех пациентов с сочетанной торакальной травмой, таким образом, провели анализ «рег-protocol». Авторы понимают, что объем выборки данного пилот-

ного исследования для формирования заключений мал, поэтому требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Заключение

Использование севофлурана у пациентов в остром периоде т-ЧМТ продемонстрировало свою безопасность, позволило улучшить показатели ряда витальных функций пациентов, таких как ВЧД, АД, индекс P/F, также снизить метаболизм головного мозга по кислороду при отсутствии различия в глубине седации по данным BIS-мониторинга. Учитывая вышеперечисленное, следует полагать, что данный метод седативной терапии позволяет улучшить прогнозы восстановления больных.

Для доказательства всех позитивных свойств и выявления перспектив использования ингаляционных анестетиков необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Литература

1. Sessler C.N., Varney K. Patient focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*. 2008; 133 (2): 552–565. DOI: 10.1378/chest.07-2026/ PMID: 18252923
2. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S., Menon D., Payen J.-F., Taccone F.S., Citerio G., et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit. Care*. 2016; 20 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814.
3. Hawryluk G.W.J., Aguilera S., Buki A., Bulger E., Citerio, G., Cooper, D.J., Arastia R.D. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: The Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019; 45 (12): 1783–1794. DOI: 10.1007/s00134-019-05805-9. PMID: 31659383.
4. Likhvantsev V., Landoni G., Ermokhina N., Yadgarov M., Berikashvili L., Kadantseva K., Grebenchikov O., et al. Halogenated anesthetics vs intravenous hypnotics for short and long term sedation in the intensive care unit: a meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023; 47 (5): 267–279. DOI: 10.1016/j.medine.2022.03.006. PMID: 36344342.
5. Devlin J.W., Skrobik Y., Gelinas C., Needham D.M., Slooter A.J.C., Pandharipande P.P., Watson P.L., et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, Agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit. Care Med*. 2018; 46 (9), e825–e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
6. Овечкин А.М., Политов М.Е., Сокологорский С.В., Евсюкова М.А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии? *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 5: 71–79. Ovechkin A.M., Politov M.E., Sokolovskiy S.V., Evsyukova M.A. Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; 5: 71–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaeusiansthesiology202105171.
7. Чернова А.П., Шорманов В.К., Давыдкина А.Е. Пропофол: применение, токсикологическая характеристика и особенности определения. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022; 65 (5): 46–51. Chernova A.P., Shormanov V.K., Davydikina A.E. Propofol: use, toxicology and assay features. *Forensic Medical Expertise = Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2022; 65 (5): 46–51. (in Russ.). DOI: 10.17116/sudmed202265051460.
8. Krajčová A., Waldauf P., Anděl M., Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015; 19: 398. DOI: 10.1186/s13054-015-1112-5. PMID: 26558513.
9. Lang J. Appraisal of clinical practice guideline: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *J Physiother*. 2022; 68 (4): 282. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.08.005. PMID: 36270944.
10. Casault C., Soo A., Lee C.H., Couillard P., Niven D., Stelfox T., Fiest K. Sedation strategy and ICU delirium: a multicentre, population-based propensity score-matched cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045087. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045087. PMID: 34285003.
11. Leppert J., Küchler J., Wagner A., Hinselmann N., Ditz C. Prospective observational study of volatile sedation with sevoflurane after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using the sedaconda anesthetic conserving device. *Neurocrit Care*. 2024. DOI: 10.1007/s12028-024-01959-7. PMID: 38485879.
12. Bosel J., Purruicker J.C., Nowak F., Renzland J., Schiller P., Perez E.B., Poli S., et al. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa (®): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (12): 1955–1964. DOI: 10.1007/s00134-012-2708-8. PMID: 23096426.
13. Villa F., Iacca C., Molinari A.F., Giussani C., Aletti G., Pesenti A., Citerio G. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Crit Care Med*. 2012; 40 (10): 2797–2804. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8bc6. PMID: 22824929.
14. Soukup J., Scharff K., Kubosch K., Pohl C., Bomplitz M., Kompartdt J. State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care*. 2009; 24 (4): 535–544. DOI: 10.1016/j.jccr.2009.01.003. PMID: 19327951.
15. Meiser A., Volk T., Wallenborn J., Guenther U., Becher T., Bracht H., Schwarzkopf K., et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir. Med*. 2021; 9 (11): 1231–1240. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00323-4. PMID: 34454654.
16. Jerath A., Panckhurst J., Parotto M., Lightfoot N., Wasowicz M., Ferguson, N.D., Steel A., et al Safety and efficacy of volatile

- anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: a meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth. Analg.* 2017; 124 (4): 1190–1199. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001634. PMID: 27828800.
17. Martin J., Heymann A., Basell K., Baron R., Biniek R., Burkle H., Dall P., et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care — short version. *Ger Med Sci.* 2010; 8: Doc02. DOI: 10.3205/000091. PMID: 20200655.
 18. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., с соавт. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016; 80 (1): 98–106. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilo A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Petrikov S.S., Talypov A.E., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive care and neuromonitoring. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2016; 80 (1): 98–106. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.17116/neiro201680198-106.
 19. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., Ullman J.S., Hawryluk G.W., Bell M.J., Bartton S.L., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017; 80 (1): 6–15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000.
 20. Purrucker J.C., Renzland J., Uhlmann L., Bruckner T., Hacke W., Steiner T., Bösel J. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa (R): an observational study. *Br J Anaesth.* 2015; 114 (6): 934–943. DOI: 10.1093/bja/aev070. PMID: 25823541.
 21. Badenes R., Bilotta F. Inhaled sedation in acute brain injury patients. *Br J Anaesth.* 2016; 116 (6): 883–884. DOI: 10.1093/bja/aew132. PMID: 27199322.
 22. Müller M.B., Terpolilli N.A., Schwarzmaier S.M., Briegel J., Hüge V. Balanced volatile sedation with isoflurane in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage — a retrospective observational study. *Front Neurol.* 2023; 14: 1164860. DOI: 10.3389/fneur.2023.1164860. PMID: 37426433.
 23. Lehmann F., Müller M., Zimmermann J., Güresir A., Lehmann V., Putensen C., Vatter H., et al. Inhalational isoflurane sedation in patients with decompressive craniectomy suffering from severe subarachnoid hemorrhage: a case series. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2019; 7: 27–33. DOI: 10.1055/s-0039-1693525.
 24. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45. Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Gerasimenko O.N., Kazantseva K.K., Bachinsky A.L., Berekashvili L.B., Likhvantsev V.V. Non-anesthetic effects of modern halogen-containing anesthetics. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* (in Russ.). 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
 25. Woldegerima N., Rosenblatt K., Mintz C.D. Neurotoxic properties of propofol sedation following traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2016; 44 (2): 455–6. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001322. PMID: 26771796.
 26. Slupe A.M., Kirsch J.R. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018; 38 (12): 2192–2208. DOI: 10.1177/0271678X18789273. PMID: 30009645.
 27. Бочарников А.Д., Боева Е.А., Милованова М.А., Антонова В.В., Якупова Э.И., Гречко А.В. Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга. *Общая реаниматология.* 2024; 20 (2): 65–69. Bocharnikov A.D., Boeva E.A., Milovanova M.A., Antonova V.V., Yakupova E.I., Grechko A.V. Neuroprotection by anesthetics in brain injury models. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2024; 20 (2): 65–69. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-65-69.
 28. Mirsattari S.M., Sharpe M.D., Young G.B. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol.* 2004; 61 (8): 1254–1259. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1254. PMID: 15313843.
 29. Ошоров А.В., Савин И.А., Горячев А.С. Внутречерпная гипертензия: патофизиология, мониторинг, лечение. Руководство для врачей. Издательство ИП Волков А.А.; 2021 г. Oshorov A.V., Savin I.A., Goryachev A.S. Intracranial hypertension: pathophysiology, monitoring, treatment. Physician's Manual. Publishing house IP Volkov A.A.; 2021.

Поступила 06.05.2024
Принята 28.06.2024

Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС

К. А. Микаелян^{1,2,3*}, М. В. Петрова^{3,4}, Е. В. Филимонова^{1,5}, С. А. Базанович⁶

¹ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

² Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 129090, г. Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 3

³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

⁵ Факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, стр. 1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Для цитирования: Микаелян К. А., Петрова М. В., Филимонова Е. В., Базанович С. А. Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 13–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-13-22> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Карен Артурович Микаелян, mikaelian_k@icloud.com

Резюме

Цель исследования. Выявить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью, у пациентов с COVID-19-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), которым была инициирована вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили данные медицинской документации 123 пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 7 ГКБ № 52 ДЗМ. Всем пациентам инициировали В-В ЭКМО по респираторным показаниям, согласно актуальным рекомендациям. Систематизировали и проанализировали ряд характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью. Статистическую обработку для поиска предикторов летальности провели с использованием методов однофакторного анализа и расчетом отношения шансов (ОШ), ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUROC).

Результаты. Итоговая летальность составила 87% (107/123), 13% (14/107) пациентов умерли после отлучения от В-В ЭКМО. Независимыми предикторами летального исхода в исследуемой группе являлись высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, увеличенные временные рамки от начала заболевания до перевода на ИВЛ и до инициации В-В ЭКМО, и низкий pH на момент инициации ЭКМО. В период 28 сут от момента инициации В-В ЭКМО предикторами летальности являлись низкая медиана концентрации альбумина и продолжительное использование норадреналина. Во время проведения В-В ЭКМО предикторами летального исхода являлись: развитие острого почечного повреждения (ОПП), потребовавшее инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ), факт развития септического шока и количество его рецидивов, а также факт использования экстракорпоральных методов детоксикации по поводу септического шока.

Закключение. Предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО, являются высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, отсроченные перевод на ИВЛ и инициация В-В ЭКМО, гипоальбуминемия, длительная потребность в инфузии норадреналина, развитие ОПП, требующее инициации ЗПТ, а также факт развития септического шока, количество его рецидивов и использование в связи с этим методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО.

Ключевые слова: вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация; COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром; ОРДС; предикторы летальности

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in COVID-19-Associated ARDS: Predictors of Mortality

Karen A. Mikaelyan^{1,2,3*}, Marina V. Petrova^{3,4}, Elena V. Filimonova^{1,5}, Sergey A. Bazanovich⁶

¹ City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department, 3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

² A. S. Puchkov Station of Emergency Medical Care, Moscow City Health Department, 3 1st Koptelsky Bystreet, Moscow 129090, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

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

⁵ Fundamental Medicine Department, Lomonosov Moscow State University,
27 Lomonosovsky Ave., Bldg. 1, 119192 Moscow, Russia

⁶ Acad. Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia,
15a Cherepkovskaya 3rd Str., 121552 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to identify factors associated with hospital mortality in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO).

Materials and methods. The retrospective study included data from the medical records of 123 patients treated in the intensive care unit (ICU) № 7 of the City Clinical Hospital № 52 of Moscow Department of Health. ECMO was initiated in all patients for respiratory indications according to current recommendations. A number of factors potentially associated with mortality were systematized and analyzed. Statistical processing to identify predictors of death included univariate analysis and calculation of odds ratio (OR), ROC analysis with calculation of area under the ROC curve (AUROC).

Results. The resulting mortality rate was 87% (107/123), 11% (14/107) of all deaths occurred after weaning from ECMO. High VV-ECMO flow, delayed initiation of mechanical ventilation and ECMO therapy, and low pH at the time of ECMO initiation were identified as independent predictors of death in the study group. Low median albumin concentration and prolonged use of vasopressors were identified as predictors of death within 28 days of initiation of VV-ECMO. Development of acute kidney injury (AKI) requiring continuous renal replacement therapy (CRRT), septic shock and its recurrences, and the use of extracorporeal blood purification therapy for septic shock were found to be predictors of death during VV-ECMO therapy.

Conclusion. High-flow VV-ECMO regimen, delayed initiation of mechanical ventilation and ECMO support, hypoalbuminemia, prolonged need for norepinephrine infusion, development of AKI requiring CRRT, septic shock occurrence and the number of its recurrences requiring extracorporeal blood purification therapy during VV-ECMO support were identified as predictors of death in patients with COVID-19-associated ARDS after initiation of VV-ECMO therapy.

Keywords: *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; COVID-19; acute respiratory distress syndrome; ARDS; predictors of mortality*

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

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

Введение

Одним из наиболее тяжелых проявлений COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), распространенность которого составляет 32,2% [1]. При невозможности обеспечения адекватных показателей газового состава крови на фоне протективной ИВЛ последней опцией поддержания газообмена является вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (В-В ЭКМО), которая служит «мостом» к восстановлению, создавая условия для репаративных процессов в легочной ткани. Несмотря на имеющийся опыт применения В-В ЭКМО при дыхательной недостаточности различной этиологии, госпитальная летальность по-прежнему высока и составляет 50% [2].

Тактика респираторной поддержки у данной группы пациентов подразумевает обеспечение т. н. «легочного покоя» для максимального уменьшения вторичного легочного повреждения на фоне достижения адекватных показателей газообмена посредством В-В ЭКМО.

Необходимость в высоких экономических затратах, кадровых ресурсах и сложность многокомпонентного подхода в лечении пациентов данной группы требуют тщательной оценки по-

казаний и противопоказаний, а также выявления предикторов летальности с целью их возможной коррекции.

Цель исследования — выявить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью, у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, которым была инициирована В-В ЭКМО.

Материал и методы

Дизайн исследования. Провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность у пациентов реанимационного профиля, проходивших лечение при COVID-19 с применением В-В ЭКМО в течение всего периода пандемии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №7 ГКБ №52 ДЗМ (март 2020 г. — август 2022 г.).

Критерии включения. Возраст ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз COVID-19 (U07.1; U07.2), инициация В-В ЭКМО по респираторным показаниям в связи с генезом дыхательной недостаточности на фоне ОРДС.

Критерии исключения. Инициация В-В ЭКМО в других отделениях и лечебных учреждениях, смерть в течение 24 ч после канюляции сосудов от ее осложнений, смерть от септического шока в течение 48 ч

после инициации В-В ЭКМО, первичная вено-артериальная конфигурация ЭКМО. Схему отбора пациентов в исследование представили на рис. 1.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФНКЦ РР (№ 1/23/6 от 5 апреля 2023 г.). Получение информированного согласия не было применимо к данному исследованию.

Сбор информации проводили с помощью бумажных и электронных версий истории болезни КИС ОРБИТА и КИС ЕМИАС с использованием табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Проанализировали ряд параметров, потенциально ассоциированных с летальностью: возраст, индекс массы тела, временные рамки принятия решений (от начала заболевания до перевода на ИВЛ и до инициации В-В ЭКМО), продолжительность В-В ЭКМО и ее максимальная производительность, показатели газового состава и КОС крови (PaCO_2 , pH), P/F, доза норадреналина и значение по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на момент инициации В-В ЭКМО, а также значение статического легочного COMPLAINTS после перехода к протективным параметрам ИВЛ.

В течение первых 28 сут от момента инициации В-В ЭКМО оценивали продолжительность использования норадреналина, медиану концентрации альбумина, а также количество трансфузий компонентов крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная взвесь, концентрат тромбоцитов, криопреципитат). В течение всего периода проведения В-В ЭКМО оценивали факт развития и количество рецидивов септического шока, частоту тромботических событий, связанных с контуром аппарата ЭКМО и пациентом, кровотечений, использования заместительной почечной терапии (ЗПТ) по почечным показаниям и

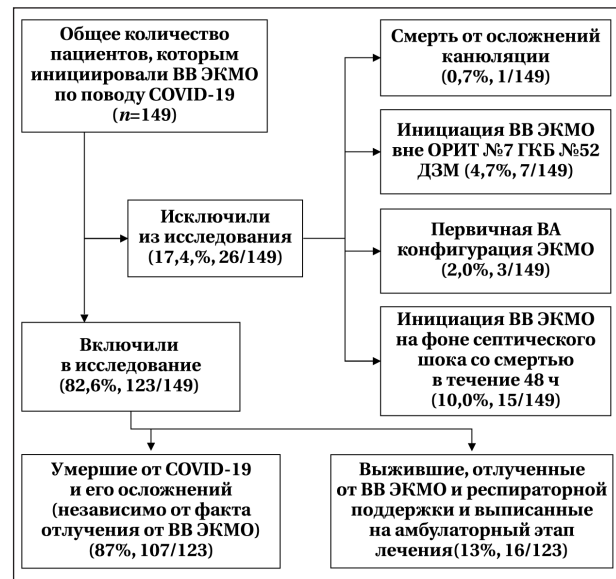


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока.

Показания и противопоказания для инициации В-В ЭКМО и отлучения от нее были основаны на актуальных рекомендациях ELSO [3], адаптированную версию алгоритма которых представили на рис. 2.

Всем пациентам применяли периферическую В-В ЭКМО, преимущественно, феморо-югулярной конфигурации, с использованием ультразвуковой навигации при канюляции сосудов.

Всем пациентам проводили протективную ИВЛ с использованием проп-позиции, маневров рекрутмента, санационной бронхоскопии (при наличии по-

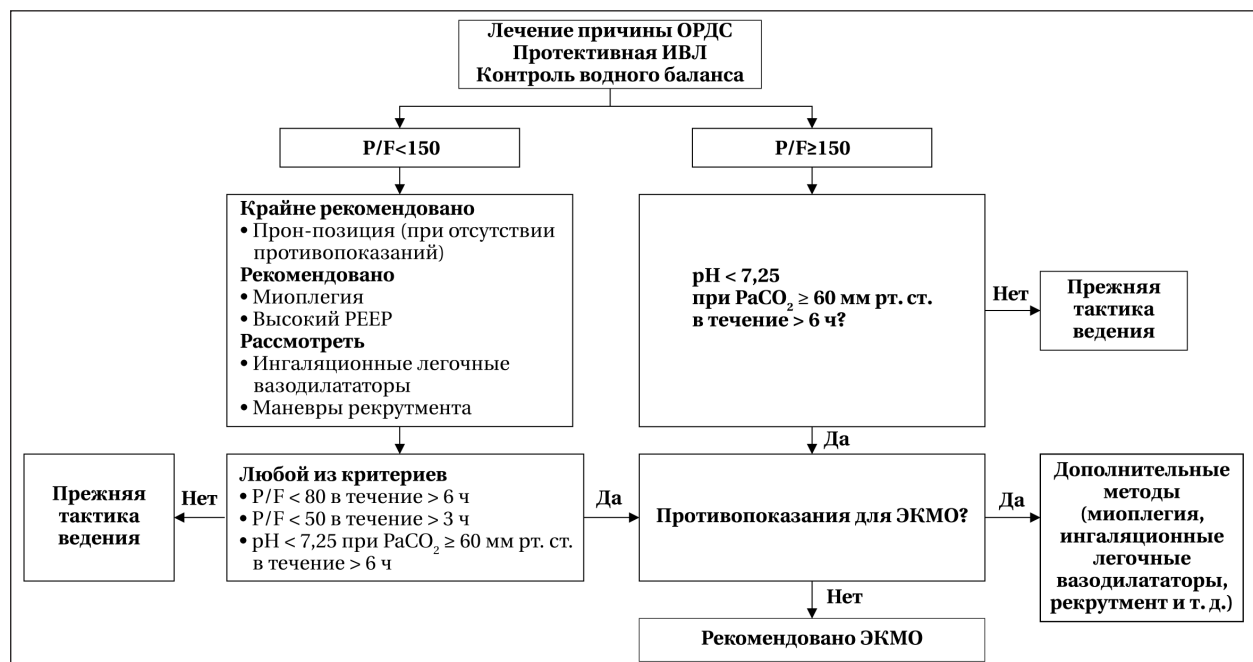


Рис. 2. Алгоритм принятия решений и показания для инициации В-В ЭКМО (ELSO) [2].

казаний); в первые 3 сут от момента перевода на ИВЛ выполняли пункционную дилатационную трахеостомию. С целью антикоагуляции во время проведения В-В ЭКМО использовали нефракционированный гепарин с контролем его эффективности по уровню АЧТВ. При развитии геморрагических осложнений антикоагулянтную терапию деэскалировали или прекращали.

Тромботические осложнения классифицировали как связанные с контуром (тромбоз импеллера или оксигенатора, повлекший за собой смену контура) и связанные с пациентом (возникшие за время проведения В-В ЭКМО тромбозы, отсутствовавшие ранее).

Геморрагические осложнения классифицировали как большие (любые кровотечения, потребовавшие прекращения антикоагулянтной терапии или хирургического гемостаза, внутричерепные/внутричерепные, желудочно-кишечные, легочные кровотечения, кровотечения из мочевого пузыря, профузные носовые кровотечения) и малые (кровотечения из мест стояния катетеров и канюль ЭКМО, кровотечения из мест стояния плеврального дренажа, эрозивный гастрит, кровоточивость из полости носа), в зависимости от степени тяжести.

Пациентам инициировали ЗПТ при остром почечном повреждении (ОПП) с развитием общепринятых почечных показателей (гиперкалиемия, необходимость в диализе, уремия, некорректируемый медикаментозно метаболический ацидоз).

Статистическая обработка данных. Данные анализировали с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27. Соответствие распределения переменных нормальному закону оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. По

результатам оценки, ввиду малого числа исходов, выявили, что параметрические критерии сравнения неприменимы для всех показателей, в связи с чем для проведения сравнительного межгруппового анализа количественных показателей использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Для проведения сравнительного анализа качественных бинарных исходов использовали точный критерий Фишера, а для порядковых — χ^2 критерий согласия Пирсона. Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали равным 0,05. Для поиска предикторов летальности применяли однофакторный регрессионный анализ (бинарную логистическую регрессию). Риск неблагоприятного исхода рассчитывали по отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) для каждого предиктора.

Результаты

Госпитальная летальность составила 87% (107/123); 11% пациентов (14/123) умерли после отлучения от В-В ЭКМО, 13% (16/123) были отлучены от В-В ЭКМО и респираторной поддержки и выписаны на амбулаторный этап лечения. Ведущей причиной летальности являлись инфекционные осложнения с развитием септического шока и полиорганная недостаточность.

Пациенты обеих групп (умерших и выживших) были сопоставимы по основным показателям (табл. 1) и представлены преимущественно мужчинами: соотношение мужчин и женщин в группах было идентичным (79/28 (73,8%/26,2%) в группе умерших и 12/4 (75%/25%) в группе выживших, соответственно).

Таблица 1. Характеристика пациентов (количественные параметры, *Me [Q1; Q3]*).

Показатели	Значения показателей в группах		p
	Умершие, n=107	Выжившие, n=16	
Демографические и антропометрические параметры			
Возраст, лет	52,0 [42,0–59,0]	38,0 [35,25–50,75]	0,036*
ИМТ, кг/м²	30,86 [26,34–34,7]	32,76 [26,5–34,6]	0,913
Временные рамки принятия решений			
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	16,0 [12,0–21,0]	8,0 [7,0–11,75]	<0,001*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	18,0 [14,0–22,0]	11,0 [8,25–14,0]	<0,001*
Срок от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО, сут	1,0 [1,0–2,0]	1,5 [0,0–3,75]	0,692
Показатели на момент инициации В-В ЭКМО			
PaCO ₂ на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт. ст.	78,5 [54,75–90,0]	52,5 [45,0–72,5]	0,035*
P/F на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт. ст.	71,0 [59,0–87,53]	80,0 [71,25–92,5]	0,056
pH на момент инициации В-В ЭКМО	7,2 [7,1–7,3]	7,32 [7,17–7,4]	0,076
Доза норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО, мкг/кг/мин	0,1 [0,0–0,25]	0,1 [0,0–0,3]	0,451
SOFA на момент инициации В-В ЭКМО	8,0 [6,0–10,0]	6,5 [5,0–9,0]	0,230
Особенности периода проведения В-В ЭКМО			
Продолжительность проведения ЭКМО, сут	17,0 [9,0–30,0]	11,5 [7,0–25,5]	0,196
Cstat сразу после инициации В-В ЭКМО	21,3 [16,6–29,0]	28,5 [23,75–38,75]	0,035*
Максимальная производительность В-В ЭКМО, л/мин	4,6 [4,2–5,2]	3,8 [3,5–4,0]	<0,001*
Длительность использования норадреналина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, сут	11,0 [5,0–19,0]	3,0 [1,0–10,0]	0,002*
Медиана концентрации альбумина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, г/л	28,6 [25,7–33,0]	34,08 [29,18–37,68]	0,002*
Трансфузии свежезамороженной плазмы в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	2,0 [0,0–6,0]	4,0 [0,0–9,5]	0,420
Трансфузии криопреципитата в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	6,0 [0,0–25,0]	18,0 [0,0–49,0]	0,149
Трансфузии тромбоконцентрата в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	5,0 [1,0–12,0]	3,0 [0,0–4,75]	0,049*
Трансфузии эритроцитарной взвеси в первые 28 сут В-В ЭКМО, доз	5,0 [2,0–10,0]	5,0 [0,25–7,75]	0,317
Средняя частота развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО	1,0 [1,0–2,0]	0,0 [0,0–1,0]	<0,001*
Примечания. C _{stat} — статический легочный комплаенс. * — различия статистически значимы (p<0,05).			

Примечания. C_{stat} — статический легочный комплаенс. * — различия статистически значимы (*p*<0,05).

Таблица 2. Характеристика осложнений у выживших и умерших пациентов (бинарные, категориальные параметры).

Показатели, <i>n</i>	Значения показателей в группах				<i>p</i>		
	Умершие, <i>n</i> =107		Выжившие, <i>n</i> =16				
	да	нет	да	нет			
Тромботические осложнения							
Тромботические события с контуром ЭКМО, потребовавшие его замены	28	79	6	10	0,374		
Тромботические события с пациентом за время проведения В-В ЭКМО	43	64	5	11	0,589		
ОПП, септический шок							
ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО	87	20	5	11	<0,001*		
Септический шок за время проведения В-В ЭКМО	95	12	6	10	<0,001*		
Использование методов экстракорпоральной детоксикации за время проведения В-В ЭКМО	65	42	5	11	0,032*		
Геморрагические осложнения							
Кровотечения за время проведения ЭКМО	нет	малые	большие	нет	малые	большие	0,256
	32	31	44	8	4	4	

Примечания. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В ходе сравнительного анализа выявили статистически и клинически значимые различия между группами по ряду параметров (табл. 1, 2).

Средний возраст умерших пациентов был выше, чем выживших.

При анализе газов крови на момент инициации В-В ЭКМО значение P/F у всех пациентов составляло менее 100 мм рт. ст., а статистически значимые различия между группами выявили только в отношении PaCO₂, у умерших пациентов отметили более выраженную гиперкапнию на момент инициации В-В ЭКМО.

Умершим пациентам длительней, чем выжившим, проводили вазопрессорную поддержку, не обусловленную медикаментозной седацией. Кроме того, группа умерших характеризовалась большей частотой развития септического шока, ОПП, требовавшей инициации ЗПТ, и частотой использования методов экстракорпоральной детоксикации.

Пациенты в группе выживших были переведены на ИВЛ и впоследствии на В-В ЭКМО

в более ранние сроки. Медиана концентрации альбумина была выше в группе выживших.

В группе выживших отметили более высокие значения C_{stat} на фоне протективной ИВЛ и меньшую максимально требующуюся производительность В-В ЭКМО в течение всего периода ее проведения.

Выжившим пациентам реже, чем умершим, выполняли трансфузии тромбоконцентрата.

Статистически значимых различий между группами по другим параметрам не выявили.

