



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

№ 6

2024

Уважаемые коллеги!

В 2024 г. рецензируемому научно-практическому журналу «Общая реаниматология» (ОР) исполнилось 20 лет.

За это время в нем опубликовали результаты своих работ авторы из 32 стран.

В период с 2015 по 2019 гг. журнал ОР стал 3-кратным победителем конкурса на государственную поддержку развития научных журналов с целью их вхождения в международные наукометрические базы данных.

К концу 2024 г. журнал присутствует уже в более 30 российских и международных базах данных, агрегаторах, в том числе РИНЦ, RSCI, Scopus, DOAJ, а также Перечне ВАК.

Журнал ОР выходит на русском и английском языках в печатной и электронной версиях, предоставляет открытый доступ к контенту по лицензии CC BY на сайте www.reanimatology.com, отмечен печатью DOAJ за применение лучших практик журналов открытого доступа.

Количество читателей электронной версии журнала, существующей с 2014 г., увеличилось с 216 до 3188 по состоянию на 2024 г.

Статьи, поступающие в редакцию, проходят проверку программой АНТИПЛАГИАТ. Все публикации имеют цифровой идентификатор DOI. Плата за публикацию не взимается.

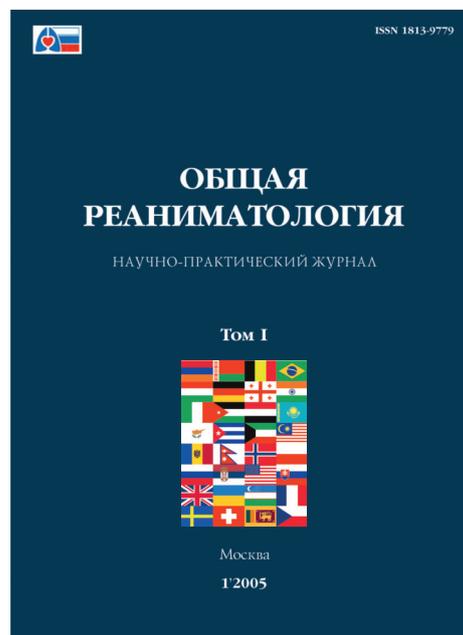
В 2024 г. журнал ОР имеет следующий статус: отклоненные статьи — более 52 %; SJR — Q3; Scopus — Q3; RSCI («Белый список» научных журналов) — уровень 2; Science Index, медицина и здравоохранение — 16-й перцентиль; РИНЦ — 5-летний ИФ 1,094; Перечень ВАК — К1.

Дорогие коллеги, редакция журнала ОР поздравляет вас с наступающим Новым годом!

Желаем вам крепкого здоровья, личных и профессиональных успехов!

Приглашаем вас к плодотворному сотрудничеству и ждем интересных значительных результатов клинических, экспериментальных и фундаментальных исследований по тематике «медицина критических состояний» для публикации в нашем журнале!

С уважением,
Коллектив редакции журнала
«Общая реаниматология»



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

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŠCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

РЕДАКТОРЫ

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

А. Н. КУЗОВЛЕВ, 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)

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)

Agzam Sh. ZHUMADILOV, MD, Professor, National Coordination Center for Emergency Medicine (Astana, Kazakhstan)

А. Ш. ЖУМАДИЛОВ, д. м. н., профессор, Национальный координационный центр экстренной медицины (г. Астана, Казахстан)

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-Салуте 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, Ташкентский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (г. Москва, Россия)

В. В. РИМАШЕВСКИЙ, д. м. н., доцент, Белорусский Государственный медицинский университет (г. Минск, Беларусь)

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)

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: открытый под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.
Цена свободная
Подписано в печать: 09.12.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vladislav V. RIMASHEVSKY, MD, PhD, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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)

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)

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)

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: 09.12.2024

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL STUDIES
<p>Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: частота и возможность прогнозирования <i>Д. А. Соколов, И. А. Козлов</i></p> <p>Концентрация каспазы-9 и белка p53 при различных методах анестезии у пациентов онкологического профиля <i>А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова, Н. В. Говорова</i></p> <p>Взаимосвязь показателей церебральной оксиметрии с исходами реперфузионной терапии при ишемическом инсульте: <i>post hoc</i> анализ рандомизированного контролируемого исследования <i>А. Р. Авидзба, В. А. Саскин, А. М. Никонов, А. Хуссейн, М. Ю. Киров</i></p> <p>Опыт констатации смерти мозга в многопрофильном стационаре <i>А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, Е. Е. Корчагин</i></p>	<p>4 Post-Discharge Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery: Incidence and Prediction <i>Dmitrii A. Sokolov, Igor A. Kozlov</i></p> <p>15 Caspase-9 and p53 Protein Levels in Cancer Patients After Different Anesthesia Techniques <i>Andrei O. Soloviev, Vladimir T. Dolgikh, Olga N. Novichkova, Natalia V. Govorova</i></p> <p>22 Linking Cerebral Oximetry to Outcomes of Reperfusion Therapy in Ischemic Stroke: a Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial <i>Alexey R. Avidzba, Vitaliy A. Saskin, Anton M. Nikonov, Ayyaz Hussain, Mikhail Y. Kirov</i></p> <p>29 Diagnosis of Brain Death in a Multidisciplinary Hospital <i>Alexey I. Gritsan, Nikolay Y. Dovbysh, Egor E. Korchagin</i></p>
ОБЗОРЫ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	REVIEWS & SHORT COMMUNICATIONS
<p>Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса <i>В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, Т. А. Лапина, А. А. Семушкина, А. И. Гутников</i></p> <p>Концепция мозга как единого целого: упрощение подходов к пониманию смерти мозга <i>К. Мачадо, Б. Д. Саниова, М. Дробны</i></p>	<p>36 Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis <i>Victor A. Kovzel, Lyubov A. Davydova, Tatyana A. Lapina, Anastasia A. Semushkina, Alexey I. Gutnikov</i></p> <p>54 «The Brain as a Whole» Concept: Facilitating Approaches to Brain Death Understanding <i>Calixto Machado, Beata Drobná Sániová, Michal Drobný</i></p>
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	PROFESSIONAL EDUCATION
<p>Гендерное различие библиометрических индексов академических и неакадемических итальянских врачей отделений интенсивной терапии <i>Р. Лембо, Р. Лозиджио, Байардо Редаэлли М., А. Беллетти, К. Нахноух, М. А. Бониццон</i></p>	<p>57 Gender Gap in Bibliometric Indices of Academic and Non-Academic Italian ICU Physicians <i>Rosalba Lembo, Rosario Losiggio, Martina Baiardo Redaelli, Alessandro Belletti, Cristina Nakhnoukh, Matteo Aldo Bonizzoni</i></p>
ХРОНИКА	63 CHRONICLES
ОПЕЧАТКА	ERRATUM
<p>Общая реаниматология. 2024; 20 (5): 55. Исправление к статье: «Осложнения при установке систем центрального венозного доступа в педиатрической онкологической практике (серия клинических наблюдений)» DOI: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-5-55-69. Редактор указал на опечатку в сокращении отчества автора Е. С. Спиридоновой в авторской строке на русском языке в печатной версии статьи. Правильный вариант: Е. А. Спиридонова.</p>	<p>Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2024; 20 (5): 55. Correction to the article: «Procedural Complications of Central Venous Catheter Placement in Pediatric Oncology Practice (a Clinical Case Series)» DOI: https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-5-55-69. The editor pointed out a misspelled patronymic of one of the authors in the author line of the Russian version of the article in the print edition. Instead of E. S. Spiridonova, the correct version [In Russ.] is: Е. А. Спиридонова.</p>

Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: частота и возможности прогнозирования

Д. А. Соколов^{1,2*}, И. А. Козлов^{3*}

¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Областная клиническая больница,

Россия, 150062, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

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

Для цитирования: Д. А. Соколов, И. А. Козлов. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: частота и возможности прогнозирования. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2489> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Дмитрий Александрович Соколов, d_inc@mail.ru; Игорь Александрович Козлов, iakozlov@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценить встречаемость сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 12 мес. после операций на сосудах и изучить возможность их прогнозирования на основе данных периперационного стационарного обследования.

Материалы и методы. Провели проспективное когортное исследование. На основе телефонного опроса респондентов (больные или их родственники) получили информацию о 103 больных в возрасте (66 [61–70]) лет, оперированных на сосудах. Устанавливали развитие в течение 12 мес. после операции ССО и/или других кардиальных событий (композитный исход) и кардиальную летальность. На основе анализа медицинских карт изучили общеклинические показатели, коморбидность, индексы кардиального риска (ИКР), отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), содержание неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и некоторых других показателей. Для оценки предикторной значимости изученных показателей использовали логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. В 33 % наблюдений регистрировали композитный исход и в 6,8 % — кардиальную летальность. С риском композитного исхода ассоциировались класс ASA (ОШ 2,7413; 95 % ДИ 1,1126–6,7541), ИКР для оценки риска периперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ОШ 1,6051; 95 % ДИ 0,6645–2,0215), ИКР Американского Университета Бейрута (AUB) (ОШ 2,1106; 95 % ДИ 1,0260–4,3414), ОТЛ (1,0120; 95 % ДИ 1,0018–1,0222) и содержание NT-proBNP на этапах госпитального лечения. С риском кардиальной летальности ассоциировались сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (ОШ 5,0658; 95 % ДИ 1,2400–20,6956), пересмотренный ИКР (ОШ 2,1024; 95 % ДИ 1,0572–4,1813), ИКР Хороненко (ОШ 103,76; 95 % ДИ 1,8752–5796,55), ИКР AUB (ОШ 3,1902; 95 % ДИ 1,1040–9,2181) и содержание в крови NT-proBNP. Эффективный прогноз композитного исхода обеспечило значение NT-proBNP перед выпиской из стационара > 179 пг/мл (ОШ 1,0071; 95 % ДИ 1,0038–1,0104; ППК 0,795) и максимальное значение биомаркера в послеоперационный период > 248 пг/мл (ОШ 1,0046; 95 % ДИ 1,0023–1,0069; ППК 0,779). Максимальное значение NT-proBNP после операции > 303 пг/мл позволяло эффективно прогнозировать постгоспитальную летальность (ОШ 1,0039; 95 % ДИ 1,0015–1,0063; ППК 0,836).

Заключение. В течение 12 мес. после сосудистых операций у 33 % больных развиваются ССО, включая кардиальную летальность в 6,8 % случаев. Предиктором этих ССО является значение NT-proBNP перед выпиской из стационара > 179 пг/мл или максимальное значение биомаркера в послеоперационный период > 248 пг/мл. Предиктором годичной кардиальной летальности является концентрация NT-proBNP после операции > 303 пг/мл. Остальные показатели, ассоциированные с риском постгоспитальных ССО, не обеспечивают их эффективного прогнозирования.

Ключевые слова: прогнозирование постгоспитальных осложнений; сердечно-сосудистые осложнения; некардиальная хирургия; предикторы кардиальных осложнений; индексы кардиального риска; натрийуретические пептиды; NT-proBNP; периперационные осложнения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-Discharge Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery: Incidence and Prediction

Dmitrii A. Sokolov^{1,2*}, Igor A. Kozlov^{3*}

¹ Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia,

5 Revolutionary Str., 150000 Yaroslavl, Russia

² Regional Clinical Hospital,

7 Yakovlevskaya Str., 150062 Yaroslavl, Russia

Summary

The aim of this study was to assess the incidence of cardiovascular complications (CVC) within 12 months after vascular surgery and to analyze inpatient perioperative examination data to identify potential predictors.

Materials and Methods. A prospective cohort study included 103 patients aged 66 years [61–70] who underwent vascular surgery. Clinical outcomes within 12 months after surgery, including CVC and/or other cardiac events (composite outcome) and cardiac death, were assessed by telephone interviews with patients or their relatives. Patient physiological parameters, comorbidities, cardiac risk indices (CRI), platelet-lymphocyte ratio (PLR), concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and other parameters were obtained and analyzed from medical records. Logistic regression and ROC analysis were used to assess the predictive power of the investigated indicators.

Results. The composite outcome was recorded in 33 % of cases and cardiac death occurred in 6.8 %. The risk of the composite outcome was associated with ASA class (OR 2.7413; 95 % CI 1.1126–6.7541), whereas the risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest was associated with CRI (OR 1.6051; 95 % CI 0.6645–2.0215), American University of Beirut (AUB) CRI (OR 2.1106; 95 % CI 1.0260–4.3414), PLR (1.0120; 95 % CI 1.0018–1.0222), and NT-proBNP concentration during hospitalization. Concurrent congestive heart failure (OR 5.0658; 95 % CI 1.2400–20.6956), revised CRI (OR 2.1024; 95 % CI 1.0572–4.1813), Khoronenko CRI (OR 103.76; 95 % CI 1.8752–5796.55), AUB CRI (OR 3.1902; 95 % CI 1.1040–9.2181), and NT-proBNP concentration all increased the risk of cardiac death. Predischarge NT-proBNP levels > 179 pg/mL (OR 1.0071; 95 % CI 1.0038–1.0104; AUC 0.795) and maximum postoperative NT-proBNP levels were reliable predictors of the composite outcome. The most effective predictor of postoperative mortality was a maximum NT-proBNP concentration > 303 pg/mL after surgery (OR 1.0039; 95 % CI 1.0015–1.0063; AUC 0.836).

Conclusion. CVC developed in 33 % of patients within 12 months after vascular surgery, with cardiac death occurring in 6.8 % of cases. An NT-proBNP concentration > 179 pg/mL before hospital discharge or a maximum NT-proBNP concentration > 248 pg/mL in the postoperative period predicted CVC within one year. Postoperative NT-proBNP concentration > 303 pg/mL was a strong predictor of one-year cardiac mortality. Other factors associated with the risk of postoperative CVC did not provide an accurate prognosis.

Keywords: *prognosis of post-discharge complications; cardiovascular complications; non-cardiac surgery; predictors of cardiac complications; cardiac risk indices; natriuretic peptides; NT-proBNP; perioperative complications*

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

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

Введение

Отдаленные постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в некардиальной хирургии привлекают все более пристальное внимание клиницистов [1–4]. Исследователи подчеркивают их медицинскую и социальную значимость [5, 6]. Изучают структуру [3] и особенности этиологии и патогенеза [2, 3, 7] этих ССО. На основе анализа данных доказательной медицины разработаны национальные и международные рекомендации по снижению риска ССО в некардиальной хирургии [8–13]. Тем не менее, постгоспитальные ССО остаются частыми и характеризуются высокой летальностью [3, 14].

Важным аспектом исследований является улучшение прогнозирования ССО с помощью современных инструментальных методов обследования [1] и лабораторных тестов [4, 15–17]. Делают попытки применить для этого индексы кардиального риска (ИКР) [15]. Тем не менее, методики оценки вероятности постгоспитальных ССО нуждаются в совершенствовании и повышении точности прогноза.

Отечественные клиницисты углубленно изучают ССО в непосредственный периоперационный период [18–24]. Публикации, посвященные постгоспитальным осложнениям

не многочисленны. Например, в многоцентровом исследовании STOPRISK показано, что в структуре осложнений в течение 30 сут после абдоминальных операций общая частота различных ССО составляет около 1,4 %, что сопоставимо с частотой пареза кишечника и превосходит распространенность инфекционных осложнений [25, 26]. Ранее мы сообщали, что в смешанной популяции больных с заболеваниями сосудов и злокачественными новообразованиями различные кардиальные события в течение 12 мес. после операции выявлены в 27,7 % наблюдений, причем у 2,1 % пациентов они являлись причиной летального исхода [27]. Тем не менее, вопрос о распространенности и возможности надежного прогнозирования постгоспитальных ССО в сосудистой хирургии остается недостаточно изученным.

Цель исследования — оценить встречаемость ССО в течение 12 мес. после операций на сосудах и изучить возможность их прогнозирования на основе данных периоперационного стационарного обследования.

Материал и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы выполнили проспективное когортное ис-

следование, в которое включили больных, оперированных в отделении сосудистой хирургии в период с 01.05 по 01.11.2021 г. (решение локального этического комитета ЯГМУ № 50–2021). Учитывая предполагаемое применение регрессионного анализа при определении объема выборки исходили из требования: $N > 50 + 8m$, где m — число независимых переменных [28].

Критерии включения: выписка больного из стационара после плановой открытой сосудистой операции в условиях общей анестезии; возраст 45–85 лет; наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании; наличие контактного телефонного номера; наличие в медицинской карте результатов определения кардиальных биомаркеров в периоперационный период

Критерии исключения: наличие в медицинской карте данных о тяжелых хирургических осложнениях и/или выполнении в течение госпитализации повторных операций; выявлении у больного клинически значимых пороков сердца и/или снижения фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) до уровня $< 40\%$; ожирения III степени с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²; дооперационной гиперкреатинемии (> 120 мкмоль/л); невозможность дозвониться респонденту; отказ респондента от участия в опросе; отсутствие у лиц, которым удалось дозвониться, какой-либо информации о больном.

Первично в исследование отобрали 146 больных, выписанных из стационара. Не включили в исследование 17 больных: 5 — с хирургическими осложнениями, 4 — с повторными операциями, 2 — с аортальным стенозом, 1 — с ФИЛЖ 37%, 2 — с ИМТ 41 и 44 кг/м², 3 — с дооперационной гиперкреатинемией. В период с 10.05 по 10.11.2022 г. выполнили телефонные звонки 129 респондентам; не удалось дозвониться по 21 номеру; 5 респондентов отказались от участия в опросе. Таким образом, в исследование включили результаты опроса 103 респондентов (больных или их родственников).

По итогам телефонного опроса заполнили специально разработанную анкету (табл. 1) и установили наличие в течение 12 мес. после операции ССО и/или других кардиальных событий. Кардиальную леталь-

ность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или их сочетание рассматривали как «большие ССО» (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events — MACCE) [29, 30]. Наличие по данным анкетирования одного или нескольких ССО считали композитным исходом. Конечными точками исследования явились композитный исход и кардиальная летальность.

При анализе данных медицинских карт регистрировали пол больных, их возраст на момент выполнения операции, функциональный класс по Американской ассоциации анестезиологов (ASA), наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, вид оперативного вмешательства, расчетные ИКР и гематологические индексы. Анализировали значения пересмотренного ИКР (ПИКР) [31], ИКР Американского Колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МСА) [32], ИКР, разработанного В. Э. Хороненко и др. (ИКР Хороненко) [33] и ИКР Американского Университета Бейрута (ИКР АУВ) [34]. Риск ССО считали повышенным при значениях ПИКР ≥ 2 балла, ИКР МСА 1%, ИКР Хороненко $> 0,3$ у. е., ИКР АУВ > 1 балла. По данным предоперационного общего анализа крови рассчитывали отношение абсолютного числа тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) и отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ).

Концентрацию кардиоспецифического тропонина (сТn) I в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Тропонин I — ИФА — БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Tec., США). Значимым превышением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, считали значение $> 0,2$ нг/мл. Содержание неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Tec., США). Верхняя граница референсных значений био-

Таблица 1. Анкета, использованная в исследовании.

№	Вопрос	Ответ	Примечание
1.	Жив ли больной	да/нет	Если нет, то какова причина смерти
2.	Есть ли заболевания сердечно-сосудистой системы	да/нет	Если да, то какие
3.	Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной операции	да/нет	Если да, то каких
4.	Переносил ли инфаркт миокарда, развитие или декомпенсацию сердечной недостаточности, инсульт, аритмию в течение последних 12 мес.	да/нет	Если да, то указать что именно
5.	Принимает ли сердечно-сосудистые лекарственные препараты	да/нет	Если да, то какие
6.	Требовалась ли после операции коррекция дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств	да/нет	Если да, то каких лекарственных препаратов
7.	Были ли в течение года госпитализации в связи с заболеваниями сердца	да/нет	Если да, то конкретная причина госпитализации
8.	Были ли в течение года госпитализации в связи с выполнением операций на сердце	да/нет	Если да, то каких

маркера составляет 200 пг/мл. Биомаркеры определяли до начала операции (сTnI₁, NT-proBNP₁), через 24 ч после выполнения операции (сTnI₂, NT-proBNP₂) и на 5–7-е сут после операции перед выпиской больных из стационара (сTnI₃, NT-proBNP₃). Пиковые (максимальные) значения биомаркеров в послеоперационный период обозначали как сTnI_{пик} и NT-proBNP_{пик}.

В исследование включили 71 мужчину и 32 женщины в возрасте 47–83 (66 [61–70]) лет. Во время предшествовавшего хирургического лечения старше 65 лет были 55 (53,4 %) респондентов. Во время госпитализации их физическое состояние и степень анестезиологического риска соответствовали III–IV (3,0 [3,0–4,0]) классу по классификации ASA. Характеристику когорты пациентов по сопутствующим заболеваниям, оперативным вмешательствам и другим показателям представили в табл. 2.

Для обработки данных использовали пакет статистического программного обеспечения MedCalc (версия 15.2). Соответствие данных нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные описывали в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (*P25–P75*). С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных (предикторов) на зависимые (предиктанты), закодированное бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ) и статистическую значимость — *p*. Потенциальными предикторами являлись демографические и общеклинические показатели, ИКР, гематологические индексы и кардиальные биомаркеры. В качестве предиктантов использовали комбинированный исход и кардиальную летальность. Для оценки разделительной способности предикторов выполнили ROC-анализ, в который включили показатели, влиявшие на предиктант по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95 % ДИ и статистической значимости — *p*. Качество модели считали при ППК $\geq 0,9$ — отличным, 0,89–0,8 — очень хорошим, 0,79–0,7 — хорошим, 0,69–0,6 — средним, $< 0,6$ — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности/специфичности теста, приближающейся к 80 %, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям, определяли 95 % ДИ чувствительности и специфичности установленного ПЗ. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$. Использовали двусторонний *p*-уровень значимости.

Результаты и обсуждение

Результаты анкетирования. На вопросы анкеты получили 54 положительных ответа от

Таблица 2. Характеристика когорты пациентов по анализируемым показателям.

Показатель	Значение показателя
Сопутствующие заболевания, частота встречаемости, <i>n</i> (%)	
ГБ	96 (93,2)
ИБС	43 (41,8)
ХСН	23 (22,3)
Перенесенное ОНМК	29 (28,2)
СД II типа	24 (23,3)
Оперативные вмешательства разного кардиального риска, частота встречаемости, <i>n</i> (%)	
Низкого (на позвоночных артериях)	6 (5,8)
Среднего (на сонных артериях)	77 (74,8)
Высокого (на аорте)	20 (19,4)
ССО, частота встречаемости, <i>n</i> (%)	
Периоперационные	12 (11,6)
Расчетные ИКР и гематологические индексы	
ПИКР, баллы	1–5 (2,0 [1,0–3,0])
ИКР МІСА, %	0,5–6,5 [0,73 [0,65–1,45]]
ИКР Хороненко, у. е.	0,02–0,62 (0,02 [0,02–0,05])
ИКР АУВ, баллы	1–3 (1,0 [1,0–2,0])
Предоперационное ОНЛ, у. е.	0,51–4,6 (1,8 [1,5–2,6])
Предоперационное ОТЛ, у. е.	49,2–254,1 (101,9 [74,9–136,6])
Кардиальные биомаркеры	
сTnI ₁ , нг/мл	0,01–0,025 (0,029 [0,02–0,05])
сTnI ₂ , нг/мл	0,01–3,7 (0,04 [0,02–0,12])
сTnI ₃ , нг/мл	0,01–0,79 (0,03 [0,02–0,06])
сTnI _{пик} , нг/мл	0,01–3,7 (0,05 [0,03–0,16])
Послеоперационная гипертропонинемия, частота встречаемости, <i>n</i> (%)	20 (19,4)
NT-proBNP ₁ , пг/мл	23,9–774,3 (53,0 [42,0–185,3])
NT-proBNP ₂ , пг/мл	37,6–1035,0 (135,6 [59,2–258,1])
NT-proBNP ₃ , пг/мл	37,2–1013,3 (77,3 [48,2–269,4])
NT-proBNP _{пик} , пг/мл	37,6–1035,0 (189,1 [64,6–327,3])

Примечание. Для табл. 2, 4, 5: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет. Расчетные ИКР, гематологические индексы и биомаркеры представили как *min–max* (*Me* [*P25–P75*]).

34 (33 %) респондентов (27 оперированных больных и 7 родственников умерших). По одному положительному ответу дали 12 (44,5 %) из 27 респондентов, по два — 10 (37,0 %) и по три — 5 (18,5 %). Остальные 69 (67 %) респондентов на все вопросы анкеты ответили отрицательно. Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний и МАССЕ среди постгоспитальных ССО отмечали чаще всего (табл. 3).

Общеклинические показатели и коморбидность как предикторы постгоспитальных ССО.

Таблица 3. ССО в течение 12 мес. после операций на сосудах, выявленные по данным анкетирования 103 респондентов.

Постгоспитальные ССО	<i>n</i> (%)
Кардиальная летальность	7 (6,8)
Инфаркт миокарда	2 (2,1)
ОНМК	6 (5,8)
Значимые аритмии	5 (4,8)
Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний	27 (26,2)
Госпитализация по кардиальным показаниям	7 (6,8)
МАССЕ	16 (15,5)
Комбинированный исход	34 (33,0)

Таблица 4. Ассоциированность клинических показателей и коморбидности с композитным исходом и годичной кардиальной летальностью.

Показатель	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Ассоциированность с КИ			
Пол	0,9148	0,3784–2,2115	0,843
Возраст	1,0116	0,9527–1,0742	0,705
Возраст > 65 лет	1,3039	0,5713–2,9761	0,528
Класс ASA	2,7413	1,1126–6,7541	0,028
Высокий кардиальный риск операции	0,8768	0,3682–2,0880	0,766
Периоперационные госпитальные ССО	1,4286	0,4192–4,8678	0,568
Сопутствующие заболевания			
ГБ	1,3827	0,6035–3,1679	0,444
ИБС	1,4143	0,5406–3,6998	0,480
ХСН	1,2500	0,2298–6,8004	0,796
ОНМК	1,0965	0,4425–2,7168	0,842
СД	2,0602	0,8062–5,2650	0,131
Ассоциированность с ГКЛ			
Пол	0,5771	0,1214–2,7439	0,490
Возраст	1,0475	0,9366–1,1715	0,417
Возраст > 65 лет	2,5000	0,4622–13,5210	0,287
Класс ASA	1,2000	0,2184–6,5931	0,834
Высокий кардиальный риск операции	0,6458	0,1361–3,0648	0,582
Периоперационные госпитальные ССО	0,9659	0,1101–8,4733	0,975
Сопутствующие заболевания			
ИБС	3,8158	0,7040–20,6817	0,120
ХСН	5,0658	1,2400–20,6956	0,024
ГБ	0,4000	0,0412–3,8819	0,429
ОНМК	1,0222	0,1869–5,5909	0,980
СД	2,6786	0,5555–12,9167	0,220

Примечание. Для табл. 4–7: КИ — композитный исход; ГКЛ — годичная кардиальная летальность.

Пол, возраст, высокий кардиальный риск перенесенного вмешательства и наличие периоперационных госпитальных ССО, а также наличие сопутствующих заболеваний не ассоциировались с композитным исходом (табл. 4). Предиктором последнего был только класс ASA, дискриминационная способность которого характеризовалась моделью среднего качества (ППК 0,600; 95 % ДИ 0,500–0,695; $p = 0,035$). ПЗ ASA > 3 не обеспечило удовлетворительной чувствительности, составившей лишь 38,9 % (95 % ДИ 23,1–56,5 %), при специфичности 81,2 % (95 % ДИ 69,9–89,6 %).

Предиктором годичной кардиальной летальности была сопутствующая ХСН (табл. 4). Дискриминационная способность предиктора характеризовалась моделью среднего качества

(ППК 0,679; 95 % ДИ 0,581–0,767; $p = 0,047$) при чувствительности 55,6 % (95 % ДИ 21,2–86,3 %) и специфичности 80,2 % (95 % ДИ 70,8–87,6 %). Остальные общеклинические показатели и наличие других сопутствующих заболеваний не ассоциировались с риском летального исхода.