Результаты поиска предикторов, оказывающих влияние на исход, с использованием однофакторного регрессионного анализа и ROC-анализа, представили в табл. 3.

Обсуждение

Эпидемиологические и антропометрические характеристики. Полученные данные о влиянии возраста пациентов на исход COVID-19 согласуются с ранее опубликованными результатами. По данным крупного мета-анализа ха-

Таблица 3. Предикторы исхода при COVID-19-ассоциированным ОРДС.

Параметры	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUROC	Асимптотическая значимость
Максимальная производительность ЭКМО, л/мин	21,808	4,647–102,345	<0,001*	0,852	<0,001*
Срок от начала заболевания до перевода на ИВЛ, сут	12,840	3,399–48,500	<0,001*	0,849	<0,001*
Срок от начала заболевания до инициации В-В ЭКМО, сут	16,406	3,523–76,401	<0,001*	0,840	<0,001*
P/F на момент инициации В-В ЭКМО, мм рт. ст.	3,150	1,023–9,704	0,103	0,357	0,065
pH на момент инициации В-В ЭКМО	8,727	2,731–27,888	0,026*	0,315	0,018*
Медиана концентрации альбумина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, г/л	14,182	1,808–111,212	0,003*	0,263	0,002*
Длительность использования норадреналина в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, сут	25,750	6,354–104,350	0,010*	0,743	0,002*
Трансфузии криопреципитата в первые 28 сут проведения В-В ЭКМО, доз	2,906	0,981–8,609	0,017*	0,392	0,163
Частота ЗПТ по почечным показаниям за время проведения В-В ЭКМО, случаи	9,570	2,990–30,635	<0,001*	0,750	0,001*
Частота применения методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока за время проведения В-В ЭКМО, случаи	3,405	1,104–10,499	0,033*	0,647	0,058
Частота развития септического шока за время проведения В-В ЭКМО	13,194	4,067–42,805	<0,001*	0,756	0,001*
Количество случаев септического шока за время проведения В-В ЭКМО	13,194	4,067–42,805	0,001*	0,754	0,001*

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

рактических пациентов, которым проводилась В-В ЭКМО по поводу COVID-19-ассоциированного ОРДС, возраст являлся независимым предиктором летальности и был меньше у выживших пациентов [4, 5]. Другие работы и данные крупных мета-анализов также демонстрировали существенное снижение выживаемости и трудности при отлучении от ЭКМО у пациентов старше 60 лет [6–8].

Индексы массы тела, напротив, не различались между группами. Различий в индексе массы тела умерших и выживших пациентов выявлено не было и ранее [4, 9–18], что справедливо и для пациентов с иной этиологией ОРДС [19]. Избыточная масса тела в контексте проведения В-В ЭКМО может представлять трудности в обеспечении сосудистого доступа для канюляции, а также требовать имплантации канюль большего диаметра ввиду потенциальной необходимости большей производительности аппарата ЭКМО.

Результаты крупных мета-анализов в отношении влияния пола пациента на выживаемость различаются. Имеются данные как о наличии статистически значимых различий летальности между полами, так и об увеличении летальности у пациентов мужского пола [4, 7, 8]. Кроме того, у пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями описана более высокая летальность, чем у пациентов с менее, чем двумя сопутствующими заболеваниями [7, 9, 20].

Временные рамки от начала заболевания до перевода на ИВЛ и инициации В-В ЭКМО. В ходе однофакторного анализа выявили, что предикторами летального исхода оказались более поздние сроки от начала заболевания до перевода на ИВЛ (OR: 12,840 [95% ДИ: 3,399–48,500], $p < 0,001$; AUC=0,849 [95% ДИ: 0,759–0,939], $p < 0,001$) и до инициации В-В ЭКМО (OR: 16,406 [95% ДИ: 3,523–76,401], $p < 0,001$; AUC=0,840 [95% ДИ: 0,757–0,923], $p < 0,001$). Срок от момента появления симптомов заболевания до инициации В-В ЭКМО в предыдущих исследованиях также являлся независимым фактором, ассоциированным с летальностью. В частности, было показано увеличение риска смерти на 12-е и более сутки с момента развития клинической симптоматики [6, 8]. В то же время, статистически значимой связи между временем от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО не обнаружили, что не согласуется с имеющимися в литературе данными и может быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

Имеются сведения о росте летальности по мере увеличения сроков от перевода на ИВЛ до инициации В-В ЭКМО [8,21]. По данным ЭКМО-центров Германии, выживаемость пациентов существенно снижалась при инициации

В-В ЭКМО на 5-е и более сутки от момента перевода на ИВЛ [22]. Данные крупного мультицентрового исследования демонстрируют существенно меньшую продолжительность ИВЛ до инициации В-В ЭКМО у выживших в сравнении с умершими (3 и 6 сут, соответственно) [22]; в другой выборке данный параметр оказался единственным, независимо ассоциированным с летальностью — значение в группе выживших и умерших составляло 1 и 6 сут, соответственно [24].

В группе умерших отмечали более низкие значения статического легочного COMPLAINTS после инициации В-В ЭКМО и перехода к протективной ИВЛ, что могло быть обусловлено большим объемом повреждения легочной ткани. Легочный COMPLAINTS, как правило, не фигурирует в качестве показателя в показаниях для инициации В-В ЭКМО. В предыдущих исследованиях не продемонстрирована взаимосвязь между данным параметром на момент инициации В-В ЭКМО и летальностью [25].

Показатели газового состава крови на момент инициации В-В ЭКМО. На момент инициации В-В ЭКМО отмечали гиперкапнию, сопровождавшуюся респираторным ацидозом, а также выраженное (< 100 мм рт. ст.) снижение индекса P/F, что служило показанием к методу. Значение P/F на момент инициации В-В ЭКМО не оказалось предиктором неблагоприятного исхода, что могло быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

На момент инициации В-В ЭКМО значение pH было незначительно ниже в группе умерших по сравнению с группой выживших (см. табл. 1). Тем не менее, более низкое значение pH на момент инициации В-В ЭКМО оказались предиктором летальности (OR: 8,727 [95% ДИ: 2,731–27,888], $p = 0,026$; AUC=0,315 [95% ДИ: 0,159–0,471], $p = 0,018$). Согласно литературным данным, ацидоз, гиперкапния и повышение лактата крови ассоциированы с летальностью. В частности, значение pH ниже 7,23 значительно увеличивало риск смерти у пациентов старше 60 лет, что свидетельствует в пользу оперативной инициации В-В ЭКМО, т. е. до развития грубых метаболических нарушений [9, 26].

На момент инициации В-В ЭКМО в группе выживших показатель P/F был более высоким, а показатель $PaCO_2$ — более низким, чем в группе умерших (см. табл. 1), что согласуется с другими исследованиями [7, 8, 25].

Проведение В-В ЭКМО. Однофакторный анализ показал, что высокая максимальная производительность В-В ЭКМО, требовавшаяся для достижения целевых показателей газообмена, являлась предиктором летальности (OR: 21,808 [95% ДИ: 4,647–102,345], $p < 0,001$; AUC=0,852 [95% ДИ: 0,766–0,937], $p < 0,001$). Ста-

статистически значимых различий в отношении продолжительности проведения ЭКМО между группами не выявили. Результаты предыдущего исследования с небольшой выборкой демонстрируют аналогичную продолжительность В-В ЭКМО у выживших и умерших пациентов с COVID-19 (11 сут) [18]. В другом исследовании продолжительность В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19 была больше, чем у пациентов с иной этиологией дыхательной недостаточности [27].

Сепсис и полиорганная недостаточность.

Предиктором неблагоприятного исхода являлся факт выявления септического шока в период проведения В-В ЭКМО (OR: 13,194 [95% ДИ: 4,067–42,805], $p < 0,001$; AUC=0,756 [95% ДИ: 0,609–0,904], $p=0,001$), а также количество зарегистрированных случаев его развития за данный период (OR: 13,194 [95% ДИ: 4,067–42,805], $p=0,001$; AUC=0,754 [95% ДИ: 0,607–0,901], $p=0,001$). Септический шок во время проведения В-В ЭКМО развился у 101/123 пациентов (82,1%) и был ведущей причиной смерти, независимо от факта отлучения от ЭКМО. Факт использования методов экстракорпоральной детоксикации по поводу септического шока также являлся предиктором летальности (OR: 3,405 [95% ДИ: 1,104–10,499], $p=0,033$; AUC=0,647 [95% ДИ: 0,505–0,790], $p=0,058$). Нозокомиальная инфекция увеличивает время пребывания в ОРИТ у пациентов любого профиля, и ее негативное влияние может быть справедливо экстраполировано на когорту пациентов с COVID-19 [28–30]. По данным литературы, бактериальная пневмония являлась одним из наиболее частых (34,7%) осложнений после инициации В-В ЭКМО [19], а обнаружение бактериальной культуры из асцитической или плевральной жидкости было ассоциировано с увеличением летальности [31].

Сепсис и септический шок в нашем исследовании являлись ведущими причинами нестабильности гемодинамики, требовавшими использования вазопрессорной поддержки. Длительность использования норадреналина в первые 28 суток проведения В-В ЭКМО являлась предиктором неблагоприятного исхода (OR: 25,750 [95% ДИ: 6,354–104,350], $p=0,010$; AUC=0,743 [95% ДИ: 0,592–0,893], $p=0,002$). В группе умерших норадреналин использовали дольше, чем в группе выживших (см. табл. 1).

В то же время, статистически значимых различий между группами в отношении дозы норадреналина на момент инициации В-В ЭКМО не выявили. Использование вазопрессоров у пациентов реанимационного профиля зачастую рассматривается в качестве одного из показателей, отражающего степень органной дисфункции (например, при оценке по шкале SOFA). Однако, потребность в вазопрессорной под-

держке может быть обусловлена эффектом медикаментозной седации, а также респираторным ацидозом вследствие гиперкапнии, что, в свою очередь, является показанием к В-В ЭКМО. По данным систематического обзора, различий в выживаемости в зависимости от факта использования вазопрессоров до инициации В-В ЭКМО выявлено не было: из 13 исследований только в 3 (посвященных пациентам гематологического профиля) была выявлена связь потребности в вазопрессорной поддержке со снижением выживаемости [19, 32, 33].

Статистически значимых различий тяжести состояния пациентов по шкале SOFA на момент инициации В-В ЭКМО между группами не выявили, что ставит под сомнение объективность и репрезентативность шкалы при оценке пациентов данного профиля. В ряде рекомендаций в качестве противопоказания к методу ЭКМО фигурирует значение по шкале SOFA более 12 баллов [19]. Несмотря на весьма высокую точность этой шкалы в прогнозировании летальности [33–35], исследования по оценке ее использования у пациентов с В-В ЭКМО и COVID-19 на данный момент ограничены единичными работами, где результат более 10 баллов ассоциирован с увеличением летальности [37].

В ходе однофакторного анализа выявили, что развитие ОПП за время проведения В-В ЭКМО, которое потребовало инициации ЗПТ, является предиктором летальности (OR: 9,570 [95% ДИ: 2,990–30,635], $p < 0,001$; AUC=0,750 [95% ДИ: 0,611–0,890], $p=0,001$). Почечная дисфункция может сопровождаться жизнеугрожающим электролитными нарушениями, способствовать прогрессированию вторичного легочного повреждения, приводить к коагулопатии, а также препятствует проведению дегидратации, имеющей одно из ключевых значений у пациентов с ОРДС. По данным литературы, пациенты с COVID-19 и почечной недостаточностью, в том числе с ее развитием в ходе госпитализации, имели значительно более высокий риск смерти [38], а использование ЗПТ было ассоциировано с летальностью [22], как и сам факт развития ОПП [38, 39].

Проведению дегидратации и нормальной фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств также препятствует гипоальбуминемия, дополнительному риску которой подвержены пациенты, которым проводится В-В ЭКМО. Значения медианы концентрации альбумина в течение первых 28 сут В-В ЭКМО были ниже в группе умерших по сравнению с группой выживших (см. табл. 1), что являлось предиктором летальности (OR: 14,182 [95% ДИ: 1,808–111,212], $p=0,003$; AUC=0,263 [95% ДИ: 0,131–0,394], $p=0,002$) и согласуется с результатами единичных предыдущих публикаций [40, 41].

Тромботические и геморрагические осложнения. Среди всех трансфузий компонентов крови в период первых 28 сут проведения В-В ЭКМО только количество доз криопреципитата являлось предиктором летального исхода: у выживших количество его трансфузий было больше, чем у умерших (OR: 2,906 [95% ДИ: 0,981–8,609], $p=0,017$; AUC=0,392 [95% ДИ: 0,234–0,549], $p=0,163$). Статистика по количеству трансфузий компонентов крови и влияние данного показателя на исход продемонстрированы в крайне ограниченном количестве работ. По данным обсервационных исследований, увеличение количества трансфузий эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы было ассоциировано с неблагоприятным исходом, что может объясняться потребностью в массивных гемотрансфузиях у более тяжелых пациентов; большое количество трансфузий концентрата тромбоцитов, в свою очередь, было ассоциировано с тромботическими осложнениями со стороны контура ЭКМО [42].

Статистически значимой связи между летальностью и развитием геморрагических осложнений, а также любых тромботических осложнений не выявили. Аналогичным образом, у пациентов с кровотечениями не выявили различий по влиянию различных категорий кровотечений (большие или малые) на летальность. В исследовании с аналогичным по числу выживших и меньшим по числу умерших пациентов частота «больших» геморрагических осложнений составляла 42,5% от общего числа пациентов [43]. Результаты других исследований демонстрируют высокую частоту как тромботических, так и геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19 и В-В ЭКМО [44–46]: в частности, было продемонстрировано увеличение частоты геморрагических осложнений и необходимости в гемотрансфузии у впоследствии умерших пациентов [16]. Результаты ана-

лиза, включающего 620 пациентов с COVID-19, свидетельствовали о связи развития геморрагических осложнений (главным образом, внутричерепных) с летальностью, что не было справедливо в отношении тромботических осложнений [47]; более того, по данным крупного мета-анализа, включающего 6878 пациентов, частота внутричерепных осложнений у пациентов с COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с иной этиологией дыхательной недостаточности [48].

Ограничения исследования. Данное исследование является ретроспективным одноцентровым когортным и несет все ограничения, связанные с его дизайном. Группы пациентов существенно отличались по размеру, что могло сказаться на статистических результатах. Учитывая многофакторность причин летальности у данной когорты пациентов, перечень исследованных параметров мог быть дополнен рядом других характеристик, потенциально ассоциированных с летальностью (эхокардиографические признаки, развитие правожелудочковой недостаточности, сепсис и др.) при возможности адекватного сбора данных.

Заключение

Выявили ряд предикторов, ассоциированных с летальностью при проведении В-В ЭКМО у пациентов с COVID-19. Уменьшение периода непротективной респираторной поддержки и оперативная инициация В-В ЭКМО при возникновении показаний до развития грубых расстройств газообмена у наиболее перспективных групп пациентов позволяет минимизировать вторичное легочное повреждение, создавая условия для репаративных процессов в легких. Развитие ОПП и септического шока, а также гипоальбуминемия и длительность потребности в вазопрессорной поддержке ассоциированы с летальностью у данной категории пациентов.

Литература

1. Azagew A.W., Beko Z.W., Ferede Y.M., Mekonnen H.S., Abate H.K., Mekonnen C.K. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023; 12 (1): 212. DOI: 10.1186/s13643-023-02377-0. PMID: 37957723.
2. Extracorporeal Life Support Organization. Registry Dashboard of ECMO-Supported COVID-19 Patient Data [Электронный ресурс] // <https://elso.org/home.aspx>. 2023.
3. Badulak J., Antonini M.V., Stead C.M., Shekerdemian L., Raman L., Paden M.L., Agerstrand C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021; 67 (5): 485–495. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001422. PMID: 33657573.
4. Chong W.H., Biplab K.S., Medarov B.I. Clinical characteristics between survivors and nonsurvivors of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022; 37 (3): 293–303. DOI: 10.1177/08850666211045632. PMID: 34636697.
5. Beyls C., Huette P., Viart C., Mestan B., Haye G., Guilbart M., Bernasinski M., et al. Mortality of COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation during the three epidemic waves. *ASAIO J.* 2022; 68 (12): 1434–1442. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001787. PMID: 36194473.
6. Riera J., Alcántara S., Bonilla C., Fortuna P., Ortiz A.B., Vaz A., Albacete C., et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J.* 2022; 59 (2): 2102463. DOI: 10.1183/13993003.02463-2021. PMID: 34824058.
7. Barbaro R.P., MacLaren G., Boonstra P.S., Iwashyna T.J., Slutsky A.S., Fan E., Bartlett R.H., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020; 396 (10257): 1071–1078. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0. PMID: 32987008.
8. Tran A., Fernando S.M., Rochwerf B., Barbaro R.P., Hodgson C.L., Munshi L., MacLaren G., et al. Prognostic factors asso-

- ciated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2023; 11 (3): 235–244. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X. PMID: 36228638.
9. Biancari F., Mariscalco G., Dalén M., Settembre N., Welp H., Perrotti A., Wiebe K., et al. Six-month survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35 (7): 1999–2006. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.01.027. PMID: 33573928.
 10. Giraud R., Legouis D., Assouline B., De Charriere A., Decosterd D., Brunner M.E., Moret-Bochatay M., et al. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. *Physiol Rep.* 2021; 9 (3): 1–11. DOI: 10.14814/phy2.14715. PMID: 33527751.
 11. Stromicki J., Schmiady M., Maisano F., Mestres C.A. ECMO therapy in COVID-19: an experience from Zurich. *J Card Surg.* 2021; 36 (5): 1707–1712. DOI: 10.1111/jocs.15147. PMID: 33124076.
 12. Li X., Guo Z., Li B., Zhang X., Tian R., Wu W., Zhang Z., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO J.* 2020; 66 (5): 475–481. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001172. PMID: 32243266.
 13. Bergman Z.R., Wothe J.K., Alwan F.S., Dunn A., Luszczek E.R., Lofrano A.E., Tointon K.M., et al. The use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19 infection: one region's comprehensive experience. *ASAIO J.* 2021; 67 (5): 503–510. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001403. PMID: 33492851.
 14. Zayat R., Kalverkamp S., Grottko O., Durak K., Dreher M., Autschbach R., Marx G., et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in critically ill COVID-19 patients and predictors of mortality. *Artif Organs.* 2021; 45 (6): 158–170. DOI: 10.1111/aor.13873. PMID: 33236373.
 15. Dreier E., Malfertheiner M.V., Dienemann T., Fisser C., Foltan M., Geismann F., Graf B., et al. ECMO in COVID-19-prolonged therapy needed? A retrospective analysis of outcome and prognostic factors. *Perfusion.* 2021; 36 (6): 582–591. DOI: 10.1177/0267659121995997. PMID: 33612020.
 16. Alnababteh M., Hashmi M.D., Vedantam K., Chopra R., Kohli A., Hayat F., Kriner E., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: single-center study. *Perfusion.* 2021; 36 (6): 564–572. DOI: 10.1177/0267659120963885. PMID: 33021147.
 17. Zhang J., Merrick B., Correa G.L., Camporota L., Retter A., Doyle A., Glover G.W., et al. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019: a case series. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 1–8. DOI: 10.1183/23120541.00463-2020. PMID: 33257913.
 18. Kon Z.N., Smith D.E., Chang S.H., Goldenberg R.M., Angel L.F., Carillo J.A., Geraci T.C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in severe COVID-19. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111 (2): 537–543. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.07.002. PMID: 32687823.
 19. Harnisch L.O., Moerer O. Contraindications to the initiation of veno-venous ECMO for severe acute respiratory failure in adults: a systematic review and practical approach based on the current literature. *Membranes* (Basel). 2021; 11 (8): 1–31. DOI: 10.3390/membranes11080584. PMID: 34436348.
 20. Shaefi S., Brenner S.K., Gupta S., O'Gara B.P., Krajewski M.L., Charytan D.M., Chaudhry S., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (2): 208–221. DOI: 10.1007/s00134-020-06331-9. PMID: 33528595.
 21. Enger T., Philipp A., Videm V., Lubnow M., Wahba A., Fischer M., Schmid C., et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014; 18 (2): 1–10. DOI: 10.1186/cc13824. PMID: 24716510.
 22. Herrmann J., Lotz C., Karagiannidis C., Weber-Carstens S., Kluge S., Putensen C., Wehrfritz A., et al. Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 1–14. DOI: 10.1186/s13054-022-04053-6. PMID: 35765102.
 23. Supady A., DellaVolpe J., Taccone F.S., Scharpf D., Ulmer M., Lepper P.M., Halbe M., et al. Outcome prediction in patients with severe COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation — a retrospective international multicenter study. *Membranes* (Basel). 2021; 11 (3): 1–12. DOI: 10.3390/membranes11030170. PMID: 33673615.
 24. Wu M.Y., Chang Y.S., Huang C.C., Wu T.I., Lin P.J. The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17 (1): 1–11. DOI: 10.1186/s12890-017-0520-5. PMID: 29221484.
 25. Tabatabai A., Ghneim M.H., Kaczorowski D.J., Shah A., Dave S., Haase D.J., Vesselinov R., et al. Mortality risk assessment in COVID-19 venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112 (6): 1983–1989. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.050. PMID: 33485917.
 26. Nessler N., Fadel G., Mansour A., Para M., Falcoz P.E., Mongardon N., Porto A., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure related to COVID-19: a nationwide cohort study. *Anesthesiology.* 2022; 136 (5): 732–748. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004168. PMID: 35348610.
 27. Supady A., Combes A., Barbaro R.P., Camporota L., Diaz R., Fan E., Giani M., et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (10): 1326–1337. DOI: 10.1007/s00134-022-06815-w. PMID: 35945343.
 28. MacLaren G., Schlapbach L.J., Aiken A.M. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation in neonatal, pediatric, and adult patients: a comprehensive narrative review. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21 (3): 283–290. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002190. PMID: 31688809.
 29. Franchineau G., Luyt C.E., Combes A., Schmidt M. Ventilator-associated pneumonia in extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (21): 427. DOI: 10.21037/atm.2018.10.18. PMID: 30581835.
 30. Андреев С.С., Кецало М.В., Нарусова П.О., Лысенко М.А. Вторичные инфекции у пациентов с COVID-19 крайне тяжелого течения во время проведения ЭКМО. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (2): 4–13. Andreev S.S., Ketskalov M.V., Narusova P.O., Lysenko M.A. Secondary infections in patients with extremely severe COVID-19 during ECMO therapy. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (2): 4–13. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2265.
 31. Vigneshwar N.G., Masood M.F., Vasic I., Krause M., Bartels K., Lucas M.T., Bronsert M., et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation support in patients with COVID-19 respiratory failure: a multicenter study. *JTCVS Open.* 2022; 12: 211–220. DOI: 10.1016/j.xjon.2022.08.007. PMID: 36097635.
 32. Azoulay É., Thiéry G., Chevrete S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* (Baltimore). 2004; 83 (6): 360–370. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb. PMID: 15525848.
 33. Lecuyer L., Chevrete S., Guidet B., Aegerter P., Martel P., Schlemmer B., Azoulay E. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2008; 32 (3): 748–754. DOI: 10.1183/09031936.00142907. PMID: 18448491.
 34. Minne L., Abu-Hanna A., de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12 (6): 1–13. DOI: 10.1186/cc7160. PMID: 19091120.
 35. de Grooth H.J., Geenen I.L., Girbes A.R., Vincent J.L., Parienti J.J., Oudemans-van Straaten H.M. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 1–9. DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1. PMID: 28231816.
 36. Safari S., Shojaei M., Rahmati F., Barartloo A., Hahshemi B., Forouzanfar M.M., Mohammadi E. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients.

- Turk J Emerg Med.* 2016; 16 (4): 146–150. DOI: 10.1016/j.tjem.2016.09.005. PMID: 27995206.
37. Hayanga J.W.A., Kakuturu J., Dhamija A., Asad F., McCarthy P., Sappington P., Badhwar V. Cannulate, extubate, ambulate approach for extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 166 (4): 1132–1142. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.02.049. PMID: 35396123.
 38. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005. PMID: 32247631.
 39. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (7): 738–742. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30229-0. PMID: 32416769.
 40. Wengenmayer T., Schroth F., Biever P.M., Duerschmied D., Benk C., Trummer G., Kaier K., et al. Albumin fluid resuscitation in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) therapy is associated with improved survival. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (12): 2312–2314. DOI: 10.1007/s00134-018-5443-y. PMID: 30430211.
 41. Jeon J.B., Lee C.H., Lim Y., Kim M.C., Cho H.J., Kim D.W., Lee K.S., et al. Hypoalbuminemia and albumin replacement during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *J Chest Surg.* 2023; 56 (4): 244–251. DOI: 10.5090/jcs.22.130. PMID: 37096254.
 42. Staley E.M., Wool G.D., Pham H.P., Dalton H.J., Wong E.C.C. Extracorporeal corporeal membrane oxygenation: indications, technical considerations, and future trends. *Annals of Blood.* 2023; 7: 1–25. DOI: 10.21037/aob-21-85.
 43. Yang X., Hu M., Yu Y., Zhang X., Fang M., Lian Y., Peng Y., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: a retrospective study from Hubei, China. *Front Med (Lausanne).* 2021; 12 (7): 1–8. DOI: 10.3389/fmed.2020.611460. PMID: 33511146.
 44. Ripoll B., Rubino A., Besser M., Patvardhan C., Thomas W., Sheares K., Shanahan H., et al. Observational study of thrombosis and bleeding in COVID-19 VV ECMO patients. *Int J Artif Organs.* 2022; 45 (2): 239–242. DOI: 10.1177/0391398821989065. PMID: 33506708.
 45. Журавель С.В., Иванов И.В., Талызин А.М., Клычникова Е.В., Буланов А.Ю., Попугаев К.А., Владимиров В.В., с соавт. Особенности изменений показателей системы гемостаза при экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 4 (19): 15–21. Zhuravel S.V., Ivanov I.V., Talyzin A.M., Klychnikova E.V., Bulanov A.Yu., Popugaev K.A., Vladimirov V.V., et al. Specific changes in hemostasis system parameters during extracorporeal membrane oxygenation in patients with a novel coronavirus infection. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2022; 4 (19): 15–21. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-15-21.
 46. Рыбалко А.С., Галкина С.Н., Сарыглар А.С., Колеров В.А., Воронин А.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А. Лечение осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у больного с COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (6): 30–36. Rybalko A.S., Galkina S.N., Saryglar A.S., Kolerov V.A., Voronin A.V., Perekhonov S.N., Karpun N.A. Treating complications of extracorporeal life support in a patient with COVID-19 (case report). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (6): 30–36. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-30-36.
 47. Mansour A., Flecher E., Schmidt M., Rozec B., Gouin-Thibault I., Esvan M., Fougere C., et al; ECMOSARS Investigators. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1039–1052. DOI: 10.1007/s00134-022-06794-y. PMID: 35829723.
 48. Jin Y., Zhang Y., Liu J., Zhou Z. Thrombosis and bleeding in patients with COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023; 7 (2): 1–17. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100103. PMID: 36999123.

Поступила 23.12.2023
Принята 25.06.2024

Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите

В. В. Киселев*, М. С. Жигалова, Е. В. Клычникова, С. И. Рей, П. А. Ярцев

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

Для цитирования: Киселев В. В., Жигалова М. С., Клычникова Е. В., Рей С. И., Ярцев П. А. Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 23–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-23-29> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Владимир Валерьевич Киселев, kiselevvv@sklif.mos.ru

Резюме

Цель исследования. Определение влияния гемосорбции цитокинов на клинические проявления и лабораторные показатели у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП).