ИКР и гематологические индексы как предикторы постгоспитальных ССО. С композитным исходом ассоциировались ИКР МІСА, ИКР АУВ и ОТЛ (табл. 5). Дискриминационная способность ИКР МІСА (ППК 0,593; 95 % ДИ 0,493–0,688; $p = 0,151$) и ИКР АУВ (ППК 0,507; 95 % ДИ 0,408–0,606; $p = 0,921$) оказалась неудовлетворительной. Модель, обеспеченная ОТЛ, была среднего качества (ППК 0,643; 95 % ДИ 0,535–0,740; $p = 0,028$). ПЗ ОТЛ > 132,0 позво-

Таблица 5. Ассоциированность ИКР и гематологических индексов с композитным исходом и годичной кардиальной летальностью.

Показатель	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Ассоциированность с КИ			
ПИКР	1,1047	0,7145–1,7080	0,654
ИКР МІСА	1,6051	1,0899–2,3638	0,017
ИКР Хороненко	2,6700	0,0893–79,7995	0,571
ИКР АУВ	2,1106	1,0260–4,3414	0,042
ОНЛ	0,8959	0,4643–1,7288	0,743
ОТЛ	1,0120	1,0018–1,0222	0,021
Ассоциированность с ГКЛ			
ПИКР	2,1024	1,0572–4,1813	0,034
ИКР МІСА	1,1590	0,6645–2,0215	0,603
ИКР Хороненко	103,76	1,8752–5796,55	0,024
ИКР АУВ	3,1902	1,1040–9,2181	0,032
ОНЛ	1,5539	0,6057–3,9866	0,359
ОТЛ	1,0058	0,9891–1,0228	0,499

Таблица 6. Ассоциированность кардиальных биомаркеров с композитным исходом и годичной кардиальной летальностью.

Показатель	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
Ассоциированность с КИ			
cTnI ₁	778,3	0,1251–48415,6	0,135
cTnI ₂	2,1576	0,5111–9,1087	0,295
cTnI ₃	0,538	0,0012–10,2985	0,342
cTnI _{пик}	1,6283	0,5450–4,8647	0,383
NT-proBNP ₁	1,0047	1,0015–1,0079	0,004
NT-proBNP ₂	1,0033	1,0010–1,0055	0,004
NT-proBNP ₃	1,0071	1,0038–1,0104	< 0,0001
NT-proBNP _{пик}	1,0046	1,0023–1,0069	0,0001
Ассоциированность с ГКЛ			
cTnI ₁	1,3667	0,1427–13,0900	0,786
cTnI ₂	0,8197	0,0639–10,5074	0,879
cTnI ₃	0,0310	0,0000–9669,3941	0,590
cTnI _{пик}	0,4178	0,0049–35,3554	0,699
NT-proBNP ₁	1,0039	1,0003 до 1,0076	0,035
NT-proBNP ₂	1,0040	1,0014 до 1,0066	0,002
NT-proBNP ₃	1,0034	1,0008 до 1,0060	0,011
NT-proBNP _{пик}	1,0039	1,0015 до 1,0063	0,001

Таблица 7. Дискриминационная способность периоперационных значений NT-proBNP в отношении композитного исхода и годичной кардиальной летальности.

Показатель	ППК	95 % ДИ	<i>p</i>	ПЗ, пг/мл	Чувствительность %, (95 % ДИ)	Специфичность %, (95 % ДИ)
Дискриминационная способность в отношении КИ						
NT-roBNP ₁	0,691	0,592–0,779	0,0006	> 54,6	64,7 (46,5–80,3)	60,3 (47,7–72,0)
NT-roBNP ₂	0,712	0,614–0,797	0,0001	> 151,1	68,6 (50,7–83,1)	62,7 (50,0–74,2)
NT-roBNP ₃	0,795	0,702–0,869	< 0,0001	> 179,3	70,6 (52,5–84,9)	81,8 (70,4–90,2)
NT-proBNP _{пик}	0,779	0,688–0,854	< 0,0001	> 248,5	72,2 (54,8–85,8)	75,4 (63,5–84,9)
Дискриминационная способность в отношении ГКЛ						
NT-proBNP ₁	0,761	0,666–0,840	0,0004	> 142,1	66,7 (29,9–92,5)	73,1 (62,9–81,8)
NT-proBNP ₂	0,786	0,693–0,861	0,0004	> 289,3	66,7 (29,9–92,5)	83,8 (74,8–90,7)
NT-proBNP ₃	0,833	0,745–0,900	< 0,0001	> 269,4	77,8 (40,0–97,2)	79,1 (69,3–86,9)
NT-proBNP _{пик}	0,836	0,751–0,901	< 0,0001	> 302,7	88,9 (51,8–99,7)	75,0 (65,1–83,3)

ляло дискриминировать композитные исходы с чувствительностью 50,0 % (95 % ДИ 31,3–68,7) и специфичностью 85,25 % (95 % ДИ 73,8–93,0). Другие показатели с композитным исходом не ассоциировались.

Предиктором годичной летальности были ПИКР, ИКР Хороненко и ИКР AUB (табл. 5). При ROC-анализе ПИКР не обеспечил статистически значимой модели (ППК 0,679; 95 % ДИ 0,581–0,767; *p* = 0,105). Дискриминационная способность ИКР Хороненко характеризовалась моделью хорошего качества (ППК 0,726; 95 % ДИ 0,630–0,808; *p* = 0,022); ПЗ > 0,14 позволило прогнозировать летальный исход с чувствительностью 55,6 % (95 % ДИ 21,2–86,3 %) и специфичностью 90,6 % (95 % ДИ 82,9–95,6 %). ИКР AUB обеспечил модель хорошего качества (ППК 0,689; 95 % ДИ 0,591–0,775; *p* = 0,035). ПЗ ИКР AUB > 1 дискриминировало летальные исходы со сбалансированной чувствительностью и специфичностью: 66,7 % (95 % ДИ 29,9–92,5 %) и 69,8 % (95 % ДИ 59,6–78,7 %). ИКР MISA и гематологические индексы с риском годичной летальности не ассоциировались.

Кардиальные биомаркеры как предикторы постгоспитальных ССО. Значения cTnI в периоперационный период не ассоциировались с композитным исходом и годичной леталь-

ностью (табл. 6). Развитие гипертропонемии в послеоперационный период также не было предиктором композитного исхода (ОШ 1,3571; 95 % ДИ 0,4980–3,6982; *p* = 0,551) и годичной кардиальной летальности (ОШ 1,2381; 95 % ДИ 0,2371–6,4660; *p* = 0,801).

Значения NT-proBNP на всех этапах периоперационного периода и NT-proBNP_{пик} ассоциировались с композитным исходом (табл. 6). Разделительная способность NT-proBNP₁ в отношении композитного исхода характеризовалась моделью среднего качества, а остальных значений биомаркера — моделью хорошего качества (табл. 7, рис. а). Чувствительность и специфичность NT-proBNP₃ и NT-proBNP_{пик} указывали на эффективность прогноза, превышали 70 % и были в достаточной степени сбалансированными. ПЗ для NT-proBNP₃ приближалось к верхней границе нормы, а для NT-proBNP_{пик} превышало ее.

Все значения NT-proBNP были ассоциированы с годичной кардиальной летальностью (табл. 6). При ROC-анализе (табл. 7) качество прогностических моделей (рис. б) было хорошим для NT-proBNP₁ и NT-proBNP₂, и очень хорошим для NT-proBNP₃ и NT-proBNP_{пик}. ПЗ NT-proBNP₃ и NT-proBNP_{пик} дискриминировали больных с риском годичной летальности с чувствительностью и специфичностью, превышавшими 70 %.

Выявленная встречаемость отдельных ССО в течение года после операций на сосудах оказалась максимально близка к опубликованным данным о различных категориях постгоспитальных ССО у некардиохирургических больных [3, 4, 14]. Сообщают о частоте инфарктов миокарда, достигающей 1,6 %, МАССЕ — 8,8–20,6 % и кардиальной летальности в течение 12 мес. — 3,7–4,2 % [3, 4].

Необходимо отметить, что сопоставлять данные различных авторов о распространенности отдаленных постгоспитальных ССО в достаточной степени сложно. Опубликованные исследования отличаются дизайном, категориями обследованных больных, сроками наблюдения и другими особенностями, включая терминологические. В качестве композитного исхода мы рассматривали наличие любых осложнений и событий, связанных с системой кровообращения. Аналогичный подход был предложен С. С. Мурашко и др. [22], указавшими на клиническую значимость и экономическую целесообразность учета в послеоперационный период любых отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы (Any Cardio-Vascular Events — ACVE). По данным этих исследователей частота ACVE при выполнении некардиохирургических операций может достигать 54,7 %. Подобного учета ACVE в течение 12 мес. после операций на сосудах не выполняли, хотя ранее предпринимались попытки расширить понятие отдаленных ССО, выделив, например, 4 патогенетических варианта послеоперационного повреждения миокарда [3]. Несмотря на особенности выполненных исследований, все клиницисты единодушно подчеркивают широкую распространенность постгоспитальных ССО в некардиальной хирургии и их крайне неблагоприятную прогностическую роль [1, 3, 4, 6, 14].

По нашим данным предиктором ССО в течение первого года после операций на сосудах явился класс ASA > 3. Важная роль предоперационного физического статуса как фактора риска послеоперационных осложнений была показана в многоцентровом исследовании STOPRISK [25]. Ранее в смешанной популяции некардиохирургических мы установили ассоциированность класса ASA и постгоспитальных ССО [27]. Однако рекомендовать использование оценки по шкале ASA > 3 в качестве точного предиктора различных кардиальных событий после операций на сосудах не представляется возможным вследствие его крайне низкой чувствительности [35].

Риск кардиальной летальности в течение 12 мес. после операций на сосудах был повышен у больных с сопутствующей ХСН. Отдельные исследователи ранее указывали на возмож-

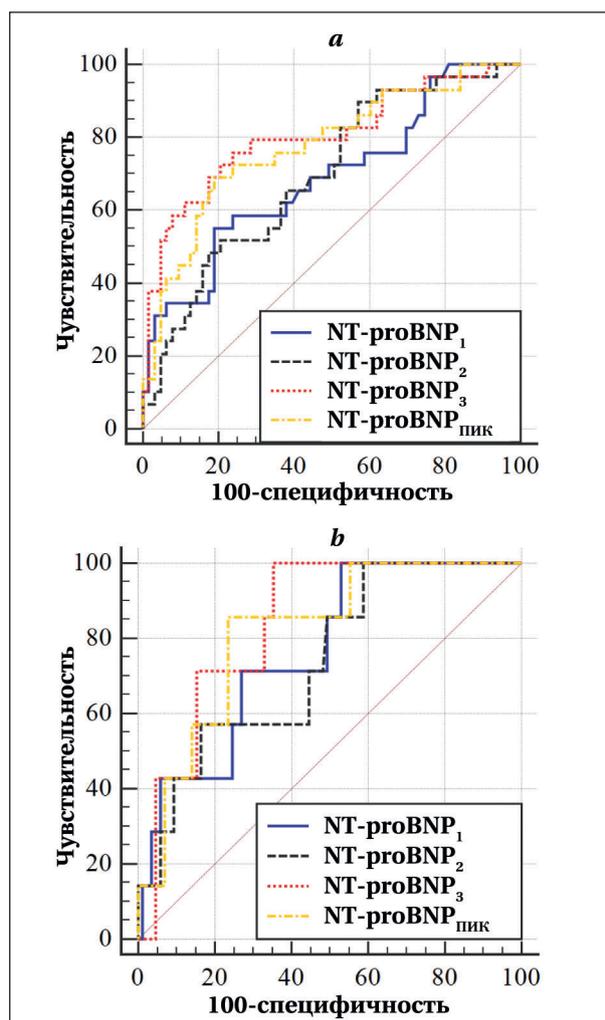


Рис. ROC-кривые, отражающие чувствительность и специфичность периоперационных значений NT-proBNP в отношении композитного исхода (a) и риска годичной кардиальной летальности (b).

ность двукратного увеличения риска годичной кардиальной летальности у больных ХСН, оперированных по поводу заболеваний сосудов [14]. Аналогичная закономерность была характерна и для смешанной популяции хирургических больных [27]. Однако уровень чувствительности предиктора указывал на высокую вероятность ложноположительных прогнозов. Других предикторов постгоспитальных ССО и кардиальной летальности у опрошенных больных установить не удалось. В частности, не отметили описанной некоторыми авторами связи отсроченной летальности и ранних периоперационных ССО [36, 37].

Несмотря на то, что ИКР разрабатываются и валидируются, прежде всего, для прогнозирования кардиальных событий в госпитальный период [31–34], описано их применение как предикторов годичной кардиальной летальности [15]. По нашим данным, ИКР МІСА и ИКР АUB, которые ассоциировались с повышенным

риском ССО, не подтвердили своей дискриминационной способности в отношении композитного исхода. Вместе с тем, ИКР AUB оказался значимым предиктором годичной кардиальной летальности. Этот результат был близок к данным авторов, описавших преимущества ИКР AUB по сравнению с ПИКР [38]. Последний в настоящем исследовании не обеспечил значимой дискриминационной способности в отношении постгоспитальной летальности. Вместе с тем, прогноз, основанный на ИКР AUB, не был надежным, так как 95 % ДИ чувствительности выявил его недостаточную эффективность [35]. Аналогичным образом, ИКР Хороненко, несмотря на хорошее качество модели, характеризовался неудовлетворительной чувствительностью, указывающей на высокую вероятность ложноположительных прогнозов.

Риск композитного исхода также ассоциировался с предоперационным ОТЛ. Связь ОТЛ и вероятности ранних послеоперационных ССО в некардиальной хирургии изучена и обсуждена в ряде целенаправленных исследований [39, 40]. Также описана связь ОТЛ и исходов некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [41]. Поэтому ассоциированный гематологический индекс и постгоспитальных ССО представляется вполне закономерной. Вместе с тем, низкая чувствительность этого потенциального предиктора не дает оснований рекомендовать его широкое использование в клинической практике.

В опрошенной группе больных не отметили предикторной значимости количественного содержания сТnI и наличия гипертропонинемии в отношении композитного исхода или годичной кардиальной летальности. Эти данные не совпадают с наиболее распространенным в настоящее время мнением о важной роли сТn для оценки риска постгоспитальных ССО [4, 16, 42]. Показано, что прогностическую значимость имеют как предоперационное [43, 44], так и послеоперационное содержание биомаркера в крови [44, 45]. Отрицательный результат, полученный в настоящем исследовании, можно предположительно объяснить тем, что в отдельных клинических ситуациях сТnI обладает меньшей точностью прогнозирования послеоперационных ССО, чем сТnT [46]. Возможной причиной могут быть и аналитические особенности использованных реактивов. Как отмечают ведущие эксперты, методики количественного определения сТn остаются нестандартизованными и зависят от характеристик применяемых наборов для иммуноферментного анализа и от особенностей оснащения конкретной лаборатории [47, 48]. Поэтому результаты настоящего исследования не дают оснований отказаться от использования сТnI или сТnT в качестве

кандидатных предикторов постгоспитальных MACE и ССО в целом. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования роли мониторинга сТn в прогнозировании ССО, а также валидация отечественных лабораторных методик.

Предоперационное содержание NT-proBNP и/или активного натрийуретического гормона В-типа (BNP) в настоящее время считают высокоинформативными предикторами периоперационных ССО [11–13, 42]. Мнение исследователей в отношении целесообразности оценки послеоперационного содержания NT-proBNP/BNP не столь однозначно. Указывают, что убедительных свидетельств их прогностической значимости до настоящего времени нет [42]. Вместе с тем, в отдельных исследованиях и мета-анализах показано, что концентрация NT-proBNP/BNP более надежно, чем другие предикторы позволяет прогнозировать ССО в течение 6 и 12 мес. после операций, а также годичную летальность [15, 17, 49].

Из всех изученных потенциальных предикторов только послеоперационные значения NT-proBNP прогнозировали риск ССО и кардиальную летальность. При этом требования к соответствию эффективному предиктору [35] композитного исхода отвечали показатели биомаркера при выписке пациента и его максимальное значение за послеоперационный период. Годичную кардиальную летальность позволило надежно предсказать только значение NT-proBNP_{пик}. Установленные ПЗ NT-proBNP, ассоциированные с композитным исходом, были близки к верхней границе диапазона референсных значений, что практически совпало с результатами изучения прогностической значимости биомаркера в отношении госпитальных ССО [50]. Годичную летальность позволяли прогнозировать значения NT-proBNP_{пик}, превышавшие норму в 1,5 раза. Эти данные подтвердили целесообразность неоднократного определения биомаркера в послеоперационный период для выявления значений, ассоциированных с неблагоприятным исходом оперативного лечения. Такой методический прием уже успешно использовали у кардиохирургических больных ранее [51]. Наши данные дают основания рекомендовать его использование и в некардиальной хирургии.

Таким образом, можно констатировать, что более чем у 30 % больных, перенесших вмешательства на сосудах, в течение года после операции развиваются различные ССО. С риском постгоспитальных ССО и кардиальной летальности ассоциируются различные общеклинические показатели, ИКР и ОТЛ, однако они не эффективны как предикторы для реальной клинической практики. Прогноз годичных ССО и летальных исходов возможен на основе оценки

NT-proBNP в послеоперационный период. Прогностическая значимость значений тропонинами нуждается в дальнейших исследованиях.

Ограничение исследования. Протокол исследования не был зарегистрирован.

Заключение

В течение 12 мес. после сосудистых операций у 33 % больных развиваются ССО, включая кардиальную летальность в 6,8 % случаев. Пре-

диктором этих ССО является значение концентрации NT-proBNP перед выпиской из стационара > 179 пг/мл или максимальное значение биомаркера в послеоперационный период > 248 пг/мл. Предиктором годичной кардиальной летальности является концентрация NT-proBNP после операции > 303 пг/мл. Остальные показатели, ассоциированные с риском постгоспитальных ССО, не обеспечивают их эффективного прогнозирования.

Литература

1. Álvarez-García J, Popova E, Vives-Borrás M, de Nadal M, Ordoñez-Llanos J, Rivas-Lasarte M, Moustafa A. H., et al. Myocardial injury after major non-cardiac surgery evaluated with advanced cardiac imaging: a pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23 (1): 78. DOI: 10.1186/s12872-023-03065-6. PMID: 36765313.
2. Kashlan B, Kinno M, Syed M. Perioperative myocardial injury and infarction after noncardiac surgery: a review of pathophysiology, diagnosis, and management. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 11: 1323425. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1323425. PMID: 38343871.
3. Puelacher C, Gualandro D. M., Glarner N, Lurati Buse G, Lampart A, Bolliger D, Steiner L. A., et al. BASEL-PMI Investigators. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2023; 44 (19): 1690–1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac798. PMID: 36705050.
4. Sazgary L, Puelacher C, Lurati Buse G, Glarner N, Lampart A, Bolliger D, Steiner L., et al. BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021; 10 (5): 550–558. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa008. PMID: 33620378.
5. Jerath A, Austin P. C., Ko D. T., Wijesundera H. C., Fremes S., McCormack D., Wijesundera D. N. Socioeconomic status and days alive and out of hospital after major elective noncardiac surgery: a population-based cohort study. *Anesthesiology.* 2020; 132 (4): 713–722. DOI: 10.1097/ALN.00000000000003123. PMID: 31972656.
6. Smilowitz N. R., Beckman J. A., Sherman S. E., Berger J. S. Hospital readmission following perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2332–2339. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086. PMID: 29525764.
7. Park J., Lee J. H. Myocardial injury in noncardiac surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2022; 75 (1): 4–11. DOI: 10.4097/kja.21372. PMID: 34657407.
8. Зabolотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е., Григорьев Е. В., Григорьев С. А., Грещан А. И., Киров М. Ю., с соавт. Преоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (3): 5–16. Zabolotskikh I. B., Potievskaya V. I., Bautin A. E., Grigor'ev E. V., Grigoryev S. V., Gritsan A. I., Kirov M. Yu., et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2020; (3): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315.
9. Зabolотских И. Б., Баутин А. Е., Замятин М. Н., Лебединский К. М., Потиевская В. И., Трэмбач Н. В. Преоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (3): 6–27. Zabolotskikh I. B., Bautin A. E., Zamyatin M. N., Lebedinskii K. M., Potievskaya V. I., Trembach N. V. Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2021; (3): 6–27. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20210316.
10. Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Белялов Ф. И., Баутин А. Е., Безденежных А. В., Гарькина С. В., Гордеев М. Л., с соавт. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при некардиальных операциях 2023/23. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (8): 5555. Sumin A. N., Duplyakov D. V., Belyalov F. I., Bautin A. E., Bezdenezhnykh A. V., Garkina S. V., Gordeev M. L., et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology = Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2023; 28 (8): 5555. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-20235555.
11. Alphonso C. S., Naidoo N., Motshabi Chakane P., Cassimjee I., Firfiray L., Louwrens H., Van der Westhuizen J., et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *S Afr Med J.* 2021; 111 (10b): 13424. DOI: 10.7196/SAMJ.2021.v111i10b.15874. PMID: 34949237.
12. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T. S., Abdelhamid M., Barbato E., De Hert S., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022; 43 (39): 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270. PMID: 36017553.
13. Smilowitz N. R., Berger J. S. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery. A review. *JAMA.* 2020; 324 (3): 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840. PMID: 32692391.
14. Beaulieu R. J., Sutzyk D. C., Albright J., Jeruzal E., Osborne N. H., Henke P. K. Association of high mortality with postoperative myocardial infarction after major vascular surgery despite use of evidence-based therapies. *JAMA Surg.* 2020; 155 (2): 131–137. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4908. PMID: 3180000.
15. Katsanos S., Babalis D., Kafkas N., Mavrogenis A., Leong D., Parisis J., Varounis C., et al. B-type natriuretic peptide vs. cardiac risk scores for prediction of outcome following major orthopedic surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015; 16 (6): 465–471. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000210. PMID: 25469732.
16. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Sazgary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., et al. BASEL-PMI Investigators. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018; 137 (12): 1221–1232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114. PMID: 29203498.
17. Rodseth R. N., Biccari B. M., Le Manach Y., Sessler D. I., Lurati Buse G. A., Thabane L., Schutt R. C., et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (2): 170–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630. PMID: 24076282.
18. Александрова Е. А., Хороненко В. Э., Маланова А. С., Захаренкова Ю. С., Суворин П. А. Оценка кардиопротективных свойств лидокаина как адьювантного компонента общей анестезии при онкологических вмешательствах. *Анестезиология и реаниматология.* 2023; (1): 39–48. Aleksandrova E. A., Khoronenko V. E., Malanova A. S., Zakharenkova Yu. S., Suvorin P. A. Cardiac protective properties of lidocaine as adjuvant component of general anesthesia in thoracic surgery for cancer. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2023; (1): 39–48. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202301139.
19. Корниенко А. Н., Добрушина О. Р., Зинина Е. П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 57–66. Korniyenko A. N., Dobrushina O. R., Zinina E. P. Differentiated prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (5): 57–66. (In Russ.&Eng.) DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-57.
20. Лихванцев В. В., Убасев Ю. В., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Сунгуров В. А., Ломиворотов В. В., Марченко Д. Н. Преоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (3): 48–61. Likhvantsev V. V., Ubasev Yu. V., Skripkin Yu. V., Zabelina T. S., Sungurov V. A., Lomivorotov V. V., Marchenko D. N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2016; 12 (3): 48–61. (In Russ.&Eng.) DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61.
21. Мороз В. В., Марченко Д. Н., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Овезов А. М., Лихванцев В. В. Преоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 6–12. Moroz V. V., Marchenko D. N., Skripkin Yu. V., Zabelina T. S., Ovezov A. M., Likhvantsev V. V. Perioperative predictors of unfavorable outcome of vascular surgery. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2017; 13 (3): 6–12. (In Russ.&Eng.) DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
22. Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается в

- поля зрения? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23 (1): 3748. *Mirashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N.* Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2024; 23 (1): 3748. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3748.
23. *Сумин А. Н.* Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022; 18 (5): 591–599. *Sumin A. N.* Assessment and correction of the cardiac complications risk in non-cardiac operations — what's new? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology = Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2022; 18 (5): 591–599. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2022-10-04.
 24. *Чомахидзе П. Ш., Полтавская М. Г., Мозжухина Н. В., Фроловичева И. С., Якубовская Е. Е., Гришина А. А.* Сердечно-сосудистые осложнения при некардиологических хирургических вмешательствах. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 5 (1): 36–41. *Chomakhidze P. Sh., Poltavskaya M. G., Mozzhukhina N. V., Frolovicheva I. S., Yakubovskaya E. E., Grishina A. A.* Cardiovascular complications at non-cardiac surgical interventions. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2012; 5 (1): 36–41. (In Russ.).
 25. *Заболотских И. Б., Трёмбач Н. В., Магомедов М. А., Краснов В. Г., Черниенко Л. Ю., Шевырев С. Н., Попов А. С., с соавт.* Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2020; 4: 12–27. *Zabolotskikh I. B., Trembach N. V., Magomedov N. V., Krasnov V. G., Chernienko L. Yu., Shevurev S. N., Popov A. S., et al.* Possibilities of preoperative assessment of the risk of adverse outcomes after abdominal surgery: preliminary results of the multicenter STOPRISK study. *Annals of Critical Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; 4: 12–27. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
 26. *Трёмбач Н. В., Магомедов М. А., Краснов В. Г., Черниенко Л. Ю., Шевырев С. Н., Попов А. С., Тютюнова Е. В., с соавт.* Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 21–30. *Trembach N. V., Magomedov M. A., Krasnov V. G., Chernienko L. Yu., Shevurev S. N., Popov A. S., Tyutyunova E. V., et al.* The effect of ACE inhibitors/ARBs withdrawal on the risk of postoperative complications in abdominal surgery. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 21–30. (In Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2328.
 27. *Соколов Д. А., Любощевский П. А., Староверов И. Н., Козлов И. А.* Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (4): 62–72. *Sokolov D. A., Lyuboshchevsky P. A., Staroverov I. N., Kozlov I. A.* Posthospital cardiovascular complications in patients after non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (4): 62–72. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72.
 28. *Green S. B.* How many subjects does it take to do a regression analysis. *Multivariate Behav Res*. 1991; 26 (3): 499–510. DOI: 10.1207/s15327906mbr2603_7. PMID: 26776715.
 29. *Hermans W. R., Foley D. P., Rensing B. J., Rutsch W., Heyndrickx G. R., Danchin N., Mast G., et al.* Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR Study Groups. *Am J Cardiol*. 1993; 72 (1): 14–20. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90211-t. PMID: 8517422.
 30. *Smilowitz N. R., Gupta N., Ramakrishna H., Guo Y., Berger J. S., Bangalore S.* Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (2): 181–187. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4792. PMID: 28030663.
 31. *Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M., Thomas E. J., Polanczyk C. A., Cook E. F., Sugarbaker D. J., et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043. PMID: 10477528.
 32. *Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A., Kaushik M., Fang X., Miller W. J., Esterbrooks D. J., et al.* Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011; 124 (4): 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309.
 33. *Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б., Шеметова М. М.* Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; (4): 22–27. *Khoronenko V. E., Osipova N. A., Lagutin M. B., Shemetova M. M.* Diagnosis and risk assessment of perioperative cardiovascular complications in geriatric patients in oncological surgery. *Anesteziol Reanimatol = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2009; (4): 22–27. (In Russ.). PMID: 19827200.
 34. *Dakik H. A., Sbaity E., Msheik A., Kaspar C., Eldirani M., Chehab O., Abou Hassan O., et al.* AUB-HAS2 Cardiovascular risk index: performance in surgical subpopulations and comparison to the revised cardiac risk index. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (10): e016228. DOI: 10.1161/JAHA.119.016228. PMID: 32390481.
 35. *Реброва О. Ю.* Эффективность систем поддержки принятия врачебных решений: способы и результаты оценки. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2019; 15 (4): 148–155. *Rebrova O. Y.* Efficacy of clinical decision support systems: methods and estimates. *Clinical and experimental thyroidology = Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Tiroidologiya*. 2019; 15 (4): 148–155. DOI: 10.14341/ket12377.
 36. *Choi B., Oh A. R., Park J., Lee J. H., Yang K., Lee D. Y., Rhee S. Y., et al.* Perioperative adverse cardiac events and mortality after non-cardiac surgery: a multicenter study. *Korean J Anesthesiol*. 2024; 77 (1): 66–76. DOI: 10.4097/kja.23043. PMID: 37169362.
 37. *Oh A. R., Park J., Lee J. H., Kim H., Yang K., Choi J. H., Ahn J., et al.* Association between perioperative adverse cardiac events and mortality during one-year follow-up after noncardiac surgery. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (8): e024325. DOI: 10.1161/JAHA.121.024325. PMID: 35411778.
 38. *Tamim H., Mailhac A., Dakik H. A.* Comparison of the American University of Beirut (AUB)-HAS2 and revised cardiac risk indexes in elective noncardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2023; 188: 22–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.11.016. PMID: 36462270.
 39. *Соколов Д. А., Каграманян М. А., Козлов И. А.* Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (2): 14–22. *Sokolov D. A., Kagramanyan M. A., Kozlov I. A.* Calculated hematological indices as predictors of cardiovascular complications in noncardiac surgery (Pilot Study). *Messenger of anesthesiology and resuscitation = Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii*. 2022; 19 (2): 14–22. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.
 40. *Larmann J., Handke J., Scholz A. S., Dehne S., Arens C., Gillmann H. J., Uhle E., et al.* Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20 (1): 230. DOI: 10.1186/s12872-020-01500-6. PMID: 32423376.
 41. *Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.* Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (12): 3923. *Chaulin A. M., Grigorieva Yu. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V.* Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology = Rossiysky Kardiologichesky Zhurnal*. 2020; 25 (12): 3923. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3923.
 42. *Buse G. L., Pinto B. B., Abella E., Abbott T. E. F., Ackland G., Afshari A., De Hert S., et al.* ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation. *Eur J Anaesthesiol*. 2023; 40 (12): 888–927. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001865. PMID: 37265332.
 43. *Bolliger D., Seeberger M. D., Lurati Buse G. A., Christen P., Rupinski B., Gürke L., Filipovic M.* A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth Analg*. 2009; 108 (4): 1069–1075. DOI: 10.1213/ane.0b013e318194f3e6. PMID: 19299763.
 44. *Millán-Figueroa A., López-Navarro J. M., Pérez-Díaz I., Galindo-Urbe J., García-Martínez B., Del Villar-Velasco S. L., López-Gómez T., et al.* Evaluation of perioperative high-sensitive cardiac troponin I as a predictive biomarker of major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery. *Rev Invest Clin*. 2020; 72 (2): 110–118. DOI: 10.24875/RIC.19002888. PMID: 32284625.
 45. *Kim B. S., Kim T. H., Oh J. H., Kwon C. H., Kim S. H., Kim H. J., Hwang H. K., et al.* Association between preoperative high sensitive troponin I levels and cardiovascular events after hip fracture surgery in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2018; 15 (3): 215–221. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.002. PMID: 29721000.
 46. *Gualandro D. M., Puelacher C., Lurati Buse G., Lampart A., Strunz C., Cardozo F. A., Yu P. C., et al.* TropoVasc and BASEL-PMI Investigators. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery. *Am Heart J*. 2018; 203: 67–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.012. PMID: 30041065.
 47. *Collinson P. O., Apple F., Jaffe A. S.* Use of troponins in clinical practice: evidence in favour of use of troponins in clinical practice:

- evidence in favour of use of troponins in clinical practice. *Heart*. 2020; 106 (4): 253–255. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315622. PMID: 31672780.
48. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, et al, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012; 33 (18): 2252–2257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs154. PMID: 22723599.
49. Chong C. P, Lim W. K, Velkoska E, van Gaal W. J, Ryan J. E., Savage J., Burrell L. M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery. *Am J Cardiol*. 2012; 109 (9): 1365–1373. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.032. PMID: 22381157.
50. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023; 20 (2): 6–16. Sokolov D. A., Kozlov I. A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2023; 20 (2): 6–16. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
51. Fox A. A., Muehlschlegel J. D., Body S. C., Shernan S. K., Liu K. Y., Perry T. E., Aranki S. E, et al. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2010; 112 (4): 842–851. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d23168. PMID: 20216395.

Поступила 13.06.2024
Принята в печать 22.10.2024

Концентрация каспазы-9 и белка p53 при различных методах анестезии у пациентов онкологического профиля

А. О. Соловьев^{1,2*}, В. Т. Долгих³, О. Н. Новичкова², Н. В. Говорова^{1,2}

¹ Омский областной клинический онкологический диспансер Минздрава России, Россия, 644013, г. Омск-13, ул. Завертяева, д. 9

² Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. О. Соловьев, В. Т. Долгих, О. Н. Новичкова, Н. В. Говорова. Концентрация каспазы-9 и белка p53 при различных методах анестезии у пациентов онкологического профиля. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 15–21. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2447> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Андрей Олегович Соловьев, solovevandri@mail.ru

Резюме

Цель работы. Изучить динамику концентрации каспазы-9 и p-53 как одних из возможных показателей реализации воспаления у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных методов мультимодальной, либо ингаляционно-внутривенной анестезии в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. Провели одноцентровое проспективное исследование, включавшее 22 пациента в возрасте от 45 до 64 лет, разделенных на 2 группы. Пациенты проходили лечение в Клиническом онкологическом диспансере г. Омска в период с января по апрель 2020 г. У пациентов 1-й группы применяли мультимодальную анестезию-аналгезию с элементами симпатической блокады и продленной эпидуральной анальгезией в послеоперационном периоде. У пациентов 2-й группы использовали ингаляционно-внутривенную анестезию с последующей системной анальгезией морфином. Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 ч после операции. В эти сроки в сыворотке крови определяли концентрацию каспазы-9, белка p-53. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических (ранговых) методов анализа. Множественное сравнение по срокам проводили с помощью ANOVA Фридмана, для парного сравнения переменных между двумя точками использовали критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (независимые выборки). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Результат представили как $Me \pm (Ql - Qu) / 2$ — медиана \pm половина межквартильного размаха.

Результаты. У пациентов 2-й группы во 2-й исследовательской точке отметили значимое увеличение концентрации каспазы-9 в сравнении с пациентами 1-й группы ($p = 0,045$). В других исследовательских точках значимой разницы между группами не выявили.

Заключение. Отсутствие статистически значимой разницы сывороточных концентраций каспазы-9 и белка p53 в большинстве исследовательских точек в группах оперированных пациентов свидетельствует об эффективности использованных методов анестезии-аналгезии. В то же время значимо большая концентрация иницирующей каспазы-9 через 1 ч после операции показывает большую готовность пациентов, не имеющих элементов симпатической блокады, к возможной активации суицидальной клеточной программы.

Ключевые слова: *воспаление; каспаза-9; белок p53; мультимодальная анестезия; ингаляционно-внутривенная анестезия*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Caspase-9 and p53 Protein Levels in Cancer Patients after Different Anesthesia Techniques

Andrei O. Soloviev^{1,2*}, Vladimir T. Dolgikh³, Olga N. Novichkova², Natalia V. Govorova^{1,2}

¹ Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Russia, 9 Zavertyaev Str., Omsk-13 644013, Russia

² Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

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

Summary

The aim of this study was to investigate the changes in caspase-9 and p53 levels as biomarkers of pro- and anti-apoptotic pathways in the early postoperative period in patients who underwent lung surgery for malignant tumors under different types of multimodal or inhalation-intravenous anesthesia.

Material and Methods. A single-center prospective study of 22 patients aged 45–64 years was conducted at the Omsk Clinical Oncology Early Treatment and Prevention Center from January to April 2020. The participants were divided into two groups. Group 1 patients received multimodal anesthesia, which included sympathetic nerve block and prolonged epidural analgesia in the postoperative period. Group 2 patients received inhalational and intravenous anesthesia followed by systemic morphine analgesia. Serum caspase-9 and p53 protein levels were measured at four time points: before anesthesia, one, twelve, and twenty-four hours after surgery. Statistical hypotheses were tested using nonparametric (rank) analysis methods. Friedman's ANOVA was used to compare multiple time points, while the Wilcoxon test was used to compare variables between two time points in dependent samples. The Mann-Whitney test was used to assess differences between groups in independent samples. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant. Results are expressed as median ± half interquartile range (*Me* ± (*LQ* – *UQ*) / 2).

Results. At time point 2, caspase-9 levels were significantly higher in group 2 patients than in group 1 (*P* = 0.045). There were no significant differences between the groups at any other time points.

Conclusion. The lack of a significant difference in serum levels of caspase-9 and p53 protein at most time points between the groups demonstrates the efficacy of the anesthesia and analgesia methods used. Meanwhile, a significantly higher level of caspase-9 one hour after surgery demonstrates a greater susceptibility of patients without sympathetic blockade to activation of the apoptotic cell death program.

Keywords: *inflammation; caspase-9; protein p53; multimodal anesthesia; combined inhalation and intravenous anesthesia*

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

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

Введение

Различные критические факторы, воздействующие на человека, реализуют свое повреждающее действие чаще всего через воспаление [1, 2]. Воспаление (типовой патологический процесс) есть не что иное, как стратегия выживания макроорганизма после перенесенного повреждения, которая может завершиться как восстановлением гомеостаза, т. е. выздоровлением, так и гибелью. Последнее связано с реализацией так называемых суицидальных клеточных программ. Вопросы клеточной смерти очень активно изучаются в течение последних 25 лет. Первые рекомендации The Nomenclature Committee on Cell Death (номенклатурного комитета по клеточной смерти), относящиеся к 2005 г., выделяют 3 варианта смерти клетки: некроз, апоптоз и аутофагию. Рекомендации того же комитета 2018 г. описывают уже 12 вариантов.

Подобную ситуацию можно объяснить тем, что первые рекомендации были основаны на изучении только морфологических изменений клетки в процессе реализации суицидальных клеточных программ, в то время как последние рекомендации базируются на изучении самих процессов, происходящих в клетке во время умирания. Естественно, выявление новых вариантов программируемой клеточной смерти может быть бесконечным процессом, напрямую связанным с появлением новых методов исследования (от иммуноферментного анализа изначально до иммуноблоттинга, ПЦР в реальном времени, анализа экспрессии генов с микрочипированием и т. д.). Нужно ли сегодня анестезиологу-реаниматологу разбираться в тонкостях реализации суицидальных клеточных программ? Скорее всего нет, но исходя из имеющегося большого количества информации по

этому вопросу, все-таки нужно помнить о нескольких важных моментах:

- современные операции в онкологии являются высоко-травматичными, и аналогичные повреждения, полученные макроорганизмом в «дикой природе» неминуемо закончились бы его гибелью;

- существующие различные виды анестезии-аналгезии, интенсивная терапия помогают справиться с тяжелыми повреждениями;

- основная цель этих методов — не «антистрессовая защита», а уменьшение метаболических реакций на повреждение;

- метаболические реакции на повреждение заключаются не только в изменении гормонального статуса (гиперкортизолемиа, гиперкатехоламинемия), но и иммунологическими изменениями в виде активации цитокинового каскада, экспрессии белков семейства острой фазы, каспаз, про- и антиапоптотических белков;

- продолжительность и выраженность метаболической реакции на повреждение может определять успех хирургического вмешательства.

Все варианты клеточной смерти для анестезиолога важно разделять на иммуногенную и неиммуногенную [3]. В отличие от утилизации погибших в результате реализации некоторых суицидальной программы клеток (например, апоптоза), не вызывающих в дальнейшем воспалительного ответа [4], иммуногенный вариант клеточной смерти может привести к неблагоприятным последствиям в виде генерализации воспаления, гиперэкспрессии различных цитокинов на начальном этапе. Несмотря на то, что апоптоз в определенных условиях также может вызывать воспаление [5], высвобождение DAMP все же является основным иммуногенным фактором, регулирующим баланс между иммуногенностью или ее отсутствием. Причем ре-

цепторами для эндогенных DAMP (белки теплового шока, гистоны, транскрипционный фактор А, ДНК, РНК, внеклеточный АТФ и т. д.) будут те же PRR (рецепторы распознавания паттерна), что и для MAMP [6–8]. Но различные типы гибели клеток по понятным причинам будут отличаться профилем экспрессии DAMP в ответ на различные стимулы [6]. В каждом случае это, безусловно, будет некий «сигнал 0», который будет универсальным индуктором местного воспаления.

Активация цитокинового каскада в виде сбалансированного увеличения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в случае незначительного повреждения активирует местную реакцию, которая приведет к восстановлению анатомической и функциональной целостности, т. е. к выздоровлению.

В случае развития эндокринной (общей, генерализованной) реакции воспаления большое количество цитокинов будет присутствовать в кровотоке, особенно в случае отсутствия достаточной концентрации естественных ограничителей (таких как кортизол, адренкортикотропный гормон). Подобная ситуация может служить очень мощным проапоптотическим сигналом, способным активировать суицидальную клеточную программу.

Если рассматривать наиболее известный вариант суицидальной клеточной программы, а именно апоптоз, то получение проапоптотического сигнала может иметь два основных пути — внешний и внутренний, и как вариант взаимодействия элементов этих путей — смешанный. Процесс апоптоза начинается в момент взаимодействия специфической пары «внеклеточный домен — лиганд». Примером активации внешнего пути может быть взаимодействие TNF α с специализированными рецепторами, а точнее с трансмембранными рецепторами TNFR1 и TNFR2 [9], FAS [4], UNS5B, DCC [10] и др.

Внутренний путь реализуется по механизму, связанному с митохондриями. Определенная последовательность событий приводит к преамбализации (образование временных пор — mitochondrial outer membrane permeabilization) наружной митохондриальной мембраны с нарушением ее функциональной, а затем и анатомической целостности с последующим выходом в цитозоль митохондриальных белков (DIABLO, HTRA2, цитохрома С) [11]. Проницаемость мембраны митохондрии контролируется белками Bcl-2, про- или антиапоптотическая принадлежность которых определяется количеством и видом BH — доменов [12]. Содержание белков семейства Bcl-2, в свою очередь, контролируется продуктом гена-супрессора опухолей TP 53, белка p53 [1, 13].

В дальнейшем реализация суицидальной клеточной программы протекает по приблизительно одному сценарию. Активация индукционных каспаз происходит путем образования тетрамеров и активация последними эффекторных каспаз [14]. Несмотря на различия пути получения проапоптотического сигнала в определенный момент механизм становится единым: активация инициирующей каспазы с последующей активацией эффекторных каспаз [15]. К инициирующим каспазам относятся каспазы 8, 9, 10, 12, а к эффекторным — 3, 6, 7, 14 [16].

Непосредственная индукция апоптоза под действием p53, вероятно, является первой и очень быстрой частью реакции воспаления на любые массивные повреждения. Согласно некоторым работам при облучении радиочувствительных тканей (тимус или селезенка) транслокация p53 в митохондрии и активация эффекторной каспазы-3 проявляются очень быстро (уже через 30 минут), то есть задолго до наработки достаточного количества продуктов p53-регулируемых генов. Следующая волна индукции апоптоза отмечается только через 6–7 ч и она связана с транскрипционной активностью p53 в ядре [17].

Складывается впечатление, что, действуя сразу на нескольких уровнях и путем использования совершенно разных механизмов, p53 осуществляет как «быструю» реакцию воспаления на стрессоры, так и реализует «замедленную» [18], но очень эффективную программу апоптоза поврежденных клеток. Динамика изменений сывороточных уровней белка p53 и инициирующей каспазы — каспазы-9 рассматривается в нашей работе как маркер возможной активации суицидальной клеточной программы, наиболее изученной на это время (апоптоз), причем без уточнения пути активации — либо через специализированные рецепторы, либо через митохондриальный путь [19].

Изменения содержания других участников реакции воспаления у пациентов указанного профиля нами описаны ранее [20].

Дальнейшее развитие этих исследований имеет цель: изучить динамику концентрации каспазы-9 и p-53 как одних из возможных показателей реализации воспаления у пациентов, перенесших резекционные вмешательства на легких по поводу злокачественных новообразований в условиях различных методов мультимодальной, либо ингаляционно-внутривенной анестезии в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Провели одноцентровое проспективное исследование, включавшее 22 пациента в возрасте от 47 до 68 лет, перенесших операции по поводу злокаче-

ственных новообразований легких в объеме лобэктомии в Клиническом онкологическом диспансере (КОД) г. Омска в период с января по апрель 2020 г.

Забор материала для исследования не вносил никаких изменений в методики и техники анестезии-аналгезии, пациенты были информированы об этом и дали письменное согласие. Локальный этический комитет Омского государственного медицинского университета одобрил использование полученных данных для публикации (протокол № 4 от 14.09.2022).

Применили «двойное ослепление» (персонал ОАиР и персонал лаборатории).

Все пациенты были отлучены от ИВЛ в операционной в течении 4±2 мин. после окончания операции. Пациентов разделили на 2 группы: основную (группа 1, n = 11) и сравнения (группа 2, n = 11). Распределение пациентов по группам осуществляли путем случайного отбора из общего их потока в ОАРИТ КОД г. Омска с помощью таблицы случайных чисел, что обеспечивало отсутствие предвзятости в выборке (selection bias).

Схему исследования представили на рисунке, характеристику пациентов групп 1 и 2 — в табл. 1.

Пациентам 1-й группы провели многокомпонентную мультимодальную анестезию-аналгезию в условиях миоплегии и ИВЛ. В эпидуральное пространство, которое катетеризировали на уровне Th5–Th6, вводили трехкомпонентную смесь (ропивакуин 0,2% + фентанил + адреналин).

Пациенты 2-й группы получали ингаляционно-внутривенную анестезию на основе севофлюрана и фентанила в условиях миоплегии и ИВЛ.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы продолжали вводить трехкомпонентную смесь в эпидуральное пространство с целью анальгезии. Пациенты 2-й группы получали морфин 30 мг/сут. методом титрования.

Все пациенты дополнительно получали парацетамол внутривенно 3 г в сут. Интенсивность боли у всех пациентов не превышала 2–3 баллов по ВАШ, а длительность операции и анестезии составляла 90±20 мин. Сопутствующая патология в группах была представлена гипертонической болезнью (корригированной), ХОБЛ GOLD1. Класс анестезии по ASA не превышал III (табл. 1).



Рис. Схема исследования.

Из исследования исключили пациентов, имевших сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, параканкрозной пневмонии, ИБС (ФК выше 2), а также принимавших β-блокаторы, с интраоперационной потерей крови более 500 мл.

Определили 4 исследовательские точки: перед индукцией в анестезию, через 1, 12, и 24 ч после операции. В эти сроки в сыворотке крови определяли концентрацию каспазы-9, белка p-53.

Сывороточные концентрации каспазы-9 и белка p53 исследовали сэндвич-методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем на иммунологическом анализаторе Multiscan Fc (Thermo Fisher Scientific Corporation, USA.). Использовали набор для определения каспазы-9 методом иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp. USA (Lot L 190226123) и набор для определения белка p53 (TP53) методом иммуноферментного анализа Cloud-Clone Corp. USA (Lot L 190226138).

Стандартные чек-листы CONSORT или STROBE не использовали по решению исследовательской группы (что допустимо для исследований с малой мощностью). Исследование было ограничено отсутствием предварительного расчета размера выборки и не имело зарегистрированного протокола.

Статистический анализ включал проверку характера распределения (критерий Колмогорова–Смир-

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп.

Параметры	Значения параметров в группах		p
	1-я, n = 11	2-я, n = 11	
Мужской пол, n (%)	8 (72,7)	9 (81,8)	0,62
Женский пол, n (%)	3 (27,3)	2 (18,2)	
Возраст, лет (min–max)	52–68	47–68	0,29
Сопутствующая патология, n (%)	6 (54,5)	7 (63,6)	0,67
гипертоническая болезнь (корригированная), ХОБЛ GOLD1			
Оценка ASA, баллы	3	3	1,0
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	2–3	2–3	1,0
Длительность операции, мин	90±20	90±20	1,0

Примечание. Данные представили как $Me \pm (Q1 - Q3) / 2$. Статистически значимых различий между группами не выявили, $p > 0,05$ (критерии χ^2 , Фишера, Манна–Уитни).

Таблица 2. Динамика сывороточных концентраций каспазы-9 и p-53 у пациентов групп 1 и 2, Me (Q1– Q3) / 2.

Точка исследования	Значения параметров в группах		p
	1-я, n = 11	2-я, n = 11	
Каспаза-9 (норма: 0–0,312 пг/мл)			
1	0,22 (0,13–0,25)	0,13 (0,10–0,23)	0,14
2	0,21 (0,17–0,25)	0,14 (0,11–0,22)	0,045*
3	0,14 (0,11–0,18)	0,15 (0,14–0,17)	0,38
4	0,16 (0,11–0,19)	0,14 (0,10–0,17)	0,22
ANOVA	χ^2 (d.f. = 3) = 6,82; p = 0,077	χ^2 (d.f. = 3) = 2,28; p = 0,52	—
p53 (норма: 0–78 пг/мл)			
1	52,60 (45,40–61,70)	51,30 (43,50–70,60)	0,82
2	58,40 (50,20–68,10)	47,80 (45,00–69,70)	0,41
3	47,80 (44,50–61,70)	55,90 (34,00–66,30)	0,72
4	50,00 (43,10–65,00)	56,10 (45,80–77,60)	0,72
ANOVA	χ^2 (d.f. = 3) = 6,69; p = 0,083	χ^2 (d.f. = 3) = 1,15; p = 0,77	—

Примечание. * — различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни) при $p < 0,05$. ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок (в динамике наблюдения по точкам).

нова, тест Шапиро–Уилка) переменных в сравниваемых группах, значений дисперсии. С учетом небольших выборок ($n = 11$), отличных от нормального распределений и неравенства дисперсий использовали робастные методы непараметрической (ранговой) статистики. Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Вилкоксона (двухвыборочный непараметрический) для парного сравнения переменных между двумя точками и ANOVA Фридмана — между четырьмя точками. Различия между независимыми группами 1 и 2 по одинаковым точкам оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу при парном сравнении двух групп отвергали при $p < 0,05$ (с использованием двустороннего p -значения), а при множественном сравнении точек исследования с поправкой на количество сравниваемых пар — меньше 0,013 (с учетом поправки Бонферрони). Данные представили как $Me \pm (Q1 - Q3) / 2$ — медиана \pm половина межквартильного размаха. Статистические критерии оценивали в структуре программы STATISTICA. StatSoft, Inc. (2007), version 8.0.

Результаты

Полученные результаты представили в табл. 2.

При трактовке полученных результатов выявили следующее. В 1-й исследовательской точке (перед индукцией в анестезию) отметили высокое сходство изменений изученных переменных, что свидетельствует о сопоставимости пациентов обеих групп. Критерии отбора, примененные в группах, показали, что ни у одного из пациентов не было значений изучаемых параметров, которые бы находились за верхними пределами референсных значений. Стоит отметить, что исследование провели до регистрации в регионе первого случая COVID-19.

Данные, полученные во 2-й исследовательской точке (через 1 ч после проведенной операции), показали значимую разницу в группах. Пациенты 2-й группы, получившие ингаляционно — внутривенную анестезию на основе севофлорана и системную аналгезию морфином

после операции продемонстрировали значимую разницу по сравнению с пациентами 1-й группы по одному из показателей (каспаза-9). В то же время значения белка p53 у всех пациентов в этой точке были статистически сопоставимы с нормальными значениями и не выходили за границу в 0,78 пг/мл.

В 3-й исследовательской точке (через 12 ч после операции) пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимое сходство обеих изученных переменных. Ни в одном из 22 случаев значения не выходили за пределы референсных.

В 4-й исследовательской точке (через 24 ч после операции) также не отметили значимых различий между 1-й и 2-й группами. Все показатели находились в пределах референсных значений.

Обсуждение

Отсутствие разницы содержания белка p53 в группах оперированных пациентов может трактоваться двояко. Подобная ситуация может указывать на достаточный уровень защиты организма при использовании обеих видов анестезии-аналгезии. Можно также предположить отсутствие повреждения цепей ДНК, стимулирующих остановку клеточного цикла в одной из контрольных точек. Соответственно, отсутствовала «необходимость» гиперэкспрессии белка p53 для защиты стабильности генома.

Другой вариант развития событий мог быть следующим. Как известно, белок p53 весьма коротко живущий [21], и в зависимости от типа клетки, продолжительность повышения его содержания составляет от 5 до 20 мин. Возможно, большее число исследовательских точек позволило бы «попасть» во временные интервалы гиперэкспрессии этого белка и дало бы возможность обнаружить его значимую разницу в группах. При этом использованные исследовательские точки были определены и обоснованы нами ранее [20–23].

Продолжительность существования белка p53 обусловлена наличием негативной аутокриной регуляторной петли с участием белка MDM2, который является ключевой убиквитин-лигазой в процессе его трансформации p53 [21]. Подобная аутокриная петля реализуется при стрессе, т. е. когда в ответ на повреждение реализуется «защитная стратегия» организма, не выходящая за «дозволенные рамки». В случае развития дистресса эта ауторегуляторная петля прерывается за счет фосфорилирования протеинкиназами разно-расположенных остатков серина, т. е. нарушается взаимодействие белков p53 и MDM2 [24]. Это приводит к накоплению белка p53 в клетке для координации множественных сигнальных путей в ответ на повреждение [21, 25]. К сожалению, методом ИФА, использованным в исследовании, можно определить только количество белка p53 в сыворотке, но не его активность [26].

При обоих наиболее хорошо изученных путях апоптоза, существующих у млекопитающих — внешнем (рецептор-индуцированном) и внутреннем (митохондриальном) используется каскад каспаз [27]. Суть каскада состоит в ступенчатости: активированные из прокаспаз индукторные каспазы (в т. ч. каспаза-9) активируют эффекторные каспазы. Последние занимают уже физическим растворением клеточных структур. Каспаза-9, непосредственно активирующая эффекторную каспазу, обладает решающей функцией преобразования сигнала смерти в первое протеолитическое событие и ее контроль имеет важное диагностическое значение [27].

Существуют данные о перекрестном влиянии каспазы-9 не только на запрограммированную клеточную смерть, но и на стратегию выживания — аутофагию [28, 29].

Литература

1. Малыарчиков А. В., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Терешков П. П., Казанцева Л. С. Активность системы негативной регуляции Т-клеточного ответа PD-1/PD-L1/PD-L2 у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (4): 4–11. *Malyarchikov A. V., Shapovalov K. G., Lukyanov S. A., Tereshkov P. P., Kazantseva L. S.* Activity of negative regulation of the PD-1/PD-L1/PD-L2 T-cell response system in patients with pneumonia and influenza A (H1N1). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (4): 4–11. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-4-11.
2. Гребенчиков О. А., Касаткина И. С., Каданцева К. К., Меиков М. А., Баева А. А. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (5): 45–55. *Grebenchikov O. A., Kasatkina I. S., Kadanцева K. K., Meshkov M. A., Baeva A. A.* The effect of lithium chloride on neutrophil activation on exposure to serum of patients with septic shock. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (5): 45–55. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55.
3. Kepp O., Kroemer G. Immunogenic cell stress and death sensitize tumors to immunotherapy. *Cells*. 2023; 12 (24): 2843. PMID: 38132163. DOI: 10.3390/cells12242843.
4. Jorch S. K., Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017; 23 (3): 279–287. DOI: 10.1038/nm.4294. PMID: 28267716.
5. Galluzzi L., Vitale I., Warren S., Adjemian S., Agostinis P., Martinez A. B., Chan T. A., et al. Consensus guidelines for the

исследование различных участников защитной стратегии макроорганизма в ответ на повреждение не может быть использовано в режиме реального времени по понятным причинам. Большинство методов — определенная последовательность действий, требующая определенного времени. Вместе с тем, выявление некоторых закономерностей течения раннего послеоперационного периода в условиях различных методов анестезии-аналгезии с использованием ранее полученных результатов позволит улучшить исход хирургического лечения. Показали, что примененные методики обезболивания одинаково эффективны и безопасны с патофизиологической точки зрения у пациентов, перенесших резекционные операции на легких [20]. Более ранние наши работы указывают на то, что использование эпидуральной аналгезии дает качественную антиноцицептивную защиту, но может привести к эндокринной, т. е. генерализованной реакции воспаления [22, 23].