Материалы и методы. В одноцентровое обсервационное контролируемое пилотное исследование включили 34 пациента, 25 мужчин (73,4%) и 9 женщин (26,4%), находившихся на лечении в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ в период с мая 2022 г. по август 2023 г. с диагнозом ТОП (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). Средний возраст составил 42,7±12,6 лет. Пациентов разделили на две группы. В основной группе ($n=9$, 8 мужчин и 1 женщина, средний возраст 37,2±9,4 года) пациентам проводили стандартную терапию, дополненную проведением гемосорбции цитокинов и заместительной почечной терапии методом продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) в первые 72 ч от начала абдоминального болевого синдрома. В группе сравнения ($n=25$, 18 мужчин и 7 женщин, средний возраст 44,7±13,2 года) проводили аналогичную терапию, но без применения гемосорбции цитокинов.

Результаты. Статистически значимые различия между группами отметили через 24 ч от момента поступления пациентов в ОРИТ. Они выражались в более низких концентрациях лактата ($p=0,045$) и IL-6 ($p<0,001$) в основной группе, чем в группе сравнения. Через 72 ч выявленное межгрупповое различие концентрации лактата и IL-6 сохранилось ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно). Выявили тенденцию к сокращению сроков пребывания пациентов основной группы в ОРИТ. Медиана времени до перевода из ОРИТ пациентов основной группы составила 6 сут [95% ДИ: 4–25], в то время как в группе сравнения — 37 сут [95% ДИ: 22–3], $p=0,078$.

Заключение. Проведение ПВВГФ при лечении пациентов с ТОП является эффективным методом экстракорпоральной детоксикации, однако менее специфично в отношении удаления провоспалительных маркеров, чем адсорбция цитокинов. Учитывая полученные данные, следует полагать, что комбинация двух указанных методов обладает наибольшей эффективностью при лечении пациентов с ТОП.

Ключевые слова: острый панкреатит; цитокиновая гемосорбция; Efferon CT; органная недостаточность; провоспалительные цитокины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке АО Эфферон, Россия.

Efficacy of Cytokine Hemoadsorption with Efferon CT in Severe Acute Pancreatitis

Vladimir V. Kiselev*, Mariya S. Zhigalova, Sergei I. Rey, Elena V. Klychnikova, Petr A. Yartsev

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

Summary

The aim of the study was to evaluate the effect of cytokine hemoadsorption on clinical manifestations and laboratory parameters in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

Materials and methods. The single-center, observational, controlled pilot study included 34 patients, 25 men (73.4%) and 9 women (26.4%), treated for severe acute pancreatitis (SAP) at the N. V. Sklifosovsky Emergency Care Research Institute from May 2022 to August 2023 (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). The mean age of the patients was 42.7±12.6 years. Participants were divided into two groups. In the main group (8 men and 1 woman), mean age 37.2±9.4 years), standard care was supplemented by selective cytokine hemoadsorption (SCH) and renal replacement therapy (RRT) using continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in the first 72 hours after the onset of abdominal pain syndrome (APS). In the control group ($N=25$, 18 men and 7 women), mean age 44.7±13.2 years), patients were managed similarly except for SCH.

Results. After 24 hours in the ICU, the study group had significantly lower levels of lactate ($P=0.045$) and IL-6 ($P<0.001$) than the control group. Lactate and IL-6 concentrations remained significantly different between groups at 72 hours ($P<0.001$ and $P<0.05$, respectively). ICU stay was significantly shorter in the study

group, with a median of 6 days [95% CI, 4–25] before transfer to the general ward, whereas patients in the control group spent 37 days [95% CI, 22–73] in the ICU ($P<0.001$).

Conclusion. CVVH is an effective method of extracorporeal detoxification in the management of SAP, but it is less specific than cytokine adsorption in terms of elimination of proinflammatory markers. The data obtained provide sufficient evidence to consider the combination of these two modalities as the most effective approach for the management of SAP.

Keywords: acute pancreatitis, cytokine hemoadsorption, Efferon CT, organ failure, proinflammatory cytokines

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

Funding. The study was financially supported by JSC Efferon, Russia.

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

Введение

Острый панкреатит (ОП) представляет собой асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежит некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей, а также отдаленных органов и систем и присоединение вторичной гнойной инфекции [1]. Примерно у 10% пациентов с ОП развивается тяжелое течение заболевания, характеризующееся местными и системными осложнениями, включая развитие полиорганной недостаточности, что сопряжено с увеличением летальности до 42% [2, 3]. Ранняя фаза острого панкреатита характеризуется местным и системным воспалением. Повреждение ацинарных клеток приводит к чрезмерной стимуляции воспалительного каскада, включая повышенный синтез провоспалительных цитокинов, таких как: интерлейкины-1 β , 6, 8, 18 (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18), что может привести к «цитокиновому шторму». Раннее высвобождение IL-6 играет важную роль в передаче провоспалительных сигналов, которые способны стимулировать процессы, приводящие к прогрессированию заболевания. В то же время IL-6 и С-реактивный белок (СРБ), который вырабатывается в печени в ответ на стимуляцию IL-6, являются прогностическими маркерами неблагоприятного исхода заболевания [4–7]. Прерывание быстрого и неконтролируемого воспалительного каскада кажется логичным патогенетическим подходом для устранения проявлений полиорганной недостаточности и стабилизации гемодинамики [8].

Однако применение фармакологических схем модуляции воспалительного ответа при ОП пока не дало результатов, что можно объяснить отсроченным началом действия иммуномодулирующих препаратов [9, 10]. За последние десятилетия было изучено влияние неселективного удаления широкого спектра медиаторов воспаления при продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) без существенных изменений их сывороточных концентраций и клинических результатов у пациентов в поздней фазе ОП, при развитии септического шока и острой почечной недостаточности [11–17].

Таким образом, немедленное удаление провоспалительных маркеров в раннюю фазу ОП с помощью адсорбции цитокинов может быть наиболее перспективным альтернативным патогенетическим подходом. Так, недавно в нескольких исследованиях продемонстрированы положительные результаты проведения адсорбции цитокинов при элиминации медиаторов воспаления, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α [18–22]. Помимо этого, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии адсорбции цитокинов на системную гемодинамику, а также на снижение уровня летальности у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), сепсисом [23–32].

Цель исследования — определение влияния гемосорбции цитокинов на клинические проявления и лабораторные показатели у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП).

Материал и методы

В одноцентровое обсервационное контролируемое исследование включили 34 пациента, 25 мужчин (73,5%) и 9 женщин (26,5%), находившихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ в период с мая 2022 г. по август 2023 г. с диагнозом ТОП (ClinicalTrials.gov ID NCT05695001). Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 25 до 80 лет. Средний возраст составил 42,7 $\pm$ 12,6 лет.

Критерием включения в исследование являлся: возраст 18–70 лет. У всех пациентов был документированный эпизод ТОП, без признаков инфицирования, основанный на критериях, утвержденных в Российских клинических рекомендациях 2020 г., время не более 72 ч от начала болевого приступа до проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

В качестве критериев исключения рассматривали: хронический панкреатит в анамнезе (обострение хронического панкреатита); наличие очага не санированной хирургической инфекции; терминальную стадию почечной недостаточности и потребность в хроническом диализе; использование других методов экстракорпорального удаления медиаторов воспаления в т. ч. гемофильтров с высокопроницаемыми и поверхностно-модифицированными мембранами; невозможность достичь или поддерживать минимальное среднее артериальное давление $\geq$ 65 мм рт. ст., несмотря

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и исходная оценка тяжести состояния пациентов с ТОП.

Показатель	Значение показателей в группах		p
	Основная, n=9	Сравнения, n=25	
Средний возраст, лет	37,2±9,4	44,7±13,2	0,468
Пол			0,403
Женщины	1 (11,1%)	7 (28%)	
Мужчины	8 (88,9%)	18 (72%)	
SOFA, баллы	4,1±2,8	4,3±2,6	0,684
BISAP, баллы	2,2±1,2	2,5±1,0	0,631
Ranson, баллы	3,5±1,2	3,8±1,4	0,599
SAPSII, баллы	18,0±5,3	17,5±4,7	0,742
APACHE II, баллы	12,9±2,5	13,6±2,0	0,708

на вазопрессорную и инфузионную терапию в течение 24 ч; острую легочную эмболию; трансфузионную реакцию; тяжелую застойную сердечную недостаточность; перенесенный инфаркт миокарда в последние 4 нед.; онкопатологию вне ремиссии; выраженную гранулоцитопению (менее 500 клеток/мм³) или выраженную тромбоцитопению.

Для оценки эффективности проводимой терапии пациентов разделили на две группы: проспективную основную группу и ретроспективную группу сравнения. Тяжесть состояния пациентов обеих групп оценивали по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), BISAP (Bedside index for severity in acute pancreatitis), Ranson (шкала для объективной оценки тяжести состояния и летальности больных с острым панкреатитом), SAPSII (Original Simplified Acute Physiology Score), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (табл. 1).

В основную группу включили 9 пациентов (8 мужчин (88,9%) и 1 женщина (11,1%), средний возраст — 37,2±9,4 года), которым проводили стандартную консервативную терапию, согласно Национальным клиническим рекомендациям «Острый панкреатит» (2020 г.) и Методическим рекомендациям ДЗМ № 81 «Лечебно-профилактический комплекс

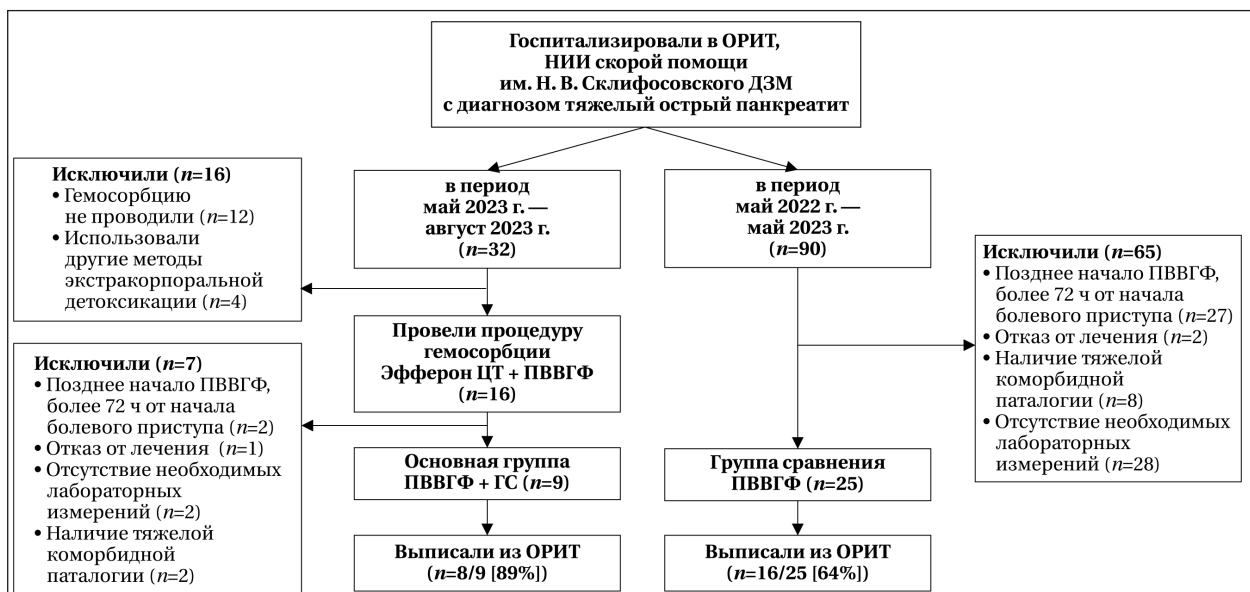
при синдроме кишечной недостаточности на фоне инфицированного панкреонекроза», дополненную применением цитокиновой гемосорбции (ГС) с помощью устройства Efferon CT в первые 72 ч от начала абдоминального болевого синдрома (рис. 1).

Efferon CT (АО Эфферон, Москва, Россия) представляет собой устройство для экстракорпорального очищения крови с помощью прямой гемоперфузии. Детоксикация осуществляется путем сорбции цитокинов и других продуктов эндогенной интоксикации на сверхсшитом высокопористом сорбенте. Диапазон поглощаемых молекул от 0 до 55 кДа.

Цитокиновую гемосорбцию проводили в сочетании с заместительной почечной терапией в едином экстракорпоральном контуре, со скоростью кровотока 140 мл/мин (120; 150), продолжительностью 10 ч (8; 15). Скорость удаления субституата составила 2500–3300 мл/ч. Летальность в основной группе составила 11,1% (n=1).

Для формирования группы сравнения провели ретроспективный анализ 90 историй болезни пациентов с ТОП (рис. 1).

В ходе детального изучения выявили, что у 30% (n=27) пациентов время начала проведения ПВВГФ превышало 72 ч от момента развития абдоминального

**Рис. 1. Схема исследования.**

болевого синдрома; 2,2% ($n=2$) отказались от лечения в условиях стационара; у 8,9% ($n=8$) в процессе диагностики выявили тяжелую коморбидную патологию, повлиявшую в дальнейшем на исход госпитализации; у 31,1% ($n=28$) отсутствовали результаты необходимых лабораторных параметров в установленные контрольные точки.

Таким образом, в группу сравнения включили 25 пациентов (18 мужчин (72%) и 7 женщин (28%)), средний возраст $44,7 \pm 13,2$ года), которым стандартную терапию дополнили проведением ПВВГФ в первые 72 ч от начала развития абдоминального болевого синдрома, со скоростью кровотока 140 мл/мин (120,150), продолжительностью 18 ч (14,24). Скорость выведения субституата составила 2500–3300 мл/ч. Летальность в группе сравнения составила 36% ($n=9$).

Сравнение групп по демографическим характеристикам и тяжести состояния пациентов представили в табл. 1.

Для оценки эффективности проводимой неселективной адсорбции цитокинов забирали кровь при поступлении пациентов в ОРИТ, через 24 и 72 ч.

Показатели общего анализа крови исследовали на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens, Германия). Биохимический анализ крови проводили на анализаторе OLYMPUS AU 2700 (Япония) с применением реактивов фирмы «Beckman Coulter», США. Коагулологическое исследование — на автоматическом коагулометре «ACL TOP-700», Instrumentation laboratory (США), используя реагенты фирмы Instrumentation laboratory (США).

С целью предотвращения тромботических осложнений ввиду исходно повышенной концентрации прокагулянтов и снижения концентрации естественных антикоагулянтов у пациентов с ТОП [33], цитокины адсорбировали, используя колонку «Efferon CT», цитратно-кальцевую антикоагуляцию и контроль содержания ионизированного кальция на анализаторе «ABL 800» (Radiometer, Дания) в артериальной или смешанной венозной крови.

Полученные данные обрабатывали в программе RStudio 2023. Для всех характеристик рассчитывали среднее значение (M), среднее квадратичное отклонение ($\pm SD$) —

для значений параметрического распределения, медиану (Me), 1-й и 3-й квартили ($Q1$; $Q3$) — для значений непараметрического распределения. Тип распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Группы по возрасту и шкалам тяжести сравнивали с помощью t -теста Стьюдента, для сравнения характеристик пола использовали точный тест Фишера. Для анализа лабораторных данных использовали межгрупповой U -критерий Манна-Уитни, для сравнения показателей в точках 24 и 72 ч с точкой 0 — знаковый критерий Вилкоксона. Время пребывания в ОРИТ анализировали с помощью кривых Каплана-Майера и log-rank теста. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового приняли значение $p < 0,05$. Исследование носило пилотный характер, поправку на множественность не выполняли.

Результаты и обсуждение

При поступлении в ОРИТ у пациентов обеих групп в анализах крови отметили повышение

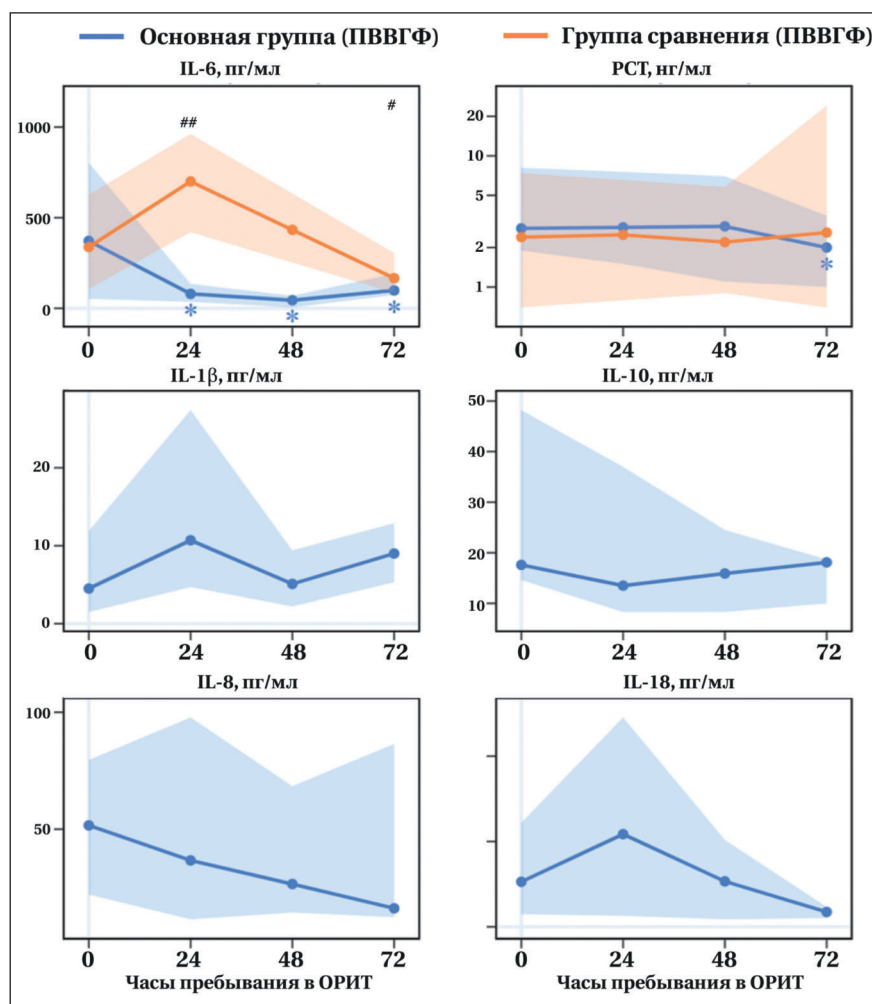


Рис. 2. Динамика концентрации интерлейкинов и прокальцитонина.

Примечание. * — $p < 0,05$ — внутригрупповой тест Вилкоксона различий с 1 сут пребывания в ОРИТ; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ — межгрупповой тест Манна-Уитни; закрашенная область (коридор) соответствует интерквартильному диапазону ($Q1$; $Q3$). Для рис. 2, 3: ПВВГФ — продленная вено-венозная гемофильтрация; ГС — гемосорбция.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп, $Me (Q1; Q3)$.

Показатель	Пребывания в ОРИТ, ч	Основная группа	p_1	Группа сравнения	p_1	p_c
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0	14,7 (13,0; 18,5)		12,6 (10,2; 16,6)		0,335
	24	10,4 (7,6; 11,8)	0,039	11,8 (9,8; 15,0)	0,470	0,441
	72	8,3 (6,8; 8,5)	0,027	10,2 (6,7; 15,7)	0,131	0,187
Нейтрофилы, %	0	89,8 (84,9; 90,8)		86,7 (82,9; 88,1)		0,162
	24	80,9 (79,7; 84,9)	0,031	81,6 (74,9; 87,5)	0,152	0,969
	72	75,6 (73,6; 85,3)	0,039	80,3 (74,0; 84,7)	0,005	0,938
Лимфоциты, %	0	6 (5,4; 7,3)		8,1 (6,2; 9,5)		0,175
	24	13 (6,5; 14,0)	0,308	8,0 (5,2; 11,7)	0,617	0,441
	72	11 (8,6; 14,7)	0,024	9 (5,9; 12,6)	0,429	0,419
Лактат, ммоль/л	0	1,9 (1,0; 2,6)		2,2 (1,6; 3,4)		0,117
	24	1,3 (0,9; 2,3)	0,863	2,3 (1,7; 2,6)	0,787	0,045
	72	0,9 (0,8; 1,3)	0,135	1,9 (1,3; 2,1)	0,080	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0	8,1 (6,9; 9,7)		7,9 (6,7; 8,7)		0,513
	24	6,6 (5,0; 7,7)	0,093	8,1 (7,1; 9,0)	0,429	0,093
	72	7,6 (6,1; 10,7)	0,796	7,4 (6,2; 9,9)	0,938	0,908
Липаза, Ед/л	0	731 (320; 1337)		592 (407; 966)		0,877
	24	256 (113; 410)	0,257	438 (304; 885)	0,246	0,218
	72	79 (34; 121)	0,064	202 (110; 400)	<0,001	0,053
Триглицериды, г/л	0	2,2 (1,3; 5,4)		2,4 (1,3; 4,0)		1,000
	24	1,5 (1,4; 1,9)	0,755	2,6 (1,9; 4,2)	0,441	0,222
	72	1,8 (1,7; 2,6)	0,833	3,2 (1,8; 4,5)	0,599	0,291
Креатинин, мкмоль/л	0	80 (70; 102)		98 (78; 123)		0,369
	24	82 (60; 93)	0,604	79 (67; 122)	0,246	0,369
	72	90 (62; 104)	0,730	74 (61; 87)	0,007	0,796
Мочевина, ммоль/л	0	5,8 (4,7; 6,3)		5,3 (4,6; 6,9)		0,889
	24	4,1 (2,7; 9,8)	0,340	5,4 (3,9; 10,6)	0,926	0,289
	72	5,7 (4,7; 8,3)	0,730	5,3 (4,3; 8,3)	0,616	0,920
Билирубин общий, мкмоль/л	0	22,1 (18,2; 38,7)		17,9 (9,7; 29,8)		0,369
	24	18,6 (10,7; 31,1)	0,666	20,9 (13,6; 25,1)	0,991	1,000
	72	12,3 (9,3; 15,5)	0,007	19,4 (11,6; 23,8)	0,924	0,064
АЧТВ, с	0	27,2 (26,6; 34)		23,4 (21,1; 30,8)		0,052
	24	28,6 (27,1; 34,4)	0,888	30,1 (26,2; 31,8)	0,047	0,740
	72	26,1 (25,5; 26,9)	0,002	29,8 (27,5; 35,0)	0,004	0,052
ТВ, с	0	15,5 (14,9; 20,2)		17,0 (16,4; 18,3)		0,519
	24	14,3 (14,1; 16,9)	0,276	17,6 (16,1; 18,9)	0,957	0,159
	72	20,1 (17,1; 60,8)	0,235	16,7 (15,7; 19,6)	0,789	0,090
МНО	0	1,3 (1,1; 1,3)		1,3 (1,1; 1,4)		0,591
	24	1,2 (1,1; 1,2)	0,297	1,3 (1,2; 1,6)	0,441	0,054
	72	1,3 (1,1; 1,4)	0,814	1,3 (1,3; 1,5)	0,056	0,135
Д-димер, мг/л	0	3,9 (2,6; 5,5)		3,8 (3,0; 5,1)		0,955
	24	2,8 (2,3; 8,9)	1,000	4,8 (3,2; 6,6)	0,301	0,437
	72	3,3 (3,0; 4,9)	1,000	5,1 (4,0; 6,5)	0,161	0,210
СРБ, мг/л	0	185 (144; 256)		209 (159; 282)		0,455
	24	168 (135; 249)	0,910	259 (147; 314)	0,499	0,174
	72	150 (138; 167)	0,034	168 (54; 252)	0,087	0,888

Примечание. p_1 — уровень значимости различий с 1 сут пребывания в ОРИТ; p_c — с группой сравнения; АЧТВ — активированное частично тромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; СРБ — С-реактивный белок.

лейкоцитов, липазы, триглицеридов, лактата, СРБ, Д-димера (табл. 2), прокальцитонина и IL-6 (рис. 1).

В результате проведения комплексной консервативной терапии, включавшей применение ПВВГФ, у пациентов группы сравнения через 24 ч от момента госпитализации в ОРИТ отметили снижение АЧТВ ($p=0,047$), через 72 ч — регистрировали снижение нейтрофилов ($p=0,005$), липазы ($p<0,001$), креатинина ($p=0,007$), АЧТВ ($p=0,004$). При этом у пациентов основной группы, где в качестве метода экстракорпоральной гемокоррекции использовали неселективную адсорбцию цитокинов, через 24 ч от начала исследования фиксировали снижение

лейкоцитов ($p=0,039$), нейтрофилов ($p=0,031$), IL-6 ($p=0,032$) (рис. 2). Через 72 ч у пациентов данной группы отмечали дальнейшее снижение количества лейкоцитов ($p=0,027$), нейтрофилов ($p=0,039$), повышение лимфоцитов ($p=0,024$), уменьшение концентрации общего билирубина ($p=0,007$), СРБ ($p=0,034$) (табл. 2), IL-6 ($p=0,035$) и прокальцитонина ($p=0,015$) (рис. 2).

Статистически значимые различия между группами отметили через 24 ч от момента поступления пациентов в ОРИТ. Они выражались в степени снижения концентрации лактата ($p=0,045$), IL-6 ($p<0,001$). Подобную динамику прослеживали и через 72 ч от начала исследования, о чем свидетельствует дальнейшее сни-

жение представленных показателей (табл. 2). Также стоит отметить тенденцию к различию между группами по концентрации липазы ($p=0,053$) и общего билирубина ($p=0,064$) через 72 ч лечения (табл. 2).

Дополнительно у пациентов основной группы оценивали динамику концентрации IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-18 (рис. 2).

Наибольшей специфичностью адсорбция цитокинов с использованием сорбента «Efferon СТ» обладает, по-видимому, в отношении IL-6, поскольку статистически значимых результатов при оценке изменения концентраций других провоспалительных маркеров не выявили. При этом, стоит отметить, что концентрация противовоспалительного IL-10 также значимо не изменилась.

При анализе длительности пребывания пациентов в ОРИТ отметили тенденцию сокращения сроков для пациентов основной группы. Медиана времени до перевода из ОРИТ пациентов основной группы составила 6 [95% ДИ: 4–25] сут, в то время как в группе сравнения — 37 сут [95% ДИ: 22–73], $p=0,078$ (рис. 3). Летальность в основной группе была в 3,2 раза ниже (рис. 3), что свидетельствует о том, что включение методики адсорбции цитокинов улучшает результаты лечения.

Заключение

В ходе проведенного исследования установили, что проведение ПВВГФ при лечении

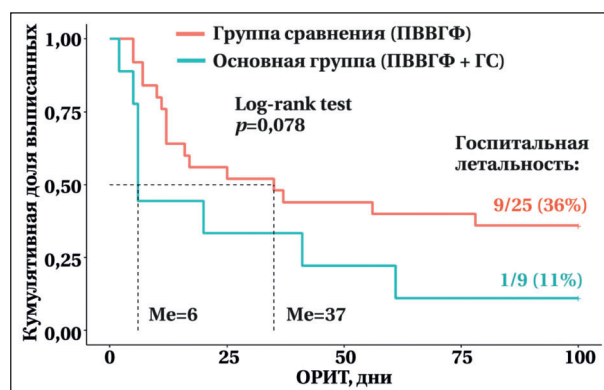


Рис. 3. Кумулятивные кривые длительности пребывания в ОРИТ и летальность.