Заключение

Повышенная концентрация инициирующей каспазы-9 через 1 ч после резекционных вмешательств на легких указывает на большую вероятность развития выраженной реакции воспаления в ответ на повреждение у пациентов, не имеющих элементов симпатической блокады. При этом отсутствие значимой разницы сывороточных концентраций каспазы-9 и белка p53 через 12 и 24 ч после операции свидетельствует как об эффективности использованных методов анестезии-аналгезии, так и о том, что реакция воспаления оставалась паракриной, т. е. ограничивалась местом повреждения.

6. Tang D., Kang R., Berghe T. V., Vandenberghe P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res*. 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5. PMID: 30948788.
7. Dąbrowska D., Jabłońska E., Garley M., Ratajczak-Wrona W., Iwaniuk A. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Scand J Immunol*. 2016; 84 (6): 317–322. DOI: 10.1111/sji.12494. PMID: 27667737.
8. Liu J., Jia Z., Gong W. Circulating mitochondrial DNA stimulates innate immune signaling pathways to mediate acute kidney injury. *Front Immunol*. 2021; 12: 680648. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680648. PMID: 34248963.
9. Gouth P., Myles I. A. Tumor necrosis factor receptors pleiotropic signaling complex and they differential effects. *Front Immunol*. 2020; 11: 585880. DOI: 10.3389/fimmu.2020.585880. PMID: 33324405.
10. Дятлова А. С., Дудков А. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. С. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018; 138 (2): 126–137. *Dyatlova A. S., Dudkov A. V., Linkova N. S., Khavinson V. S.* Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: the role of pathology and cell senescence. *Advances in Modern Biology = Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018; 138 (2): 126–137. (in Russ.). DOI: 10.7868/S0042132418020023.
11. Kuvana T. The role of mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP) in apoptosis: studying bax pores by cryo-electron

- microscopy. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*. 2018; 27: 39–62. DOI: 10.1016/bs.abl.2017.12.002.
12. Czabotar P E., Lessene G., Strasser A., Adams J. M. Control apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Moll Cell*. 2014; 15 (1): 49–63. DOI: 10.1038/nrm3722. PMID: 24355989.
 13. Jung S., Kim D. H., Choi Y. J., Kim S. Y., Park H., Lee H., Choi C.-M., et al. Contribution of p53 in sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non — small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 19667. DOI: 10.1038/s41598-021-99267-z. PMID: 34608255.
 14. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis*. 2023; 29 (3–4): 482–502. DOI: 10.1007/s10495-023-01915-4. PMID: 38036865.
 15. Потанин М. П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология*. 2014; 35 (2): 95–102. Potanin M. P. Autophagy, apoptosis, cell necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunology = Immunologiya*. 2014; 35 (2): 95–102. (in Russ.). UDC 612.014.3.017.1.
 16. Ahsan N., Shariq M., Surolia A., Raj R., Khan M. F., Kumar P. Multi-pronged regulation of autophagy and apoptosis: emerging role of TRIM proteins. *Cell Mol Biol Lett*. 2024; 29 (1): 13. DOI.org/10.1186/s11658-023-00528-8. PMID: 38225560.
 17. Almeida A., Sánchez-Morán I., Rodríguez C. Mitochondrial nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*. 2021; 73 (3): 582–591. DOI: 10.1002/iub.2453. PMID: 33615665.
 18. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии*. 2007; 47: 3–52. Chumakov P. M. Protein p53 and its universal functions in a multicellular organism. *Advances in Biological Chemistry Uspekhi Biologicheskoy Khimii*. 2007; 47: 3–52. (in Russ.).
 19. Zhang Q., Ma S., Liu B., Liu J., Zhu R., Li M. Chrysin induces cell apoptosis via activation of the p53/Bcl2/caspase 9 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (1): 469–474. DOI: 10.3892/etm.2016.3282. PMID: 27347080.
 20. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Новичкова О. Н., Говорова Н. В., Леонов О. В., Соколова О. В. Динамика сывороточных цитокинов при резекционных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований легких. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 12–21. Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Novichkova O. N., Govorova N. V., Leonov O. V., Sokolova O. V. Dynamics of serum cytokines during resection surgery for malignant neoplasms in the lung. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (2): 12–21. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-12-21.
 21. Парфенев С. Е., Смотров А. Н., Шкляева М. А., Барлев Н. А. Регуляция функций белка p53 в ответ на тепловой стресс. *Цитология*. 2019; 61 (3): 208–217. Parfenyev S. E., Smotrova A. N., Shklyayeva M. A., Barlev N. A. Regulation of p53 protein function in response to heat shock. *Cytology = Tsytologiya*; 2019; 61 (3): 208–217. (in Russ.). DOI: 10.1134/S0041377119030076.
 22. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Леонов О. В., Корпачева О. В. «Стресс-ответ» организма при различных видах анестезии в онкохирургии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (2): 80–89. Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Leonov O. V., Korpacheva O. V. «Stress response» of the organism during oncosurgery depending on different types of anesthesia. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (2): 80–89. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65.
 23. Соловьев А. О., Долгих В. Т., Леонов О. В., Новичкова О. Н. Сравнительная оценка реакции воспаления в условиях различных видов анестезии при операциях по поводу рака толстой кишки. *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15 (4): 36–41. Soloviev A. O., Dolgikh V. T., Leonov O. V., Novichkova O. N. Comparative assessment of inflammatory response under different types of anesthesia during surgery for colon cancer. *Medicine in Kuzbass = Meditsina vKuzbasse*. 2016; 15 (4): 36–41. (in Russ.).
 24. Liu Y., Tavana O., Gu W. P53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *J Mol Cell Biol*. 2019; 11 (7): 564–577. DOI: 10.1093/jmcb/mjz060. PMID: 31282934.
 25. Fusée L., Salomao N., Ponnuswamy A., Wang L., López I., Chen S., Gu X., et al. The p53 endoplasmic reticulum stress-response pathway evolved in humans but not in mice via PERK-regulated p53 mRNA structures. *Cell Death Differ*. 2023; 30 (4): 1072–1081. DOI: 10.1038/s41418-023-01127-y. PMID: 36813920.
 26. Майборода А. А. Апоптоз — гены и белки. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 3: 130–135. Mayboroda A. A. Apoptosis - genes and proteins. *Siberian Medical Journal = Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013; 3: 130–135. (in Russ.).
 27. Li P., Zhou L., Zhao T., Liu X., Zhang P., Liu Y., Zheng X., et al. Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23996–24008. DOI: 10.18632/oncotarget.15098. PMID: 28177918.
 28. An H.-K., Chung K. M., Park H. Hong J., Gim J.-F., Choi H., Lee Y. W., et al. CASP9 (caspase 9) is essential for autophagosome maturation through regulation of mitochondrial homeostasis. *Autophagy*. 2020; 16 (9): 1598–1617. DOI: 10.1080/15548627.2019.1695398. PMID: 31818185.

Поступила 12.03.2024
Принята 22.10.2024

Взаимосвязь показателей церебральной оксиметрии с исходами реперфузионной терапии при ишемическом инсульте: *post hoc* анализ рандомизированного контролируемого исследования

А. Р. Авидзба^{1,2*}, В. А. Саскин^{1,2}, А. М. Никонов^{1,2}, А. Хуссейн^{1,2}, М. Ю. Киров^{1,2}

¹ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 163069, Архангельская область, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51

² Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Россия, 163001, Архангельская область, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1

Для цитирования: А. Р. Авидзба, В. А. Саскин, А. М. Никонов, А. Хуссейн, М. Ю. Киров. Взаимосвязь показателей церебральной оксиметрии с исходами реперфузионной терапии при ишемическом инсульте: *post hoc* анализ рандомизированного контролируемого исследования. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 22–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2518> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Роланович Авидзба, avidzba_a@rambler.ru

Резюме

Цель исследования — оценка предиктивной способности церебральной оксиметрии в отношении функционального восстановления у пациентов после проведения реперфузии при ишемическом инсульте.

Материалы и методы. Провели *post hoc* анализ одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования. В исследование включили 45 пациентов с ишемическим инсультом, которым провели системный тромболизис. Первичными конечными точками были оценка функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина и летальность. Регистрировали динамику показателей церебральной оксиметрии в 1-е сут от проведения тромболизиса. Для прогноза функционального восстановления оценивали точку отсечения показателя межполушарной разницы значений церебральной оксиметрии и строили ROC-кривую. Связи между показателями межполушарной разницы значений церебральной оксиметрии и исходами оценивали простыми и многомерными логистическими регрессионными моделями.

Результаты. Разница значений церебральной оксигенации между неповрежденным и поврежденным полушарием до начала тромболизиса составила 4 (3; 5)%, через 24 ч после тромболизиса данный показатель составлял 3 (1; 4)%, $p = 0,024$. Выявили, что межполушарная разница значений церебральной оксигенации менее 4% служит независимым предиктором хорошего функционального исхода: скорректированное отношение шансов 12 [95% ДИ 1,6–93,7], $p = 0,017$. Вместе с тем, межполушарная разница значений церебральной оксигенации менее 4% не является предиктором летального исхода: скорректированное отношение шансов 0,25 [95% ДИ 0,01–3,9], $p = 0,301$.

Заключение. Системный тромболизис при ишемическом инсульте сопровождается улучшением церебральной оксигенации. Межполушарная разница значений церебральной оксигенации менее 4% является независимым предиктором хорошего функционального восстановления пациентов с ишемическим инсультом, однако не ассоциирована с уменьшением летальности.

Ключевые слова: ишемический инсульт; системный тромболизис; церебральная оксиметрия; функциональный исход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование осуществлялось за счет средств гранта Российского научного фонда «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» № 23-25-10070.

Linking Cerebral Oximetry to Outcomes of Reperfusion Therapy in Ischemic Stroke: a *Post-Hoc* Analysis of a Randomized Controlled Trial

Alexey R. Avidzba^{1,2*}, Vitaliy A. Saskin^{1,2}, Anton M. Nikonov^{1,2},
Ayyaz Hussain^{1,2}, Mikhail Y. Kirov^{1,2}

¹ Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, 51 Troitsky Ave., 163069 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia

² Volosevich City Clinical Hospital No. 1, 1 Suvorova Str., 163001 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia

Summary

Aim. To evaluate the predictive value of cerebral oximetry for functional recovery in patients undergoing reperfusion therapy for ischemic stroke.

Materials and Methods. A post hoc analysis was performed using data from a single-center, open-label, randomized controlled trial. The study included 45 patients with ischemic stroke who received systemic thrombolysis. Primary outcomes included functional recovery as assessed by modified Rankin Scale and mortality. Serial cerebral oximetry was performed within the first 24 hours after thrombolysis. The interhemispheric difference (IHD) in cerebral oximetry was used to determine a cutoff point for predicting functional recovery using ROC curve analysis. Associations between IHD and outcomes were analyzed using univariate and multivariate logistic regression models.

Results. The IHD in cerebral oxygenation between the unaffected and affected hemispheres was 4% (3–5%) before thrombolysis and dropped to 3% (1–4%) 24 hours after thrombolysis ($P = 0.024$). An IHD of less than 4% was identified as an independent predictor of favorable functional outcome with an adjusted odds ratio of 12 (95% CI: 1.6–93.7; $P = 0.017$). However, IHD less than 4% was not predictive of mortality ($P = 0.301$).

Conclusion. Systemic thrombolysis in ischemic stroke is associated with improved cerebral oxygenation. An IHD in cerebral oxygenation of less than 4% serves as an independent predictor of favorable functional recovery in ischemic stroke patients but does not correlate with reduced mortality.

Keywords: *ischemic stroke, systemic thrombolysis, cerebral oximetry, functional outcome*

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

Funding. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation for basic and exploratory scientific research by small independent research groups (Grant No. 23-25-10070).

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

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) — распространенное, инвалидизирующее заболевание с высокой летальностью, обуславливающей увеличение экономических вложений в систему здравоохранения [1–3]. Лечение пациентов с ИИ в острейшем периоде направлено на скорейшую реканализацию тромбированной артерии и восстановление мозгового кровотока [4, 5]. С этой целью применяются фармакологические и нефармакологические методы реперфузии. К фармакологическим методам можно отнести системную и локальную тромболитическую терапию (ТЛТ), в свою очередь, к механическим относятся тромбэкстракция (МТЭ) и тромбоаспирация [4,6]. Показания к проведению реперфузионных вмешательств с каждым годом расширяются: при использовании современных методик нейровизуализации (магнитно-резонансная томография головного мозга, перфузионные исследования) возможно расширение терапевтического окна для применения реперфузии [7–9].

На сегодняшний день в научной литературе активно обсуждаются возможности дополнительного мониторинга, применимые в острейшем периоде ИИ и их предполагаемая польза, одним из таких методов является церебральная оксиметрия [10]. Церебральная оксиметрия представляет собой неинвазивный, простой в использовании метод оценки локальной оксигенации головного мозга, который при этом обладает достаточной точностью [11]. На сегодняшний день церебральная оксиметрия применяется как дополнительная опция мониторинга при различных сердечно-сосудистых операциях и при ряде критических состояний [10, 12, 13]. Так, церебральная оксиметрия используется для диагностики вторичной гипоперфузии, олигемии на фоне внутричерепной гипертензии и церебрального вазоспазма, оценки

церебрального кровотока и сохранности его ауторегуляции, индивидуализации гемодинамических параметров у пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями [10]. Кроме того, показатели церебральной оксиметрии могут с достаточной точностью определять наличие внутримозговой гематомы более 3,5 мл, располагающейся не далее 2,5 см от поверхности больших полушарий головного мозга [14].

В то же время применение церебральной оксиметрии в интенсивной терапии пациентов с очаговым повреждением головного мозга (ИИ, гипертензивные внутримозговые кровоизлияния и т. д.) вызывает дискуссии из-за возможного несоответствия между местом измерения церебральной сатурации (rSO_2) и локализацией поражения головного мозга. Однако, для пациентов с ИИ этот метод мониторинга может быть интересен по нескольким причинам. Во-первых, с помощью церебральной оксиметрии можно выявить окклюзию крупного интракраниального сосуда на догоспитальном этапе и определить дальнейшую маршрутизацию пациента (в центр с возможностью проведения внутрисосудистых методик реканализации или в ближайший центр, где возможно проведение системной ТЛТ) [15]. Во-вторых, данная методика может быть включена в комплексный мониторинг статуса реканализации у пациентов в условиях общей анестезии при проведении МТЭ [16]. В-третьих церебральная оксиметрия имеет перспективы как способ прогнозирования социально-бытового восстановления пациентов, которым проводились реперфузионные вмешательства при ИИ [17, 18]. Кроме того, мониторинг церебральной оксиметрии показывает многообещающие результаты в области оценки безопасности ранней вертикализации пациентов с ИИ [19].

Все обсуждаемые области применения мониторинга rSO_2 касаются пациентов с окклю-

зиями крупных интракраниальных сосудов и, как следствие, применением МТЭ для реканализации. При этом в научной литературе нет сведений о том, насколько показатели rSO_2 могут быть использованы в прогнозировании функционального восстановления у пациентов после проведения только ТЛТ или в смешанной группе (ТЛТ + МТЭ).

Цель работы — оценка предиктивной способности церебральной оксиметрии в отношении функционального восстановления у пациентов после проведения реперфузии при ИИ.

Материал и методы

Для проведения *post hoc* анализа использовали данные одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного на базе отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра (ОРИТ РСЦ) Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич (г. Архангельск) в период с 12 марта 2022 г. по 31 августа 2024 г.

Протокол РКИ был одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) от 26.01.2022 № 01/01-22 и зарегистрирован на ресурсе ClinicalTrials.gov, NCT05517109. У всех пациентов, включаемых в исследование, получали информированное добровольное согласие. В случае отсутствия возможности волеизъявления проводили консилиум специалистов с целью определения возможности включения пациентов в исследование.

В исследование включали пациентов старше 18 лет с ИИ, которым планировали проведение тромболитической терапии (ТЛТ) или механической тромбэкстракции (МТЭ). У всех участников исследования систолическое артериальное давление (САД) при поступлении должно было быть не ниже 140 мм рт. ст. Для целей *post hoc* анализа отобрали тех пациентов с ИИ в системе передней циркуляции мозгового кровообращения, у которых регистрировали показатели rSO_2 в первые сутки от ТЛТ.

Рандомизацию проводили методом закрытых конвертов. При поступлении в ОРИТ РСЦ пациентов рандомизировали в две группы: с целевым САД 161–185 мм рт. ст. в первые 24 ч (группа сравнения) и с САД < 160 мм рт. ст. (группа интенсивной гипотензивной терапии). Целевые значения САД, согласно рандомизации, поддерживали во время реперфузии и в течение первых суток после проведения ТЛТ. В течение первых суток после реперфузии поддерживали аналогичные показатели САД. В случае превышения целевых значений САД проведение ТЛТ останавливали с целью коррекции САД, после достижения целевого значения реперфузию продолжали.

Критерии исключения были следующими:

- отсутствие информированного добровольного согласия или консилиума специалистов;

- отказ от участия в исследовании;
- беременность;
- участие пациента в другом клиническом исследовании в течение последних 90 дней;
- проведение ТЛТ «off-label» (за исключением случаев, когда отбор пациентов с неизвестной экспозицией заболевания проводили с применением оценки DWI/FLAIR несоответствия при магнитно-резонансной томографии головного мозга);
- невозможность достижения целевого САД до начала ТЛТ в течение 20 мин;
- превышения целевого САД в первые 24 ч после ТЛТ в течение 60 мин;
- САД менее 100 мм рт. ст. в течение 60 мин после реперфузионной терапии.

Показатели гемодинамики контролировали с помощью мониторов GE PROCARE B40 (США) или Comen WQ-002 (КНР). Артериальное давление (АД) корректировали согласно рандомизации, использовали азаметония бромид и урапидил внутривенно.

ТЛТ проводили препаратом альтеплаза в дозировке 0,9 мг/кг, у пациентов старше 80 лет по решению дежурного врача анестезиолога-реаниматолога применяли дозировку 0,6 мг/кг. Десять процентов дозы вводили внутривенно болюсно, остаток препарата — внутривенно в режиме постоянной микроструйной инфузии с помощью шприцевого насоса в течение последующего часа.

У всех пациентов регистрировали биометрические показатели, основное и сопутствующие заболевания, подтип ИИ по классификации TOAST [20], количество баллов по шкале тяжести инсульта национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) [21].

Контроль показателей rSO_2 проводили с помощью монитора Masimo Root (США). Два электрода накладывали в стандартных местах, в лобной области справа и слева от срединной линии. Регистрировали данные с обоих электродов, отражающие значения rSO_2 для интактного и поврежденного полушария в течение первых суток от проведения ТЛТ. Имеются результаты, показывающие, что соотношение сатурации артериальной и венозной крови в коре больших полушарий достаточно индивидуально у каждого человека, что может значимо влиять на абсолютные показатели rSO_2 и обуславливать их индивидуальную норму [22]. Принимая это во внимание, для оценки тяжести повреждения заинтересованного полушария рассчитывали разницу показателей rSO_2 между неповрежденным и поврежденным полушарием (ΔrSO_2).

В качестве первичных конечных точек определили 90-дневную летальность и оценку функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на 90-й день от дебюта заболевания [23]. Данные собирали при помощи телефонного интервьюирования пациента или его ближайшего родственника. В качестве хорошего функционального восстановления определили балл по mRS 0–2, плохого — 3–5 [24].

Статистический анализ данных. Непрерывные данные в зависимости от распределения представили, как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или как медиана (Me) с межквартильным диапазоном ($Q1$; $Q3$). Категориальные данные — как абсолютные значения (n) и проценты (%). Нормальность распределения определяли при помощи теста Шапиро–Уилка. Различия непрерывных переменных между группами для независимых выборок оценивали, в зависимости от характера распределения данных, с помощью t -теста Стюдента или теста Манна–Уитни, для связанных выборок — при помощи критерия Вилкоксона, для категориальных переменных — точного критерия Фишера.

Точку отсечения для прогноза хорошего функционального восстановления в значениях ΔrSO_2 определяли при помощи построения ROC-кривых с оценкой правильно классифицированных значений переменной. Взаимосвязь показателей rSO_2 и функционального восстановления оценивали с помощью простых и многомерных логистических регрессионных моделей. Для построения многомерных логистических регрессионных моделей выбрали конфаундеры, показавшие значимость в опубликованных исследованиях (возраст и балл по шкале NIHSS при поступлении). Переменные включали в модель одновременно. Статистический анализ данных проводили при помощи программного обеспечения STATA 14 MP (StataCorp, США).

Результаты и обсуждение

За период проведения исследования в ОРИТ РСЦ поступило 1268 пациентов с ИИ. Провели скрининг 170 пациентов, которым была выполнена ТЛТ, рандомизировали 90 пациентов, в итоговый анализ включили 45 испытуемых с ИИ в каротидном бассейне и зарегистрированными показателями rSO_2 (рис. 1). 27 (60%) испытуемых было мужчинами, средний возраст составил $70,9 \pm 10,9$ лет, медианный балл по NIHSS 9 (6; 16). (табл. 1) Распределение патогенетических вариантов ИИ было следующим: атеротромботический вариант 17 (37,8%), кардиоэмболический 14 (31,1%), лакунарный 3 (6,7%), криптогенный 11 (24,4%).

ΔrSO_2 до начала ТЛТ составила 4 (3; 5), ΔrSO_2 через 24 ч после ТЛТ (ΔrSO_{24}) — 3 (1; 4), $p = 0,024$.

Точку отсечения по показателю ΔrSO_{24} определили равной 4%, с чувствительностью 50%, специфичностью 88% и верно классифицированным наблюдениями в 73,2% случаев (рис. 2), далее разделили выборку на 2 группы соответственно значениям показателя ΔrSO_{24} : $\Delta rSO_{24} < 4\%$ и $\Delta rSO_{24} \geq 4\%$.

Летальный исход регистрировали в 4 (8,9%) случаях. Хорошее функциональное восстановление у выживших пациентов отметили в 25 (61%) случаях со следующим распределением

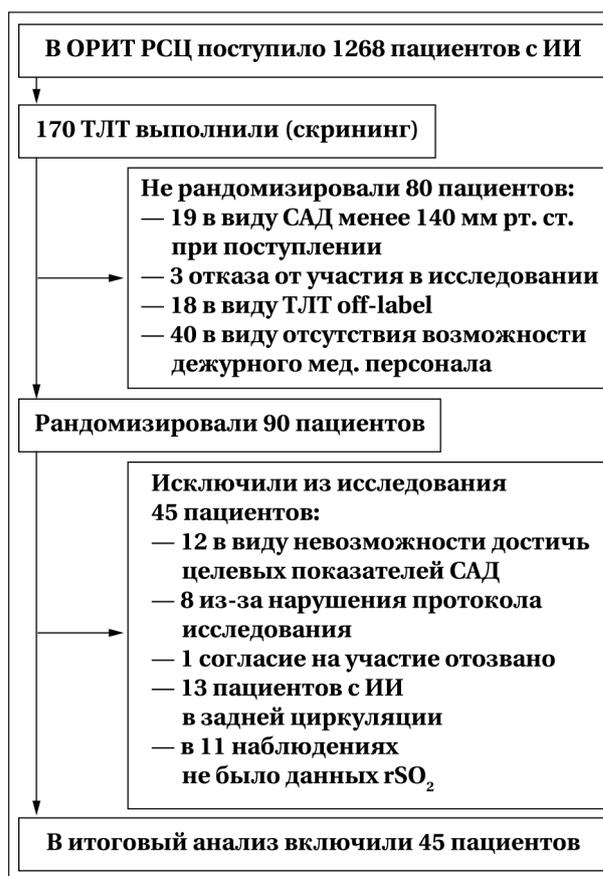


Рис. 1. Схема исследования.

Примечание. ИИ — ишемический инсульт; ТЛТ — тромболитическая терапия; САД — систолическое артериальное давление.

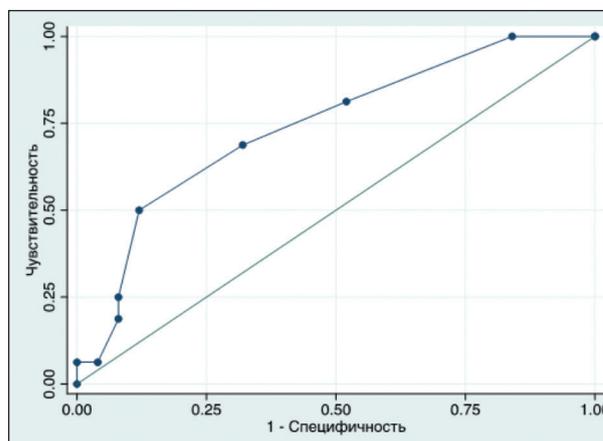


Рис. 2. ROC-кривая: чувствительность и специфичность межполушарной разницы показателей церебральной оксиметрии через сутки от проведения системного тромболитика в прогнозировании хорошего функционального восстановления.

Примечание. Площадь под кривой 0,741 [95% ДИ 0,570–0,857].

по группам: в группе $\Delta rSO_{24} < 4\%$ хороший функциональный исход — в 22 (73%) случаях против 3 (27%) в группе с $\Delta rSO_{24} \geq 4\%$, $p = 0,012$.

ΔrSO_{24} как предиктор хорошего функционального восстановления. $\Delta rSO_{24} < 4\%$ была

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика выборки и исходы.

	Вся выборка,		$\Delta rSO_2 24 < 4\%$,		$\Delta rSO_2 24 \geq 4\%$,		<i>p</i>
	<i>n</i> = 45		<i>n</i> = 31		<i>n</i> = 14		
Возраст, лет,	70,9±10,9		71,1±10,4		70,4±12,4		0,570
Пол, мужчины, <i>n</i> (%)	27 (60)		20 (64,5)		7 (50)		0,357
NIHSS при поступлении, баллы, <i>Me (Q1; Q3)</i>	9 (6; 16)		7 (6; 13)		14,5 (9; 20)		0,002
Сопутствующие заболевания							
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	38 (84,4)		26 (83,9)		12 (85,7)		0,874
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	16 (35,6)		10 (32,3)		6 (42,9)		0,492
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	11 (24,4)		7 (22,6)		4 (28,6)		0,717
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	15 (33,3)		11 (35,5)		4 (28,6)		0,743
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	6 (13,3)		5 (16,1)		1 (7,1)		0,648
Исходы							
Летальность, <i>n</i> (%)	4 (8,9)		1 (3,2)		3 (21,4)		0,082
Балл по mRS на 90 день, баллы, <i>Me (Q1; Q3)</i>	2 (1; 3)		2 (1; 3)		3,5 (3; 5)		0,01

Примечание. mRS — модифицированная шкала Рэнкина.

Таблица 2. Предикторы хорошего функционального восстановления после ТЛТ.