пациентов с ТОП является эффективным методом экстракорпоральной детоксикации, однако, является менее специфичным относительно элиминации провоспалительных маркеров, чем применение сорбции цитокинов.

Использование гемосорбции цитокинов ассоциировано с быстрой элиминацией IL-6, что отражается значимым снижением его концентрации уже через 24 ч лечения, а также тенденцией сокращения сроков пребывания пациентов в ОРИТ, снижением летальности.

Учитывая полученные данные, можно полагать, что наибольшая эффективность будет достигнута в результате комбинации двух описанных методов при проведении терапии у пациентов с ТОП.

Литература

1. Ревишвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А., с соавт. (рабочая группа). Острый панкреатит. Клинические рекомендации. Версия Сентябрь 2020. Дата обращения 02 апреля 2024. Revishvili A.Sh., Kubyshekin V.A., Zatevakhin I.I., Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Maystrenko N.A., et al. (working group). Acute pancreatitis. Clinical Guidelines. September 2020 version. (In Russ.). Accessed April 2, 2024. URL: <https://xn--9sbd-bejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravleniya/klinicheskie-rekomendacii/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-versiya-sentjabr-2020.html>.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779. PMID: 23100216.
3. Harrison D.A., D'Amico G., Singer M. The pancreatitis outcome prediction (POP) score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2007; 35 (7): 1703–1708. DOI: 10.1097/01.CCM.0000269031.13283.CB. PMID: 17522578.
4. Zhang H., Neuhofer P., Song L., Rabe B., Lesina M., Kurkowski M.U., Treiber M., et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013; 123 (3): 1019–1031. DOI: 10.1172/JCI64931. PMID: 23426178.
5. Phillip V., Steiner J.M., Algul H. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5 (3): 158–168. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.158. PMID: 25133018.

6. Марухов А.В., Хорошилов С.Е., Захаров М.В., Никулин А.В., Чубченко Н.В. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 23–29. Marukhov A.V., Khoroshilov S.E., Zakharov M.V., Nikulin A.V., Chubchenko N.V. Extracorporeal detoxification in complex treatment of severe acute pancreatitis. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 23–29. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202005123.
7. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Еришова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н., с соавт. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (3): 31–47. Pisarev V.M., Chumachenko A.G., Filev A.D., Ershova E.S., Kostyuk S.V., Veiko N.N., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 31–47. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
8. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 30. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment for critical conditions. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 30. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-30.
9. Johnson C.D., Kingsnorth A.N., Imrie C.W., McMahon M.J., Neoptolemos J.P., McKay C., Toh S.K., et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*. 2001; 48 (1): 62–69. DOI: 10.1136/gut.48.1.62. PMID: 11115824.
10. Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., Bagul A., Galloway S., Formela L., Hardman J.G., et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant

- (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2007; 56 (10): 1439–1444. DOI: 10.1136/gut.2006.115873. PMID: 17356040.
11. Kade G., Lubas A., Rzeszotarska A., Korsak J., Niemczyk S. Effectiveness of high cut-off hemofilters in the removal of selected cytokines in patients during septic shock accompanied by acute kidney injury-preliminary study. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 4338–4344. DOI: 10.12659/MSM.896819. PMID: 27840404.
 12. Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., Niemczyk S., Lubas A. Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury. *Blood Purif*. 2018; 46 (2): 153–159. DOI: 10.1159/000488929. PMID: 29705804.
 13. Villa G., Chelazzi C., Morettini E., Zamidei L., Valente S., Caldini A.L., Zagli G., et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: a prospective observational study. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0172039. DOI: 10.1371/journal.pone.0172039. PMID: 28207795.
 14. Kade G., Literacki S., Rzeszotarska A., Niemczyk S., Lubas A. Inflammatory markers during continuous high cutoff hemodialysis in patients with septic shock and acute kidney injury. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1251: 71–80. DOI: 10.1007/5584_2019_458. PMID: 31919709.
 15. Chelazzi C., Villa G., D'Alfonso M.G., Mancinelli P., Consales G., Berardi M., De Gaudio A.R., et al. Hemodialysis with high cut-off hemodialyzers in patients with multi-drug resistant gram-negative sepsis and acute kidney injury: a retrospective, case-control study. *Blood Purif*. 2016; 42 (3): 186–193. DOI: 10.1159/000446978. PMID: 27352068.
 16. Kamei J., Kanamoto M., Igarashi Y., Suzuki K., Fujita K., Kuwana T., Ogura T., et al. J-Stat Japan Sepsis Treatment And Diagnosis Study Group. Blood purification in patients with sepsis associated with acute kidney injury: a narrative review. *J Clin Med*. 2023; 12 (19): 6388. DOI: 10.3390/jcm12196388. PMID: 37835031.
 17. Yin F., Zhang F., Liu S., Ning B. The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (7): 488. DOI: 10.21037/atm.2020.03.48. PMID: 32395532.
 18. Kellum J.A., Venkataraman R., Powner D., Elder M., Hergenroeder G., Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med*. 2008; 36 (1): 268–272. DOI: 10.1097/01.CCM.0000291646.34815.BB. PMID: 18090355.
 19. Trager K., Fritzler D., Fischer G., Schroder J., Skrabal C., Liebold A., Reinelt H. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (3): 141–146. DOI: 10.5301/ijao.5000492. PMID: 27140295.
 20. Friesecke S., Stecher S.S., Gross S., Felix S.B., Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017; 20 (3): 252–259. DOI: 10.1007/s10047-017-0967-4. PMID: 28589286.
 21. Houschyar K.S., Pyles M.N., Rein S., Nietzschmann I., Düscher D., Maan Z.N., Weissenberg K., et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis — a review of the literature. *Int J Artif Organs*. 2017; 40 (5): 205–211. DOI: 10.5301/ijao.5000591. PMID: 28525674.
 22. Kogelmann K., Jarczak D., Scheller M., Druner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 74. DOI: 10.1186/s13054-017-1662-9. PMID: 28343448.
 23. Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Карзин А.В., Царенко С.В., Батунова В.Ю., Полупан А.А., Гутников А.И. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 68–82. Kovzel V.A., Davydova L.A., Karzin A.V., Tsarenko S.V., Baturova V.Yu., Polupan A.A., Gutnikov A.I. Methods of extracorporeal hemocorrection in sepsis (Review). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (2): 68–82. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2282.
 24. Rasch S., Sancak S., Erber J., Wiefner J., Schulz D., Huberle C., Algül H., et al. Influence of extracorporeal cytokine adsorption on hemodynamics in severe acute pancreatitis: results of the matched cohort pancreatitis cytosorbents inflammatory cytokine removal (PACIFIC) study. *Artif Organs*. 2022; 46 (6): 1019–1026. DOI: 10.1111/aor.14195. PMID: 35182395.
 25. Huber W., Algül H., Lahmer T., Mayr U., Lehmann M., Schmid R.M., Faltilhauser A. Pancreatitis cytosorbents (CytoSorb) inflammatory cytokine removal: a prospective study (PACIFIC). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (4): e13044. DOI: 10.1097/MD.00000000000013044. PMID: 30681551.
 26. Lindstedt S., Silverborn M., Lannemyr L., Pierre L., Larsson H., Grins E., Hyllen S., et al. Design and rationale of cytokine filtration in lung transplantation (GLUSorb): protocol for a multicenter clinical randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2023; 12: e52553. DOI: 10.2196/52553. PMID: 37855706.
 27. Becker S., Lang H., Barbosa C.V., Tian Z., Melk A., Schmidt B.M.W. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27 (1): 215. DOI: 10.1186/s13054-023-04492-9. PMID: 37259160.
 28. Stockmann H., Keller T., Büttner S., Jörres A., Kindgen-Milles D., Kunz J.V., Leebmann J., et al; CytoResc Trial Investigators. CytoResc — «CytoSorb» rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21 (1): 577. DOI: 10.1186/s13063-020-04501-0. PMID: 32586396.
 29. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 83. Khoroshilov S.Ye., Karpun N.A., Polovnikov S.G., Nikulin A.V., Kuzovlev A.N. Selective hemosorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 83. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-83.
 30. Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н., Розенко Д.А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 14–20. Ushakova N.D., Tikhonova S.N., Rozenko D.A. Hemosorption by a column adsorber based on hyper-cross-linked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized lipopolysaccharide-selective ligand in combined intensive care of lung cancer-related postoperative acute lung injury (Case Report). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (4): 14–20. (In Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-14-20.
 31. 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., Sheglov A.N., Abramovskiy S.V., Simutis I.S., Danilov M.S., Ivanova G.G., Syrovatskii A.A. Predictors of clinical efficacy of cytokine hemoadsorption 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.
 32. Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н. Гемосорбция у пациентов с различными видами респираторной поддержки при тяжелом течении COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 10–17. Yakubtsevich R.E., Rakashevich D.N. Hemoadsorption in patients with various types of respiratory support for severe COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 10–17. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-10-17.
 33. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В., Ярцев П.А. Ранние предикторы тяжелого течения острого панкреатита. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023; 12 (1): 45–50. Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Klychnikova E.V., Yartsev P.A. Early predictors of severe acute pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»=Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2023; 12 (1): 45–50. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-45-50.

Поступила 17.04.2024
Принята 31.05.2024

Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19

А. С. Рыбалко^{1,2*}, С. Н. Галкина^{1,2}, А. С. Сарыглар^{1,2}, А. В. Воронин^{1,2},
М. И. Резяпова^{1,2}, Н. И. Чаус^{1,2,3}, С. Н. Переходов^{1,2}, Н. А. Карпун^{1,2,3}

¹ Московский клинический центр инфекционных болезней «Вороновское»,
Россия, 108811, г. Москва, поселение Вороновское, квартал № 10

² Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4

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

Для цитирования: Рыбалко А. С., Галкина С. Н., Сарыглар А. С., Воронин А. В., Резяпова М. И., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Карпун Н. А. Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 30–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-30-38> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Александр Сергеевич Рыбалко, rybalko_a@internet.ru

Резюме

Цель исследования. Определение влияния гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb на течение воспалительного ответа, дыхательной недостаточности и летальность у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование включили данные 124 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пациентов включали в одну из 2-х групп: основную группу с проведением гемосорбции (группа 1, $n=93$), или группу сравнения, где гемосорбцию не проводили (группа 2, $n=31$). В группе 1 тяжесть дыхательной недостаточности до начала гемосорбции была значимо выше, по остальным клиническим и демографическим параметрам группы были сопоставимы.

Результаты. У больных группы 1 наблюдали значимые изменения 9 клинико-инструментальных и лабораторных параметров из 13 отслеживаемых: снижение температуры тела ($p=0,005$), концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p<0,001$), С-реактивного белка (СРБ) ($p<0,001$) и IL-6 ($p<0,001$), а также рост отношения SpO_2/FiO_2 ($p=0,041$), числа лимфоцитов ($p=0,003$) и лейкоцитов ($p<0,001$), отсутствие динамики по шкале SOFA ($p=0,068$) по сравнению с данными до начала гемосорбции. У больных группы 2 значимый положительный тренд выявили только для температуры тела ($p=0,003$). Остальные значимые изменения были неблагоприятными: снижение отношения SpO_2/FiO_2 ($p=0,002$), рост фракции кислорода во вдыхаемой смеси FiO_2 ($p=0,001$), рост числа лейкоцитов ($p<0,05$), концентрации ЛДГ ($p=0,038$), ПКТ ($p<0,001$) и IL-6 ($p=0,005$), рост баллов по шкале SOFA с 3,0 до 7,0 (ДИ 3,0; 9,0) ($p=0,001$). Госпитальная летальность от любых причин в группе 1 составила 37,63%, в группе 2 — 74,20%.

Заключение. Применение гемосорбции, как патогенетического метода лечения гипервоспалительной реакции в рамках алгоритма ведения больных с тяжелыми осложнениями COVID-19, находящихся в ОРИТ, ассоциировалось с регрессом воспалительной реакции и дыхательной недостаточности, а также значимо снизило летальность.

Ключевые слова: гемосорбция; гемоперфузия; CytoSorb; COVID-19; цитокины; гипериммунный ответ; воспалительная реакция; цитокиновый шторм; ПОН; дыхательная недостаточность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Hemoadsorption with CytoSorb on Severe COVID-19 Complications

Andrey S. Rybalko^{1,2*}, Svetlana N. Galkina^{1,2}, Aydys S. Saryglar^{1,2}, Alexander V. Voronin^{1,2},
Marina I. Rezyapova^{1,2}, Nikolay I. Chaus^{1,2,3}, Sergey N. Perekhodov^{1,2}, Nikolay A. Karpun^{1,2,3}

¹ Moscow Clinical Center for Infectious Diseases «Voronovskoye»,
10 block Voronovskoye settlement, 108811 Moscow, Russia

² Demikhov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

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

Summary

The aim of the study was to assess the effect of hemoadsorption with CytoSorb on the inflammatory response, respiratory failure, and mortality in patients with severe novel coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective single-center cohort comparative study of hemoadsorption using the CytoSorb therapy included data from 124 COVID-19 ICU patients. Patients were divided into two groups: the study arm with hemoadsorption (group 1, $N=93$) and the control arm without hemoadsorption (group 2, $N=31$). Patients in group 1 had more severe respiratory failure at baseline, but were otherwise comparable to patients in group 2 in terms of clinical and demographic parameters.

Results. After hemoadsorption, group 1 patients showed significant improvement in 9 of 13 monitored clinical, instrumental, and laboratory parameters: fever ($P=0.005$), lactate dehydrogenase (LDH) ($P<0.001$), C-reactive protein (CRP) ($P<0.001$), and IL-6 ($P<0.001$) levels, as well as an increase in $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($P=0.041$), leukocyte count ($P<0.001$) and lymphocyte count ($P=0.003$), as well as no significant changes in SOFA score ($P=0.068$). The only improvement seen in group 2 patients was a reduction in fever ($P=0.003$). Other significant changes in group 2 were unfavorable, such as a decrease in $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($P=0.002$), an increase in inspiratory oxygen fraction FiO_2 ($P=0.001$), leukocyte count ($P<0.05$), LDH ($P=0.038$), procalcitonin ($P<0.001$), and IL-6 ($P=0.005$), as well as an increase in SOFA score from 3.0 to 7.0 (95%CI, 3.0–9.0) ($P=0.001$). The all-cause hospital mortality rate was 37,63% in group 1 and 74.20% in group 2.

Conclusion. The use of hemoadsorption with CytoSorb as a pathogenetic therapy targeting the hyperinflammatory response in the management algorithm of ICU patients with severe COVID-19 complications resulted in resolution of the inflammatory response and respiratory failure, as well as a significant reduction in mortality.

Keywords: *hemoadsorption; hemoperfusion; CytoSorb; COVID-19; cytokines; hyperimmune response; inflammatory response; cytokine storm; multiorgan failure; respiratory failure*

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

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

Введение

В связи с высокой летальностью пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелым течением COVID-19 изучение адъювантных методик, повышающих эффективность стандартной интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), остается актуальным на сегодняшний день. Как известно, COVID-19 может вызывать гиперактивацию иммунной системы и неконтролируемое перепроизводство цитокинов [1]. В последние годы появляется все больше данных о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе COVID-19 и его осложнений [2–4].

В исследованиях убедительно продемонстрировано, что острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) на фоне COVID-19 индуцируется не вирусной нагрузкой, а чрезмерным иммунным ответом [5–7].

Рассматривая реакции с участием IL-6, традиционно применяющегося для характеристики выраженности воспалительной реакции [8–10], возможно оценить его роль в патофизиологических нарушениях газообмена и нарастании легочной дисфункции. После продукции и связи с рецептором комплекс IL-6/sIL-6R далее связывается с мембранным белком gp130, что приводит к димеризации и активации пути Янускиназы/передатчика сигнала и активатора транскрипции (JAK/STAT). Ввиду экспрессии gp130 в различных клетках, высокое содержание IL-6/sIL-6R и последствия активации JAK/STAT3 приводят к развитию гиперпродукции и выбросу в кровоток различных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), MCP-1 и Е-кадгерин. VEGF и Е-кадгерин усиливают проницаемость сосудов и способствуют развитию синдрома капиллярной утечки, что приводит к патофизиологическим нарушениям газообмена и легочной дисфункции [11].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), избыточные концентрации которого вызывают гиперреактивность бронхов, является еще од-

ним цитокином, играющим значимую роль в прогрессировании легочной недостаточности. TNF- α способствует уменьшению диаметра дыхательных путей, а также повышению миграции нейтрофилов в их эпителий. Кроме того, этот цитокин может непосредственно разрушать респираторный эпителий, что само по себе приводит к росту продукции других провоспалительных цитокинов, таких как GM-CSF, IL-8, а также молекул межклеточной адгезии (ICAM). Кроме того, TNF- α может индуцировать высвобождение нейтрофилами MMP-9. Все эти события приводят к необратимым изменениям в легочной ткани с последующим развитием фиброза легких [12]. Кроме того, сообщалось, что IL-17A и TNF- α играют существенную роль в повреждении легких при заболевании COVID-19 у больных с ожирением [13]. Учитывая важную роль избыточных концентраций цитокинов в развитии, патогенезе и исходе легочного повреждения при COVID-19, сопровождающегося тяжелыми осложнениями, контроль и быстрое снижение концентраций медиаторов воспаления представляется клинически и патофизиологически обоснованным вмешательством.

Первичным методом противовоспалительной терапии в стационаре является применение глюкокортикоидных препаратов. При неэффективности первичной противовоспалительной терапии назначают антицитокиновую терапию, цель которой — изолированное блокирование рецепторов одного из цитокинов, сигнальный путь которого видится желательным преградить. Однако, ввиду того, что цитокины имеют дублирующие механизмы воздействия, а функции цитокинов плеiotропны и перекрываются, моноклональные антитела, блокируя только один из сигнальных путей, оказываются неспособными в достаточной мере повлиять на механизмы развития гипервоспалительной реакции [14].

Гемосорбция является адъювантным методом контроля гиперпродукции цитокинов и может служить в качестве эскалации противовос-

палительной терапии при респираторной недостаточности на фоне COVID-19. Проведение гемосорбции позволяет удалять из цельной крови пациента широкий спектр субстанций, способствующих усугублению гипервоспалительной реакции и развитию повреждений органов и тканей, без потребности сепарации плазмы. Безопасность гемосорбции с применением адсорбера CytoSorb доказана в целом ряде крупных работ [15–17], а ее применение в терапии больных COVID-19 ассоциируется с улучшением клинических исходов [18–26] в ряде зарубежных и отечественных работ [27]. Учитывая доказанную безопасность применения гемосорбции CytoSorb, высокую биосовместимость колонки, а также потенциальную пользу ее применения, эта терапия определенно занимает место в арсенале реаниматолога. Однако поскольку проведение гемосорбции в настоящее время не входит в рекомендации по интенсивной терапии (за исключением нескольких европейских сообществ [28, 29]) при тяжелых осложнениях COVID-19, эту методику используют не широко. При этом именно проведение гемосорбции позволяет проводить патогенетическое лечение гипервоспалительной реакции, являющейся причиной органических дисфункций у подобных пациентов.

Сорбционные методики широко освещаются в научной литературе, однако однозначных выводов по показаниям к их применению еще не сделано, и обсуждения продолжают по сегодняшний день. В книге «Адсорбция: Новые горизонты экстракорпоральной очистки крови», изданной в 2023 г. под редакцией Ronco и Bellomo, авторы приходят к выводу о том, что требуется как можно больше исследований для накопления данных о гемосорбции и ее роли в интенсивной терапии при критических состояниях [30].

Цель нашей работы — определение влияния гемосорбции на течение воспалительного ответа, дыхательной недостаточности и госпитальную летальность пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19.

Материал и методы

Одноцентровое ретроспективное когортное сравнительное исследование провели на базе ГКБ им. В. П. Демикова Московского клинического центра инфекционных болезней Вороновское. В исследование включили 124 пациента ОРИТ с тяжелым течением COVID-19 и клиническими и лабораторными проявлениями гипериммунной реакции, находившихся на лечении в период с 1 января по 31 декабря 2021 г.

Критериями включения больных в исследование служили следующие: лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19; пребывание в ОРИТ; возраст старше 18 лет; специфическое повреждение легких по данным компьютерной томографии; отношение

$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.; проведение гемосорбции в режиме гемоперфузии с применением адсорбера CytoSorb.

Критерии исключения пациентов: применение гемосорбции в комбинации с продленной заместительной почечной терапией (ЗПТ) или в комбинации с ЭКМО, применение иных адсорбционных систем.

В течение 2021 г. в ОРИТ стационара поступило 5293 пациента с диагнозом COVID-19. Из них 136 пациентов получали экстракорпоральную терапию с применением адсорбера CytoSorb в ОРИТ ($n=136$). 43 пациента отсеяли по критериям исключения (применение гемосорбции в контуре ЗПТ и боковом потоке ЭКМО). Таким образом, основная группа сократилась до 93 больных (группа 1). В группу сравнения (группа 2) включили 31 пациента, последовательно поступавших в ОРИТ с прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне гипервоспалительной реакции.

Первичной конечной точкой являлась оценка влияния гемосорбции на течение воспалительного ответа и дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, вторичной конечной точкой — сравнение госпитальной летальности в группах исследования.

Обследование пациентов, диагностику основного заболевания, его осложнений, сопутствующих заболеваний и оценку тяжести состояния больных проводили согласно Временным методическим рекомендациям (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 8 и 9, актуальным на момент проведения исследования.

В стационаре больные обеих групп получали первичную противовоспалительную терапию согласно положениям, изложенным в ВМР. В качестве первичной противовоспалительной терапии применяли метилпреднизолон или дексаметазон. При неэффективности первичной противовоспалительной терапии применяли антицитокиновые препараты (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб).

После перевода в ОРИТ пациентам группы 1 в течение 48 ч после поступления начинали применение следующего этапа терапии гипервоспалительной реакции — гемосорбцию.

Для проведения гемосорбции в группе 1 применяли адсорбер субстанций из цельной крови CytoSorb, рассматриваемый в книге под редакцией всемирно признанных авторитетов в области экстракорпоральных методов Ronco и Bellomo, выпущенной в 2023 г., как наиболее широко исследованная и часто применяющаяся по всему миру система для сорбционной детоксикации [30]. Гемосорбцию проводили в режиме гемоперфузии, в качестве насоса крови использовали аппарат для продленной заместительной почечной терапии MultiFiltrate (Fresenius Medical Care AG, Германия), в контур которого добавляли адсорбер CytoSorb. Длительность одной сессии гемосорбции составляла 24 ч. Пациенты группы 1 получили в среднем $2,67 \pm 1,3$ сеанса гемосорбции.

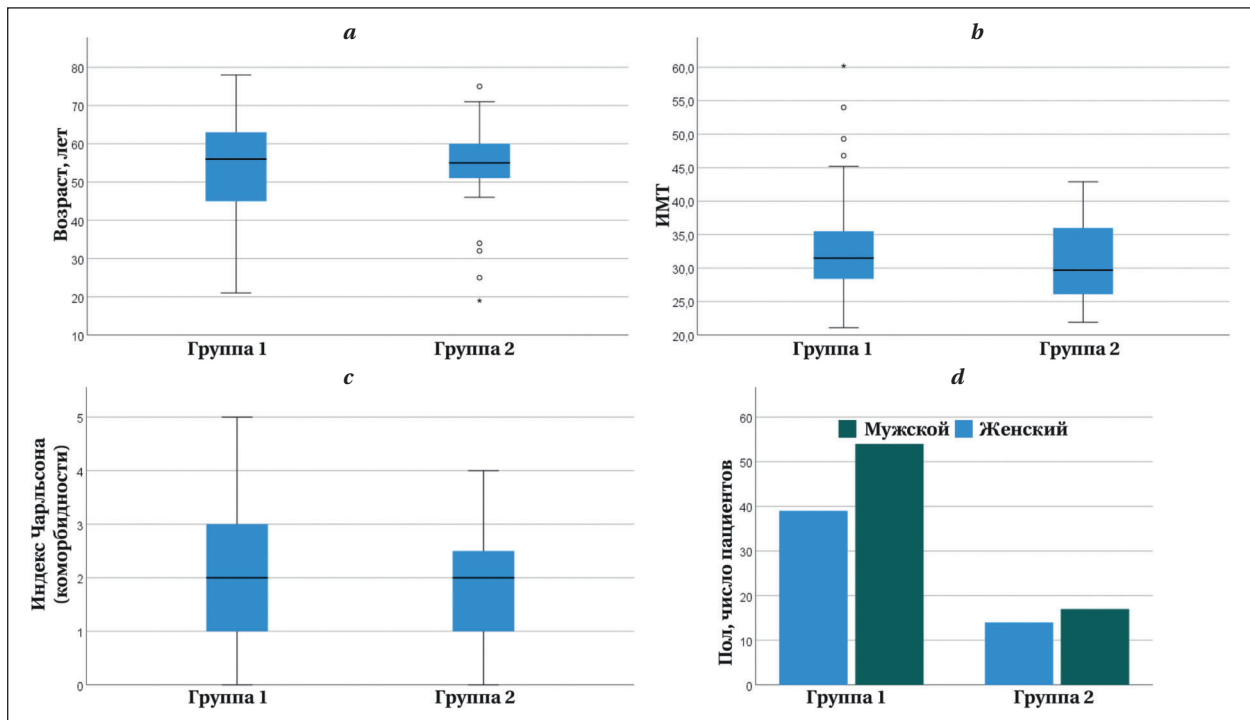


Рис. 1. Демографические показатели и индекс коморбидности групп 1 (до начала гемосорбции) и 2.

Таблица 1. Характеристика повреждения легких по данным КТ.

Группа	Частота случаев повреждения легких различной степени				Значение <i>p</i>
	1 (<25%)	2 (25–50%)	3 (50–75%)	4 (>75%)	
1 (основная)	1	19	45	28	<0,001
2 (сравнения)	8	9	4	10	

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров у пациентов 1-й группы за 7 сут лечения в ОРИТ.

Показатель	Значения показателей на этапах лечения		<i>p</i>
	T ₀	T ₁	
t, °C	36,80 (36,65; 37,45)	36,7 (36,55; 36,95)	0,005
ЧД, в/мин	22,00 (20,00; 22,5)	22,0 (20; 23,5)	0,272
SpO ₂ , %	95 (93,0; 96,0)	96,0 (94,0; 97,0)	0,082
FiO ₂ , %	70 (60,0; 80,0)	70 (55,0; 80,0)	0,056
SpO ₂ /FiO ₂	134 (117,5; 161,67)	137,14 (120,00; 175,45)	0,041
ROX-индекс	6,33 (5,23; 7,64)	6,45 (5,19; 10,14)	0,024
SOFA	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	0,068
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,7 (5,95; 11,30)	10,30 (8; 15,0)	<0,001
Лимфоциты, абс.	0,78 (0,56; 1,09)	0,91 (0,67; 1,28)	0,003
ЛДГ, Ед/л	1033 (812,5; 1288,5)	898,0 (694; 1225,75)	<0,001
СРБ, Ед/л	51,4 (12,75; 103,9)	10,40 (3,5; 36,08)	<0,001
ПКТ, пг/мл	0,14 (0,12; 0,23)	0,17 (0,12; 0,44)	0,051
IL-6, нг/мл	785 (54,55; 1000)	186,0 (31,0; 1000)	<0,001

У пациентов группы 2 гемосорбцию не применяли. Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам (пол, возраст, ИМТ), а также индексу коморбидности/индексу Чарльсона (рис. 1).

Статистически значимые межгрупповые различия выявили по количеству пациентов с различной степенью повреждения легких по данным КТ (табл. 1), что, однако, часто встречается в сравнительных исследованиях с группами ретроспективного сравнения и не противоречит проведению сравнения.

Данные собирали в двух точках: при поступлении в ОРИТ (до начала гемосорбции в группе 1) —

время T₀; и на 7-е сут госпитализации в ОРИТ (после завершения гемосорбции в группе 1) — время T₁.

При сравнении ряда показателей в точке T₀ определили, что пациенты группы 1 имели более выраженную дыхательную недостаточность, что подтверждается более низким показателем отношения SpO₂/FiO₂ (табл. 2). При этом показатель температуры тела был выше в группе 2. Других статистически значимых различий между группами не выявили.

Таким образом, больные групп 1 и 2 были сопоставимы по 9 из 13 клинических показателей, при этом пациенты группы 1 находились в более тяжелом

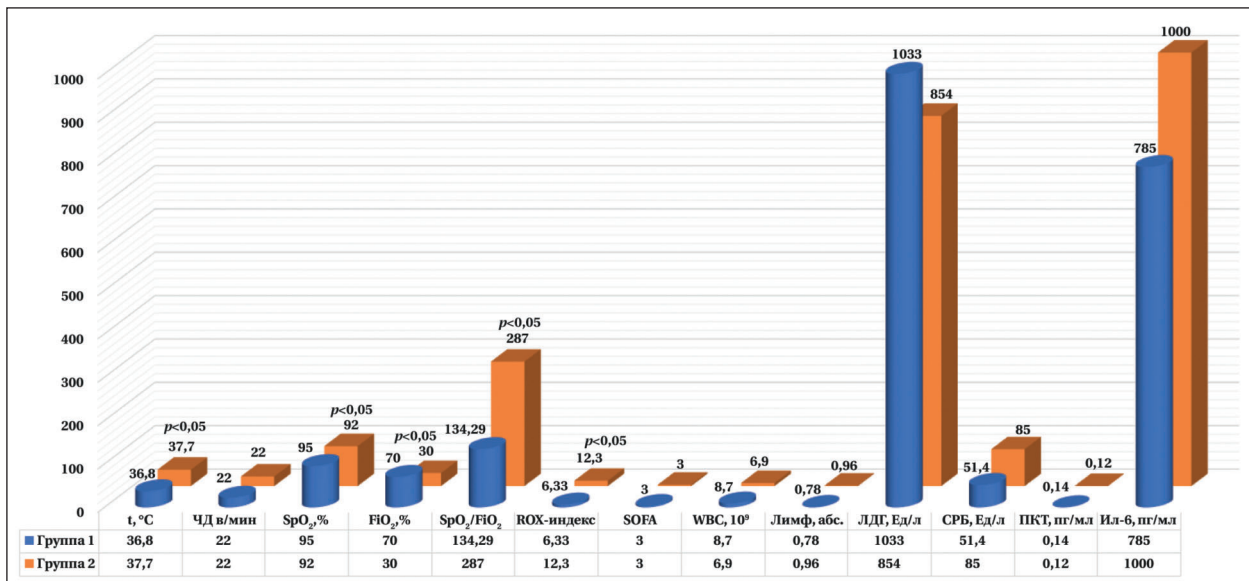


Рис. 2. Клинические характеристики групп 1 и 2 в точке T0.

состоянии по дыхательной недостаточности, чем пациенты группы 2 (рис. 2).

Всем пациентам выполняли одинаковый спектр лабораторных, клинических и биохимических анализов, а также анализ газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Традиционно для характеристики выраженности гипервоспалительной реакции принято оценивать концентрацию IL-6, отражающую текущий иммунный статус и ассоциированную с выраженностью воспалительного ответа [8–10]. Концентрацию IL-6 измеряли с помощью иммуноферментного анализа (технология Вектор Бест, Россия). Инструментальные параметры в ходе исследования собирали и фиксировали на прикроватных мониторах Mindray N15 (Mindray, Китай).

Накопление и первичный анализ данных проводили в табличном процессоре Microsoft Excel, после чего проводили сравнительный статистический анализ с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0. Выборки статистически описывали по основным показателям (минимум, максимум, среднее, 25 центиль, 50 центиль (медиана), 75 центиль, стандартное отклонение). Визуализация данных включала построение графиков box-plot для оценки выборки по каждому показателю, кроме того, использовали столбчатые диаграммы. Для уточнения применимости параметрического инструментария провели оценку соответствия распределения переменных нормальному закону распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса. Выявили, что, ввиду малого числа исходов, для всех показателей параметрические критерии сравнения не применимы, поэтому для сравнительного внутригруппового анализа связанных выборок применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Для сравнительного межгруппового анализа применили непараметрический *H*-критерий Крускала–Уоллеса (для количественных пара-

метров) и χ^2 критерий Пирсона (для категориальных и бинарных параметров). Для оценки статистически значимых различий по времени при оценке дожития пациентов до определенного исхода/события (летальный исход) применяли Log-Rank критерий. Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами при разных методах лечения, выбрали равным 0,05.

В случае обнаружения статистически значимых различий использовали непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонфферони–Хольма на множественные сравнения (для количественных показателей) и χ^2 критерий Пирсона с поправкой Бонфферони–Хольма (для категориальных и бинарных параметров). Уровень значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами, выбрали равным 0,05, а при использовании поправки Бонфферони–Хольма — 0,017.

Результаты

Отметили положительную динамику ряда показателей в 1-й группе, как с течением времени, так и в сравнении со 2-й группой, в том числе — летальности. Так, отметили значимые изменения 9 параметров из 13 отслеживаемых: снижение температуры тела ($p=0,005$), концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p<0,001$), С-реактивного белка (СРБ) ($p<0,001$) и IL-6 ($p<0,001$), а также рост отношения SpO₂/FiO₂ ($p=0,041$), увеличение числа лимфоцитов ($p=0,003$) и лейкоцитов ($p<0,001$), отсутствие динамики по шкале SOFA ($p=0,068$) по сравнению с данными до начала гемосорбции (см. табл. 2). Летальность в 1 группе составила 37,63%.

У пациентов 2-й группы, которым не проводили гемосорбцию, отметили положительную направленность изменений температуры тела

Таблица 3. Динамика исследуемых параметров у пациентов 2-й группы за 7 сут лечения в ОРИТ.

Показатель	Значения показателей на этапах лечения		p
	T ₀	T ₁	
t, °C	37,7 (37,1; 38,6)	37,0 (36,6; 37,5)	0,003
ЧД, в/мин	22,0 (20,0; 24,0)	20,0 (18,0; 24,0)	0,168
SpO ₂ , %	92,0 (88,0; 96,0)	93,0 (88,0; 96,0)	0,927
FiO ₂ , %	30 (30,0; 70,0)	80,0 (30,0; 90,0)	0,001
SpO ₂ /FiO ₂	287 (138,0; 316,70)	116,3 (103,5; 287,0)	0,002
ROX-индекс	12,03 (5,83; 15,1)	5,88 (4,31; 15,71)	0,090
SOFA	3,0 (2,0; 4,0)	7,0 (3,0; 9,0)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹	6,90 (5,5; 10,0)	11,5 (9,1; 22,98)	<0,001
Лимфоциты, абс.	0,96 (0,53; 1,18)	1,16 (0,54; 1,8)	0,115
ЛДГ, Ед/л	854 (596,0; 1368,0)	1131 (703,0; 1612,0)	0,038
СРБ, Ед/л	85 (34,9; 150,8)	53,0 (23,0; 166,6)	0,468
ПКТ, пг/мл	0,12 (0,12; 0,3)	2,9 (0,3; 9,1)	0,001
IL-6, нг/мл	1000 (500,6; 1000)	1000 (1000; 1000)	0,005

($p=0,003$). Другие параметры менялись неблагоприятно — наблюдали снижение отношения SpO₂/FiO₂ ($p=0,002$), рост числа лейкоцитов ($p<0,001$), ЛДГ ($p=0,038$), ПКТ ($p=0,001$) и IL-6 ($p=0,005$). Статистически значимый рост баллов по шкале SOFA с 3,0 до 7,0 ($p=0,001$) свидетельствовал о прогрессировании органических дисфункций в этой группе (табл. 3). Летальность в группе 2 составила 74,20%.

При сравнении групп 1 и 2 на 7-е сут лечения в ОРИТ выявили значимо более высокие значения SpO₂ ($p=0,003$) и отношения SpO₂/FiO₂ ($p<0,001$), ROX-индекса ($p<0,001$), более низкие — температуры тела ($p<0,001$) и FiO₂ ($p<0,001$) в группе 1 (табл. 2, 3).

В группе 1 отметили статистически значимое снижение концентрации СРБ ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$) по сравнению с группой 2. Так же стоит отметить, что во 2 группе чаще формировался паттерн вторичных бактериальных осложнений, проявляющийся в росте числа лейкоцитов $11,5 \times 10^9$ (9,1; 22,98), $p<0,001$, концентрации ПКТ 2,9 пг/мл (0,3; 9,1) $p=0,001$; СРБ 53,0 Ед/л (23,0; 166,6) $p=0,468$; IL-6 1000 нг/мл (1000; 1000), $p=0,005$.

Летальность в 1-й группе оказалась на 36,57% (в 1,97 раз) ниже, чем во 2-й $p=0,017$ (рис. 3).

Обсуждение

Полученные данные указывают на выраженное положительное влияние гемосорбции на течение гипервоспалительной реакции, выраженность острой дыхательной недостаточности и госпитальную летальность больных с тяжелыми осложнениями COVID-19 как в рамках внутригруппового анализа, так и в результате межгруппового сравнения.

Применение гемосорбции позволило эффективнее контролировать концентрации провоспалительных цитокинов, а отсутствие гемосорбции в алгоритме интенсивной терапии сопровождалось нарастанием концентраций провоспалительных цитокинов и органических дисфункций.

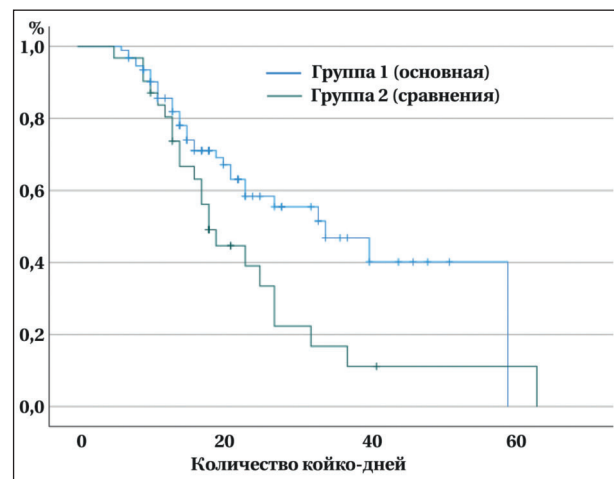


Рис. 3. Распределение летальных исходов по срокам лечения.

Каузальная терапия, направленная на обеспечение контроля над дисрегуляцией иммунного ответа в стационаре, чаще всего ограничивается применением моноклональных антител. На фоне дублирующих механизмов действия цитокинов [31] моноклональные антитела не всегда способны полноценно остановить развитие воспалительной реакции, что ведет к прогрессированию ОРДС на фоне COVID-19, равно как и целого ряда других осложнений, приводящих к необратимым изменениям организма больного.

Таким образом, в случаях если первичное противовоспалительное лечение оказывается недостаточно эффективным, и в ОРИТ не проводится гемосорбция, то пациент не получает истинной каузальной терапии ОРДС [6, 7].

Известно, что высокие концентрации провоспалительных цитокинов способствуют развитию вторичной иммуносупрессии и формированию паттерна вторичных инфекционных осложнений у больных с COVID-19.

В работе Е. А. Coomes и соавт. [9] отмечено, что у 86,8% госпитализированных больных при наличии осложнений COVID-19 содержание IL-6 было значимо выше, по сравнению с пациентами

с неосложненным течением заболевания, причем у 22,9% — наблюдалось более чем десятикратное увеличение концентрации этого цитокина в плазме крови. В работе A. Alharthy и соавт., посвященной анализу осложнений COVID-19, показано, что концентрация IL-6 у пациентов ОРИТ являлась прогностическим маркером летальности [32, 33].

Выявили, что своевременное включение гемосорбции в комплексную терапию пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19 позволяет эффективно контролировать концентрацию IL-6, характеризующего выраженность воспалительной реакции. С этим соотносятся результаты целого ряда работ [16, 34, 35], а также экспериментального исследования A. Jansen и соавт., опубликованного в 2023 г., в ходе которого при применении стандартизированной высоко воспроизводимой методики исследователи продемонстрировали статистически значимое снижение TNF (–58%, $p < 0,0001$), IL-6 (–71%, $p = 0,003$), IL-8 (–48%, $p = 0,02$) и IL-10 (–26%, $p = 0,03$) *in vivo* в результате применения той же сорбционной системы, что и в нашем исследовании [17].

Об адекватном контроле воспалительной реакции свидетельствовало также статистически значимое снижение СРБ в группе гемосорбции. Подобные эффекты описаны в работе F. Nawchar и соавт., посвященной анализу результатов лечения более 1400 пациентов, получавших гемосорбцию [15], где сопутствующее снижение СРБ служило дополнительным свидетельством редукции острой фазы воспаления.

Наблюдаемое выраженное положительное влияние гемосорбции на течение дыхательной недостаточности связываем с уменьшением выраженности гипервоспалительной реакции, избыточной концентрации цитокинов и ограничением их вторичного повреждающего воздействие на ткань легких и газообмен.

Подобные результаты описаны в работе S. David и соавт., крупном обзоре A. Akil и соавт., исследовании группы A. Alharty и соавт., а также в нашей предыдущей работе [32, 36–39].

В исследовании, проведенном группой A. Supady и соавт., авторы отметили отсутствие положительного влияния гемосорбции на газообмен [40]. Однако в рамках этой работы гемосорбцию проводили на этапе экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которую начинали значительно позднее, чем рекомендовано EuroELSO (через 11 сут ИВЛ против рекомендуемых 3-х), поэтому приведенные результаты не могут служить убедительным доказательством отсутствия эффектов адьювантной терапии в целом.

В рамках исследования C. Sharf и соавт. с применением псевдорандомизации, в результате

анализа 19 пар пациентов авторы не наблюдали различий между клиническими показателями пациентов, получавших либо не получавших гемосорбцию [41]. Однако, причины включения гемосорбции в комплексную терапию больных, описанных в работе, были крайне гетерогенными: одним пациентам проводили трансплантацию органов, другие поступали в политравмой, у третьих наблюдалось развитие ОРДС на фоне других заболеваний, у некоторых пациентов был диагностирован сепсис и септический шок, а продолжительность гемосорбции (90 мин) не представлялась достаточной для получения каких-либо положительных изменений [42].

Наблюдаемая нами значимо более низкая летальность в 1-й группе соотносится с данными J. W. A. Nayanga и соавт., приведенными в реестре, посвященном проведению ЭКМО у пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС, а также с результатами группы D. Jarczак и соавт., описывающих более высокую выживаемость пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19 при использовании гемосорбции (11 из 12 пациентов выжили в группе гемосорбции, 6 из 12 пациентов выжили в группе стандартной терапии) [18, 43]. J. C. Ruiz-Rodriguez и соавт. в обзоре публикаций, посвященных применению гемосорбции в качестве адьювантной терапии COVID-19, также наблюдали тренд к снижению летальности, описанный в целом ряде публикаций, вошедших в статью [23]. J. He и соавт. сообщали о статистически значимом росте выживаемости при использовании гемосорбции в терапии пациентов с COVID-19 на этапе до начала ЭКМО [44]. K. Kogelmann и соавт., изучив данные более 500 пациентов с точки зрения времени начала гемосорбции, пришли к выводу о том, что раннее начало такой терапии оказывает выраженное положительное влияние на выживаемость, а каждый час задержки увеличивает летальность на 1,5% ($p = 0,034$) [16].

Таким образом, начиная гемосорбцию в течение первых двух суток от момента поступления больного в ОРИТ, руководствовались изложенными выше соображениями, а также выводами крупных современных работ по этой теме, опубликованных в 2023 и 2024 гг.: исследования B. Einollahi и соавт. [45] включающего 578 пациентов с COVID-19, масштабного обзора D. Tomescu и соавт. [46], работы I. Calamani и соавт., где исследователи регистрировали более высокую выживаемость при меньшей отсрочке начала гемосорбции [47], и целого ряда других работ [48–50, 51, 52].

Полученные в рамках настоящей работы данные вносят вклад в увеличение объема знаний о роли гемосорбции при тяжелых осложнениях COVID-19.

Заключение

В результате исследования определили, что своевременное включение гемосорбции в комплексную терапию пациентов с гипервоспалительной реакцией на фоне коронавирусной инфекции позволяет эффективно контроли-

ровать концентрации цитокинов, оказывать выраженное статистически значимое положительное влияние на течение дыхательной недостаточности, приводя к ее регрессу, а также снижать летальность пациентов с тяжелыми осложнениями COVID-19.

Литература

1. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the «cytokine storm» in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80 (6): 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. PMID: 32283152.
2. Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A., Assas B.M. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020; 10 (9): 200160. DOI: 10.1098/rsob.200160. PMID: 32961074.
3. Hirano T., Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52 (5): 731–733. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003. PMID: 32325025.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X. PMID: 32085846.
5. Grasselli G., Tonetti T., Protti A., Langer T., Girardis M., Bellani G., Laffey J., et al; collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (12): 1201–1208. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30370-2. PMID: 32861276.
6. Liu Y., Zhang C., Huang F., Yang Y., Wang F., Yuan J., Zhang Z., et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020; 7 (6): 1003–1011. DOI: 10.1093/nsr/nwaa037. PMID: 34676126.
7. Ragab D., Salah E.H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446. PMID: 32612617.
8. Rostamian A., Ghazanfari T., Arabkheradmand J., Edalatfard M., Ghaffarpour S., Salehi, M., Raeeskarami S.R., et al. Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests. *Immunoregulation.* 2020: 29–36. DOI: 10.32598/IMMUNOREGULATION.3.1.4.
9. Coomes E.A., Haghighyan H. Interleukin-6 in covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (6): 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141. PMID: 32845568.
10. Zhang Y., Li J., Zhan Y., Wu L., Yu X., Zhang W., Ye L., et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun.* 2004; 72 (8): 4410–5. DOI: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004. PMID: 15271897.
11. Johnson D.E., O'Keefe R.A., Grandis J.R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15 (4): 234–248. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8. PMID: 29405201.
12. Kalliolias G.D., Ivashekiv L.B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (1): 49–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.169. PMID: 26656660.
13. Leija-Martínez J.J., Huang F., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Muñoz F., Muñoz-Hernández O., Giacomani-Martínez A., Hall-Mondragon M.S., et al. IL-17A and TNF- α as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109935. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109935. PMID: 32795834.
14. Widayarsi K., Kim J. A review of the currently available antibody therapy for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Antibodies (Basel).* 2023; 12 (1): 5. DOI: 10.3390/antib12010005. PMID: 36648889.
15. Hawchar F., Tomescu D., Träger K., Joskowiak D., Kogelmann K., Soukup J., Friesecke S., et al. Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. *PLoS One.* 2022; 17 (10): e0274315. DOI: 10.1371/journal.pone.0274315. PMID: 36282800.
16. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis E., Drüner M., Scheller M., Jarczak D. First evaluation of a new dynamic scoring system intended to support prescription of adjuvant CytoSorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock. *J Clin Med.* 2021; 10 (13): 2939. DOI: 10.3390/jcm10132939. PMID: 34209001.
17. Jansen A., Waalders N.J.B., van Lier D.P.T., Kox M., Pickkers P. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-023-04391-z. PMID: 36945034.
18. Hayanga J.W.A., Song T., Durham L., Garrison L., Smith D., Molnar Z., Scheier J., et al. Extracorporeal hemoadsorption in critically ill COVID-19 patients on VV ECMO: the CytoSorb therapy in COVID-19 (CTC) registry. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 243. DOI: 10.1186/s13054-023-04517-3. PMID: 37337243.
19. Rodeia S.C., Martins E.L., Fortuna P., Bento L. Cytokine adsorption therapy during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with COVID-19. *Blood Purif.* 2021; 2: 1–7. DOI: 10.1159/000518712. PMID: 34856539.
20. Pieri M., Fominskiy E., Nardelli P., Bonizzoni M.A., Scandroglia A.M. CytoSorb purification in critically ill SARS-CoV-2 patients. *Int J Artif Organs.* 2021: 3913988211052572. DOI: 10.1177/03913988211052572. PMID: 34702109.
21. Wunderlich-Sperl F., Kautzky S., Pickem C., Hörmann C. Adjuvant hemoadsorption therapy in patients with severe COVID-19 and related organ failure requiring CRRT or ECMO therapy: a case series. *Int J Artif Organs.* 2021; 44 (10): 694–702. DOI: 10.1177/03913988211030517. PMID: 34256643.
22. Mehta Y., Mehta C., Nanda S., Kochar G., George J.V., Singh M.K. Use of CytoSorb therapy to treat critically ill coronavirus disease 2019 patients: a case series. *J Med Case Rep.* 2021; 15 (1): 476. DOI: 10.1186/s13256-021-03021-y. PMID: 34535189.
23. Ruiz-Rodríguez J.C., Molnar Z., Deliahyris E.N., Ferrer R. The use of CytoSorb therapy in critically ill COVID-19 patients: review of the rationale and current clinical experiences. *Crit Care Res Pract.* 2021: 7769516. DOI: 10.1155/2021/7769516. PMID: 34336280.
24. Damiani M., Gandini L., Landi E., Borleri G., Fabretti F., Gritti G., Riva I. Extracorporeal cytokine hemadsorption in severe COVID-19 respiratory failure. *Respir Med.* 2021; 185: 106477. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106477. PMID: 34102594.
25. Nassiri A.A., Hakemi M.S., Miri M.M., Shahrami R., Koomleh A.A., Sabaghian T. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: a case series of 26 patients. *Artif Organs.* 2021. DOI: 10.1111/aor.14024. PMID: 34152629.
26. Schroeder I., Scharf C., Zoller M., Wassilowsky D., Frank S., Stecher S.S., Stemmler J., et al. Charakteristika und outcome von 70 beatmeten COVID-19-Patienten: bilanz nach der ersten welle an einem universitären Zentrum [Characteristics and outcome of 70 ventilated COVID-19 patients : summary after the first wave at a university center]. *Anaesthesist.* 2021; 70 (7): 573–581. German. DOI: 10.1007/s00101-020-00906-3. PMID: 33369696.
27. Кутепов Д.Е., Паскьо В.Г., Гаврилов С.В., Хашукова И.Х. Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; (3): 27–32. Кутепов Д.Е., Паскьо В.Г., Гаврилов С.В., Хашукова И.Х. (2020). Extracorporeal detoxification techniques applied in COVID-19 patients. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin=Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik.* 2020; (3): 27–32. (in Russ.). DOI: 10.26269/jtd-d019.

28. Zarbock A., Nadim M.K., Pickkers P., Gomez H., Bell S., Joannidis M., Kashani K., et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19 (6): 401–417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3. PMID: 36823168.
29. Kietai S., Ahmed A., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis E., et al. Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40 (4): 226–304. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
30. Ronco C., Bellomo R. (eds): Adsorption: the new frontier in extracorporeal blood purification. *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* 2023; 200. DOI: 10.1159/000527344.
31. Meier-Schellersheim M., Varma R., Angermann B.R. Mechanistic models of cellular signaling, cytokine crosstalk, and cell-cell communication in immunology. *Front Immunol.* 2019; 10: 2268. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02268. PMID: 31681261.
32. Alharthy A., Faqihi F., Memish Z.A., Balhamar A., Nasim N., Shahzad A., Tamim H., et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: a case-series. *Artif Organs.* 2021; 45 (5): E101–E112. DOI: 10.1111/aor.13864. PMID: 33190288.
33. Magomedov M., Kim T., Masolitin S., Yarialian A., Kalinin E., Pisarev V. Hemoperfusion with the Efferon CT extracorporeal adsorbers containing mesoporous styrene-divinylbenzene copolymer (SDC) in patients with severe COVID-19. *Critical Care.* 2021; 25 (Suppl): P041.
34. Persic V., Jerman A., Vrecko M.M., Berden J., Gorjup V., Stecher A., Lukic M., et al. Effect of CytoSorb coupled with hemodialysis on interleukin-6 and hemodynamic parameters in patients with systemic inflammatory response syndrome: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2022; 11 (24): 7500. DOI: 10.3390/jcm11247500. PMID: 36556116.
35. Pieri M., Bonizzoni M.A., Belletti A., Calabrò M.G., Fominskiy E., Nardelli P., Ortalda A., et al. Extracorporeal blood purification with CytoSorb in 359 critically ill patients. *Blood Purif.* 2023; 1–9. DOI: 10.1159/000530872. PMID: 37669640.
36. Dominik A., Stange J. Similarities, differences, and potential synergies in the mechanism of action of albumin dialysis using the MARS albumin dialysis device and the CytoSorb hemoperfusion device in the treatment of liver failure. *Blood Purif.* 2021; 50 (1): 119–128. DOI: 10.1159/000508810. PMID: 32615564.
37. David S., Thamm K., Schmidt B.M.W., Falk C.S., Kielstein J.T. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care.* 2017; 5: 12. DOI: 10.1186/s40560-017-0208-1. PMID: 28127437.
38. Akil A., Napp L.C., Rao C., Klaus T., Scheier J., Pappalardo F. Use of CytoSorb® hemoabsorption in patients on venovenous ECMO support for severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *J Clin Med.* 2022; 11 (20): 5990. DOI: 10.3390/jcm11205990. PMID: 36294309.
39. Рыбалко А.С., Воронин А.В., Вагулин А.О., Сарыглар А.С., Заболотская Л.В., Переходов С.Н., Карпун Н.А., с соавт.. Опыт раннего применения селективной сорбции цитокинов при COVID-19-ассоциированном респираторном дистресс-синдроме. *Медицинский алфавит.* 2021; (17): 71–75. Rybalko A.S., Voronin A.V., Vagulin A.O., Saryglar A.S., Zabolotskaya L.V., Perekhodov S.N., Karpun N.A., et al. Early use of cytokine adsorption in treatment of COVID-19-associated respiratory distress syndrome. *Medical Alphabet = Meditsinskiy Alfavit.* 2021; (17): 71–75. (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-17-71-75.
40. Supady A., Weber E., Rieder M., Lother A., Niklaus T., Zahn T., Frech E., et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomized, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (7): 755–762. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21)00177-6. PMID: 34000236.
41. Scharf C., Schroeder I., Paal M., Winkels M., Irlbeck M., Zoller M., Liebchen U. Can the cytokine adsorber CytoSorb® help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis. *Ann Intensive Care.* 2021; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13613-021-00905-6. PMID: 34292421.
42. Schultz P., Schwier E., Eickmeyer C., Henzler D., Köhler T. High-dose CytoSorb hemoabsorption is associated with improved survival in patients with septic shock: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2021; 64: 184–192. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.04.011. PMID: 33962219.
43. Jarczack D., Roedl K., Fischer M., de Heer G., Burdelski C., Frings D.P., Sensen B., et al. Effect of hemadsorption therapy in critically ill patients with COVID-19 (CYTOCOV-19): a prospective randomized controlled pilot trial. *Blood Purif.* 2023; 52 (2): 183–192. DOI: 10.1159/000526446. PMID: 36075200.
44. He J., Lin Y., Cai W., Lin Y., Qin W., Shao Y., Liu Q. Efficacy of supplemental hemoabsorption therapy on severe and critical patients with COVID-19: an evidence-based analysis. *Shock.* 2023; 60 (3): 333–344. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002189. PMID: 37548606.
45. Einollahi B., Javanbakht M., Ebrahimi M., Ahmadi M., Izadi M., Ghasemi S., Einollahi Z., et al. Surveying haemoperfusion impact on COVID-19 from machine learning using Shapley values. *Inflammopharmacology.* 2024. DOI: 10.1007/s10787-024-01494-z. PMID: 38762840.
46. Tomescu D., Popescu M., Akil A., Nassiri A.A., Wunderlich-Sperl F., Kogelmann K., Molnar Z., et al. The potential role of extracorporeal cytokine removal with CytoSorb® as an adjuvant therapy in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Artif Organs.* 2023; 46 (12): 605–617. DOI: 10.1177/0391398231211740. PMID: 38037333.
47. Calamai I., Giuntini R., Mori I., Venturi L., Tani C., Peruzzi S., Bichi L., Spina R., Bichi L. Workshop purification therapies — from research to clinical evidence. *Scispace. Open access.* 2022; 51 (Suppl 3): 2–100. <https://typeset.io/papers/workshop-purification-therapies-from-research-to-clinical-2pm1z6pb?ysclid=lmze36gd870389236>.
48. Mitzner S., Kogelmann K., Ince C., Molnár Z., Ferrer R., Nierhaus A. Adjunctive hemoabsorption therapy with CytoSorb in patients with septic/vasoplegic shock: a best practice consensus statement. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7199. DOI: 10.3390/jcm12237199. PMID: 38068250.
49. Rampino T., Gregorini M., Perotti L., Ferrari F., Pattonieri E.F., Grignano M.A., Valente M., et al. Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia. *Blood Purif.* 2021; 50 (4–5): 566–571. DOI: 10.1159/000511725. PMID: 33181508.
50. Popescu M., Dima S., David C., Tudor A., Simionescu M., Tomescu D. Standard renal replacement therapy combined with hemoabsorption in the treatment of critically ill septic patients. *Ther Apher Dial.* 2021; 25 (5): 663–670. DOI: 10.1111/1744-9987.13612. PMID: 33270367.
51. 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., Sheglov A.N., Abramovskiy S.V., Simutis I.S., Danilov M.S., Ivanova G.G., Syrovatskii 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.
52. Полушин Ю.С., Акмалова Р.В., Соколов Д.В., Бовкун И.В., Шлык И.В., Паршин Е.В., Ткаченко О.Ю. Изменение уровня некоторых цитокинов при использовании гемофильтрации с сорбцией у пациентов с COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18 (2): 31–39. Polushin Y.S., Akmalova R.V., Sokolov D.V., Bovkun I.V., Shlyk I.V., Parshin E.V., Tkachenko O.Y. Changes in the levels of some cytokines when using blood purification in COVID-19 patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2021; 18 (2): 31–39. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-31-39.