Предиктор	Предварительный анализ			Скорректированный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	сОШ	95% ДИ	<i>p</i>
$\Delta rSO_2 24 < 4\%$	7,3	1,5–34,7	0,012	12	1,6–93,7	0,017
Возраст, лет	0,9	0,8–0,9	0,029	0,9	0,8–0,9	0,016
NIHSS при поступлении, баллы	0,9	0,8–1,1	0,093	0,9	0,8–1,1	0,551

Примечание. Для табл. 2, 3: $\Delta rSO_2 24$ — межполушарная разница показателей церебральной оксиметрии.

Таблица 3. Предикторы летальности после ТЛТ.

Предиктор	Предварительный анализ			Скорректированный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	сОШ	95% ДИ	<i>p</i>
$\Delta rSO_2 24 < 4\%$	0,12	0,1–1,3	0,082	0,25	0,01–3,9	0,301
Возраст, лет	1	0,9–1,1	0,902	1	0,9–1,1	0,964
NIHSS при поступлении, баллы	1,2	1–1,4	0,049	1,2	0,9–1,4	0,163

связана с хорошим функциональным восстановлением у пациентов после ТЛТ в одномерном анализе: отношение шансов (ОШ) 7,3 [95% ДИ 1,5–34,7], *p* = 0,012. В многомерном анализе $\Delta rSO_2 24 < 4\%$ также являлась независимым предиктором хорошего функционального исхода: скорректированное отношение шансов (сОШ) — 12 [95% ДИ 1,6–93,7], *p* = 0,017. Переменные, включенные в модель, представили в табл. 2.

$\Delta rSO_2 24$ как предиктор летального исхода. $\Delta rSO_2 24 < 4\%$ не являлся предиктором летального исхода как в одномерном анализе: ОШ 0,13 [95% ДИ 0,1–1,3], *p* = 0,082, так и в многомерном: сОШ 0,25 [95% ДИ 0,01–3,9], *p* = 0,301 (табл. 3).

В данном *post hoc* анализе РКИ, посвященного вопросам оптимизации артериального давления в 1-е сут после ТЛТ по поводу ИИ, показали, что показатели ΔrSO_2 значимо снижаются после проведения ТЛТ, что иллюстрирует эффективность реперфузионных методик в восстановлении кровотока в поврежденном полушарии головного мозга. Однако, снижение показателя ΔrSO_2 было незначительным в абсолютных значениях, что ограничивает возможность его применения как маркера реперфузии. Эти результаты подтверждаются исследованием С. Nametner и соавт., в котором авторы показали, что только у 2 из 25 пациентов после МТЭ с успешной реканализацией увеличивались показатели rSO_2 в поврежденном полушарии

мозга. Таким образом, применимость мониторинга rSO_2 для оценки реперфузии в острейшем периоде ИИ остается сомнительной.

На сегодняшний день в научной литературе опубликован ряд работ, посвященных оценке прогностической способности показателей rSO_2 в отношении функционального восстановления и летальности у пациентов с ИИ. По данным S. E. Eroglu и соавт. [25] показатели rSO_2 не ассоциировались с тяжестью состояния при ОНМК. Эти результаты могут быть объяснены наличием в выборке пациентов как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом, что отчасти подтверждается работой А. С. Flint и соавт. [15], в которой авторский коллектив показал, что значения rSO_2 у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями не различаются между полушариями. При этом у пациентов с ИИ ΔrSO_2 3% и более может предсказывать наличие окклюзии крупного интракраниального сосуда (интракраниальный сегмент внутренней сонной артерии, М1 и А1 сегменты средней и передней мозговых артерий соответственно) [15]. По нашим данным $\Delta rSO_2 24 < 4\%$ и более является независимым предиктором плохого функционального восстановления при ИИ, что может объясняться наличием в выборке большего числа пациентов с окклюзией крупного интракраниального сосуда, и, как следствие, большим объемом зоны ишемии, что обуславливает худшее восстановление.

Летальность на 90-й день в нашей выборке составила 8,9%, что соответствует литературным данным [26]. По результатам проведенного нами исследования ΔrSO_2 не является предиктором летального исхода у пациентов после ТЛТ. Однако, в работе С. Hametner и соавт. [18] ΔrSO_2 зарекомендовал себя как предиктор летального исхода, что может быть объяснено высокой летальностью (32,6%) и проведением МТЭ на фоне окклюзии крупных интракраниальных сосудов. Кроме того, исходная тяжесть состояния пациентов в исследовании С. Hametner и соавт. была выше: медианный балл по NIHSS при поступлении составил 19 против 9 в нашей выборке, что, вероятно, и обусловило выраженное ухудшение прогноза функционального восстановления в случае неуспешной реканализации.

Насколько известно, выполненная работа — одно из первых исследований прогностической ценности показателей rSO_2 у пациентов

после ТЛТ при ИИ. Вместе с тем необходимо отметить ряд ее ограничений, главными из которых являются объем выборки и одноцентровой дизайн, что осложняет генерализацию результатов. Кроме того, мы не оценивали распространенность окклюзий крупных интракраниальных сосудов, что может быть значимым фактором, отразившимся на результатах.

Заключение

Применение ТЛТ при ИИ сопровождается снижением разницы показателей rSO_2 между интактным и поврежденным полушарием. ΔrSO_2 4% и более является независимым предиктором плохого функционального восстановления пациентов после ИИ, однако не ассоциируется с увеличением летальности. Требуются дальнейшие исследования для определения роли мониторинга rSO_2 в остром периоде ИИ.

Литература

1. Powers W J., Rabinstein A. A., Ackerson T., Adeoye O. M., Bambaki N. S., Becker K., Biller J., et al., American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): e46-e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.
2. Еришов В. И., Грицац А. И., Белкин А. А., Заболотских И. Б., Горбачев В. И., Лебединский К. М., Лейдерман И. Н., с соавт. Российское многоцентровое наблюдательное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (RETAS): вопросы искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; (6): 25–34. Ershov V. I., Gritsan A. I., Belkin A. A., Zabolotskikh I. B., Gorbachev V. I., Lebedinsky K. M., Leiderman I. N., et al. Russian multiple-center observational clinical study «Register of respiratory therapy for patients with stroke (RETAS): aspects of mechanical ventilation. *Russ J Anesthesiol Reanimatol = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2021; (6): 25–34. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202106125.
3. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (5): 439–458. DOI: 10.1016/S1474-4422-(19)30034-1. PMID: 30871944
4. Berge E., Whiteley W., Audebert H., De Marchis G. M., Fonseca A. C., Padiglioni C., Pérez de la Ossa N., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke j*. 2021; 6 (1): 1–61. DOI: 10.1177/2396987321989865. PMID: 33817340.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333 (24): 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Published online 2021. The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Published online 2021. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2.
7. WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379 (7): 611–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355. PMID: 29766770.
8. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.
9. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378 (1): 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442. PMID: 29129157.
10. Viderman D, Abdildin YG. Near-infrared spectroscopy in neurocritical care: a review of recent updates. *World Neurosurg*. 2021; 151: 23–28. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.04.054. PMID: 33895369.
11. Romagnoli S., Lobo F A., Picetti E., Rasulo F A., Robba C., Matta B. Non-invasive technology for brain monitoring: definition and meaning of the principal parameters for the International Practice On TEchnology neuro-moniToring group (I-PROTECT). *J Clin Monit Comput*. 2024; 38 (4): 827–845. DOI: 10.1007/s10877-024-01146-1. PMID: 38512360.
12. Frogel J., Kogan A., Augoustides J. G. T., Berkenstadt H., Feduska E., Steyn J., Dwarakanath S., et al. The value of cerebral oximetry monitoring in cardiac surgery: challenges and solutions in adult and pediatric practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (6): 1778–1784. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.206. PMID: 30292386.
13. Skrifvars M. B., Sekhon M., Aneman E. A. Monitoring and modifying brain oxygenation in patients at risk of hypoxic ischaemic brain injury after cardiac arrest. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 312. DOI: 10.1186/s13054-021-03678-3. PMID: 34461973.
14. Walsh K. B. Non-invasive sensor technology for prehospital stroke diagnosis: current status and future directions. *Int J Stroke*. 2019; 14 (6): 592–602. DOI: 10.1177/1747493019866621. PMID: 31354081.
15. Flint A. C., Bhandari S. G., Cullen S. P., Reddy A. V., Hsu D. V., Rao V. A., Patel M., et al. Detection of anterior circulation large artery occlusion in ischemic stroke using noninvasive cerebral oximetry. *Stroke*. 2018; 49 (2): 458–460. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020140. PMID: 29321339.
16. Moreira J, Mota C C, Godinho L, Trilha C M. Noninvasive neurophysiological monitoring in acute ischemic stroke treatment. *Open Access J Neurol Neurosurg*. 2017; 4 (1): 555628. DOI: 10.19080/OA-JNN.2017.04.555628.
17. Ritzenthaler T, Cho T. H., Luis D., Berthezene Y., Nighoghossian N. Usefulness of near-infrared spectroscopy in thrombectomy monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2015; 29 (5): 585–589. DOI: 10.1007/s10877-014-9636-9. PMID: 25367227.
18. Hametner C., Stanarcevic P., Stampfl S., Rohde S., Veltkamp R., Bösel J. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35 (11): 1722–1728. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.181. PMID: 26243709.
19. Женило В. М., Хрипун А. В., Кладова И. В., Мартынов Д. В., Костюков Д. С., Бондаренко К. А. Опыт использования церебральной оксиметрии на этапах ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом. *Вестник Интенсивной Терапии им. АИ Салтанова*. 2018; (3): 67–71. Zhenilo V. M., Khripun A. V., Kladova I. V., Martynov D. V., Kostyukov D. S., Bondarenko K. A. Experience in the use of cerebral oximetry at the stages of early rehabilitation of patients with ischemic stroke. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2018; (3): 67–71. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-67-71.
20. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh E. E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
21. Brott T., Adams H. P., Olinger C. P., Marler J. R., Barsan W. G., Biller J., Spliker J., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20 (7): 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.

22. Watzman H. M., Kurth C. D., Montenegro L. M., Rome J., Steven J. M., Nicolson S. C. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology*. 2000; 93 (4): 947–953. DOI: 10.1097/0000542-200010000-00012. PMID: 11020744.
23. van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C., Schouten H. J., van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19 (5): 604–607. DOI: 10.1161/01.str.19.5.604. PMID: 3363593.
24. ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393 (10174): 877–888. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8. PMID: 30739745.
25. Erođlu S. E., Aksel G., Yönak H., Satıçy M. O. Diagnostic and prognostic values of cerebral oxygen saturations measured by INVOS™ in patients with ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease. *Turk J Emerg Med*. 2019; 19 (2): 64–67. DOI: 10.1016/j.tjem.2019.01.001. PMID: 31073543.
26. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 2015; 372 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.

Поступила 26.09.2024.
Принята 14.11.2024

Опыт констатации смерти мозга в многопрофильном стационаре

А. И. Грицан^{1,2*}, Н. Ю. Довбыш^{1,2}, Е. Е. Корчагин²

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

² Краевая клиническая больница, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А

Для цитирования: А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, Е. Е. Корчагин. Опыт констатации смерти мозга в многопрофильном стационаре. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 29–35. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2515> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Иванович Грицан, gritsan67@mail.ru

Резюме

Несмотря на действующее законодательство констатация смерти мозга (КСМ) все еще вызывает сложности у врачей анестезиологов-реаниматологов.

Цель исследования: оценить частоту проведения КСМ, выявить факторы, лимитирующие ее проведение в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включили сплошной выборкой 698 пациентов. В 98 (14%) случаях пациенты имели повреждения головного мозга (ГМ), их и отобрали для дальнейшего исследования. Из данной когорты выделители пациентов, умерших в сроки до 15 сут от момента поступления на стационарное лечение (группа, $n = 61$). В дальнейшем из группы выделители пациентов, у которых регистрировали снижение уровня сознания до 3–5 баллов по ШКГ (подгруппа, $n = 38$). Для сравнения полученных результатов с опубликованными данными провели поиск в системе PubMed по поисковому запросу «brain death criteria» и в системе eLibrary.ru по словам «констатация смерти мозга».

Результаты. У пациентов подгруппы инициировали 12 (31,6%) КСМ, смерть мозга констатировали у 8 (21,1%) больных, среди которых было 5 (63%) женщин, 3 (37%) мужчин. КСМ в полном объеме осуществили в 6 (75%) случаях у пациентов с внутримозговым нетравматическим кровоизлиянием (ВМК), в 1 случае при субарахноидальном нетравматическом кровоизлиянии (САК) и в 1 случае при ЧМТ, (по 12,5% соответственно). Возраст пациентов составил 59 [43; 65] лет; оценка по ШКГ — 3 [3; 3] балла, FOUR — 0 [0; 0] баллов, длительность нахождения в стационаре — 1,5 [1; 2,5] сут и в ОАР — 1 [1; 2] сут.

Заключение. Фактором, лимитирующим проведение КСМ, является диаметр зрачков, не достигший 5 мм у пациентов с комами III степени.

Ключевые слова: констатация смерти мозга; трансплантология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Основные результаты представили в постерном докладе секции «Образование и вопросы организации анестезиолого-реанимационной службы» Форума анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР) 12–14 октября 2024 г., Санкт-Петербург.

Diagnosis of Brain Death in a Multidisciplinary Hospital

Alexey I. Gritsan^{1,2*}, Nikolay Y. Dovbysh^{1,2}, Egor E. Korchagin²

¹ Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk area, Russia

² Regional Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Russia

Summary

Brain death diagnosis (BDD) remains a challenge for anesthesiologists and intensive care physicians despite existing regulatory frameworks.

Objective. To evaluate the frequency of BDD procedure and identify factors limiting its implementation in a multidisciplinary hospital setting.

Materials and Methods. A single-center retrospective study was conducted including 698 patients by total sampling. Of these, 98 (14%) had brain injury and were selected for further analysis. From this cohort, patients who died within 15 days of hospital admission ($N = 61$) were identified. A subgroup of patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 3–5 was then selected ($N = 38$). For comparison, a literature search was performed in PubMed using the query «brain death criteria» and in eLibrary.ru using the keywords «brain death diagnosis».

Results. BDD was initiated in 12 (31.6%) cases within the GCS 3–5 subgroup, with brain death confirmed in 8 (21.1%) patients, including 5 (63%) women and 3 (37%) men. Complete BDD procedures were performed in 6 (75%) patients with non-traumatic intracerebral hemorrhage (ICH), 1 with non-traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH), and 1 with traumatic brain injury (TBI) (12.5% each). The median patient age was 59 [43;

65] years, the median GCS score was 3 [3; 3], and the median FOUR score was 0 [0; 0]. Median hospital length of stay was 1.5 [1; 2.5] days, and median intensive care unit (ICU) stay was 1 [1; 2] day.

Conclusion. Insufficient pupil diameter (5 mm) is a limiting factor for the performance of BDD procedures in grade III coma patients.

Keywords: brain death diagnosis; transplantation

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

The main results were presented in a poster session on «Education and Organizational Issues in Anesthesiology and Critical Care» at the Forum of anesthesiologists and reanimatologists of Russia (FARR), October 12–14, 2024, St. Petersburg.

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

Введение

Совершенствование оказания медицинской помощи сопровождается нарастанием числа случаев проведения интенсивной терапии у пациентов, имеющих необратимое повреждение головного мозга первичного или вторичного генеза. Перед врачами-анестезиологами-реаниматологами стоит задача своевременной диагностики смерти по неврологическим критериям, что приводит к прекращению необоснованно проводимой бесперспективной интенсивной терапии, предупреждает формирование негативных эмоций у медицинских работников, понимающих неблагоприятность исхода заболевания, но продолжающих проведение интенсивной терапии [1].

Нежелательным аспектом непроведения констатации смерти мозга (КСМ) является потеря потенциальных доноров по неврологическим критериям, обрекающая на смерть лиц, ожидающих трансплантации.

Известно, что ежегодная потребность в трансплантации почки составляют около 40 случаев на 1 000 000 населения, сердца — 20, печени — 20. Отсюда расчетное количество трансплантаций почек составляет 4000–5000 в год, печени и сердца — 1500–2000. Больные, нуждающиеся в трансплантации органов, концентрируются в соответствующих центрах, при этом летальность среди находящихся в Листах ожидания составляет от 10 до 35% [2].

Цель исследования — оценить частоту проведения констатации смерти мозга, выявить факторы, лимитирующие ее проведение в многопрофильном стационаре.

Материал и методы

Провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включили сплошной выборкой 698 пациентов с летальными исходами за период с 04 сентября 2023 г. по 22 марта 2024 г. (201 день) в 7 отделениях анестезиологии и реанимации (112 коек) крупной многопрофильной больницы с прикрепленным населением около 300 000 человек, в составе которой имеется сосудистый центр, проводятся нейрохирургические оперативные вмешательства при нейроонкологических и сосудистых патологиях головного мозга.

В 98 (14%) случаях пациенты имели повреждения головного мозга (ГМ), их и отобрали для дальнейшего

исследования (рис.). Нозологические формы повреждения ГМ представили в табл. 1.

Из когорты отобранных пациентов выделили умерших в сроки до 15 суток от момента поступления в стационар (группа, $n = 61$), (рис., табл. 1). Выделение группы требовалось в связи с тем, что при сроке лечения более 15 сут причиной летальных исходов являлось прогрессирование синдрома органной недостаточности, обусловленной развитием инфекционных осложнений.

На следующем этапе из группы выделили пациентов, у которых в сроки нахождения в отделении анестезиологии и реанимации составляли 0–15 сут, и имелось снижение уровня сознания до 3–5 баллов по ШКГ (подгруппа, $n = 38$).

В когорте пациентов, включенных в исследование, было 48 (49%) женщин и 50 (51%) мужчин. В группе было 32 (52%) женщины и 29 (48%) мужчин, в подгруппе — 17 (45%) женщин и 21 (55%) мужчина.

Решение о возможности проведения констатации смерти мозга (КСМ) принимали в соответствии с приказом министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2014 г. № 908н «О порядке установления смерти мозга человека» [3]. Также условиями для начала КСМ считали следующие биохимические параметры: рН 7,35–7,45, натрий — 135–145 ммоль/л, калий — 3,5–5,0 ммоль/л, глюкоза крови — 3,0–8,3 ммоль/л, соответствие ре-



Рис. Схема исследования.

Таблица 1. Распределение по нозологическим формам пациентов с повреждением головного мозга, абс (%).

Нозологические формы повреждения ГМ	Пациенты, включенные в исследование		
	Вся когорта (n = 98)	Группа (n = 61)	Подгруппа (n = 38)
ИИ	35 (35,7)	18 (29,5)	9 (23,7)
ВМК	27 (27,6)	19 (31,1)	14 (36,8)
САК	7 (7,1)	6 (9,8)	4 (10,5)
ЧМТ	15 (15,3)	9 (14,8)	9 (23,7)
ОГМ	10 (10,2)	5 (8,2)	0
МЭ	1 (1,0)	1 (1,6)	1 (2,6)
СЛР	3 (3,1)	3 (4,9)	1 (2,6)

Примечание. ИИ — ишемический инсульт; ВМК — внутримозговое нетравматическое кровоизлияние; САК — субарахноидальное нетравматическое кровоизлияние; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ОГМ — опухоли головного мозга (первичные опухоли/метастазы ГМ как прооперированные, так и не оперированные); МЭ — менингоэнцефалит вторичный; СЛР — сердечно-легочная реанимация (вторичное повреждение ГМ в результате исхода СЛР).

Таблица 2. Характеристика исследуемых пациентов с летальным исходом, Me [Q1; Q3].

Параметры	Пациенты, включенные в исследование		
	Вся когорта (n = 98)	Группа (n = 61)	Подгруппа (n = 38)
Возраст, лет	67 [55; 76]	64 [50; 70]	61 [47; 68]
GCS, баллы	6 [3; 9]	3 [3; 6]	3 [3; 3]
FOUR, баллы	6 [0; 16]	0 [0; 16]	0 [0; 0]
Длительность нахождения в стационаре, сут	9 [3; 27]	4 [3; 8]	3 [2; 6,7]
Длительность нахождения в ОАР, сут	5 [2; 11]	4 [2; 7]	3 [2; 5,5]
Длительность проведения ИВЛ, сут	4 [1; 10]	3 [1; 6]	3 [2; 6]

ференсным значениям концентрации магния и кальция, исключаяющее развитие КСМ за счет их повышения/понижения [4].

Оценивали продолжительность нахождения в стационаре, в отделении анестезиологии-реанимации и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), возраст пациентов, характеристику сознания их при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации по Шкале Ком Глазго (GCS) и FOUR.

Для сравнения полученных результатов с опубликованными данными провели поиск в системе PubMed по поисковому запросу «brain death criteria» и в системе eLibrary.ru по запросу «констатация смерти мозга». Обнаружили 5939 источников, опубликованных в период с 1968 по 2024 гг. Анализу подвергли полнотекстовые публикации, вышедшие в период с 2014 по 2024 гг.

Полученные данные обработали с помощью программы «IBM SPSS Statistics 22» для Windows (SPSS, Чикаго, Иллинойс) и Microsoft Office Excel 2013. Распределение показателей, по критерию Шапиро-Уилка, отличалось от нормального. Количественные значения представили медианой (Me), 1-м и 3-м квартилем (Q1; Q3).

Результаты

Характеристику пациентов, длительность нахождения в стационаре, ОАР, длительность проведения ИВЛ представили в табл. 2.

У пациентов подгруппы инициировали 12 (31,6%) КСМ, смерть мозга констатировали у 8 пациентов (21,1%), среди них было 5 (63%) женщин, 3 (37%) мужчин.

КСМ в полном объеме провели 6 пациентам с ВМК (75%), 1 при САК (12,5%), и в 1 — при ЧМТ (12,5%). Возраст пациентов составил 59 [43; 65] лет; оценка по ШКГ 3 [3; 3] балла, FOUR —

0 [0; 0] баллов, длительность нахождения в стационаре — 1,5 [1; 2,5] суток и ОАР — 1 [1; 2] сут.

В 4 случаях проведение КСМ прервали в связи с нижеследующими причинами:

1. Пациент П. В. И., мужчина, возраст 65 лет. Диагноз: внутримозговое кровоизлияние, внебольничная пневмония, осложненная острым респираторным дистресс-синдромом тяжелой степени (PaO₂/FiO₂ менее 100 мм рт. ст.); не начато проведение теста апноэтической оксигенации.

2. Пациент З. Р. С., мужчина, возраст 24 года. Диагноз: черепно-мозговая травма с разрывом барабанных перепонок, проведение ЭЭГ было невозможно в следствие невозможности наложения электродов.

3. Пациент К. М. В., мужчина, возраст 55 лет. Диагноз: внутримозговое кровоизлияние; нестабильность гемодинамики при проведении теста апноэтической оксигенации, тест прервали, летальный исход наступил через 30 мин.

4. Пациент З. Т. В., женщина, возраст 66 лет. Диагноз: ишемический инсульт с геморрагической трансформацией 4 типа (ВМГ); нестабильность гемодинамики при проведении теста апноэтической оксигенации, летальный исход наступил через 12 ч.

Ряд причин не позволил начать КСМ у 26 пациентов:

— у 19 (50,0%) пациентов зрачки не достигли диаметра 5 мм, в том числе: 5 мм наряду с диаметром зрачка менее 5 мм отмечали сохраненную фотореакцию и сохраненный паттерн дыханий в 2-х случаях; зрачок менее 5 мм и сохраненный паттерн дыханий — в 4-х; у 13 пациентов — только диаметр менее 5 мм;

— у 1 (2,6%) пациента на этапе скорой медицинской помощи был введен препарат «сибазон», а длительность нахождения в стационаре составила менее 3 сут;

— у 5 (15,8%) пациентов с внебольничной/нозокомиальной пневмонией развился септический шок;

— у 1 (2,6%) пациента после СЛР развилась некорректируемая 2 симпатомиметиками артериальная гипотензия.

После КСМ у 8 потенциальных доноров органов забор органов был выполнен у 6. Не был произведен забор органов у пациентки 44 лет, поступившей с ВМК, оперированной ранее по поводу злокачественного образования молочной железы и у пациента 88 лет с ВМК.

Обсуждение

По результатам исследования «The World Brain Death Project» был предложен следующий минимум критериев, необходимых для установки диагноза СМ: при осмотре у пациента имеется кома, отсутствуют стволовые рефлексы и имеется апноэ. Оценка мозгового кровотока и проведение электроэнцефалографии должны быть использованы в случае, если клинический осмотр не обеспечивает должной информации [5].

Следует констатировать, что все эти критерии, необходимые для проведения КСМ и установления СМ, имеются в приказе Минздрава России от 25.12.2014 № 908н «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» [3].

Критерии, необходимые для подтверждения СМ согласно этому приказу, содержатся также в алгоритме диагностики СМ, предложенном М. А. Пирадовым и Е. В. Гнедовской в 2010 г. [6], являясь информативным и удобным инструментом в практическом применении и на настоящий момент времени.

Согласно крупнейшему исследованию A. Lewis и соавт. [7] по данным, полученным в 136 странах, критерии СМ существенно различаются.

В 83 странах имеются протоколы установления СМ, при этом в 78 странах они имеют свои особенности, а в 53 странах данные протоколы отсутствуют.

При КСМ оцениваются следующие клинические признаки: реакция зрачков на свет - включена как оцениваемый параметр в 70 (90%) странах; корнеальный рефлекс — в 68 (87%) странах; окуловестибулярный рефлекс — в 67 (86%); фарингеальный рефлекс — в 64 (82%); кашлевой рефлекс — в 62 (79%); окулоцефалический рефлекс — в 58 (74%); стимуляция триггерных болевых точек на лице — в 37 (47%); стимуляция болевых точек на конечностях — в 22 (28%); оценка прочих рефлексов — в 22 (28%).

Тест апноэтической оксигенации (ТАО) включен в 91% протоколов, при этом имеются различия как в методике его проведения, так и в целевом значении напряжения углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂). Вспомогательные тесты при установлении СМ требуются в 22% протоколов.

Интересным является сравнение частоты постановки диагноза СМ с использованием критериев национального протокола и критериев, принятых в США, либо Китае, в группе из 37 пациентов с первичными повреждениями головного мозга, приведенное в статье китайских врачей из Beijing Tiantan Hospital [8].

В Китае при проведении КСМ является обязательным использование 2-х из 3-х дополнительных методик в качестве подтверждающих тестов: транскраниальной доплерографии (ТКД), электроэнцефалографии (ЭЭГ), регистрации вызванных соматосенсорных потенциалов (SEP). Прохождение ТАО является обязательным и проводится как последний этап при КСМ. Период между проведением 1-го этапа и повторным прохождением подтверждающих тестов в Китае составляет 12 ч.

В США при проведении КСМ дополнительные тесты применяются только в тех случаях, когда по различным причинам невозможно проведение клинического обследования или теста апноэтической оксигенации.

В итоге, согласно критериям Китайского национального протокола, СМ была диагностирована у 9, а критериям, принятым в США, у 33 из 37 одних и тех же потенциальных доноров органов. Обращает внимание, что наличие интракраниальной инфекции, как причины развития комы III степени (с отсутствием стволовых рефлексов), не является, согласно китайским рекомендациям по проведению КСМ причиной «не включения» в протокол.

Таким образом, имеются существенные различия национальных рекомендаций по проведению КСМ, что в итоге может влиять на частоту констатаций СМ.

Ведущей причиной развития СМ в нашем исследовании являлось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК, которое имело место в 10 из 12 случаев (83,3%) инициации протокола КСМ и в 7 из 8 — его успешного проведения (87,5%).

Тенденция уменьшения доли ЧМТ среди прижизненных диагнозов потенциальных доноров органов после КСМ отмечена в большинстве стран как Европы, так и Северной Америки, что связано с повышением безопасности автомобилей, совершенствованием дорожного трафика и уменьшением количества автодорожных происшествий [9–11].

В нашем исследовании в структуре причин ОНМК у потенциальных доноров со СМ первое место занимали ВМК (75%), при инициации КСМ ВМК имелись в 66,6% случаев. О превалировании ВМК как причины развития СМ указывают и другие исследователи. Так, по данным D. Escuderoa и соавт. [10] и A. Sanchez-Vallejo и соавт. [12], ВМК явились причиной развития СМ в 49% случаев.

Снижение с течением времени числа пациентов с САК, как причиной развития СМ, отмечено в ряде работ, авторы связывают это с улучшением оказания помощи данной категории пациентов [13].

В нашем исследовании только у 1 пациентки, которой была инициирована, но не закончена КСМ, причиной развития клиники СМ был ИИ, но в то же время имелась геморрагическая трансформация 4-го типа.

Незначительное число пациентов с ИИ, у которых развилась клиника СМ, можно объяснить тем, что при развитии обширного инфаркта ГМ у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии «резервных пространств», развитие дислокационного синдрома не приводит к развитию центрального вклинения головного мозга. Существенным фактором снижения летальности у больных с ИИ является активное применение декомпрессионной трепанации черепа при жизнеугрожающем отеке мозга [11].

Медианный возраст потенциальных доноров с проведенной КСМ в нашем исследовании составил 59 лет, что соответствует некоторым ранее опубликованным данным — 60,7 лет [8, 9]. По данным P. Grzonka и соавт. [13], в Швейцарии средний возраст лиц со СМ составил 57 лет, хотя есть данные и о более молодом возрасте потенциальных доноров органов. Так, по данным A. Seifi и соавт. [14], их возраст составлял $47,83 \pm 20,93$ лет. Средний возраст потенциальных доноров 43 года регистрировали M. Sahin и соавт. [15]. Авторы связали такой низкий, относительно Европы, возраст с более молодой популяцией населения Турции.

Согласно M. Г. Мининой [16], средний возраст доноров со СМ в г. Москва за 2009–2013 гг. составлял около 40 лет.

В нашем исследовании медианное время от момента поступления пациента в отделение анестезиологии и реанимации до начала КСМ составило 1,5 сут, а медианная длительность ИВЛ — 1 сут.

Согласно литературным данным, время от момента поступления в клинику до проведения КСМ значимо различается в разных странах. Так, в Турции 69,69% КСМ проводилось у пациентов, находящихся в реанимации до 7 сут,

22,17% — 7–14 сут, 8,14% — более 14 сут [15]. По данным D. Escuderoa и соавт. [10], при инициации протокола КСМ в первые 24 ч от момента поступления пациента, СМ была установлена в 48% случаев в больницах, имеющих нейрохирургическую службу и в 59% — при ее отсутствии.

Существенным фактором, препятствующим КСМ у 13 пациентов, явился размер зрачков менее 5 мм, причем при отсутствии фотореакции, реакции на болевые раздражители, отсутствии паттерна собственного дыхания (тест апноэтической оксигенации у них, естественно, не проводился), отсутствии окулоцефалического и окуловестибулярного рефлексов.

По данным ретроспективного исследования P. Lenga и соавт. [17], проведенного у 17 потенциальных доноров старше 18 лет с установленной СМ, их средний возраст составил 57,3 лет, при измерении диаметра зрачка пуриллометром NPi®-200 Pupillometer (Neuroptics, Laguna Hill, USA) средний диаметр правого зрачка равнялся 4,9 мм ($\pm 1,3$), левого — 5,2 мм ($\pm 1,2$). Диаметр зрачка менее 4 мм является запретительным фактором начала КСМ в таких странах как Австралия, Новая Зеландия, Япония [18].

В исследовании D. Shlugman и соавт. [19] у нескольких из 148 потенциальных доноров органов с установленным диагнозом СМ диаметр зрачков менее был менее 4 мм. A. Khandelwal и соавт. [18] также описали несколько затруднительных случаев при инициации протокола КСМ у пациентов с диаметром зрачков менее 3 мм, однако после тщательной оценки стволовых рефлексов КСМ у них все же была проведена.

Количество инициированных КСМ, прерванных в связи с невозможностью проведения ТАО, в нашем исследовании составило 3 (25%) случая, 2 (16,6%) из которых были связаны с нестабильностью гемодинамики во время проведения теста и у 1 (8,4%) пациента не удалось обеспечить целевые значения показателей газообмена, указанные в приказе Минздрава России № 908н вследствие развития ОРДС (все 3 пациента умерли в течение ближайшего времени).

Частота развития симптоматической артериальной гипотензии при проведении ТАО в исследовании X. L. Wu и соавт. [20] составила 9% (у 8 из 94 больных), авторы связывают ее развитие с тем, что пациенты не были достаточно преоксигенированы перед началом ТАО. В более раннем наблюдении J. L. Goudreau и соавт. [21] развитие артериальной гипотензии наблюдалось в 24% из 145 ТАО. У обоих пациентов PaO_2 превышало 200 мм рт. ст., но целевое АД поддерживалось инфузией вазопрессоров.

Нейрогенное повреждение легких при тяжелом повреждении ГМ встречается по данным различных авторов от 2 до 42,9% [22, 23] и не

позволяет достигнуть целевого уровня оксигенации. Согласно И. Д. Стулину и соавт. [24] обеспечение регламентированных показателей газов крови оказалось невыполнимым в 11% случаев, что сделало невозможным проведение КСМ.

В 1 случае КСМ не провели у пациента с ЧМТ в связи с невозможностью наложения электродов для ЭЭГ вследствие грубой деформации костей краниального черепа и наличия разрыва барабанных перепонок (невозможность проведения окуловестибулярного рефлекса). При поиске в базах PubMed и eLibrary подобных случаев при проведении диагностики СМ у пациентов с ЧМТ не обнаружили [25], их можно отнести к крайне редким причинам не проведения КСМ.

Частота проведения КСМ варьирует как в разных странах, так и регионах одной страны. В регионах Испании частота КСМ колеблется от 55 до 25 на 1 млн жителей [10].

Определенное значение имеет и временной фактор — так в США количество диагностированных СМ увеличилось с 12 575 в 2012 г. до 15405 в 2016 г. [5]. Согласно данным И. Д. Стулина и соавт. [24], в г. Москве врачами мобильной нейродиагностической бригады с 1995 по 2010 г.

СМ была констатирована более 500 раз, в том числе с 2007 по 2010 гг. — 282 раза. В Москве за 2011–2013 гг., по данным Мининой М. Г., после установления СМ было зарегистрировано 243 эффективных донора [16].

В статье И. А. Вознюк и соавт. [26] приведены данные по проведению КСМ в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. За период с 2014 по 2019 г. было инициировано 48 КСМ среди 313 наблюдаемых пациентов с комами 3 ст., что составило 15,3%.

Доля проведенных КСМ среди инициированных КСМ (8 из 12) соотносится с приведенными российскими данными.

Ограничения исследования. В данном исследовании не учитывали наличие сопутствующих заболеваний и состояний, что вносит определенные ограничения полученных результатов.

Заключение

Основным фактором, ограничивающим проведение процедуры констатации смерти мозга, является диаметр зрачков менее 5 мм у пациентов с комами III степени.

Ведущей причиной смерти мозга оказалась сосудистая патология ГМ, а именно — ВМК.

Литература

1. Синбухова Е. В., Лубнин А. Ю., Попугаев К. А. Эмоциональное выгорание в анестезиологии-реаниматологии. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2019; 8 (2): 186–193. *Sinbukhova E. V., Lubnin A. Yu., Popugayev K. A.* Burnout in anesthesiology and resuscitation. *Russian Sklifosovsky Journal of «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2019; 8 (2): 186–193. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-186-193.
2. Чжао А. В. От истории к современным реалиям трансплантации органов в России. *Трансплантология*. 2013; 3: 34–38. *Chzhao A. V.* From history to up-to-date realities of organ transplantation in Russia. *The Russian Journal of Transplantation = Transplantologiya*. 2013; (3): 34–38. (In Russ.).
3. О порядке установления диагноза смерти мозга человека: приказ Министерства здравоохранения РФ от 25.12.2014. № 908н. On the Procedure for diagnosing human brain death: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 25, 2014. No. 908n. (in Russ.).
4. Виноградов В. Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (Ч.1) *Трансплантология*. 2014; 3: 23–31. *Vinogradov V. L.* Management of a potential donor with brain death (Part 1). *The Russian Journal of Transplantation = Transplantologiya*. 2014; 3: 23–31. (in Russ.).
5. Greer D. M., Shemie S. D., Lewis A., Torrance S., Varelas P., Goldenberg F. D., Bernat J. L., et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: the World Brain Death Project. *JAMA*. 2020; 324 (11): 1078–1097. DOI: 10.1001/jama.2020.11586.
6. Пирадов М. А., Гнедовская Е. В. Алгоритм диагностики смерти мозга. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2010; 1: 6–12. *Piradov M. A., Gnedovskaja E. V.* Algorithm for diagnosing brain death. *Atmosphere. Nervous Diseases = Atmosfera. Nervnye Bolezni*. 2010; 1: 6–12. (in Russ.). eLIBRARY ID: 35665361.
7. Lewis A., Bakkar A., Kreiger-Benson E., Kumpfbeck A., Liebman J., Shemie S. D., Sung G., et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurology*. 2020; 95 (3): e299–e309. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009888. PMID: 32576632.
8. Ding Z. Y., Zhang Q., Wu J. W., Yang Z. H., Zhao X. Q. A comparison of brain death criteria between China and the United States. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128 (21): 2896–2901. DOI: 10.4103/0366-6999.168047. PMID: 26521787.
9. Kramer A. H., Zygun D. A., Doig C. J., Zuege D. J. Incidence of neurologic death among patients with brain injury: a cohort study in a Canadian health region. *CMAJ*. 2013; 185 (18): E838–E845. DOI: 10.1503/cmaj.130271. PMID: 24167208.
10. Escudero D., Otero J. Intensive care medicine and organ donation: exploring the last frontiers? *Med Intensiva*. 2015; 39 (6): 373–381. (in Eng&Spanish). DOI: 10.1016/j.medin.2015.01.008. PMID: 25841298.
11. Escudero D., Cofiño L., Gracia D., Palacios M., Casares M., Cabrè L., Simón P., et al. Cranioplasty with bandaging. New forms of limitation of life support and organ donation. *Med Intensiva*. 2013; 37 (3): 180–184. (in Eng&Spanish). DOI: 10.1016/j.medin.2012.12.008. PMID: 23473740.
12. Sánchez-Vallejo A., Gómez-Salgado J., Fernández-Martínez M. N., Fernández-García D. Examination of the brain-dead organ donor management process at a Spanish Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (10): 2173. DOI: 10.3390/ijerph15102173. PMID: 30287725.
13. Grzonka P., Baumann S. M., Tislar K., Hunziker S., Marsch S., Sutter R. Procedures of brain death diagnosis and organ explantation in a tertiary medical centre — a retrospective eight-year cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2023; 153: 40029. DOI: 10.57187/sm.w.2023.40029. PMID: 36787468.
14. Seifi A., Lacci J. V., Godoy D. A. Incidence of brain death in the United States. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 195: 105885. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105885. PMID: 32442805.
15. Sahin M., Altinay M., Cinar A. S., Yavuz H. Retrospective analysis of patients diagnosed with brain death in our hospital in the last 15 years. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023; 57 (4): 526–530. DOI: 10.14744/SEMB.2023.65928. PMID: 38268659.
16. Минина М. Г. Медицинские аспекты донорства органов после смерти мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 131–133. *Minina M. G.* Medical aspects of organ donation after brain death. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs = Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2015; 17 (2): 131–133. (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-131-133.
17. Lenga P., Kühlwein D., Schönenberger S., Neumann J. O., Unterberg A. W., Beynon C. The use of quantitative pupillometry in brain death determination: preliminary findings. *Neurol Sci*. 2024; 45 (5): 2165–2170. DOI: 10.1007/s10072-023-07251-4. PMID: 38082049.
18. Khandelwal A., Mishra R. K., Singh S., Singh S., Rath G. P. Dilated pupil as a diagnostic component of brain death — does it really matter? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019; 31 (3): 356. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000521. PMID: 29939976.
19. Shlugman D., Parulekar M., Elston J. S., Farmery A. Abnormal pupillary activity in a brainstem-dead patient. *Br J Anaesth*. 2001; 86 (5): 717–720. DOI: 10.1093/bja/86.5.717. PMID: 11575350.
20. Wu X. L., Fang Q., Li L., Qiu Y. Q., Luo B. Y. Complications associated with the apnea test in the determination of the brain death. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121 (13): 1169–1172. PMID: 18710633.

21. Goudreau J. L., Wijdicks E. F., Emery S. F. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology*. 2000; 55 (7): 1045–1048. DOI: 10.1212/wnl.55.7.1045. PMID: 11061269.
22. Fontes R. B., Aguiar P. H., Zanetti M. V., Andrade F., Mandel M., Teixeira M. J. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003; 15 (2): 144–150. DOI: 10.1097/00008506-200304000-00013. PMID: 12658001.
23. Friedman J. A., Pichelmann M. A., Piepgras D. G., McIver J.I., Toussaint L. G. 3rd, McClelland R.L., Nichols D. A., et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003; 52 (5): 1025–1031. PMID: 12699543.
24. Стулин И. Д., Хубутия А. Ш., Готье С. В., Синкин М. В., Мусин Р. С., Солонский Д. С., Мнушкин А. О., с соавт. Диагностика смерти мозга: современное состояние проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (3): 4–12. Stulin I. D., Khubutiya A. Sh., Got'e S. V., Sinkin M. V., Musin R. S., Solonskii D. S., Mnushkin A. O., et al. The diagnosis of brain death: the current state of the problem. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012; 112 (3): 4–12. (In Russ.).
25. Дюсембеков Е. К., Халимов А. Р., Танашева Л. Н., Курмаев И. Т., Жайлаубаева А. С., Николаева А. В., Мирзабаев М. Ж. Диагностика смерти мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021; 3: 102–106. Dusembekov E. K., Khalimov A. R., Tanasheva L. N., Kurmaev I. T., Zhailaubayeva A. S., Nikolaeva A. V., Mirzabaev M. Zh. Brain death diagnosis in severe traumatic brain injury (TBI). *Bulletin of KazNMU = Vestnik KazNMU*. 2021; 3: 102–106. (In Russ.).
26. Вознюк И. А., Морозова Е. М., Гоголева Е. А., Прохорова М. В., Белясник А. С., Тархов Д. Ю., Чернявский И. В. «Смерть мозга» — практика применения диагноза. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020; 39 (S3–5): 39–44. Vozniuk I. A., Morozova E. M., Prokhorova M. V., Beliasnik A. S., Tarkhov D. U., Cherniavskiy I. V. «Brain death» — the practice of applying the diagnosis. *S.S. Kirov Russian Military Medical Academy Reports = Izvestiya Voenno-Medicinskoy Akademija imeni S.M. Kirova*. 2020; 39 (S3–5): 39–44. (In Russ.).

Поступила 17.09.2024
Принята 22.10.2024

Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса

В. А. Ковзель^{1,2}, Л. А. Давыдова^{1,3}, Т. А. Лапина¹,
А. А. Семушкина⁴, А. И. Гутников^{1,3*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

³ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3

⁴ Российский университет медицины Минздрава России,
Россия, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3

Для цитирования: В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, Т. А. Лапина, А. А. Семушкина, А. И. Гутников. Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 36–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2470> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Иванович Гутников, agutnik@mail.ru

Резюме

Гетерогенность групп пациентов с сепсисом является нерешенной проблемой, не позволяющей выработать оптимальную стратегию терапии и предложить инструменты прогноза течения заболевания. Классификация гетерогенной популяции пациентов с сепсисом по молекулярным эндотипам, а также мультиомиксное профилирование пациентов с сепсисом определяет возможность вплотную подойти к вопросам персонализированного лечения. Изучение геномики иммунного ответа, метаболомного и протеомного профиля пациентов с сепсисом позволяет провести клиническое фенотипирование гетерогенной популяции, а также выработать прецизионный подход при диагностике, прогнозировании и терапии пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Цель обзора: показать комбинации подтипов сепсиса на основании анализа геномного, метаболомного и протеомного профиля пациентов и представить новейшие подходы к преодолению гетерогенности групп пациентов с сепсисом: мультиомиксное эндотипирование и клиническое фенотипирование, позволяющие улучшить возможности таргетной терапии и оптимизировать диагностические и терапевтические подходы.

Поиск информации проводили с использованием баз данных PubMed, по ключевым словам: «sepsis omics», «sepsis endotypes», «sepsis heterogeneity» без языковых ограничений. Из более чем 300 источников для анализа отобрали 120, которые в наибольшей степени соответствовали цели обзора. Из них более 50% были опубликованы в течение последних пяти лет. Критерием исключения источников служило их несоответствие задачам обзора и малая информативность.

В обзоре представили различные категории иммунного ответа, значимость фактора гетерогенности популяции пациентов на терапевтические воздействия, современные взгляды на фенотипирование пациентов с сепсисом. Несмотря на ограничения, связанные с организацией централизованного сбора клинической информации, кластерного анализа большого массива данных, роль геномики, метаболомики и протеомики иммунного ответа при сепсисе в прогнозе и лечении заболевания постепенно становится доминирующей. Установление связей между всеми этими элементами и попытка клинического фенотипирования сепсиса, в том числе с анализом подтипов, по-видимому, в ближайшее время будет определяющим фактором в поиске персонализированных подходов к лечению.

Заключение. В настоящее время общепризнанной целью лечения пациентов с сепсисом является его раннее выявление и начало терапии для предотвращения развития необратимого септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. Персонализированная оценка генетического, метаболомного и протеомного профиля пациента представляется интересным и перспективным направлением поиска новых стратегий лечения при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис; омиксные исследования, геномика иммунного ответа; метаболомика иммунного ответа; протеомика иммунного ответа; фенотипы сепсиса

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis

Victor A. Kovzel^{1,2}, Lyubov A. Davydova^{1,3}, Tatyana A. Lapina¹,
Anastasia A. Semushkina⁴, Alexey I. Gutnikov^{1,3*}

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskiye gory Str., 119991 Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow City Health Department,
3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

³ National Medical Research Center, Center for Treatment and Rehabilitation,
3 Ivankovskoe highway, 125367 Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Russian Ministry of Health,
3 Rakhmanovsky per., GSP-4, 127994 Moscow, Russia

Summary

The heterogeneity of sepsis patient populations remains an unresolved issue, hindering the development of effective therapeutic strategies and disease prognostic tools. Classification of diverse sepsis patients by molecular endotypes, together with multi-omics profiling, enables a more personalized treatment approach. Studying the immune response, genomic, metabolomic and proteomic profiles of sepsis patients will enable clinical phenotyping of this diverse population and the development of a precision approach to the diagnosis, prognosis and treatment of sepsis and septic shock.

The aim of the review was to discuss sepsis subtypes as identified by profiling of patient genomic, metabolic, and proteomic data and present the latest approaches addressing the heterogeneity of sepsis patient populations, such as multi-omics endotyping and clinical phenotyping, which may aid in targeted therapy and optimization of diagnosis and therapy. The keywords «sepsis omics», «sepsis endotypes», and «sepsis heterogeneity» were used to search PubMed databases without language restrictions. From over 300 sources, 120 were selected for analysis as being most relevant to the aim of the review. More than half of these were published within the last five years. Criteria for excluding sources were their inconsistency with the aims of the review and their low informativeness.

This review discusses the different types of immune responses, the impact of patient population heterogeneity on therapeutic interventions, and current perspectives on phenotyping sepsis patients. Despite the limitations of centralized collection of clinical information, cluster analysis of large data sets and the role of immune response genomics, metabolomics, and proteomics are beginning to dominate the prognosis and treatment of sepsis. Establishing links between all these elements and attempting clinical phenotyping of sepsis, including subtype analysis, appear to be critical in the search for personalized treatment approaches in the near future.

Conclusion. Currently, the widely accepted goal in sepsis management is early detection and initiation of therapy to prevent the development of irreversible septic shock and multiorgan failure syndrome. Personalized genetic, metabolomic and proteomic profiling of the patient seems to be an intriguing and promising avenue in the search for new treatment strategies in sepsis.

Keywords: *sepsis; omics studies, genomics of the immune response; metabolomics of the immune response; proteomics of the immune response; phenotypes of sepsis*

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

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

Введение

Сепсис не прогрессирует и не проявляется одинаково у всех пациентов из-за выраженной гетерогенности септических больных, различий патофизиологических и иммунологических реакций.

Гетерогенность — это основная характеристика группы пациентов с сепсисом, и если ее можно подразделить на отдельные группы — фенотипы, то эти фенотипы будут отличаться друг от друга не только патофизиологической характеристикой, лежащей в основе каждого из этих отдельных состояний, но и ответом на терапию.

Очевидными, но не исключительными причинами гетерогенности пациентов являются их специфические характеристики, такие как пол, возраст, раса, сопутствующие заболевания, курение, употребление алкоголя, прием лекарств, ожирение, нутритивный статус, а также топика источника инфекции, характер инфекционного агента, проводимое лечение, характер течения основного патологического процесса, состояния, приводящие к нарушениям в работе врожденного и приобретенного иммунитета: цирроз

печени, рак и аутоиммунные заболевания. Не стоит забывать и о клинической гетерогенности таких пациентов: вариабельность типов иммунного и патофизиологического ответа у каждого из них создает базис для огромного разнообразия клинических вариантов течения сепсиса.

В середине XX в., несмотря на появление пенициллина и отсутствия в те годы проблемы антибиотикорезистентности в том виде, в котором мы знакомы с ней сегодня, пациенты с сепсисом продолжали умирать. Многочисленные разрозненные наблюдения тех лет приводили все большее количество исследователей к мысли о том, что основой проблемы являлся не только патоген как таковой, но и (возможно, в большей степени) воспалительная реакция организма пациента, что было созвучно взглядам Ослера. В последующие годы подобный взгляд на патофизиологию сепсиса стал ведущим.

В 1992 г. сепсис был определен как клинический синдром по наличию как инфекции, так и синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), определяемого температурой, частотой сердечных сокращений, частотой дыхания и лейкоцитозом [1]. Данные критерии были

настолько общими, что практически любой пациент с острой респираторной вирусной инфекцией или, например, панкреатитом подпадал под дефиниции сепсиса. Но именно высокая летальность от сепсиса в те годы вынудила научное сообщество действовать подобным образом, чтобы рядовому реаниматологу было легче заподозрить сепсис до развертывания клиники септического шока и поставить своевременный клинический диагноз. Однако низкая специфичность диагностических критериев SIRS привела к тому, что популяция пациентов, отвечающая диагностическим критериям сепсиса, оказалась чрезвычайно велика, что вызывало огромные трудности как в клинической практике, так и в проведении исследований.

В 2001 г. последовало следующее определение сепсиса, которое было практически таким же, как и предыдущее, оно лишь расширило список критериев сепсиса [2]. Несмотря на то, что в 2016 г. последовало очередное определение сепсиса, в котором подчеркивалось, что сепсис — это опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нерегулируемой реакцией организма на инфекцию [3], к сожалению, до сих пор очень трудно подробно описать эту реакцию, поскольку у нас нет инструментов объективизации суждений о том, нормально ли регулируется реакция конкретного организма на инфекцию или нет — реакция иммунитета индивидуальна, поэтому зачастую оказывается трудно ответить на вопрос: «Что же считать дисфункцией иммунитета?» Действительно, гетерогенность в этом контексте становится определяющей характеристикой сепсиса [4].

Следовательно, в будущих исследованиях эффективности различных терапевтических вмешательств при сепсисе должно использоваться эндо- и фенотипирование для стратификации пациентов с сепсисом в клинических испытаниях и разработки стратегий лечения, более прецизионно ориентированных на конкретные эндо- и фенотипы сепсиса.

Цель обзора — ознакомление со стратификацией различных эндотипов, полученных с применением омиксных технологий (геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных и др.) и фенотипированием пациентов с сепсисом на основании больших массивов клинических данных.

Поиск литературы проводили в библиографической базе данных PubMed без языковых ограничений. Поиск запросы связали с темами омиксных исследований и фенотипирования сепсиса по ключевым словам: «sepsis omics», «sepsis endotypes», «sepsis heterogeneity». Для анализа отобрали 120 источников, которые

в наибольшей степени соответствовали основной цели обзора.

Критериями исключения источников являлось их несоответствие цели обзора и малая информативность. В настоящий обзор включили: 6 сравнительных исследований, 3 проспективных когортных исследования, 17 наблюдательных исследований, 51 оригинальное исследование, 6 комментариев, 20 обзоров, 1 мета-анализ и результаты 16 клинических испытаний. Схему отбора источников представили на рис. 1.

Геномика иммунного ответа при сепсисе.

Индивидуальные вариации транскриптома при сепсисе были оценены различными авторами в нескольких крупных когортах, при этом за основу был взят дисфункциональный (иммуносупрессивный) эндотип иммунного ответа организма при сепсисе. Клинические и лабораторные исследования включали такие данные как показатели лейкоцитов периферической крови, полученные в течение первых часов после поступления в отделение интенсивной терапии у пациентов с вероятной инфекцией. В данных исследованиях использовался метод неконтролируемой иерархической кластеризации примерно 25 000 транскриптомных профилей по всему геному (микроматрица экспрессии генов и секвенирование РНК). Эти сложные методы, основанные на больших генетических данных, позволили определить закономерности среди экспрессируемых генов, которые определяют молекулярные подгруппы, представляющие различные патологические состояния без привязки к конкретным клиническим результатам, но которые могут быть связаны с ними. Подобный подход также может определять кластеры, отражающие преморбидное состояние пациента (возраст, сопутствующие заболевания), стадию и тяжесть его заболевания, процент вероятной смертности и генетическую предрасположенность к тяжелому течению сепсиса.

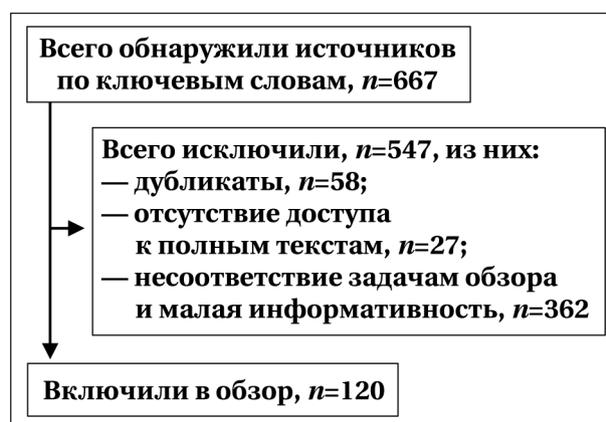


Рис. 1. Блок-схема поиска и выбора статей для включения в обзор.

Одно из первых исследований, в котором использовалась неконтролируемая иерархическая кластеризация для изучения подгрупп пациентов с сепсисом в общей группе пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), было проведено в когорте детей, поступивших в педиатрические ОРИТ в США с септическим шоком [5]. Предпринятая Wong и соавт. попытка разработки клинически осуществимого подхода персонализированной медицины к септическому шоку у детей привела к появлению первого генетического профилирования гетерогенной группы пациентов с септическим шоком. По дифференциальным паттернам полногеномной экспрессии были определены 2 подкласса с помощью специально разработанного показателя экспрессии генов, такой способ типирования пациентов был проанализирован проспективно на отдельной когорте пациентов: из 132 пациентов к эндотипу А отнесли 63 человека, к эндотипу В — 69 человек. Исходно эти 2 подкласса отличались по возрасту и распределению лейкоцитов: пациенты эндотипа А оказались значительно моложе (средний возраст 1,4 года против 4,1 года для подкласса В), при эндотипе А отмечалось также сниженное общее количество лейкоцитов и нейтрофилов, по сравнению с эндотипом В. Клинические фенотипы подклассов также различались: 28-дневная смертность в ОРИТ была значительно выше для эндотипа А (11%, против 4% для эндотипа В), осложненное течение чаще встречалось при эндотипе А (27%, против 11% для эндотипа В) [5]. В одном из предыдущих исследований тех же авторов с использованием общей для обоих исследований выборки пациентов) у пациентов группы эндотипа А наблюдалась наибольшая неупорядоченность сигнальных путей иммунной защиты, а именно, отмечалась супрессия ключевых для адаптивной иммунной системы генов, в т. ч. генов путей передачи сигналов глюкокортикоидных рецепторов [6].