Поступила 09.01.2024
Принята 31.05.2024

Основные эффекты применения оригинального протокола обработки полости рта у пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких

И. Н. Лейдерман^{1*}, А. О. Маричев¹, И. Ю. Кашерининов¹, Н. А. Лестева¹,
А. Д. Пономарева¹, А. О. Сивков², Д. В. Рябова³, М. М. Носенко⁴, Г. А. Аблесимов¹

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

² Медико-санитарная часть «Нефтяник»,

Россия, 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, стр. 1

³ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁴ Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119620, г. Москва, ул. Волынская, д. 7

Для цитирования: Лейдерман И. Н., Маричев А. О., Кашерининов И. Ю., Лестева Н. А., Пономарева А. Д., Сивков А. О., Рябова Д. В., Носенко М. М., Аблесимов Г. А. Основные эффекты применения оригинального протокола обработки полости рта у пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 39–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-2384> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Лейдерман Илья Наумович, Leyderman_IN@almazovcentre.ru

Резюме

Респираторная инфекция является наиболее частой нозокомиальной инфекцией, встречающейся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Зубной налет и слизистая оболочка полости рта могут быть колонизированы респираторными патогенами уже через несколько дней после интубации трахеи. Уход за полостью рта играет важную роль в снижении заболеваемости вентилятор-ассоциированными инфекциями.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности оригинального протокола обработки полости рта пациентов ОРИТ на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы. Провели многоцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование у 55 пациентов отделений хирургической реанимации и интенсивной терапии, находившихся на длительной инвазивной ИВЛ. Пациентам основной группы (группа 1, $n=30$) обработку полости рта проводили ежедневно трехкратно с помощью набора одноразовых зубных щеток и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%. Пациентам группы сравнения (группа 2, $n=25$) обработку полости рта проводили 2 раза в сутки с помощью стерильного марлевого зонда-тампона (тупфера), смоченного водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Результаты обработали статистически посредством программ IBM SPSS Statistics 21. Рассчитали относительный риск (ОР) события с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). 95% ДИ для плотности событий (incidence rate, IR) и отношений плотности событий (incidence rate ratio, IR) оценивали точным пуассоновским методом.

Результаты. Инцидентность вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) на 1000 дней ИВЛ в группе 1 составила 13,6 случаев [95% ДИ: 4,4; 31,7], в группе 2 — 23,6 случая [95% ДИ: 7,7; 55] и была в 1,74 [95% ДИ: 0,4; 7,54] раза ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,398$). Флора слизистых рта и трахеи в группе 1 на 7-е сут проведения ИВЛ была идентичной в 20% случаев, в группе 2 — в 50%, $RR=0,4$, 95% ДИ 0,165–0,973, $p=0,037$. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови на 7-е сут ИВЛ была ниже в группе 1, чем в группе 2 ($p=0,04$).

Закключение. Использование оригинального протокола обработки полости рта, основанного на трехкратной чистке зубов с помощью набора одноразовых зубных щеток и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% ассоциировано с тенденцией уменьшения частоты инцидентности ВАП на 1000 дней ИВЛ, значимо меньшими показателями идентичности флоры слизистых рта и трахеи и С-реактивного белка в сыворотке крови на 7-й день инвазивной ИВЛ. Необходимы дальнейшие исследования различных аспектов ухода за полостью рта пациентов ОРИТ, особенно при фактическом отсутствии полноценных клинических рекомендаций, и разработка эффективных методов профилактики вентилятор-ассоциированных инфекций.

Ключевые слова: обработка полости рта; искусственная вентиляция легких; инфекционные осложнения, вентилятор-ассоциированная пневмония, одноразовые зубные щетки; тупфер

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование выполнено при поддержке компании «Intersurgical», которая заключалась в проведении перед началом исследования серии образовательных семинаров для медицинских сестер по технологиям обработки полости рта пациентов на ИВЛ, а также в предоставлении необходимых для исследования расходных материалов для обработки полости рта.

The Main Effects of the Original Oral Care Protocol Implementation in Patients on Invasive Mechanical Ventilation

Ilya N. Leyderman^{1*}, Alexander O. Marichev¹, Igor U. Kashnerinov¹,
Natalia A. Lesteva¹, Alyona D. Ponomareva¹, Alexey O. Sivcov²,
Daria V. Ryabova³, Mikhail M. Nosenko⁴, Georgi A. Ablesimov¹

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

² Medical and Sanitary Unit «Neftyanik»,
8 Yuri Semovskikh Str., Bldg. 1, 625000 Tyumen, Russia

³ B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery,
2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 17, Moscow City Health Department,
7 Volynskaya Str., 119620 Moscow, Russia

Summary

Respiratory infection is the most common nosocomial infection found in intensive care units (ICUs). Dental plaques and oral mucosa can be colonized by respiratory pathogens within a few days after tracheal intubation. Oral care plays an important role in reducing the incidence of ventilator-associated infections.

Aim of the study. To evaluate clinical effectiveness of the original oral care protocol in ICU patients on invasive mechanical ventilation (IMV).

Materials and Methods. A multicenter, open-label, randomized, prospective, controlled study was conducted in 55 surgical ICU patients on long-term mechanical ventilation. Oral care for patients in the study group (group 1, $N=30$) included brushing with disposable toothbrushes and rinsing with an aqueous solution of 0.05% chlorhexidine digluconate three times daily. In the control group (group 2, $N=25$), patients' oral care was performed twice a day using sterile cotton swabs soaked in 0.05% aqueous chlorhexidine digluconate solution. The results were statistically processed using IBM SPSS Statistics 21. The relative risk (RR) of events was calculated with a 95% confidence interval (95% CI). The 95% CIs for event density parameters such as incidence rate (IR) and incidence rate ratio (IRR) were calculated using the exact Poisson test.

Results. The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) was 13.6 cases [95% CI: 4.4; 31.7] per 1,000 ventilation days in group 1 and 23.6 cases [95% CI: 7.7; 55] per 1,000 ventilation days in group 2. The incidence of VAP was 1.74 times lower [95% CI: 0.4, 7.54] in group 1 vs. group 2 ($P=0.398$). The identity of oral and tracheal flora on day 7 was 20% in group 1 and 50% in group 2, $RR=0.4$, 95% CI: 0.165–0.973, $P=0.037$. Serum C-reactive protein levels were significantly lower in group 1 on day 7 of ventilation compared to group 2 ($P=0.04$).

Conclusion. The original oral care protocol, based on toothbrushing 3 times daily with a set of disposable toothbrushes and 0.05% aqueous solution of chlorhexidine digluconate, is associated with a tendency to lower VAP incidence per 1000 days of ventilation, significantly lower similarity between oral and tracheal flora, and lower serum C-reactive protein levels on day 7 of IMV. Further research on various aspects of oral care in ICU patients is needed, especially in the absence of complete clinical guidelines and clearly effective strategies for the prevention of ventilator-associated infections.

Keywords: oral care; mechanical ventilation; infectious complications; ventilator-associated pneumonia; disposable toothbrushes; cotton swabs

Conflict of interest. The authors declare that the study was supported by the Intersurgical Company, which provided oral care supplies and conducted a series of educational seminars for nurses to train them in oral care techniques for mechanically ventilated patients prior to initiation of the study.

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

Введение

Респираторная инфекция является наиболее частой нозокомиальной инфекцией, встречающейся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. Около 60–65% пациентов, госпитализированных в ОРИТ, нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с клиническими проявлениями острой или декомпенсацией хронической дыхательной недостаточности [2]. У ряда пациентов ИВЛ проводится не только для повышения оксигенации крови и нормализации вентиляции легких, но и для поддержания проходимости дыхательных путей, и предотвращения аспирации.

Одним из наиболее распространенных осложнений длительной ИВЛ является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), которая относится к числу часто встречающихся нозокомиальных инфекций и занимает, в зависимости от профиля отделения, не менее 25% в структуре внутрибольничных инфекций, встречающихся в ОРИТ [3, 4].

Искусственное обеспечение проходимости верхних воздухоносных путей с помощью эндотрахеальной трубки угнетает защитную функцию слизистой оболочки естественных дыхательных путей, в результате чего различные микроорганизмы попадают в нижние дыха-

тельные пути непосредственно или по механизму «тихой» аспирации [5]. Внедрение патогенных микроорганизмов, включая *Pseudomonas* и *Escherichia coli*, непосредственно через просвет эндотрахеальной трубки (ЭТТ) или вследствие негерметичности манжеты трубки позволяет им проникнуть в нижние дыхательные пути, что, на фоне сниженных вследствие критического состояния естественных иммунных защитных факторов, приводит к развитию активной фазы инфекционного заболевания — трахеобронхита и пневмонии. Именно поэтому общий риск развития ВАП в связи с эндотрахеальной интубацией достигает своего пика в первую неделю пребывания пациента в ОРИТ [6].

Скопление слизи в надманжеточном пространстве, открытие рта и сухость слизистой ротовой полости, нарушение кашлевого рефлекс, трудность удаления выделений через рот и гортань, а также неудовлетворительный уход за полостью рта могут вполне закономерно привести к развитию ВАП [7]. Важным механизмом развития колонизации ротоглотки в условиях ИВЛ является также аспирация микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта, который в условиях гипоксии критического состояния становится важным источником условно-патогенных бактерий [8].

Использование только системной или ингаляционной антимикробной химиотерапии не может являться единственным эффективным методом снижения частоты ВАП. В 2021 г. в пилотном исследовании Н. В. Белобородовой с соавторами была показана безопасность и сравнимая с системной антибактериальной терапией клиническая эффективность технологии ингаляционной фаготерапии у пациентов нейрореанимационного профиля с рецидивирующими нозокомиальными пневмониями [9].

Известно, что интубация трахеи нередко приводит к механической травме слизистой полости рта, ксеростомии, изменениям флоры зубного налета и рта, что также повышает риск развития респираторной инфекции [10, 11]. Зубной налет и слизистая оболочка рта могут быть колонизированы потенциальными респираторными патогенами уже через несколько дней после интубации трахеи. В этот период спектр микроорганизмов полости рта постепенно меняется от преимущественно грамположительных к грамотрицательным видам и дрожжам, во многом вследствие снижения содержания белка фибропектина, регулирующего активность фагоцитов, связывающих стрептококки [12, 13].

Генетически идентичные патогены были выделены из образцов зубного налета и бронхоскопических смывов у пациентов на длительной ИВЛ с различными вариантами нозокоми-

альных респираторных инфекций — трахеобронхитом и пневмонией [14, 15]. Механизмы, лежащие в основе такого «микробного сдвига», не совсем ясны, но могут быть обусловлены как физическим присутствием ЭТТ, так и другими инвазивными вмешательствами, а также побочным действием лекарственных препаратов.

Известно, что состав зубного налета отличается разнообразием и динамичностью, при этом многие штаммы микроорганизмов адаптируются к своему микроокружению [16]. Любое изменение выработки или состава слюны может способствовать изменению микробного состава зубного налета. Наличие ЭТТ у пациентов в критическом состоянии со сниженным иммунным статусом, получающих антибиотики и другие лекарственные препараты, способствует существенным изменениям протеома слюны [17].

В последнее десятилетие в клинике используются различные механические и фармакологические способы снижения «микробной загруженности» слизистых рта и зубного налета. Так, исследование российских ученых продемонстрировало, что применение комбинированной мультисистемной деконтаминации верхних дыхательных путей, включая подсвязочное пространство, с использованием антисептика октенидина и бактериофага позволяет снизить риск развития ВАП и может влиять на состояние микробиома дыхательных путей [18].

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что регулярная (минимум — каждые 12 ч) обработка рта с помощью 0,2% водного раствора хлоргексидина может снижать частоту развития ВАП [19, 20]. Однако, практическое внедрение этих рекомендаций продемонстрировало, что указанная концентрация хлоргексидина существенным образом повреждает слизистую рта пациента.

Обсервационные исследования, посвященные эффективности процедуры чистки зубов у пациентов на длительной ИВЛ, демонстрируют уменьшение титра микроорганизмов в слизистых рта и зубном налете, однако данные об уменьшении частоты ВАП достаточно противоречивы [21]. В последнее время распространены различные методы обработки зубов у пациентов ОРИТ на ИВЛ увеличивается, что, возможно, связано с появлением новых технологических решений по повышению качества ухода за полостью рта. Однако, следует отметить, что проспективные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали достаточно противоречивые результаты влияния процедуры чистки зубов пациентов на длительной ИВЛ на частоту развития нозокомиальных респираторных инфекций [22, 23].

В литературе для среднего медицинского персонала можно встретить рекомендации низкого уровня доказательности по чистке зубов взрослых пациентов с интубированной трахеей. Напротив, процедура чистки зубов не упоминается в существующих клинических рекомендациях и национальных руководствах по профилактике ВАП [24–26]. Опросы среднего медицинского персонала показывают, что чистка зубов отнимает много времени, а медицинские сестры хотят получать специальное обучение данной методике, поскольку это «не так просто, как кажется на первый взгляд» [27, 28].

Следует признать, что существующие подходы в обработке полости рта и чистке зубов у пациентов ОРИТ на длительной ИВЛ разнообразны, зачастую определяются традиционными подходами, что, по-видимому, связано с отсутствием однозначно лучшей методики или технологии. Таким образом, проблема клинической эффективности и безопасности новых методов профилактики нозокомальных респираторных инфекций у пациентов на длительной ИВЛ требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка клинической эффективности оригинального протокола обработки полости рта, основанного на применении набора одноразовых зубных щеток и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%, пациентов ОРИТ на инвазивной ИВЛ.

Материал и методы

Провели многоцентровое, проспективное, открытое, контролируемое исследование у пациентов отделений хирургической реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского (Москва, Россия), ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница №17» (Москва, Россия). Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ: протокол № 11–21 от 03.11.2021 г.

Пациентов отделений хирургической реанимации и интенсивной терапии, которым проводили инвазивную ИВЛ в ближайшем послеоперационном периоде, случайным образом распределили в одну из двух групп для оценки клинической эффективности оригинального протокола обработки полости рта.

Рандомизация. Главный исследователь с помощью ресурса www.randomizer.org готовил таблицу рандомизации. Согласно таблице, всех пациентов рандомизировали на две группы: основную ($n=30$, группа 1) и сравнения ($n=25$, группа 2).

Критерии включения в исследование (с обязательным наличием всех критериев):

1. Лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет.

2. Инвазивная ИВЛ более 24 ч.
3. Оротрахеальная интубация трахеи.
4. Ожидаемая дальнейшая длительность инвазивной ИВЛ не менее 72 ч.
5. «Информированное согласие» пациента на участие в данном исследовании, подписанное перед оперативным вмешательством.

Критерии исключения из исследования (с достаточным наличием 1 критерия):

1. Аспирация на догоспитальном этапе.
2. Антимикробная терапия за 14 сут до оперативного вмешательства.
3. Внебольничная пневмония при поступлении.
4. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).
5. Травма грудной клетки.
6. Отсутствие зубов.
7. Жировая эмболия.
8. Декомпенсированная хроническая почечная недостаточность.
9. Декомпенсированная хроническая печеночная недостаточность.
10. Беременность или грудное вскармливание.
11. Прием кортикостероидов.
12. Химиотерапия менее, чем за 6 мес. до включения в исследование.
13. Другие обстоятельства, которые исследователь считал неуместными для участия в исследовании

Другие критерии исключения:

1. ИВЛ менее 72 ч.
2. Развитие тромбоэмболии легочной артерии;
3. Гемоторакса;
4. Пневмоторакса;
5. Острого желудочно-кишечного кровотечения;
6. Отсутствие контроля клинических и лабораторных показателей.
7. Выполнение трахеостомии в первые 5 сут лечения.
8. Ошибочное включение в исследование.
9. Отказ пациента от участия в исследовании.
10. Решение исследователя, направленное на обеспечение безопасности пациента.
11. Нарушение протокола, способное влиять на результаты исследования и/или увеличивающее для пациента риск при участии в исследовании.

Методика обработки полости рта. С первого, от момента интубации трахеи, по десятый день ИВЛ обработку полости рта и чистку зубов пациентов выполняли сестры, прошедшие предварительное очное обучение.

Пациентам группы 1 (основной) полость рта обрабатывали ежедневно трехкратно с помощью набора одноразовых зубных щеток «OroCare — Q8» и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%.

Пациентам группы 2 (сравнения) полость рта обрабатывали ежедневно 2 раза в сутки с помощью стерильного марлевого зонда-тампона (тупфера), смоченного водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%.

В обеих группах использовали стандартные способы профилактики нозокомиальных респираторных инфекций: закрытые аспирационные системы, регулярный контроль давления в манжете эндотрахеальной трубки, подъем головного конца кровати на 30 и более градусов, регулярную санацию надманжеточного содержимого, а также — своевременный переход на вспомогательные режимы ИВЛ и минимизацию седации [29].

Состояние полости рта пациентов ежедневно оценивали с помощью шкалы Beck Oral Assessment Scale (BOAS). Данная шкала, наиболее удобная для оценки состояния слизистой оболочки рта и зубного налета, включала пять критериев, в том числе осмотр и оценку губ, десен и слизистой оболочки полости рта, языка, зубов и слюны. Каждому критерию присваивали от 1 до 4 баллов, таким образом, общий балл варьировал от 5 до 20. Отсутствие изменений оценивали в 5 баллов, их легкую степень — в 6–10 баллов, умеренную — в 11–15 баллов, тяжелую в — 16–20 баллов [30, 31].

Каждому пациенту выполняли обзорную рентгенографию органов грудной полости, регистрировали пол, возраст, количество баллов по шкалам Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), а также температуру тела, число лейкоцитов, концентрацию С-реактивного белка, прокальцитонина крови, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, содержание рутинных биохимических маркеров, продолжительность вентиляции легких и пребывания в ОРИТ, 28-суточную летальность.

Вентилятор-ассоциированное инфекционное событие (ВАП, VAT, бессимптомная колонизация дыхательных путей) регистрировали с помощью микробиологического мониторинга и динамической оценки по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [32]. Диагноз ВАП устанавливали в случаях, когда оценка по шкале CPIS превышала 6 баллов.

Микробиологическое исследование содержимого трахеобронхиального дерева и полости рта выполняли на 3-и, 7-е и 10-е сут от момента интубации трахеи. Забор материала осуществляли рано утром до начала очередной обработки с помощью антисептика и проведения санации трахеи. Диагностически значимым считали титр колониеобразующих единиц (КОЕ) $\geq 10^5$, а титр $\geq 10^3$ расценивали как колонизацию [33].

Первичной конечной точкой исследования являлась частота (инцидентность) развития ВАП на 10 сут ИВЛ. Вторичными конечными точками — частота возникновения легочных инфильтратов, идентичность флоры полости рта и трахеи, состояние полости рта, оцениваемое по шкале BOAS, а также показатели лабораторных маркеров системной воспалительной реакции на 7-е сут ИВЛ.

Статистический анализ. Результаты обработали статистически с помощью пакета программ Statistical Package for the Social Sciences — IBM SPSS Statistics 21.

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном

распределении данные представили средним значением со среднеквадратическим отклонением $M \pm SD$ (95% ДИ) (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение) при отличном от нормального распределения — медианой с интерквартильным размахом в виде 25 и 75 перцентилей.

При сравнении качественных величин использовали показатель χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера.

При анализе нормально распределенных количественных величин — t -критерий Стьюдента. При их распределении, отличном от нормального, критерий Манн–Уитни.

Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

Рассчитали также относительный риск (ОР) события с 95%-м доверительным интервалом (ДИ95%), и показатель NNT, т. е. число пациентов, которых необходимо включить для подтверждения положительного эффекта. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для плотности событий (incidence rate, IR) и отношений плотности событий (incidence rate ratio, IRR) оценивали точным пуассоновским методом [34].

Для тестирования нулевой гипотезы о равенстве плотности событий в двух группах использовали точный двусторонний тест с mid-p поправкой [35].

Результаты и обсуждение

С декабря 2021 г. по июнь 2023 г. обследовали 55 пациентов отделений хирургических ОРИТ, находящихся на ИВЛ. 8 пациентов исключили по следующим причинам: ошибочное включение — 5 пациентов, нарушение протокола, способное повлиять на результаты исследования — 3 пациента. Группы исходно не различались по возрасту, полу, оценкам по шкалам APACHE II, SOFA, температуре тела и крови (термодатчик катетера Сван–Ганца), показателям биохимии крови, количеству лейкоцитов и концентрации С-реактивного белка в крови.

На следующих этапах исследования значимых различий между группами по оценкам шкал SOFA, CPIS и BOAS, температуре тела, количеству лейкоцитов крови, концентрации прокальцитонина (ПКТ) сыворотки крови в течение 10 сут наблюдения за пациентами не выявили. Однако концентрация С-реактивного белка сыворотки крови была значимо ниже ($p=0,04$) в основной группе на 7-е сут от момента включения пациентов в исследование.

Статистически значимых отличий таких показателей, как длительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ между группами не выявили (табл. 1).

Выявили тенденцию к снижению частоты возникновения легочных инфильтратов в основной группе на 7-е сут исследования (36% случаев — в основной и 59,1% — в группе сравнения) (табл. 2).

Таблица 1. Динамика клинических, лабораторных и параклинических показателей в группах на этапах исследования.

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	1, <i>n</i> =25	2, <i>n</i> =22	
Возраст, лет	65 (53,5; 72)	70 (65; 74)	0,66**
APACHE II, баллы	13,05 (9,6–16,4)	13,1 (8,6–17,5)	0,98*
SOFA, баллы	8,33 (6,10–10,56)	7,64 (5,6–9,6)	0,65*
0-е сут			
Температура крови, °C	37,4 (37,1; 37,8)	37,4 (37; 38)	0,78**
Температура тела, °C	36,85 (36,5; 37,3)	37,05 (36,7; 37,5)	0,5**
Лейкоциты, тыс. в мм ³	13,37 (11,3–15,4)	13,76 (11–16,5)	0,81*
СРБ, мг/л	129,5 (90–169,1)	167,83 (100,3–235,3)	0,27*
BOAS, баллы	6 (5; 9)	8 (6; 11)	0,47**
CPIS, баллы	4,2 (3,1–5,4)	4,28 (2,9–6)	1,0*
1-е сут			
SOFA, баллы	7,5 (5; 13)	8,5 (5; 11)	0,95**
Температура крови, °C	37,5 (37,2–37,8)	37,63 (37,2–38)	0,73*
Температура тела, °C	36,6 (36,5; 37,5)	37 (36,7; 37,6)	0,53**
Лейкоциты, тыс. в мм ³	13,5 (11,2–15,8)	13,55 (11,01–16,08)	0,99
СРБ, мг/л	135 (105,5; 235,6)	195,4 (119; 273,4)	0,3**
BOAS, баллы	7,28 (6,05–8,5)	8,35 (6,5–10,2)	0,3*
CPIS, баллы	4,21 (3,3–5,08)	4,57 (3,2–5,8)	0,61*
3-и сут			
SOFA, баллы	8 (6–10,03)	7,2 (5–9,4)	0,6*
Температура крови, °C	37,45 (37; 37,8)	37,4 (37,2; 37,6)	0,8**
Температура тела, °C	37 (36,7; 37,1)	37 (36,7; 37,3)	0,52**
Лейкоциты, тыс. в мм ³	12,2 (10,02–14,4)	12 (10,1–13,6)	0,83*
СРБ, мг/л	129,6 (90,5–149,6)	147,67 (94,7–200,6)	0,3*
ПКТ, пг/л	0,7 (0; 10)	0,4 (0; 5,1)	0,88**
BOAS, баллы	7 (5; 8)	7 (5; 9)	0,74**
CPIS, баллы	5 (2; 6)	5 (3; 6)	0,66**
Легочные инфилтраты, доля пациентов в %	7 (28,0 %)	7 (31,8%)	0,5***
5-е сут			
SOFA, баллы	8,4 (5,5–11,2)	6,8 (4,5–9,2)	0,36*
Лейкоциты, тыс. в мм ³	12,7 (10,1–15,3)	10,8 (9,6–12,1)	0,17*
СРБ, мг/л	119,3 (81,6–157,04)	125,6 (81,06–170,2)	0,81*
BOAS, баллы	6,8 (5,1–8,6)	7,6 (6,6–8,7)	0,43*
CPIS, баллы	4,8 (3,4–6,2)	4,7 (3,3–6,2)	0,95*
7-е сут			
SOFA, баллы	7,4 (5,0–9,8)	6,4 (3,2–6,5)	0,56*
Температура крови, °C	37,2 (37,1; 37,4)	37,5 (37,2; 37,8)	0,3**
Температура тела, °C	37 (36,8; 37,8)	37,05 (36,5; 37,2)	0,44**
Лейкоциты, тыс. в мм ³	12 (8,5; 14,4)	12,1 (9,7; 14)	0,8**
СРБ, мг/л	75 (45; 184)	130,6 (33; 155,2)	0,04*
ПКТ, пг/л	1,4 (0; 14,2)	2,6 (0; 16,6)	0,3**
BOAS, баллы	7 (5,2–8,7)	8,1 (6,8–9,4)	0,36*
CPIS, баллы	5,05 (3,6–6,4)	4,5 (3,3–5,6)	0,55*
Длительность ИВЛ, сут	15,5 (6; 20)	10 (4; 12)	0,2**
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	19,6 (15,5–25,8)	14,9 (9,8–16,2)	0,65*

Примечание. Данные представили в виде *M* (95% ДИ), либо — *Me* (*Q1*; *Q3*); * — *t*-критерий Стьюдента; ** — критерий Манн–Уитни; *** — точный критерий Фишера; **** — критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 2. Частота возникновения легочных инфилтратов в группах на 7-е сут ИВЛ.