В 2016 г. вышла статья, которая обновила взгляд ведущих экспертов в области интенсивной терапии на явления иммунного дисбаланса при сепсисе [7]. Davenport и соавт. провели транскриптомный анализ лейкоцитов периферической крови пациентов при их поступлении в реанимацию. Среди 265 пациентов, госпитализированных в 29 отделений интенсивной терапии в Великобритании в рамках исследования Genomic Advances in Sepsis (GAinS), транскриптомные профили определяли два эндотипа иммунного ответа на сепсис: SRS1 — 41% и SRS2 — 59% [8]. По сравнению с пациентами с SRS2, у пациентов из группы с эндотипом SRS1 была более высокая 14-дневная смертность (22 против 10%). Также SRS1 был связан с относительной

иммуносупрессией, толерантностью к эндотоксинам, истощением Т-клеточного звена иммунитета, подавлением экспрессии лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II и метаболическими нарушениями (переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз). Из более чем 3000 дифференциально экспрессируемых генов только 7 надежно предсказывали принадлежность к тому или иному эндотипу SRS. Исследовательской группой Davenport было выдвинуто предположение, что в будущих исследованиях пациенты с проспективно определенным эндотипом SRS1 могут получить пользу от терапии, направленной на повышение выраженности провоспалительного ответа при сепсисе. Этот аналитический подход впоследствии был воспроизведен теми же исследователями для изучения паттернов экспрессии генов у 117 больных с каловым перитонитом (FP) [9]. Снова были выделены две отдельные группы: SRS1(FP) — 46% и SRS2(FP) — 54%, причем пациенты в группе SRS1(FP) также имели более высокую 14-дневную смертность (19% против 4%). Полученные данные коррелировали с показателями в группах SRS, выявленными в предыдущем исследовании, включавшем пациентов с сепсисом вследствие внебольничной пневмонии [8], что дополнительно свидетельствовало об увеличении толерантности к ЛПС в группе пациентов с SRS1(FP). Из более чем 1000 экспрессируемых генов был получен более простой набор (на этот раз из 6 генов), предсказывающий принадлежность к тому или иному эндотипу SRS(FP). Следует отметить, что паттерны экспрессии генов SRS, отличающие «иммуносупрессивный» эндотип SRS1/SRS1(FP) во взрослой группе, не совпадали с аналогичными паттернами «иммуносупрессивного» эндотипа А в популяции детей [5]).

В ряде других исследований было показано, что более 80% транскриптомного ответа при сепсисе не зависит от источника и/или возбудителя основной инфекции [9, 10]. Более того, эти паттерны имеют сходство с теми, которые наблюдаются у пациентов, перенесших травму, получивших ожоги [11], а также у пациентов, находящихся в критическом состоянии, сопровождаемым респираторным дистресс-синдромом неинфекционного генеза [12].

В проспективном обсервационном когортном исследовании у 306 пациентов, поступивших в 2 отделения интенсивной терапии в Нидерландах в рамках проекта «Молекулярная диагностика и стратификация риска сепсиса» (MARS) в период с 1 января 2011 г. по 20 июля 2012 г. (когорты открытия и первой валидации), и пациентов, госпитализированных с сепсисом из-за внебольничной пневмонии в 29 отделений

интенсивной терапии в Великобритании (вторая когорта валидации), были сгенерированы полногеномные профили экспрессии генов крови из образцов, взятых у них при поступлении [13]. Полученные данные были проанализированы с помощью неконтролируемой консенсусной кластеризации и программ машинного обучения. Были идентифицированы 4 молекулярных эндотипа, связанных с 28-дневной летальностью ($p = 0,022$): на 28-й день летальность была самой высокой в группе Mars1 — 39%, по сравнению с 22% в группе Mars2, 23 % в группе Mars3 и 33% в группе Mars4 [13].

Эндотип Mars1 характеризовался выраженным снижением экспрессии генов, соответствующих ключевым функциям врожденных и адаптивных иммунных клеток, таких как Toll-подобный рецептор, включая передачу сигналов ядерного фактора κB (NF κ B1), презентацию антигена и передачу сигналов Т-клеточного рецептора, одновременно с повышением экспрессии генов-триггеров специфических метаболических путей, которые включали пути биосинтеза гема. Эндотип Mars2 характеризовался повышенной экспрессией генов, участвующих в распознавании образцов, реализации эффектов цитокинов, стимуляции роста и подвижности клеток, включая NF- κ B, IL-6, индуцируемую синтазу оксида азота и передачу сигналов N-формилметионилпептида. Эндотип Mars4 также был связан с повышенной экспрессией генов, участвующих в распознавании образцов и цитокиновых взаимодействиях, особенно в передаче сигналов интерферона, RIG1-подобных рецепторов и передаче сигналов TREM1. Эндотип Mars3 был преимущественно связан с повышенной экспрессией генов адаптивного иммунного пути, включая Т-хелперные клетки, NK-клетки, пути передачи сигналов IL-4 и В-клеток. Биомаркерами данного эндотипа были выбраны комбинации генов *AHNAK* и *PDCD10* [13]. Чтобы облегчить возможное клиническое использование, для каждого эндотипа были выбраны биомаркеры; *BPGM* и *TAP2* достоверно идентифицировали пациентов с эндотипом Mars1, *GADD45A* и *PCGF5* — Mars2, *IFIT5* и *GLTSCR2* — Mars4 [13]. Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы установить эндотипы пациентов с сепсисом и оценить различия клинических признаков и исходов выживаемости при различных эндотипах. В процессе исследования были установлены также биомаркеры-кандидаты для дальнейшей идентификации установленных эндотипов сепсиса в клинической практике [13].

В последнее время удешевление технологий WES (whole exome sequencing — полноэкзомное секвенирование) сделало геномные исследо-

вания более доступными. В ходе одного из таких исследований была выдвинута гипотеза о том, что определенные вариации в определенных генах, участвующих в патогенезе таких синдромов, как MAS (macrophage activation syndrome — синдром активации макрофагов) и aHUS (atypical hemolytic uremic syndrome — атипичный гемолитико-уремический синдром), будут более распространены у пациентов с сепсисом, проявляющимся выраженным воспалением. Используя ферритин (> 7000 нг/мл) в качестве скринингового показателя, исследователи провели WES на 6 пациентах [14]. Все пациенты унаследовали, как минимум, один патологический (или вероятно патологический) вариант генома, ранее описанный в литературе, в качестве причинного фактора наследственных иммунологических заболеваний. Например, 3 из 6 пациентов имели вариант *UNC13D*, при котором мутации гена приводят к аномальной дегрануляции клеток-натуральных киллеров (NK) и к их аномальной цитолитической активности. Аутосомно-рецессивное наследование этого варианта вызывает семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 3 типа. Три пациента имели ряд мутаций генов пути комплемента, характерных для aHUS — две мутации в генах *CD46*, одну в *C3*, одну в *CFHR5* — все они были обусловлены заменой нуклеотида [14].

Среди субпопуляций гранулоцитов и лимфоцитов присутствуют различные паттерны экспрессии генов, которые представляют специализированную функцию каждой из этих иммунных клеток [15]. Поскольку профиль транскриптома зависит от типа иммунокомпетентных клеток, возможно, что паттерны экспрессии генов отражают разные популяции лейкоцитов, а не внутриклеточные различия в экспрессии генов. Эти результаты также требуют проверки в больших когортах, охватывающих разные страны, поскольку различия в этническом происхождении являются мощной детерминантой экспрессии генов [16].

В настоящее время для определения прогностической ценности при сепсисе также активно изучаются некодирующие РНК (нкРНК) и микроРНК. Молекулы нкРНК — это относительно большие регуляторные рибонуклеотиды, транскрибируемые с ДНК, но не транслируемые в белки. Молекулы микроРНК/miR представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, которые участвуют в регуляции посттранскрипционной экспрессии генов. В исследовании X. Huang и соавт. lnc-MALAT1 (длинный некодирующий транскрипт 1 аденокарциномы легких, связанный с метастазами) и miR-125a, были увеличены у пациентов с сепсисом по сравнению со здоровыми людьми из

контрольной группы и положительно коррелировали у умерших пациентов с показателями APACHE-II и SOFA, а также креатинином сыворотки крови [17, 18].

Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК) тоже может быть прогностическим биомаркером. Так, В. М. Писарев и соавт. показали, что повышенное содержание вкДНК в плазме крови пациентов с сепсисом было связано с 30-дневной летальностью [19]. В свою очередь, вкДНК является лигандом одного из toll-подобных рецепторов — TLR9. Авторы выявили, что наибольшее содержание вкДНК, по сравнению с другими генотипами, было у пациентов с генотипом *TLR9* CC, при этом известно, что генетический вариант *TLR9* (аллель С однонуклеотидного полиморфизма s352162) ассоциировался с развитием полиорганной недостаточности и повышенной продукцией TNF- α [19, 20]. Одновременное использование таких маркеров, как вкДНК и генетический маркер *TLR9* наиболее информативно предсказывает летальный исход пациентов в ОРИТ [19]. Таким образом, в будущем возможна разработка таргетной терапии с использованием ингибиторов рецептора TLR9 в качестве одного из персонализированных подходов к лечению.

В 2020 г. опубликованы результаты российского проспективного исследования о прогностическом потенциале аквапорина AQP5 в качестве биомаркера течения и исхода сепсиса [21]. Среди всех пациентов в ОРИТ наибольшая частота генотипа *AQP5* была при гомозиготном варианте AA. Среди пациентов с сепсисом тенденция лучшей выживаемости отмечена у пациентов с генотипами *AQP5* AC, CC по сравнению с вариантом AA. При не абдоминальном сепсисе летальность, однако, не зависела от однонуклеотидной замены (*AQP5*). Выживаемость пациентов с различными генотипами значимо различалась только у пациентов с абдоминальным сепсисом: среди пациентов с генотипом *AQP5* AA летальность была выше, чем у пациентов с генотипами AC и CC. Авторы сделали вывод, что наличие аллели С определяло благоприятный исход в случае абдоминального сепсиса [21]. Результаты другого российского исследования о связи тяжести течения сепсиса и прогностической значимости генетического варианта аквапорина 4 (*AQP4*) были опубликованы в 2023 г. [22]. В исследовании участвовали пациенты трех отделений реанимации. Наибольшее число среди всех пациентов составляли носители генетического варианта GG *AQP4*, гомозиготных носителей минорного аллеля Т было меньше. У пациентов с генетическими вариантами GT, TT частота септического шока была значительно ниже, чем у пациентов с ге-

нотипом GG [22]. Интересно, что при дальнейшем сравнении частоты септического шока у пациентов различных ОРИТ, выяснилось, что для пациентов ОРИТ-1 протективный эффект наличия аллеля Т оказался статистически незначимым, в отличие от пациентов ОРИТ-2 и ОРИТ-3, которые отличались большей частотой коморбидных состояний и большей оценкой по шкале SOFA при поступлении [22]. Таким образом, присутствие аллеля Т в 3'-области гена *AQP4* обладало протективным значением только в группе пациентов с выраженной полиорганной недостаточностью и тяжелыми сопутствующими заболеваниями и было ассоциировано у них с более благоприятным течением сепсиса.

В 2021 г. было проведено российское исследование, оценивающее вклад полиморфизма гена рецептора 1 ангиотензина II (*AGTR1*) и исход у пациентов с сепсисом и различными коморбидными состояниями [23]. В исследованной когорте пациентов результаты оценки по шкалам CIRS и Charlson были значимо связаны с летальностью при сепсисе. Наибольшее число среди всех пациентов было представлено гомозиготами с генотипом TT *AGTR1*, наименьшее — с генотипом AA *AGTR1*.

Значимых различий коморбидности среди пациентов с различными генотипами *AGTR1* выявлено не было. При различных вариантах *AGTR1* также не было значимых различий летальности, однако пациенты с генетическим вариантом TT демонстрировали меньшую частоту развития септического шока. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями большая летальность была выявлена среди носителей вариантов TA, AA (16 из 16 случаев), в отличие от носителей варианта TT (25 исходов из 33 случаев) [23]. При варианте TA, AA отмечалась также большая частота развития септического шока. Течение и исход сепсиса у пациентов с сахарным диабетом второго типа зависели от наличия генотипа *AGTR1*: летальность была значительно ниже при варианте TT, чем при варианте TA, AA. При объединении пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом в одну группу, летальность у носителей генетического варианта TT составила 69%, а у носителей аллели А — 96% [23]. Обнаруженная связь полиморфизма *AGTR1* с течением и исходом заболевания у септических пациентов в ОРИТ с тяжелыми сопутствующими состояниями может стать важным прогностическим инструментом в будущем.

Приведенные исследования предоставляют доказательства существования различных категорий иммунного ответа организма на инфекцию в условиях сепсиса и потенциальных терапевтических мишеней, при дифференци-

альном подходе к интерпретации клинической картины сепсиса в зависимости от тех или иных экспрессируемых молекулярных путей, которые различают эндотипы иммунного ответа у разных пациентов [5, 8–13, 15, 16, 24]. Кроме того, в каждом из приведенных исследований предлагалось потенциальное «уменьшение размера» многомерных данных анализа полногеномной экспрессии в управляемые прогностические кластеры, которые можно было бы включить в более простой тест, применимый по месту оказания медицинской помощи, тем самым упрощая перенос результатов представленных фундаментальных исследований на реальную клиническую практику.

Метабомика иммунного ответа при сепсисе. Эпигенетическая регуляция функции генов была идентифицирована как важный механизм, регулирующий функцию миелоидных клеток у пациентов с сепсисом. Транскрипционная регуляция происходит путем организации локусов генов на хроматине в транскрипционно активные или «молчащие» состояния [25]. Транскрипционно активный эухроматин доступен транскрипционным факторам и полимеразам, тогда как транскрипционно «молчащий» гетерохроматин недоступен, что приводит к ингибированию транскрипции генов. Несколько типов модификации гистонов, включая ацетилирование, метилирование, убиквитинирование и фосфорилирование, влияют на состояние активации хроматина. Таким образом, различные клеточные метаболиты функционируют как кофакторы для эпигенетических ферментов, которые, в свою очередь, индуцируют модификации хроматина и ДНК, модулируют транскрипцию генов и приводят к различным функциональным программам при сепсисе: либо к иммунопараличу, либо к чрезмерному воспалению [26–29]. Конкретным примером такой эпигенетической регуляции может служить эффект Варбурга — сдвиг от окислительного фосфорилирования к гликолизу, который приводит к накоплению сукцината, что, в свою очередь, имеет решающее значение для повышения стабильности индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF1 α) — транскрипционного фактора, повышающего транскрипцию IL1b (который кодирует IL-1 β) [27].

Наконец, наравне с вышеописанными иммунными, генетическими и клеточными путями регуляции, существует еще ряд механизмов, которые оказывают влияние на всю систему воспалительного ответа при сепсисе. Это воспаление (которое влечет за собой передачу периферического сенсорного сигнала через афферентный блуждающий нерв к стволу мозга, стимуляцию эфферентного блуждающего нерва

и последующую активацию селезеночного нерва в чревном сплетении, что приводит к высвобождению норадреналина в селезенке и секреции ацетилхолина субпопуляцией CD4+ Т-лимфоцитов [30], далее ацетилхолин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов макрофагами) и сдвиг кислотно-основного состояния внутренних сред организма в сторону ацидоза [31].

Метаболомные профили пациентов с сепсисом были получены в нескольких исследованиях. D. Schmerler и соавт. использовали целевую метаболомику для выявления молекул, которые могли бы дифференцировать сепсис от неинфекционного SIRS. При помощи жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ЖХ-МС) ими было изучено 186 метаболитов, включая ацилкарнитины, аминокислоты, биогенные амины, глицерофосфолипиды, сфинголипиды и углеводы, которые были определены у 74 пациентов с SIRS и 69 пациентов с сепсисом. В данном исследовании было установлено, что активность ацилкарнитина и глицерофосфолипида достоверно различается у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами с SIRS. Используя эти два маркера, исследователи смогли правильно идентифицировать SIRS и сепсис у 80% пациентов [32].

В другом исследовании были установлены различия между метаболическими профилями здоровых людей, пациентов с SIRS и пациентов с сепсисом. Пациенты с сепсисом имели значительно более низкие концентрации дегидрата лактитола и S-фенил-D-цистеина и более высокие - S-(3-метилбутаноил)-дигидролипоамида-E и N-нонаноилглицина, по сравнению с пациентами с SIRS. Это исследование также показало, что 2-фенилацетамид, диметилизин, глицерилфосфорилэтаноламин и D-цистеин связаны с тяжестью проявлений сепсиса. Кроме того, профили пациентов с сепсисом за 48 ч до смерти иллюстрировали явное состояние метаболических нарушений, содержание таких метаболитов как S-(3-метилбутаноил)дигидролипоамид-E, фосфатидилглицерин, глицерофосфолин и S-сукцинилглутатион было значительно снижено ($p < 0,05$) [33].

Отдельно необходимо остановиться на описании роли микробиоты кишечника, которая, как считалось ранее, может влиять на системные иммунные реакции посредством транслокации микробных компонентов из кишечника в кровотоки. Работы Н. В. Белобородовой и соавт. расширяют наши представления о роли микробиоты кишечника в норме и при патологии, в т. ч. при сепсисе [34–37]. Существует ряд микробных метаболитов, способных регулировать ответ организма на инфекцию при сепсисе. Так,

были определены гидроксированные ароматические микробные метаболиты, доминирующие в метаболическом профиле фенольных метаболитов сыворотки крови у больных сепсисом, — данные метаболиты способны влиять на функциональное состояние нейтрофилов, подавляя их активность, что, в свою очередь, может играть существенную роль в развитии иммуносупрессии.

Вышеописанные механизмы регуляции являются не только следствием запущенных со стороны иммунной системы (в соответствии с индивидуальными особенностями) генетической и клеточной регуляции реакций на инфекционный агент, но и факторами, которые сами способны оказывать значимое влияние на эти реакции.

Протеомика иммунного ответа при сепсисе. Более устойчивым и более осуществимым по сравнению с генетическим или метаболомным профилированием пациентов методом биологического типирования пациентов с сепсисом является количественная оценка белков в различных биологических образцах (протеомное исследование). Методология исследования каждого биологического образца имеет свои преимущества и недостатки. Плазма и сыворотка крови являются самыми доступными образцами для оценки в клинике. Так, уже накоплен внушительный массив информации по результатам исследований, в которых предпринимались попытки классифицировать сепсис с использованием их анализа [38–50].

Заслуживающий внимания метод, который может предложить новый способ распределения гетерогенной группы септических пациентов, заключается в объединении молекулярных и белковых биомаркеров для прогнозирования исхода у пациентов с септическим шоком. Такой подход был реализован для стратификации риска септического шока у детей с использованием ранее утвержденной оценки риска, состоящей из 5 биомаркеров белков плазмы (PERSevere) [40] и их комбинации с 4 генами: *DDIT4*, *HAL*, *PRC1*, и *ZWINT*, напрямую связанных с *TP53*, которые, вероятно, связаны с негативными исходами [41]. Отмечено улучшение показателей оценки риска 28-дневной летальности. Биомаркеры плазмы были связаны с дисфункциональным воспалением и клеточным повреждением, тогда как гены были связаны с белком p53 — фактором транскрипции, функционирующим как супрессор опухоли: активируясь при накоплении повреждений ДНК он останавливает клеточный цикл или запускает апоптоз при необратимом повреждении клеток.

Первый протеомный анализ сыворотки крови пациентов с сепсисом и септическим шо-

ком был выполнен А. Kalenka и соавт. [42]. Они сравнили протеомные профили выживших и не выживших пациентов с сепсисом. Цель данного исследования состояла в выяснении потенциальных ранних различий состава сыворотки крови между выжившими и не выжившими на 28-й день. В ходе данного исследования им удалось идентифицировать несколько дифференциально экспрессируемых белков (сегмент Bb фактора комплемента В, α -1-В-гликопротеин и кластерин) [42]. Сегмент Bb фактора В, член альтернативного пути системы комплемента, обеспечивает первую линию защиты от инфекции. Фактор В необходим для инициации этого пути и является кофактором антителонезависимой моноцитарно-опосредованной цитотоксичности, а также ответственен за усиление адгезивных свойств макрофагов и активацию плазминогена [51, 52].

У выживших обнаружилась более выраженная активность белков, участвующих в этом пути. α -1-В-гликопротеин является членом суперсемейства иммуноглобулинов и известным белком плазмы, в то время как его биологическая функция до сих пор не изучена в полной степени. α -1-В-гликопротеин был повышен у пациентов с летальным исходом в большей степени. Гаптоглобин, белок острой фазы, обладающий молекулярной гетерогенностью, обусловленной генетическим полиморфизмом, повышается при воспалении, инфекции и раке и в настоящее время рассматривается как биомаркер различных заболеваний [53, 54]. Есть два общих аллеля гаптоглобина: Hр1 и Hр2. Лица, гомозиготные по Hр1 или Hр2, экспрессируют Hр типа 1–1 или типа 2–2 соответственно, тогда как гетерозиготы экспрессируют Hр типа 2–1 [55]. Показано, что Hр1–1 является более эффективным антиоксидантом по сравнению с Hр типа 2–2 [56].

В одном из исследований изучалось влияние гаптоглобина, выделенного у здоровых людей с фенотипом Hр1-1, на выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ЛПС-индуцированными моноцитами. В моделях *in vitro* гаптоглобин ингибировал высвобождение TNF- α , IL-10 и IL-12 из человеческих моноцитов, стимулированных ЛПС, не оказывая существенного эффекта на продукцию IL-6 или IL-8. В моделях *in vivo* гаптоглобин показывал выраженный антиэндотоксический эффект.

Авторы предполагают, что гаптоглобин можно рассматривать как селективный модулятор воспаления, который предотвращает избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, ингибирование высвобождения IL-12 они рассматривают как формирование благоприятной среды для преобладания Т хелперов

2 типа, с учетом уже отмеченного антиэтоксического эффекта гаптоглобин может использоваться как противовоспалительное средство [57]. У выживших была выявлена более выраженная регуляция гаптоглобина, связанная, возможно, с более компетентной иммунной реакцией. Активность другого гликопротеина, кластерина, была также повышена у выживших и зависела от определенных факторов экспрессии (26,5 и 14,9) [42]. Преобладающая гипотеза о функциональной роли кластерина заключается в том, что он участвует в клеточном клиренсе токсических веществ благодаря своей способности связываться с развернутыми белками, клеточным «мусором» и иммунными комплексами [58].

В проспективном обсервационном исследовании M. S. Raju и соавт. были проанализированы изменения протеома сыворотки крови от ранних до поздних стадий у выживших после сепсиса по сравнению с теми, кто не выжил [43]. В ходе исследования были выявлены различия по содержанию гаптоглобина (Hr), транстирелина (TTR), оросомукоидного гликопротеина 1/ α 1 кислоты (ORM1), α 1-антитрипсина (A1AT), сывороточный амилоид А (SAA) и S100A9 демонстрировали дифференциальные паттерны экспрессии между выжившими и не выжившими, особенно на ранних стадиях сепсиса. Таким образом, в данном исследовании было продемонстрировано значимое различие протеома выживших и не выживших пациентов при сепсисе, при этом было показано, что причиной смерти может являться дисрегуляция воспалительный процесс [43].

В другом исследовании N. K. Sharma и соавт. определили протеомные профили пациентов с сепсисом, возникшем на фоне внебольничной пневмонии. Их сравнивали с аналогичными профилями здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола. Биоинформатический анализ дифференциально экспрессируемых белков показал, что у пациентов с сепсисом были изменены белки, связанные с цитоскелетом и подвижностью клеток, липидным обменом и иммунным ответом, а также другими сопряженными процессами [44].

Исследование протеомики плазмы у пациентов с сепсисом на фоне внутрибольничной пневмонии показало, что нарушение липидного обмена является важным изменением у пациентов с сепсисом. Наблюдалось снижение экспрессии PON1 и аполипопротеинов (ApoA1, ApoC и ApoE), ассоциированных с ЛПВП, и увеличение экспрессии Hr и SAA1/SAA2. Валидационное исследование показало, что концентрации общего холестерина плазмы, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, холестерина, не относящегося к

ЛПВП, аполипопротеинов ApoA1 и ApoB100, а также PON1 были снижены у пациентов с внутрибольничной пневмонией. Эти результаты аналогичны изменениям у пациентов с сепсисом на фоне внебольничной пневмонии и согласуются с литературными данными, подчеркивающими важную роль липидного обмена в патогенезе сепсиса [45].

L. Su и соавт. по протеомному анализу мочи идентифицировали 34 дифференциально экспрессируемых белка с помощью мечения iTRAQ (isobaric tags for relative and absolute quantitation — изобарические метки для относительного и абсолютного количественного анализа) и 2D-LC-MS/MS (Two-Dimensional Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry — двумерная жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия) мочи пациентов с сепсисом и SIRS. Анализы GO (Gene Ontology functions — функции геной онтологии) и KEGG (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes — Киотская энциклопедия генов и геномов) показали, что эти дифференциально экспрессируемые белки участвуют в воспалительных, иммунных процессах и процессах формирования цитоскелета. Среди них были отобраны 5 специфических белков сетью белок-белкового взаимодействия: кадгерин 1 (принимает участие в актиновых изменениях цитоскелета), Hr (противовоспалительное действие), комплемент 3, SERPINA1 (провоспалительное действие) и церулоплазмин (антиоксидантная и противовоспалительная защита) [46].

Эта же группа ученых опубликовала результаты другого исследования, в котором протеомный и биоинформатический анализ мочи пациентов с сепсисом с различными прогнозами (выжившими и не выжившими) показал, что 5 белков были повышены (SELENBP-1, HSPG-2, A-1-BG, HPR и LCN) и 2 белка были понижены (LAMP-1 и DPP-4) в группе пациентов с сепсисом, которые не выжили. Три дифференциально экспрессируемых белка (LAMP-1, SBP-1 и HSPG-2), о которых не сообщалось, были валидированы с помощью иммуноблоттинга. У не выживших пациентов с сепсисом экспрессия LAMP-1 была значительно снижена, в то время как экспрессия SBP-1 и HSPG-2 не различалась в группах выживших и не выживших; таким образом, измерение LAMP-1 в моче может использоваться для определения прогноза при сепсисе [47].

Реакция свертывания крови, индуцированная воспалением, в свою очередь, усиливает воспаление, таким образом образуя сеть положительной обратной связи [59]. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги, тромбоциты и другие клетки-участники воспаления играют важную роль в развитии сепсиса. Тромбоциты являются

энуклеированными обломками клеток, поэтому протеомика может быть применена для выявления изменений в белках тромбоцитов при сепсисе. J. Liu и соавт. применили 2-DE (2D electrophoresis — двумерный электрофорез) и MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry — лазерную десорбцию/ионизацию с матрицей, время-пролетную масс-спектрометрию) для идентификации дифференциально экспрессируемых белков, полученных из тромбоцитов, у пациентов с сепсисом и у здоровых людей из контрольной группы. Это исследование показало, что у пациентов с сепсисом повышена экспрессия пяти белков тромбоцитов: EFCAB7 (связывание ионов кальция), актин (цитоскелет), IL-1 β (цитокин), GPIX (мембранный рецептор) и GPIIb (интегрин). Эти пять белков участвуют в воспалительной реакции и активации коагуляции, что подчеркивает важную роль тромбоцитов в воспалении и коагуляции, вызванных сепсисом [48].