Группа	Пациенты, <i>n</i> (%)		Относительный риск	95% ДИ	<i>p</i>	NTT
	Без инфилтратов	С инфилтратами				
1, <i>n</i> =25	16 (64)	9 (36)	0,61	0,325–1,141	0,113*	4,33
2, <i>n</i> =22	9 (40,9)	13,0 (59,1)				

Частота идентичности флоры полости рта и трахеи на 3-и сут ИВЛ в группах не различалась ($p>0,05$), (рис. 1), на 7-е сут в основной группе составила 20%, в группе сравнения — 50%, ОР=0,4, 95% ДИ 0,165–0,973, $p=0,037$ (рис. 1, табл. 3).

Инцидентность инфекционных событий (incidence rate, IR) на 1000 дней ИВЛ в основной группе составила 13,6 случаев ВАП [95% ДИ: 4,4; 31,7], а в группе сравнения — 23,6 случая ВАП [95% ДИ: 7,7; 55]. Выявлена тенденция к

снижению инцидентности ВАП в группе 1, данный показатель был ниже по сравнению с группой 2 в 1,74 [95% ДИ: 0,4; 7,54] раза ($p=0,39$).

Неудовлетворительная гигиена полости рта у пациента ОРИТ на длительной ИВЛ является одним из основных факторов, приводящих к накоплению зубного налета с последующей избыточной его колонизацией патогенными микроорганизмами. Количество положительных культур зубного налета у пациентов, по-

Таблица 3. Частота идентичности флоры полости рта и трахеи в группах на 7-е сут ИВЛ.

Группа	Пациенты, n (%)		Относительный риск	95% ДИ	p	NTT
	С неидентичной флорой	С идентичной флорой				
1, n=25	20 (80)	5 (20)	0,4	0,165–0,973	0,037*	3,33
2, n=22	11 (50)	11 (50)				

Примечание. * — точный критерий Фишера.

ступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии по данным разных авторов составляет от 23 до 60% [36, 37].

Респираторные патогены, выделенные из легких, нередко генетически неотличимы от штаммов тех же видов, выделенных из зубного налета и с языка пациента [38]. Соответственно, представляется логичным, что улучшение ухода за полостью рта может снизить риск развития вентилятор-ассоциированных инфекций.

В связи с этим многие авторы исследовали целесообразность деконтаминации полости рта путем применения антибактериальных или антисептических средств [38, 39]. Что же касается деконтаминации рта раствором хлоргексидином у пациентов в критических состояниях, то в некоторых исследованиях сообщалось о снижении частоты выделения положительных бактериальных культур из образцов зубного налета, а в ряде мета-анализов было выявлено снижение частоты ВАП при его применении [40, 41].

В настоящее время имеются убедительные данные о том, что уход за полостью рта с использованием хлоргексидина снижает риск возникновения ВАП. Однако нет доказательств того, что процедура чистки зубов оказывает дополнительный позитивный эффект.

В когортных исследованиях, проведенных в 2006–2009 гг. [42–43], было установлено, что уход за полостью рта с использованием антисептических средств и зубной щетки снижает частоту возникновения ВАП по сравнению с отсутствием такового. Важные ограничения этих исследований заключались в сравнении исторической и проспективной когорты, что обусловило невозможность вычленения влияния процедуры чистки зубов на частоту инфекционных осложнений.

Анализируя эффект ухода за полостью рта с использованием зубной щетки и без нее, L. Lorente и соавт. [21] продемонстрировал, что клинический эффект от применения марлевого тампона, пропитанного хлоргексидином, и использования мягкой зубной щетки с хлоргексидином существенно не отличались. В этом исследовании процедуры ухода проводились каждые 8 ч, и, в дополнение к указанным мерам, слизистые рта пациентов орошались 10 мл 0,12% водного раствора хлоргексидина.

C. F. de Lacerda Vidal и соавт. [44] отметили более высокую частоту возникновения ВАП в группе пациентов с использованием тампонов, пропитанных хлоргексидином, по сравнению

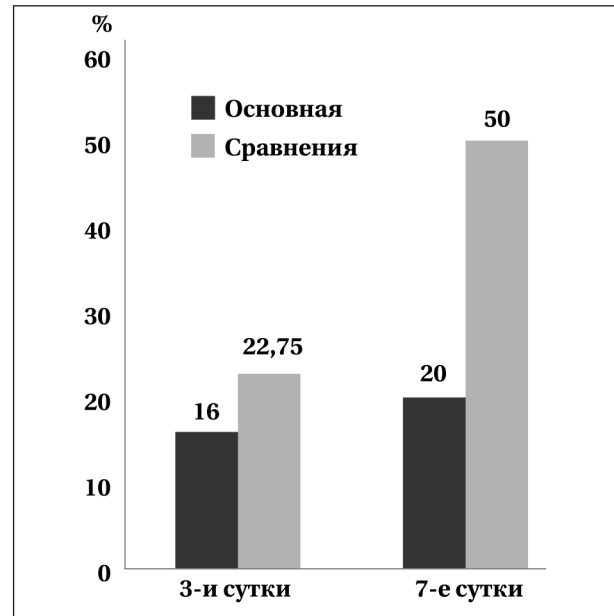


Рис. Частота идентичности флоры ротовой полости и трахеи на 3-и и 7-е сут ИВЛ.

с группой, в которой использовали щетку, пропитанную хлоргексидиновым гелем. При использовании зубной щетки наблюдалось также значительное снижение длительности механической вентиляции легких и длительности пребывания в ОРИТ.

У пациентов на инвазивной ИВЛ сравнили применение двух протоколов ухода за полостью рта (традиционного и оригинального), которые не различались по виду и продолжительности использования антисептика (0,05% водный раствор хлоргексидина) на частоту возникновения вентилятор-ассоциированных инфекций.

Регистрировали тенденцию к снижению в 1,7 раза частоты ВАП при трехкратной чистке зубов одноразовыми щетками с аспирационной системой в сочетании с обработкой полости рта 0,05% водным раствором хлоргексидина. Также выявили тенденцию снижения частоты возникновения легочных инфильтратов на 7-е сут исследования.

В систематическом обзоре исследование L. de Camargo и соавт. было показано, что добавление зубных щеток в программу ухода за пациентом не оказывает существенного влияния на снижение частоты ВАП. Следует отметить, что L. de Camargo и соавт. анализировали статьи, в которых зубная щетка была частью программы ухода за полостью рта, и не уделяли какого-либо внимания сходству или различию других вмешательств, влияющих

на вероятность развития вентилятор-ассоциированных инфекций. Они также сравнивали эффективность механических вмешательств и не упоминали о кратности чистки зубов [45].

Исследование, выполненное группой J. Oгу и соавт. [46], выявило большую частоту возникновения ВАП при уходе за полостью рта с использованием тампонов, пропитанных хлоргексидином, в сравнении с использованием зубных щеток и обработки хлоргексидином. Однако в этом исследовании также не изучалась частота чистки зубов в течение суток.

Трехкратная обработка аспирационными одноразовыми щетками в сочетании с орошением слизистой рта 0,05% водным раствором хлоргексидина в выполненном исследовании привела к значимому уменьшению частоты встречаемости идентичной флоры полости рта и трахеи в основной группе на 7-е сут исследования.

Ограничения. Исследование имело ряд ограничений. Во-первых, не проводили предварительную оценку наличия кариеса и состояния пародонта. Не сравнивали также частоту таких осложнений самой процедуры обработки в группах, как ранения и кровотечения слизистой по-

лости рта, а также — частоту случайного удаления эндотрахеальной трубки. Методика диагностики ВАП не была инвазивной, использовали только образцы трахеального аспирата, а не количественную культуру бронхоальвеолярной лаважной жидкости. К ограничениям также следует отнести как открытый характер исследования, ввиду очевидности выполнения манипуляций, так и отсутствие предварительного расчета размера выборки.

Заключение

Применение оригинального протокола обработки полости рта, основанного на трехкратной чистке зубов с помощью набора одноразовых зубных щеток и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%, ассоциировано со значительно меньшими показателями идентичности флоры слизистой рта и трахеи и С-реактивного белка в сыворотке крови на 7-й день инвазивной ИВЛ.

Необходимы дальнейшие исследования различных аспектов ухода за полостью рта, особенно при фактическом отсутствии полноценных клинических рекомендаций, разработка эффективных методов профилактики вентилятор-ассоциированных инфекций.

Литература

1. Fernando S.M., Tran A., Cheng W., Klompas M., Kyremanteng K., Mehta S., English S.W., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients — a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1170–1179. DOI: 10.1007/s00134-020-06036-z. PMID: 32306086.
2. Zhao T., Wu X., Zhang Q., Li C., Worthington H.V., Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12 (12): CD008367. DOI: 10.1002/14651858.CD008367.pub4. PMID: 33368159.
3. Klompas M., Branson R., Caucutt K., Crist M., Eichenwald E.C., Greene L.R., Lee G., et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43 (6): 687–713. DOI: 10.1017/ice.2022.88. PMID: 35589091.
4. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В., Мандель И.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А., Голобокова Я.Б. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. *Общая реаниматология.* 2022; 18 (1): 4–10. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V., Mandel I.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Golobokova Ya.B. Nosocomial infection in patients with severe and critical COVID-19. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (1): 4–10. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10.
5. Wu D., Wu C., Zhang S., Zhong Y. Risk factors of ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fphar.2019.00482. PMID: 31143118.
6. Edwardson S., Cairns C. Nosocomial infections in the ICU. *Anaesth Intensive Care Med.* 2019; 20 (1): 14–18. DOI: 10.1016/j.mpaic.2018.11.004.
7. Yekefallah L., Shafaei M., Dehghankar L. Strategies for the prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care units: a review. *J Qazvin Univ Med Sci.* 2019; 23 (4): 352–363. DOI: 10.32598/JQUMS.23.4.352.
8. Ибадов Р.А., Сабиров Д.М., Эшонходжаев О.Д., Ибрагимов С.Х., Азизова Г.М., Угарова Т.Б. Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (5): 46–52. Ibadov R.A., Sabirov D.M., Eshonkhodjaev O.D., Ibragimov S.Kh., Azizova G.M., Ugarova T.B. Risk factors for the development and severe course of ventilator-associated tracheobronchitis in patients with prolonged mechanical ventilation. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (5): 46–52. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2320.
9. Белобородова Н.В., Гречко А.В., Гуркова М.М., Зурабов А.Ю., Зурабов Ф.М., Кузовлев А.Н., Меглей А.Ю., с соавт. Адаптивная фаготерапия пациентов с рецидивирующими пневмониями (пилотное исследование). *Общая реаниматология.* 2021; 17 (6): 4–14. Beloborodova N.V., Grechko A.V., Gurkova M.M., Zurabov A.Yu., Zurabov F.M., Kuzovlev A.N., Megley A.Yu., et al. Adaptive phage therapy in the treatment of patients with recurrent pneumonia (pilot study). *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (6): 4–14. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-4-14.
10. Munro C.L., Grap M.J. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care.* 2004; 13 (1): 25–33. PMID: 14735645.
11. Stonecypher K. Ventilator-associated pneumonia: the importance of oral care in intubated adults. *Crit Care Nurs Q.* 2010; 33 (4): 339–347. DOI: 10.1097/CNQ.0b013e3181f649a6. PMID: 20827066.
12. Prendergast V., Hallberg I.R., Jahnke H., Kleiman C., Hagell P. Oral health, ventilator-associated pneumonia, and intracranial pressure in intubated patients in a neuroscience intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2009; 18 (4): 368–376. DOI: 10.4037/ajcc2009621. PMID: 19556415.
13. Munro C.L., Grap M.J., Elswick R.K. Jr, McKinney J., Sessler C.N., Hummel 3rd R.S. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *Am J Crit Care.* 2006; 15 (5): 453–460. PMID: 16926366.
14. El-Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A., Okada M., Zamboni J., Aquilino A., Berbary E. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest* 2004; 126 (5): 1575–1582. DOI: 10.1378/chest.126.5.1575. PMID: 15539730.
15. Heo S.-M., Haase E.M., Lesse A.J., Gill S.R., Scannapieco F.A. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (12): 1562–1570. DOI: 10.1086/593193. PMID: 18991508.

16. Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, Maeda N. Bacterial interactions in dental biofilm development. *J Dent Res*. 2009; 88 (11): 982–990. DOI: 10.1177/0022034509346811. PMID: 19828884.
17. Колесов С.А., Коркоташвили Л.В. Протеом слюны и его диагностические возможности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (5): 54–58. Kolesov S.A., Korcotashvili L.V. The proteome of saliva and its diagnostic capabilities. *Clinical Laboratory Diagnostics=Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (5): 54–58. (in Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proteom-slyuny-i-ego-diagnosticheskie-vozmozhnosti>.
18. Лапин К.С., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Влияние мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023; 3: 66–81. Lapin K.S., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Impact of multizonal decontamination of upper respiratory tract on incidence of ventilator-associated pneumonia: multicenter randomized pilot study. *Ann Crit Care=Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; 3: 66–81. (in Russ.). DOI: 10.21320/18-474 X-2023-3-66-81.
19. Khan M., Mohamed Z., Ali S., Saddki N., Masudi S. M., Sukminingrum N. Oral care effect on intubated patient with 0.2% chlorhexidine gluconate and tooth brushing in intensive care unit. *Journal of Advanced Oral Research*. 2017; 8 (1): 1–8. DOI: 10.1177/2377960819850975.
20. Zuckerman L. M. Oral chlorhexidine use to prevent ventilator-associated pneumonia in adults: review of the current literature. *Dimens Crit Care Nurs*. 2016; 35 (1): 25–36. DOI: 10.1097/DCC.000000000000154. PMID: 26627070.
21. Lorente L., Lecuona M., Jimenez A., Palmero S., Pastor E., Lafuente N., Ramos M.J., et al. Ventilator-associated pneumonia with or without toothbrushing: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (10): 2621–2629. DOI: 10.1007/s10096-012-1605-y. PMID: 22422274.
22. Hua F., Xie H., Worthington H.V., Furness S., Zhang Q., Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10 (10): CD008367. DOI: 10.1002/14651858.CD008367.pub3. PMID: 27778318.
23. Dikmen Y., Filiz Y.N. A recent view and evidence-based approach to oral care of intensive care patient. *International Journal of Caring Sciences*. 2016; 9, 1177–1185. DOI: 10.1177/2377960819850975.
24. Khasanah I.H., Sae-Sia W., Damkliang J. The effectiveness of oral care guideline implementation on oral health status in critically ill patients. *SAGE Open Nurs*. 2019; 5: 23. DOI: 10.1177/2377960819850975. PMID: 33415244.
25. American Association of Critical Care Nurses. Oral care for acutely and critically ill patients. *Critical Care Nurse*. 2017; 37 (3): 19–21. DOI: 10.4037/ccn2017179. PMID: 28572113.
26. Yao L.-Y., Chang C.-K., Maa S.-H., Wang C., Chen C. C.-H. Brushing teeth with purified water to reduce ventilator-associated pneumonia. *J Nurs Res*. 2011; 19 (4): 289–297 DOI: 10.1097/JNR.0b013e318236d05f. PMID: 22089654.
27. Binkley C., Furr L.A., Carrico R., McCuren C. Survey of oral care practices in US intensive care units. *Am J Infect Control*. 2004; 32 (3): 161–169. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.05.001. PMID: 15153928.
28. Jones H., Newton J.T., Bower E.J. A survey of the oral care practices of intensive care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004; 20 (2): 69–76. DOI: 10.1016/j.iccn.2004.01.004. PMID: 15072774.
29. Klompas M., Branson R., Cawcutt K., Crist M., Eichenwald E.C., Greene L.R., Lee G., et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022; 43 (6): 687–713. DOI: 10.1017/ice.2022.88. PMID: 35589091.
30. Beck S. Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs*. 1979; 2 (3): 185–199. PMID: 255358.
31. Collins T., Plowright C., Gibson V., Stayt L. Clarke S., Caisley J., Watkins C.H., et al. British Association of Critical Care Nurses: evidence-based consensus paper for oral care within adult critical care units. *Nurs Crit Care*. 2021; 26 (4): 224–233. DOI: 10.1111/nicc.12570. PMID: 33124119.
32. Gaudet A., Martin-Loeches I., Povoja P., Rodriguez A., Salluh J., Duhamel A., Nseir S. Accuracy of the clinical pulmonary infection score to differentiate ventilator-associated tracheobronchitis from ventilator-associated pneumonia. *Ann Intensive Care*. 2020; 10 (1): 101. DOI: 10.1186/s13613-020-00721-4. PMID: 32748025.
33. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques, and applications. CRC-Press; 1st edition; 1996: 172–174. ISBN: 0-8493-9444-9.
34. Gerald van Belle, Lloyd D. Fisher, Patrick J. Heagerty, and Thomas S. Lumley. Biostatistics: a methodology for the health sciences. Second Edition; 2004. ISBN 0-471-03185-2.
35. Fourrier F., Duvivier B., Boutigny H., Roussel-Delvallez M., Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1998; 26 (2): 301–308. DOI: 10.1097/00003246-199802000-00032. PMID: 9468169.
36. Shi Y., Huang Y., Zhang T.-T., Cao B., Wang H., Zhuo C., Ye F., et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 edition). *J Thorac Dis*. 2019; 11 (6): 2581–2616. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.09. PMID: 31372297.
37. El-Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A., Okada M., Zambon J., Aquilina A., Berbary E. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest*. 2004; 126 (5): 1575–1582. DOI: 10.1378/chest.126.5.1575. PMID: 15539730.
38. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S., Barbuto S., Brennan M.T., Noll J., Kennedy T., et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2007; 45 (5): 1588–1593. DOI: 10.1128/JCM.01963-06. PMID: 17301280.
39. Fourrier F., Dubois D., Pronnier P., Herbecq P., Leroy O., Desmettre T., Pottier-Cau E., et al. PIRAD Study Group. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo controlled multicenter study. *Crit Care Med*. 2005; 33 (8): 1728–1735. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171537.03493.b0. PMID: 16096449.
40. Carvajal C., Pobo A., Díaz E., Lisboa T., Llauradó M., Rello J. Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (11): 491–497. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.02.039. PMID: 20557902.
41. Labeau S.O., Van de Vyver K., Brusselaers N., Vogelaers D., Blot S.I. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11 (11): 845–854. DOI: 10.1016/S1473-3099 (11)70127-X. PMID: 21798809.
42. Mori H., Hirasawa H., Oda S., Shiga H., Matsuda K., Nakamura M. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (2): 230–236. DOI: 10.1007/s00134-005-0014-4. PMID: 16435104.
43. Hutchins K., Karras G., Erwin J., Sullivan K.L. Ventilator-associated pneumonia and oral care: a successful quality improvement project. *Am J Infect Control*. 2009; 37 (7): 590–597. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.12.007. PMID: 19716460.
44. de Lacerda Vidal C.F., de Lacerda Vidal A.K., de Moura Monteiro J.G., Cavalcanti A., da Costa Henriques A.P., Oliveira M., Godoy M., et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17 (1): 112. DOI: 10.1186/s12879-017-2188-0. PMID: 28143414.
45. de Camargo L., da Silva S.N., Chambrone L. Efficacy of toothbrushing procedures performed in intensive care units in reducing the risk of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *J Periodontol Res*. 2019; 54 (6): 601–611. DOI: 10.1111/jre.12668. PMID: 31206663.
46. Ory J., Raybaud E., Chabanne R., Cosserant B., Faure J.S., Guérin R., Calvet L., et al. Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2017; 45 (3): 245–250. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.09.006. PMID: 28341071.

Поступила 02.11.2023
Принята 31.05.2024

Методология клинического испытания новой модели пульсоксиметра и алгоритм пульсоксиметрии для новорожденных (поисковое исследование)

Т. С. Адылов*, Е. В. Шестак, В. Ю. Старков

¹ Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Свердловская область, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Россия, Свердловская область, 620066, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9

Для цитирования: Адылов Т. С., Шестак Е. В., Старков В. Ю. Методология клинического испытания новой модели пульсоксиметра и алгоритм пульсоксиметрии для новорожденных. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (4): 48–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-4-48-54> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Теймур Садиевич Адылов, teymur93@yandex.ru

Резюме

При проведении клинической апробации пульсоксиметра отечественного производства выявили, что в русскоязычной литературе отсутствуют примеры методологий, которым следовали клиницисты для оценки и сравнения эффективности приборов и определения удовлетворенности персонала функциональностью аппаратов в практической деятельности.

Цель исследования. Разработать методологию планируемого мультицентрового, проспективного, когортного, нерандомизированного, контролируемого клинического исследования отечественного пульсоксиметра.

Методы. Измерения произвели на 20 недоношенных новорожденных со средней массой тела 2340 [1250; 3125] г и средним гестационным возрастом 35 [30; 37] нед. попарно исследуемым пульсоксиметром одновременно с эталонным монитором, используемым в повседневной практике при работе с новорожденными в ОРИТН. Попеременно с различной продолжительностью использовали методики измерений на различных конечностях, оценивали количество ложных измерений и соответствие измеряемых аппаратных данных клинической картине состояния ребенка.

Результаты. Выявили, что оптимальной в плане удобства, наименьшего количества артефактов и влияния на лечебный процесс является фиксация датчиков на стопах ребенка. Оптимальным временем измерений SpO₂ для исключения артефактов и ложных измерений при диагностике эпизодов десатурации и брадикардии определили продолжительность в 120 мин. Оптимальным интервалом сравнения показателей с учетом высокой вариабельности пульса и сатурации у новорожденных приняли 2 с. Также выявили потребность в фиксации сигнала с ЭКГ датчиков с целью исключения артефактов при пульсоксиметрии (во время сравнения показателей ЧСС и ЧП) и утвердили математическую модель программного обеспечения, требуемую для ускоренного анализа массива данных, получаемых со всех датчиков за время исследования.

Заключение. На основании полученных данных разработали методологию клинического исследования с целью сравнительной оценки функциональности новой модели аппарата пульсоксиметрии.

Ключевые слова: пульсоксиметрия; новорожденные; алгоритм пульсоксиметрии новорожденных; пульсоксиметр *Sensorex*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование провели при поддержке гранта, выделенного Уральским Межрегиональным Научно-Образовательным Центром Мирового Уровня «Передовые Производственные Технологии и Материалы».

Methodology for Evaluating the Performance of a New Pulse Oximeter Model and Pulse Oximetry Algorithm in Neonates in a Clinical Trial (Exploratory Study)

Teimur S. Adylov*, Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov

¹ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Repin Str., 620028 Yekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

² Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, 9 Komsomolskaya Str., 620066 Ekaterinburg, Sverdlovsk region, Russia

Summary

While evaluating a new domestically produced pulse oximeter model in clinical practice, we discovered a lack of references in Russian-language publications on clinical trial methodologies to assess device reliability and performance.

The aim of the study is to create a methodology for conducting a multicenter, prospective, cohort, non-randomized, controlled clinical trial evaluating a domestic pulse oximeter.

Methods. Measurements were performed on 20 preterm infants in the neonatal intensive care unit with a mean birth weight of 2340 [1250; 3125] g and a gestational age of 35 [30; 37] weeks using a new model pulse oximeter simultaneously with the reference monitor. Multiple oxygen saturation measurements of varying duration were taken alternately from the upper and lower limbs, and the number of false desaturation alarms was recorded. Pulse oximeter saturation data were evaluated for correlation with clinical findings.

Results. Attachment of sensors to the infant's feet was found to be optimal in terms of ease of use, minimal artifact generation, and minimal interference with routine medical procedures and neonatal care. To reduce motion-induced artifacts and false alarms, the optimal period of SpO₂ monitoring to detect desaturations and bradycardia was determined to be 120 min. Due to the high variability of pulse rate (PR) and saturation in neonates, two-second intervals were determined to be optimal for comparing records from the two monitors. Matching of ECG HR and pulse oximeter PR was required to eliminate artifacts. A mathematical software model required for accelerated analysis of data collected from all sensors during the study was approved.

Conclusion. The data analysis supported the proposed methodology for conducting a clinical trial to evaluate the performance and reliability of new pulse oximetry devices.

Keywords: *pulse oximetry; neonates; neonatal pulse oximetry algorithm; Sensorex oximeter*

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

Funding. The study was supported by a grant from the Ural interregional world-class scientific and educational center «Advanced Production Technologies and Materials».

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

Введение

Мониторинг витальных функций, к которому относится и пульсоксиметрия, является основой диагностического процесса в отделениях реанимации. Поиск и внедрение более совершенных методов мониторинга позволяет модернизировать и корректировать стратегии лечения, сокращать сроки госпитализации и улучшать качество жизни пациентов [1]. От точности работы медицинского оборудования во многом зависит своевременность оказания медицинской помощи.

Пульсоксиметрия, как способ оценки насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂), основана на фотоплетизмографии (PPG), измерении увеличения поглощения света в результате увеличения объема артериальной крови в фазу систолического сокращения сердца [2]. Ввиду простоты использования, точности получаемой информации, пульсоксиметрия является одним из основных способов непрерывного мониторинга витальных функций в отделениях интенсивного наблюдения. Несмотря на то, что некоторые аспекты функциональности пульсоксиметра могут быть оценены с помощью симуляторов, процесс пульсоксиметрии состоит из множества физио-оптических взаимодействий (поглощение света тканями, венозной кровью и т. д.) и, как следствие, пульсоксиметр относится к категории устройств для разработки, калибровки и проверки которых требуются эмпирические клинические исследования [3, 4].

В процессе подготовки протокола клинической апробации и исследования новой модели отечественного пульсоксиметра «Sensorex» разработанного «Производственным объединением «Уральский оптико-механический завод» им. Э. С. Яламова» (УОМЗ) наша лаборатория промышленного дизайна и реинжиниринга ме-

дицинского оборудования (ЛПДИРМО) столкнулась с проблемой отсутствия в русскоязычной литературе подходящей для работы с новорожденными методологии оценки и сравнения функциональной эффективности работы пульсоксиметрического оборудования, которая, в доступной для понимания клиницистов форме, определяла бы преимущества и недостатки испытываемого аппарата. В результате приняли решение о разработке методологии для предстоящего исследования посредством проведения поискового клинического исследования. В его процессе требовалось определить несколько основных параметров:

1. Схема подключения контрольного и исследуемого аппаратов пульсоксиметрии к пациенту;
2. Продолжительность каждого отдельного эпизода исследования;
3. Фиксируемые параметры;
4. Схема автоматизированного рабочего места (АРМ).

После проведения библиографического анализа за эталонный решили принять монитор с алгоритмом пульсоксиметрии Masimo SET®. Выбор технологии был обоснован имеющимися исследованиями, демонстрирующими убедительные доказательства в преимуществе клинической эффективности данного алгоритма. Так одно из исследований показало, что пульсоксиметрия по технологии Masimo SET® у новорожденных зарегистрировала на 86% меньше ложных сигналов тревоги SpO₂ и частоты пульса и выявило больше истинных эпизодов гипоксии и брадикардии в сравнении с мониторами пульсоксиметрии имеющими иные алгоритмы (Nellcor N-200, Nellcor N-395, Novamatrix MARS, Philips Viridia 24C) [5]. Учитывая то, что у пациентов ОРИТН, в большинстве случаев имеются ак-

тивные движения в конечностях, было важно сохранение точности пульсоксиметрии при двигательной активности пациента. Лабораторные испытания точности пульсоксиметрии на фоне активных движений рук пациентов показали, что пульсоксиметр с Masimo SET® продемонстрировал лучшие характеристики из 20 протестированных приборов, таких как Agilent Viridia 24C, Agilent CMS, Datex-Ohmeda 3740, Nellcor N-395, Criticare 5040 и др. [6]. Более того, пульсоксиметрия с алгоритмом Masimo SET® показала значительно более быстрое получение устойчивого сигнала после фиксации датчика на теле у новорожденных, которым требовалась реанимация. При сравнении Radical-7 (Masimo) и Biox 3700 среднее время достижения стабильных показаний составило $20,2 \pm 7$ и $74,2 \pm 12$ с, соответственно ($p=0,02$). При сравнении Radical-7 и Nellcor N-395 время достижения стабильных показаний после старта мониторинга составило $20,9 \pm 4$ и $67,3 \pm 12$ с, соответственно ($p=0,03$) [7].

При этом более современные исследования характеристик пульсоксиметрии при двигательной активности в конечностях показывают сохраняющуюся тенденцию к снижению точности фиксации данных [8, 9]. В проведенных исследованиях практически все исследуемые пульсоксиметры в пробах с движением показывали нарастание среднеквадратичной ошибки до значений выше рекомендуемой, равной 3% [8, 9]. В связи с этим также приняли решение дополнительно фиксировать соответствие эпизодов измеренных показаний с датчиков клинической картине, так как использование даже эталонного монитора пульсоксиметрии могло привести к ошибке измерений в случае повышенной двигательной активности.

Стоит отметить стратегическую важность нарастающей потребности в выстраивании консорциума производителей отечественного медицинского оборудования с целью замещения зарубежного, ввоз которого затруднен в следствие санкций или нарушения логистических цепочек [10], что требует создания валидизированных методик тестирования аппаратуры. Это даст возможность оптимизации оснащения медицинских организаций оборудованием, позволит более оперативно выявлять недочеты и функциональные недостатки тестируемой техники.

Цель исследования — разработать методологию планируемого клинического исследования по программе НИР по теме «Проведение клинических исследований пульсоксиметра «Sensorex», разработка алгоритмов для новорожденных».

В задачи исследования входило:

1. Определить группу пациентов соответственно критериям включения и исключения из исследования.

2. Получить добровольное согласие законных представителей на апробацию новой медицинской техники в виде пульсоксиметра «Sensorex» при работе с каждым пациентом.

3. Оценить безопасность работы пульсоксиметра «Sensorex» в ходе однократного пробного измерения продолжительностью в 180 минут.

4. Произвести серию измерений пульсоксиметром «Sensorex».

5. Определить показатели, требуемые для измерения при проведении полномасштабного мультицентрового клинического исследования показатели.

6. Определить оптимальную схему подключения датчиков пульсоксиметрии исследуемого аппарата «Sensorex» и эталонного контрольного монитора.

7. Определить оптимальную продолжительность производимых измерений.

8. На основании полученных данных составить схему АРМ.

9. Сформировать техническое задание для разработки программного обеспечения (ПО) обработки массива полученных данных.

Материал и методы

Данная статья является публикацией протокола исследования.

Дизайн исследования: проспективное, когортное, нерандомизированное, контролируемое исследование.

— Распределение больных по группам: группа исследования. Группа контроля отсутствовала.

Критерии включения субъектов: пациенты ОРИТН (новорожденные).

Критерии исключения субъектов:

— проведение исследования мешает оказанию лечебно-диагностических мероприятий, или рутинному уходу за пациентом.

— отказ законного представителя ребенка от участия в клиническом исследовании.

Место и период проведения исследования: ОРИТН Екатеринбургский клинический перинатальный центр с 01.10.2023 по 30.10.2023.

Кто участвовал в исследовании: врачи-реаниматологи ОРИТН.

Общие принципы проведения исследования.

В процессе исследования проводили измерения пульсоксиметром «Sensorex» одновременно с эталонным монитором со встроенным алгоритмом Masimo SET®, используемым в повседневной практике при работе с новорожденными в ОРИТН.

В ОРИТН каждые 3 ч проходила плановая интервальная работа медицинской сестры с пациентами, которая включала в себя смену положения тела, кормление, гигиенические процедуры. Данные мероприятия занимали от 30 до 50 мин. В связи с этим выбрали время исследования не более 120 мин в

промежутках между сестринскими процедурами, которые, как показала практика, влияют на число артефактов при пульсоксиметрии и, как следствие, точность полученных результатов.

Датчики пульсоксиметрии трансмиссионного типа (контрольного и исследуемого монитора) фиксировали на конечностях ребенка.

Сверяли время начала исследования на контрольном и исследуемом мониторах. Каждые 10 с значения фиксировали вручную в лист записи трендов.

Далее исследователь вручную переносил данные из листа записи трендов в таблицу Excel после завершения исследования на каждом пациенте. Интервал времени фиксации данных выбрали равным 10 с.

Если в установленные интервалы фиксировали эпизоды снижения SpO_2 менее 85% и эпизоды отличия показаний частоты пульса аппаратов друг от друга более чем на 20 мин^{-1} , то фиксировали соответствие клинической картины снижению частоты пульса (ЧП) и SpO_2 посредством выставления знака «+» при соответствии и «-» при несоответствии в лист записи трендов.

В зависимости от группы исследования через обозначенный интервал времени производили смену конечностей для датчиков пульсоксиметрии.

При создании помех лечебному процессу исследование прекращали раньше времени и не фиксировали как проведенное.

Исследование разделили на 3 этапа: определение оптимального расположения датчиков на пациенте, оптимального времени проведения исследования и использование эталонного канала электрокардиографии.

Статистический анализ. Материалы исследования обработали с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Исходную информацию накапливали, корректировали и систематизировали, а полученные результаты визуализировали с помощью разработанного листа регистрации трендов, а также в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства показателей отличалось от нормального. Совокупность цифровых показателей, описывали с помощью показателей медианы (Me) и нижних и верхних квартилей [$Q1$; $Q3$]. Номинальные данные описали с указанием абсолютных результатов и процентных долей. Для сравнения различ-

ных состояний использовали U -критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных провели с помощью критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении и значении хотя бы в одной ячейке меньше 10, рассчитали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Пороговым значением для принятия решения о наличии статистически значимых различий выбрали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

В результате исследования сформировали общую выборку пациентов, которых распределили по трем этапам (в сумме $n=20$). Медиана массы тела составила 2340 [1250; 3125] г, медиана гестационного возраста 35 [30; 37] недель и суток жизни после рождения — 4 [2; 5].

1-й этап. Определение оптимального расположения датчиков на пациенте. У 4 пациентов провели исследование продолжительностью в 2 ч.

В первый час исследования датчики пульсоксиметров располагали на стопах, при этом через 30 мин после начала пульсоксиметрии местоположение датчиков меняли со стопы на стопу. Через 60 мин после начала исследования датчики перемещали на запястье руки и через 30 мин переносили на другое запястье. Всего выполнили 16 исследований по 30 мин — 8 на стопах, 8 на запястьях.

Целевым показателем первого этапа исследования являлось отношение количества измерений, при которых были выявлены артефакты (ложная брадикардия и гипоксемия при отсутствии клинических проявлений), к количеству исследований, произошедших без наличия артефактов, и зависимость этого отношения от точки фиксации датчика — запястье или стопа.

При измерениях на стопах и запястьях в течение 30 мин количество исследований, сопровождавшихся артефактами, статистически различалось как для исследуемого пульсоксиметра «Sensorex» (7 против 3, $p=0,039$), так и для эталонного монитора (6 против 2, $p=0,046$), так же как и общая частота артефактов для двух мониторов пульсоксиметрии (13 против 5, $p=0,005$). Полученные результаты представили в табл. 1.

2-й этап. Определение оптимального времени проведения исследования. Согласно планируемому времени исследования пациентов

Таблица 1. Сравнительный анализ количества исследований с наличием артефактов при измерении пульсоксиметрических показателей на запястьях рук и стопах в течение 30 мин.

Вид монитора	Количество исследований, сопровождающихся артефактами		p
	Запястья	Стопы	
«Sensorex», $n=8$	7	3	0,039*
Эталонный монитор, $n=8$	6	2	0,046*
Всего, $n=16$	13	5	0,005*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — различия статистически значимы.

предварительно разделили на 3 равных подгруппы по 5 человек в каждой:

1) Подгруппа с суммарным временем исследования составляющим 30 мин, со сменой конечностей через 15 мин;

2) Подгруппа с суммарным временем исследования составляющим 60 мин, со сменой конечностей через 30 мин;

3) Подгруппа с суммарным временем исследования составляющим 120 мин, со сменой конечностей через 60 мин.

Целевым показателем второго этапа исследования приняли число пациентов, у которых не выявили ни одного эпизода отклонения показателей от референтных норм за период исследования.

Так, в подгруппе 30 мин исследования у 3 (60%) пациентов не выявили эпизодов отклонений, в подгруппе 60 мин исследования — у 2 (40%) пациентов. В подгруппе 120 мин — у каждого пациента отметили хотя бы один эпизод отклонения показателей. Результаты представили в табл. 2.

3-й этап. Использование эталонного канала электрокардиографии. В рамках 3 этапа исследования за способ оценки качества сигнала с контрольного пульсоксиметра решили принять соответствие показателей ЧП с пульсоксиметра показателям частоты сердечных сокращений с датчиков электрокардиографии (ЭКГ) вместо фиксации соответствия клинической картине мнению наблюдателя. Сигнал с пульсоксиметрического датчика эталонного монитора считали истинным при соответствии частоты пульса частоте сердечных сокращений с датчиков ЭКГ (отличие не более чем на 20 мин⁻¹).

Сравнили частоту истинных эпизодов гипоксемии и брадикардии, регистрируемую пульсоксиметрами (при соответствии ЧП данным с ЭКГ датчиков), со средним количеством эпизодов гипоксемии и брадикардии, полученных с пульсоксиметров, которые наблюдатели посчитали соответствующими клинической картине в исследованиях без ЭКГ датчиков (этап 2). Результаты представили в табл. 3.

Обсуждение

1-й этап исследования. С клинической точки зрения предпочтительным является измерение сатурации капиллярной крови на правой руке с учетом потребности в определении предуктальной оксигенации у новорожденных детей (при функционирующем открытом арте-

риальном протоке данные сатурации крови на правой и левой руках могут отличаться) [12], включая пульсоксиметрию в родовом зале согласно Методическому письму Минздрава России «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» от 04.03.2020 [13], а также скрининговое обследование всех новорожденных перед выпиской из родильного дома на врожденные пороки сердца [14, 15]. При этом отличия в пре- и постдуктальной сатурации на правом и левом запястьях по физиологическим причинам могут исказить результаты анализа данных, полученных в ходе исследования целевых показателей. Более того, процесс проведения исследования не должен оказывать влияние на проведение рутинных и внеплановых медицинских процедур, и действий, направленных на общий уход за ребенком. Так, к примеру, минимум 1 раз в 3 ч производится измерение системного артериального давления, преимущественно на верхних конечностях, что влияет на считываемые пульсоксиметром показатели при расположении датчика на запястье и снижает информативность исследования.

В процессе исследования выявили меньшее количество артефактов при измерениях на стопах в том числе за счет более интенсивной двигательной активности верхних конечностей. Таким образом, в плане снижения влияния на оказание медицинской помощи новорожденному и снижении частоты артефактов оптимальным способом расположения датчиков в процессе исследования определили стопы.

2-й этап исследования. Суммарная продолжительность измерения в 2 ч является оптимальной для оценки клинической эффективности работы пульсоксиметра у отдельного пациента. При меньшей длительности исследования повышается риск отсутствия эпизодов отклонений и дефектов измерений в рамках исследования. При более длительной фиксации датчика пульсоксиметра на конечности повышается вероятность негативного влияния на кожный покров ребенка (сдавление, пролежни)

Таблица 2. Соответствие числа пациентов без эпизодов отклонений показателей пульсоксиметрии продолжительности исследования.

Подгруппы исследования	Пациенты без эпизодов отклонений, n (%)
30 мин, n=5	3 (60)
60 мин, n=5	2 (40)
120 мин, n=5	0 (0)

Таблица 3. Частота событий, считающихся истинными с ЭКГ датчиками и без них.

Этапы исследования	Количество эпизодов гипоксемии и брадикардии		p
	По данным пульсоксиметрии, n	Зафиксировано, n (%)	
2. Клинически, без датчиков ЭКГ, n=5	47	16 (34)	0,029*
3. По данным ЭКГ, n=1	9	6 (62,5)	

без существенного повышения информационной значимости [16]. Также при увеличении продолжительности исследования неизбежно влияние на фиксируемые события проводимых каждые 3 ч лечебных и гигиенических мероприятий. Таким образом, максимально возможной длительностью, при минимизации влияния на лечебный процесс, является 120 мин регистрации.

3-й этап исследования. Дальнейшим шагом планировали ручное внесение данных в электронную таблицу с целью последующей обработки. При сопоставлении показателей исследуемого и эталонного пульсоксиметров отсутствие механизма контроля ложных показателей и сниженной точности сигнала от контрольного пульсоксиметра стало значимым.

К тому же, определение соответствия данных пульсоксиметрии клинической картине с целью выявления ошибочных показателей не всегда является надежным методом у новорожденных детей, так как эпизоды умеренного снижения SpO_2 (до 80–85%) могут происходить без значимых изменений клинического состояния пациента [13].

Данные ЧСС, полученные на основании показателей датчиков ЭКГ могут являться эффективным критерием определения целевых показателей исследования и служить эталонным каналом для сравнения и анализа.

Обобщение трех этапов исследования. В ходе исследования стало очевидным, что внесение массивных объемов числовых данных значительно удлинит время проведения исследования, несет в себе определенное количество опечаток и ошибок, что негативно сказывается на надежности вычисленных показателей. При ручной записи технически возможным является фиксирование параметров не чаще 1 раза в 10 с. Приняли решение о разработке специализированного программного обеспечения (ПО), дающего возможность извлечения и обработки данных трендов тестируемых мониторов с целью снижения влияния человеческого фактора на результаты.

Сравнение данных мониторов с периодичностью их фиксации каждые 10 с является низкоинформативным ввиду того, что эпизоды значительной вариации частоты пульса и SpO_2 могут происходить за меньший интервал времени, при этом факт их фиксации является критичным для определения клинической эффективности пульсоксиметра.

Как следствие, за рекомендуемое время интервала записи трендов приняли 2 с, как минимально возможное время усреднения показателей для двух используемых в исследовании мониторов.

Проведение исследования с достаточной степенью точности и статистической значимости при соблюдении ограничения интервала записи

показателей до 2 с вручную является невозможным, поэтому требуется разработка специализированного ПО, имеющего функционал извлечения, фиксации и обработки данных с оцениваемых мониторов.

Одновременное подключение датчиков пульсоксиметрии контрольного и изучаемого аппарата является критически важным аспектом для сравнения их функциональности и клинической эффективности.

Приняли решение об использовании датчиков ЭКГ контрольного монитора для референтного дополнительного контроля точности сигнала получаемого с пульсоксиметрических датчиков и исключения эпизодов фиксации недостоверной информации при смещении положения датчиков на стопе пациента.

На основании полученных данных сформировали схему АРМ.

Определили требуемые для статистического анализа данные, сформировали схемы и алгоритмы оценки 4 основных целевых показателей для предстоящего клинического исследования:

- частота и продолжительность эпизодов ложной бради- и тахикардии (отклонение частоты пульса по данным датчика пульсоксиметрии на $\geq 25 \text{ мин}^{-1}$ от показаний датчиков ЭКГ);

- частота и продолжительность эпизодов ложной гипоксемии (снижение SpO_2 ниже 85%, не соотносящиеся с показаниями эталонного монитора);

- частота и продолжительность эпизодов истинной брадикардии (по данным ЭКГ мониторинга), точность соответствия трендов пульсоксиметров данным ЭКГ монитора;

- частота и продолжительность эпизодов истинной гипоксемии (снижение SpO_2 ниже 85%, соотносящиеся с показаниями эталонного монитора).

На основании полученных результатов сформировали техническое задание для разработки аналитического программного обеспечения обработки трендов, полученных с исследуемого и контрольного мониторов.

Оценка безопасности. Проведение транскутанной пульсоксиметрии является стандартным неинвазивным и безопасным методом мониторинга жизнедеятельности. Аппараты использовали в соответствии с руководством по эксплуатации с учетом мер безопасности (3601.00000000 РЭ), а также на основании технических характеристик. Осложнений и эпизодов негативного влияния пульсоксиметрии аппаратом «Sensorex» на организм пациентов не выявили.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является отсутствие расчета размера выборки.

Заключение

В ходе поискового исследования сформировали принципы и методологию проведения полномасштабного мультицентрового клинического исследования новой модели пульсоксиметрического аппарата и алгоритма пульсоксиметрии.

Литература

1. Enoch A.J., English M., Shepperd S. Does pulse oximeter use impact health outcomes? A systematic review. *Arch Dis Child*. 2016; 101 (8): 694–700. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309638. PMID: 26699537.
2. Nitzan M., Romem A., Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Medical devices (Auckl)*. 2014; 7: 231–239. DOI: 10.2147/MDER.S47319. PMID: 25031547.
3. Batchelder, P.B., Raley, D. M. Maximizing the laboratory setting for testing devices and understanding statistical output in pulse oximetry. *Anesth Analg*. 2007; 105 (6 Suppl.): S85–S94. DOI: 10.1213/01.ane.0000268495.35207.ab. PMID: 18048904.
4. Mannheimer P.D. The physio-optics of pulse oximetry, numerical modeling and clinical experience. Doctoral Thesis. University of Luebeck: Luebeck, Germany. 2003
5. Hay W.W. Jr, Rodden D.J., Collins S.M., Melara D.L., Hale K.A., Fashaw L.M. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol*. 2002; 22 (5): 360–366. DOI: 10.1038/sj.jp.7210740. PMID: 12082469.
6. Barker S.J. «Motion-resistant» pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg*. 2002; 95 (4): 967–972. DOI: 10.1097/00000539-200210000-00033. PMID: 12351278.
7. Baquero H., Alviz R., Castillo A., Neira F., Sola A. Avoiding hyperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO₂ monitors. *Acta Paediatr*. 2011; 100 (4): 515–518. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02097.x. PMID: 21091987.
8. Giuliano K.K., Bilkovski R.N., Beard J., Lamminmaki S. Comparative analysis of signal accuracy of three SpO₂ monitors during motion and low perfusion conditions. *J Clin Monit Comput*. 2023; 37 (6): 1451–1461. DOI: 10.1007/s10877-023-01029-x. PMID: 37266709.
9. Louie A., Feiner J.R., Bickler P.E., Rhodes L., Bernstein M., Lucero J. Four types of pulse oximeters accurately detect hypoxia during low perfusion and motion. *Anesthesiology*. 2018; 128 (3): 520–530. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002002. PMID: 29200008.
10. Болиева, М.В. Проблема импортозамещения медицинского оборудования и его расходных материалов для проведения функциональных методов исследования в кардиологии. *Интернаука*. 2022; 46–5 (269): 56–57. Bolieva,

При этом в результате предстоящего исследования эффективность работы аппарата будет выражена в понятных числовых значениях, а полученные данные помогут сформулировать комплекс предложений по модернизации аппарата и алгоритма пульсоксиметрии для новорожденных.

- M.V. The problem of import substitution of medical equipment and its consumables for carrying out functional research methods in cardiology. *Interscience=Internauka*. 2022; 46–5 (269): 56–57. (in Russ.). EDN SPOUHQ.
11. Багаева Д.А., Мацаева Р.А. Проблема импортозамещения в здравоохранении в условиях внешних ограничений. *Студенческий вестник*. 2023; 24 (263): 48–50. Багаева Д.А., Матсаева Р.А. The problem of import substitution in healthcare under conditions of external restrictions. *Student Bulletin = Studencheskiy Vestnik*. 2023; 24 (263): 48–50. (in Russ.). EDN VVFGAR.
12. Mariani G., Dik P.B., Ezquer A., Aguirre A., Esteban M.L., Perez C., Jonusas S.F., et al. Pre-ductal and post-ductal O₂ saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007; 150 (4): 418–421. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.015. PMID: 17382123.
13. Методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» от 04.03.2020. Methodical instructions «Resuscitation and stabilization of newborns in the delivery room» dated 03/04/2020. (in Russ.). https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2020/03/letter_resuscitation_newborn_delivery_2020.pdf.
14. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н., Бокерия Е.Л., Карпов Н.Ю., Кондакова Н.Н., Третьякова Л.Н. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2015; 4: 68–72. Karpova A.L., Spivak E.M., Pykhanitseva A.N., Bokeria E.L., Karpov N.Yu., Kondakova N.N., Tretyakova L.N. Pulse oximetry as a method of early neonatal screening for critical heart defects in children. *Neonatology: News, Opinions, Training= Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2015; 4: 68–72. (in Russ.).
15. Janjua D., Singh J., Agrawal A. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart disease in newborns. *J Mother Child*. 2022; 26 (1): 1–9. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20222601.d-21-00033. PMID: 35853444.
16. Desai K., Taksande A., Meshram R.J. Second-degree burns in neonates: a rare case report of saturation probe injury in neonates. *Cureus*. 2023; 15 (10): e47761. DOI: 10.7759/cureus.47761. PMID: 38022296.

Поступила 05.03.2024
Принята 25.06.2024

Краткое сообщение

26 июня 2024 г. в Архангельске в рамках проведения Десятого Беломорского симпозиума состоялось заседание Клуба исследователей хронического критического состояния (далее Клуба). Были представлены 3 доклада, вызвавшие бурное обсуждение:

1. Трехфазная модель развития критического состояния: новая концепция. В. В. Лихванцев, Л. Б. Берикашвили, М. Я. Ядгаров, А. А. Яковлев, А. Н. Кузовлев (Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, г. Москва, Россия).

В исследовании использовалась база данных «eICU» (США), содержащая данные о более чем 200 000 госпитализаций в 335 отделениях интенсивной терапии в США. Все взрослые пациенты со 2-го по 21-й день госпитализации оценивались на наличие синдрома ICIS (воспаления, катаболизма и иммуносупрессии). Доля пациентов с развитием ICIS составила 6,7%, с пиками частоты регистрации на 2–3-й и 10–12-й дни. Риск развития ICIS к 21-му дню составлял 22,5%. В соответствие с этим, была предложена новая трехфазная модель критического состояния, включающая острую, продленную и хроническую фазы. Пики частоты регистрации ICIS совпадают с моментом перехода (1) острой фазы в продленную (1) и продленной в хроническую (2). Пациенты с триадой ICIS имели в 2,5 раза более высокий риск наступления летального исхода ($p=0,009$) и вдвое большую вероятность использования вазопрессоров ($p=0,008$).

Материал опубликован в виде статьи: *Likhvantsev, V. V.; Berikashvili, L. B.; Yadgarov, M. Y.; Yakovlev, A. A.; Kuzovlev, A. N. The Tri-Steps Model of Critical Conditions in Intensive Care: Introducing a New Paradigm for Chronic Critical Illness. J. Clin. Med. 2024, 13, 3683. <https://doi.org/10.3390/jcm13133683>*

2. Иммунный статус при хроническом критическом состоянии. Е. В. Григорьев (НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия).

Любое критическое состояние характеризуется системной воспалительной реакцией, включающей гипервоспаление и индуцированную иммуносупрессию (ИИС). На ранних стадиях, при быстром снижении концентрации триггеров, иммунный баланс восстанавливается быстро, без последствий в виде органной недостаточности и вторичных инфекций. На поздних стадиях критического состояния нарастает вероятность развития ИИС, сопровождающейся пиками провоспалительной реакции. ИИС возникает из-за нарушений как врожденного, так и приобретенного иммунитета, характеризуется выбросом противовоспалительных цитокинов, гибелью иммунцитов и избыточной продукцией иммуномодулирующих клеток. Мониторинг врожден-

ного иммунитета включает оценку функции нейтрофилов, презентации антигена моноцитов и секреции цитокинов. Мониторинг адаптивного иммунитета — количества лимфоцитов, Т-клеток и их функциональных характеристик. Алгоритм мониторинга ИИС включает выявление пациентов с риском ИИС, установление факта ИИС, контроль и старт терапии.

3. Формирование представлений о хроническом критическом состоянии: клиническое наблюдение. А. В. Щеголев (Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия).

Формирование представлений о хроническом критическом состоянии продолжается и поныне, что подтверждается ростом количества публикаций. Есть основание полагать, что о верификации хронического критического состояния следует думать спустя не менее 14 сут от момента развития острого критического состояния, осложненного синдромом полиорганной недостаточности. При хронизации патологического процесса теряется прямая связь тяжести состояния пациента с первичной причиной, которая устранена вследствие интенсивной терапии. Важным аспектом хронического критического состояния следует считать его прогнозирование, так как у пациента может сформироваться новый патофизиологический статус, требующий пребывания в отделении реанимации. Важно изучение механизмов формирования этого статуса, путей преодоления негативных последствий интенсивной терапии и разработка подходов к ранней реабилитации. Финансово-экономическое обоснование для продолжения интенсивной терапии пациента также имеет значение.

По итогам обсуждения было принято решение:

1. Принять к сведению трехфазную концепцию развития критического состояния, предложенную коллективом авторов во главе с проф. В. В. Лихванцевым, и одобрить дальнейшие работы в этом направлении.

2. Инициировать формирование организационной структуры Клуба в рамках Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Учредителями Клуба стали профессора Е. В. Григорьев, А. Н. Кондратьев, В. В. Лихванцев, М. В. Петрова, Г. П. Плотноков, А. В. Щеголев.

3. Провести очередное заседание Клуба в Москве, в ноябре 2024 г. в рамках конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях».

Материал подготовил
д. м. н., проф. В. В. Лихванцев
(Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии,
г. Москва, Россия)

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.



XXVI Всероссийская конференция
с международным участием

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

8-9 ноября 2024 г. | МОСКВА



ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

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

ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очно — Гостиница «Вега» Измайлово,
г. Москва, Измайловское шоссе 71, 3В

CRITICALCONF.RU

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



Научно-исследовательский институт
общей реаниматологии
имени Е.А. Лопуховского ФНЦ РП



Ассоциация детских анестезиологов
и реаниматологов России
Russian Pediatric Anesthesiologists and
Resuscitators Association



Ассоциация хирургов-
анестезиологов и реаниматологов



Региональная общественная организация
медики «Анестезиология» - Москва



Ассоциация анестезиологов
и реаниматологов Узбекистана



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



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



Фонд
«Медицина
критических
состояний»



Национальный совет по реанимации



Общество по изучению шока (Россия)