H. Zhang и соавт. применили количественный протеомный анализ iTRAQ для изучения изменений в протеоме мембран моноцитов до и после воздействия ЛПС на моноциты. Всего был идентифицирован 1651 белок, из которых 53,6% составляли мембранные белки, и субклеточный анализ этих белков показал, что более 90% их них в составе митохондриальной мембраны были значительно подавлены. Этот результат демонстрирует, что митохондрии могут быть основной мишенью бактериальной инфекции при сепсисе [49].

P. M. de Azambuja Rodrigues и соавт. применили ЖХ-МС/МС для идентификации моноцитарных белков у пациентов с септическим шоком. Пониженная регуляция белков при сепсисе была вовлечена в окислительное фосфорилирование и цикл Кребса (ATP5C1, DLST, ETFB, NDUFA11, NDUFA2, NDUFS7, NDUFS8, PDK3, PDP1, PDPR, RXRA, SUCLG2, TACO1 и UQCRCQ), β -окисление жирных кислот (ACADM, DECR1, PCCA и PCCB), связанный с ними сигнальный путь интерферона (EIF2AK2, EIF4A3, EIF4E2, HLA-DPA1, HLA-DQA2, HLA-DRA, HLA-DRB1, IFIT1, MX1, NUP35, OAS3, PSMB8, и UBE2L6) и путь презентации антигена МНС II (CD74, CTSH, DCTN3, DYNC1LI2, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DPA1, HLA-DQA2, HLA-DRA, HLA-DRB1, KIF2A и OSBP1A). Отмечалась повышенная концентрация белков, связанных с гликолитическим метаболизмом (ферменты PGK1, ALDOA, ALDOC, GADPH, PKLR GPI и LDHA). Результаты данного протеомного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с септическим шоком наблюдаются значительные нарушения энергетического метаболизма моноцитов [50].

В серии аутопсий головного мозга умерших пациентов с сепсисом было показано, что отсутствие экспрессии окклюдина в эндотелии микрососудистого мозгового русла было связано с более тяжелым течением заболевания. Окклюдин — это один из важнейших интегральных белков плотных контактов эндотелиоцитов. В исследовании K. Erikson и соавт. эндотоксин и провоспалительные цитокины приводили к значительному снижению экспрессии окклюдина *in vitro* в эндотелии сосудов на модели мозга человека [60]. Так, анализ концентрации окклюдина в крови может стать перспективным биомаркером-предиктором повреждения ГЭБ при сепсисе [18].

В настоящее время также исследуется роль различных рецепторов-кластеров дифференцировки в качестве прогностических биомаркеров. Так, в исследовании W.-P. Yin и соавт. pCD64 в комбинации с оценкой по шкале SOFA лучше предсказывал 28-смертность, чем комбинация измерения прокальцитонина и оценки по шкале SOFA [61]. С развитием недостаточности различных органов также тесно связано содержание резистина и миелопероксидазы (МРО). Так, в исследовании A. Bonaventura и соавт. было показано, что повышенные с первого дня концентрации резистина и МРО в плазме крови при сепсисе были связаны с развитием органной дисфункции *de novo*, однако лишь повышение МРО с первого дня обладало предиктивной способностью в отношении 90-дневной летальности при сепсисе [62]. О прогностической значимости некоторых растворимых рецепторов сообщают исследования C. Cao и B. J. Anderson с соавт. Так, по данным мета-анализа 2418 пациентов Cao и соавт. оказалось, что сывороточный уровень sTREM-1 (растворимая форма триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках типа 1) демонстрировал лишь умеренную специфичность при определении пациентов с сепсисом, однако в сочетании с различными клиническими показателями он обладал большей предиктивной силой в отношении летальности при сепсисе по сравнению с использованием только клинических показателей [63,64]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании B. J. Anderson и соавт. концентрация sTNFR1 (растворимого рецептора фактора некроза опухоли типа 1) > 8861 пг/мл предсказывала 30-дневную летальность [65].

В 2022 г. впервые исследовались профили молекулярной динамики сывороточных экзосом и их возможная роль в развитии сепсиса [66]. Проведенный мультиомиксный анализ показал, что циркулирующие экзосомы в сыворотке пациентов с сепсисом тесно связаны с развитием «цитокинового шторма». Так, мРНК (матричные

РНК) в сывороточных экзосомах сепсиса были ассоциированы с синтезом и секрецией цитокинов. Предварительное введение сывороточных экзосом мышам с сепсисом, значительно снижало экспрессию мРНК TNF- α и IL-6 сразу в нескольких органах, что защищало их от повреждения. Это дополнило выводы предыдущего исследования авторов, в котором введение выделенных из сыворотки ЛПС-индуцированных мышей экзосом CLP-мышам (септическая модель — прокол и лигирование слепой кишки) существенно снижало воспаление и способствовало их выживаемости [67]. Кроме того, экзосомы пациентов с сепсисом были связаны с каскадами комплемента и коагуляции, причем были обнаружены белки как классического, так и альтернативного пути комплемента [66]. В данном исследовании также была продемонстрирована роль сывороточных экзосом в модуляции иммунного ответа при сепсисе через регуляцию метаболизма некоторых витаминов.

В отношении повышения проницаемости кишечника при сепсисе, результаты ряда исследований говорят о повышении зонулина, I-FABP (интестинального белка, связывающего жирные кислоты) и D-изомера молочной кислоты [68, 69].

В совокупности метаболомный и протеомный подход к проблеме сепсиса предлагает правдоподобное описание биологических путей, приводящих к неблагоприятному исходу.

Клиническое фенотипирование сепсиса. Для того, чтобы выявить конкретные группы пациентов, которые могли бы реагировать на конкретные вмешательства, абсолютно необходима идентификация клинических фенотипов. Существуют различные подходы к фенотипированию пациентов с сепсисом в реанимации: фенотипирование на основании различных температурных трендов [70–85], гемодинамическое фенотипирование [86–90], фенотипирование на основании ответа на инфузионную терапию (при септическом шоке) [91–95], фенотипирование на основании различных исходов в ОРИТ (благоприятный или летальный исход) [96–101], фенотипирование на основании особенностей полиорганной дисфункции [91, 102–109], в том числе с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения. Рассмотрим подробнее результаты наиболее значимых из приведенных выше исследований.

Несколько последних лет предпринимаются попытки фенотипирования сепсиса на основании показателей температуры тела. Ряд работ по данной теме показывает, что гипотермия (или отсутствие лихорадки) у пациентов с сепсисом независимо связана с более высокой летальностью [70, 72, 73]. В мета-анализе 2017 г.

сформулирован вывод о том, что наличие лихорадки является фактором, снижающим летальность у пациентов с сепсисом по сравнению с нормотермией [71]. Российское ретроспективное исследование показало, что гипотермия у пациентов с сепсисом была ассоциирована с более выраженной артериальной гипотензией, ацидозом и повышением МНО [85]. Таким образом, логическим было бы предположение, что применение терапевтической гипертермии у пациентов с гипотермией способствует увеличению выживаемости при сепсисе. Существует ряд клинических исследований, в которых была продемонстрирована связь между лучшим прогнозом и согреванием пациентов с гипотермией при сепсисе [83, 84]. Однако у исследования А. М. Drewry и соавт. [83] есть значительное ограничение, которое делает невозможным слепой перенос сформированных на основании представленных ими результатов рекомендаций по применению терапевтической гипертермии в рутинную клиническую практику, а именно тот факт, что почти вдвое большее количество пациентов в группе, где применялась гипертермия, имело положительный результат по сравнению с чувствительностью к назначенным эмпирически антибиотикам. На это указывают Р. М. Nonog и соавт. в своем письме в редакцию журнала *Critical Care Medicine* [110].

Прежде, чем представить результаты следующих работ, посвященных теме фенотипирования сепсиса, необходимо сказать пару слов о том, что из себя представляет машинное обучение и кластерный анализ, который составляет методологическую основу многих из этих исследований. В последние годы искусственный интеллект все чаще используется в медицине. Основная идея использования искусственного интеллекта (применительно к машинному обучению в области биомедицины) заключается в том, что информационная система обучается на огромных массивах данных (клинических, лабораторных, инструментальных и др.), распознавать и вычленять определенные закономерности, что позволяет в дальнейшем их группировать и анализировать. Это следующий шаг работы «машин» с данными — кластерный анализ. Кластерный анализ может количественно оценить сходство между пациентами в общей гетерогенной популяции. Так, при применении данного метода образуются группы пациентов, и эти группы (являющиеся по своей сути различными фенотипами), не основываются ни на каких априорных гипотезах [111]. Обратной стороной кластерного анализа является отсутствие возможности определения оптимального количества кластеров данных. Метод группового моделирования представляет собой расширение

кластерного анализа и используется для выявления групп среди пациентов, которые имеют схожие тренды в отношении конкретной интересующей переменной [112].

В исследовании S. V. Bhavani и соавт. в ходе группового моделирования, которое производилось для выявления субфенотипов сепсиса на основе анализа графиков температурных трендов, было определено 4 специфических субфенотипа: нормотемический, гипервоспалительный («гипертермический, медленно разрешающийся»), гиповоспалительный («гипотермический») и хорошо сбалансированный воспалительный субфенотип («гипертермический, быстро разрешающийся») сепсиса с самым низким уровнем летальности [74]. Та же группа исследователей подтвердила свои результаты в другом ретроспективном исследовании, где у пациентов с COVID-19 также было выявлено четыре фенотипа, сходных с сепсисом [78].

Особенности гемодинамики при сепсисе и септическом шоке, как показывают исследования последних лет, также могут помочь в решении проблемы клинической гетерогенности популяции пациентов с сепсисом. Введение в рутинную практику ОРИТ постоянного мониторинга гемодинамики сделало возможным определение различных фенотипов на основании анализа гемодинамических профилей этих пациентов.

В исследовании R. M. Nowak и соавт. на основании кластерного анализа данных инвазивного мониторинга гемодинамики 127 пациентов были определены 3 фенотипа с различными гемодинамическими профилями: фенотип I (56,7%) с высоким CI (cardiac index — сердечный индекс) и нормальным SVRI (systemic vascular resistance index — индекс системного сосудистого сопротивления), фенотип II (39,4%) с низким CI и повышенным SVRI и фенотип III (3,9%) с очень низким CI и очень высоким SVRI. Все 3 фенотипа значимо отличались друг от друга с точки зрения 30-дневной летальности: 5,6% летальных исходов у пациентов, отнесенных к фенотипу I и 20% летальных исходов у пациентов, отнесенных к фенотипам II и III [86].

J.-L. Zhu и соавт. путем анализа трендов изменения САД (систолического артериального давления) более 3 тысяч пациентов с сепсисом, поступивших в ОРИТ, пришли к выводу о наличии 7 различных фенотипов [90]. Так, самая низкая летальность была отмечена среди пациентов с фенотипом-3, при этом авторы предлагают рассмотреть тренд САД фенотипа-3 в качестве гемодинамической цели для пациентов с сепсисом в течение 10 ч после госпитализации с целью улучшения исходов. Кроме того, при сравнении фенотипов 2 и 6 было отмечено, что

стойкое гипотензивное состояние предполагает худший прогноз по сравнению с быстрым снижением САД. Применяя полученные в ходе этого исследования результаты, врачи, наблюдая за тенденцией изменения САД, смогут выявлять пациентов с высоким риском летального исхода как можно раньше [90].

Все еще не завершено многоцентровое исследование, в котором изучается связь между фенотипом септической кардиомиопатии, основанной на ультразвуковых характеристиках, и исходом сепсиса [89]. Уже выявленные в ходе данного исследования фенотипы характеризовались различной реакцией на инфузионную терапию.

Также в настоящее время проводится многоцентровое РКИ, в котором исследователи стремятся определить, может ли стратегия, основанная на клиническом гемодинамическом фенотипировании и ориентированная на определение CRT (Capillary Refill Time — время наполнения капилляров) улучшить клинические исходы по сравнению с обычным лечением [95].

Таким образом, подходы к коррекции гемодинамики при сепсисе и септическом шоке могут быть индивидуализированы путем идентификации уникальных фенотипов при различных гемодинамических профилях гетерогенной популяции пациентов с сепсисом. Программы инфузионной и катехоламиновой поддержки могут быть подобраны согласно фенотипу и через это персонифицированы и адаптированы под конкретные нужды каждого пациента в реанимации.

В 2019 г. вышла статья C. W. Seymour и соавт. (SENECA-study) [104], где были проанализированы данные более 63000 пациентов с использованием машинного обучения для получения 4 новых фенотипов сепсиса (α , β , γ и δ), характеризующихся различными демографическими данными, лабораторными показателями и паттернами дисфункции органов. При моделировании (с использованием данных 3 рандомизированных клинических испытаний с участием 4737 пациентов) результатов, связанных с лечением, оказалось, что они были чувствительны к изменениям в распределении выявленных фенотипов. α -фенотип был выявлен у каждого третьего пациента с сепсисом и характеризовался наименьшим количеством аномальных результатов лабораторных анализов, наименьшей дисфункцией органов и самой низкой внутрибольничной летальностью (23%). β -фенотип был выявлен у 27% пациентов, определяющие характеристики данного фенотипа таковы: пожилой возраст, наличие большего числа хронических заболеваний и превалирование в ряду реанимационных проблем острого почечного

повреждения. γ -фенотип был выявлен примерно у четверти пациентов, он отличался от β -фенотипа наличием повышенных титров маркеров воспаления и превалированием легочной дисфункции. δ -фенотип был выявлен у 13% пациентов, это наименее распространенный и наиболее тяжелый фенотип, который характеризовался тяжелой полиорганной недостаточностью с дисфункцией печени, рефрактерным шоком и самой высокой госпитальной летальностью (32%). Важно отметить, что среди пациентов, чьи истории болезни были отобраны для ретроспективного анализа, наблюдались стойкие различия по фенотипу. Кумулятивная 28-дневная летальность составила 5% для фенотипа α , 13% для фенотипа β , 24% для фенотипа γ и 40% для фенотипа δ . Во всех когортах и испытаниях 28-дневная и 365-дневная летальность была самой высокой среди фенотипа δ по сравнению с другими 3 фенотипами ($p < 0,001$). Более того, в группах пациентов с δ -фенотипом ранняя целенаправленная терапия по протоколу Rivers [113] была признана вредной при сопоставлении с результатами анализа данных более чем половины РКИ, включенных в обзор. Интересно, что эндотипы aHUS и MAS, вместе составляющие основную часть выделенного C. W. Seymour и соавт. δ -фенотипа, могут иметь общий патогенез. Эндотоксин является важной молекулярной мишенью для δ -фенотипа, поскольку эндотоксин активирует как комплемент, так и цитокины. У восприимчивых к эндотоксину пациентов может развиться либо MAS, либо aHUS-подобный синдром, либо и то, и другое [114, 115].

Необходимо отметить, что работа C. W. Seymour и соавт. [104] являлась не первым и не единственным исследованием, в котором ставилась задача вычлнить определенные закономерности при анализе популяции пациентов с сепсисом. Нам удалось найти 3 работы, где авторами предпринимались попытки фенотипирования такого гетерогенного синдрома, как синдром полиорганной недостаточности (СПОН) при сепсисе [91, 102, 103]. Во всех 3 этих исследованиях применялись методы машинного обучения и были получены 4 фенотипа, значимо различающихся по профилю органной дисфункции в структуре СПОН. С 2019 г. обнаружили результаты еще 5 исследований по теме клинического фенотипирования СПОН при сепсисе [105–109].

Недавно были опубликованы результаты российского исследования по выделению клинических фенотипов сепсиса у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией по системе «SENECA», предложенной C. W. Seymour и соавт. [104, 116]. Среди всех пациентов выделены 4 фенотипа сепсиса: α - (48,6%), β - (19,3%),

γ - (13,1%), δ - (19%), при этом среди пациентов с вирусной пневмонией наибольшую долю составил фенотип α (51,9%), а среди пациентов с бактериальной пневмонией — фенотип δ (55,2%). Наибольшая летальность отмечена у пациентов с β -фенотипом сепсиса при бактериальной (7 неблагоприятных исходов из 7 случаев) и вирусной (115 из 121) пневмонии. Интересно, что у пациентов с α -фенотипом сепсиса и тяжелой внебольничной пневмонией COVID-19 терапия моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 приводила к благоприятному исходу сепсиса в 87,5% случаев [116].

Интересным с практической точки зрения представляются результаты исследования Y. Qin и соавт., где с помощью 24-часового машинного обучения авторами были получены 4 подающихся вычислению фенотипа сепсиса у детей, при этом один из выявленных фенотипов (PedSep-D), по мнению авторов, является оптимальным для включения в ранние персонализированные исследования, направленные на изучение полиорганной недостаточности, связанной с тромбоцитопенией и синдрома активации макрофагов. Результатом данного исследования стала математическая модель для идентификации фенотипа сепсиса у детей, основанный на 25 параметрах, доступных для анализа в первые 24 ч госпитализации [117].

Несмотря на то, что в настоящее время включение фенотипирования в повседневную клиническую практику может показаться невозможным ввиду трудности организации централизованного сбора клинической информации о пациентах и сложности методов машинного обучения и кластерного анализа, первые шаги в этом направлении уже делаются. Клиническое фенотипирование гетерогенной популяции пациентов с сепсисом позволяет предложить персонализированный подход к каждому пациенту, что, несомненно, способствует прецизионности и избирательности вмешательств. Нет сомнений в том, что эта глобальная тенденция продолжится и количество исследований по данному вопросу будет только расти.

Анализ комбинаций подтипов сепсиса как возможный путь преодоления проблемы гетерогенности. Во вторичном анализе проспективного когортного исследования MARS [13] была предпринята попытка сравнения подтипов сепсиса на основе клинических, биомаркерных и транскриптомных данных пациентов с сепсисом [118]. И хоть определение отдельных молекулярных подтипов на основании транскриптомных данных сейчас производится успешно, дальнейшее установление взаимосвязей между этими подтипами и клиническими фенотипами представляет проблему. Соответствие

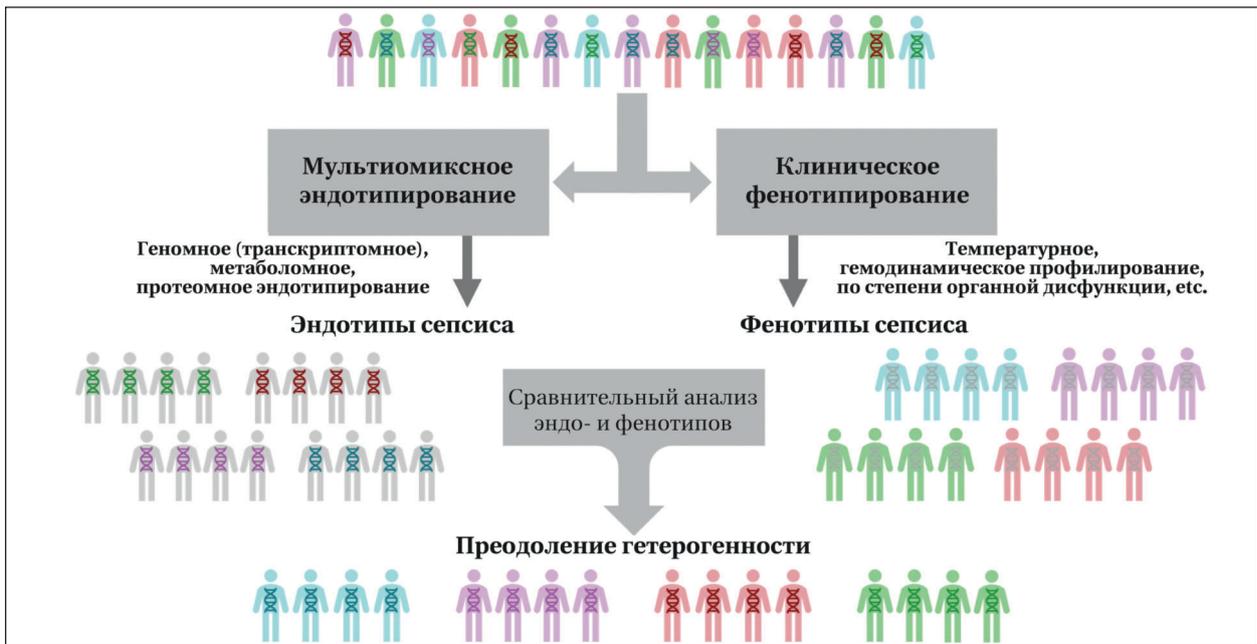


Рис. 1. Блок-схема поиска и выбора статей для включения в обзор.

между подтипами SENECA [104], ARDS [119, 120], MARS [13] и SRS [8] варьировало от умеренного до низкого, что позволяет сделать вывод о том, что для каждого подтипа была определена различная группа пациентов. Результаты данного исследования демонстрируют, что выявленные эндотипы и фенотипы отражают разные, возможно, дополняющие друг друга части подтипов сепсиса. Таким образом, авторы предлагают исследовать подтипы, полученные при помощи молекулярно-генетического эндотипирования и клинического фенотипирования гетерогенной популяции пациентов с сепсисом, в комплексе. Но у такого комплексного подхода есть не только «плюсы» в виде увеличения точности оценки состояния пациента. Он сопряжен с рядом проблем, которые отмечают R. V. E. van Amstel и соавт. Во-первых, стратификация требует больших размеров выборки. Во-вторых, из-за несоответствия сравниваемых показателей существует проблема интеграции омиксных и не-омиксных данных. Но в долгосрочной перспективе конечная цель должна быть одной и той же для каждого метода типирования сепсиса: стратификация пациентов на максимально однородные подгруппы [118]. В конечном итоге, движение в сторону повышения точности стратификации даст возможность в будущем преодолеть проблему гетерогенности сепсиса.

Литература

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644. PMID: 1303622.

Заключение

Классификация гетерогенной популяции по молекулярным эндотипам, а также мультиомиксное профилирование пациентов с сепсисом в скором будущем может дать эффективные инструменты таргетной терапии для конкретных подгрупп септических пациентов. Возможно, именно такой подход к диагностике и лечению позволит при сепсисе использовать молекулярные биомаркеры, как для отбора пациентов на специфическую (иммунобиологическую) терапию, так и для мониторинга ее эффективности.

Идентификация уникальных биологических паттернов сможет обеспечить рациональное (таргетное) включение пациентов с сепсисом в клинические испытания и, что более важно, улучшить наш подход к диагностике, прогнозу, а также индивидуальному подбору терапевтических опций, в т. ч. путем модулирования иммунного ответа на сепсис (рис. 2).

В дальнейшем необходим поиск новых стратегий на основе персонализированной оценки ответа пациента на инфекцию: генетического, метаболического и протеомного, а также экспрессируемого в клинике фенотипа сепсиса. Установление связей между всеми этими элементами и выявление мишеней для таргетной терапии при сепсисе — одни из важнейших задач для научного медицинского сообщества на ближайшие годы.

2. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31 (4): 1250–1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B. PMID: 12682500.
3. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.

4. Vincent J. L., van der Poll T., Marshall J. C. The end of «one size fits all» sepsis therapies: toward an Individualized approach. *Biomedicines*. 2022; 10 (9): 2260. DOI: 10.3390/biomedicines10092260. PMID: 36140361.
5. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. I., et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (3): 309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC. PMID: 25489881.
6. Wong H. R., Cvijanovich N., Lin R., Allen G. L., Thomas N. J., Willson D. F., Freishtat R. J., et al. Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med*. 2009; 7: 34. DOI: 10.1186/1741-7015-7-34. PMID: 19624809.
7. Vincent J. L. Individual gene expression and personalised medicine in sepsis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 242–243. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)00068-0. PMID: 26928384.
8. Davenport E. E., Burnham K. L., Radhakrishnan J., Humburg P., Hutton P., Mills T. C., Rautanen A., et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (4): 259–271. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)00046-1. PMID: 26917434.
9. Burnham K. L., Davenport E. E., Radhakrishnan J., Humburg P., Gordon A. C., Hutton P., Svoren-Jabalera E., et al. Shared and distinct aspects of the sepsis transcriptomic response to fecal peritonitis and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (3): 328–339. DOI: 10.1164/rccm.201608-1685OC. PMID: 28036233.
10. van Vught L. A., Scicluna B. P., Wiewel M. A., Hoogendijk A. J., Klouwenberg P. M. C. K., Franitza M., Toliat M. R., et al. Comparative analysis of the host response to community-acquired and hospital-acquired pneumonia in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194 (11): 1366–1374. DOI: 10.1164/rccm.201602-0368OC. PMID: 27267747
11. Xiao W., Mindrinos M. N., Seok J., Cuschieri J., Cuenca A. G., Gao H., Hayden D. I., et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011; 208 (13): 2581–2590. DOI: 10.1084/jem.20111354. PMID: 22110166.
12. Scicluna B. P., Klein Klouwenberg P. M. C., van Vught L. A., Wiewel M. A., Ong D. S. Y., Zwinderman A. H., Franitza M., et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (7): 826–835. DOI: 10.1164/rccm.201502-0355OC. PMID: 26121490.
13. Scicluna B. P., van Vught L. A., Zwinderman A. H., Wiewel M. A., Davenport E. E., Burnham K. L., Nürnberg P., et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (10): 816–826. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30294-1. PMID: 28864056.
14. Kernan K. E., Ghaloul-Gonzalez L., Shakoory B., Kellum J. A., Angus D. C., Carcillo J. A. Adults with septic shock and extreme hyperferritinemia exhibit pathogenic immune variation. *Genes Immun*. 2019; 20 (6): 520–526. DOI: 10.1038/s41435-018-0030-3. PMID: 29977033.
15. Palmer C., Diehn M., Alizadeh A. A., Brown P. O. Cell-type specific gene expression profiles of leukocytes in human peripheral blood. *BMC Genomics*. 2006; 7: 115. DOI: 10.1186/1471-2164-7-115. PMID: 16704732.
16. Spielman R. S., Bastone L. A., Burdick J. T., Morley M., Ewens W. J., Cheung V. G. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet*. 2007; 39 (2): 226–231. DOI: 10.1038/ng1955. PMID: 17206142.
17. Huang X., Zhao M. High expression of long non-coding RNA MALAT1 correlates with raised acute respiratory distress syndrome risk, disease severity, and increased mortality in septic patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12 (5): 1877–1887. PMID: 31934011.
18. Barichello T., Generoso J. S., Singer M., Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis — a narrative review. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675.
19. Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Филев А. Д., Ершова Е. С., Костюк С. В., Вейко Н. Н., Григорьев Е. К., 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., Grigoriev E. K., et al. Combination of DNA molecular biomarkers in the prediction of critical illness outcome. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (3): 31–47. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
20. Chen K.-H., Zeng L., Gu W., Zhou J., Du D.-Y., Jiang J.-X. Polymorphisms in the toll-like receptor 9 gene associated with sepsis and multiple organ dysfunction after major blunt trauma. *Br J Surg*. 2011; 98 (9): 1252–1259. DOI: 10.1002/bjs.7532. PMID: 21633947.
21. Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Тюрин И. Н., Черпаков Р. А., Елисина Е. В., Григорьев Е. К., Александров И. А., с соавт. Прогностическое значение генетического полиморфизма промоторной области AQP5 при сепсисе с различными очагами. *Общая Реаниматология*. 2020; 16 (3): 16–33. Pisarev V. M., Chumachenko A. G., Turin I. N., Cherpakov R. A., Elisina E. V., Grigoriev E. K., Alexandrov I. A., et al. Prognostic value of a genetic polymorphism in the promoter region of AQP5 in sepsis depends on the source of infection. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (3): 16–33. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-16-33.
22. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Черпаков Р. А., Тюрин И. Н., Писарев В. М. Зависимость течения и исхода сепсиса от генетического варианта 3'-области гена аквапорина 4 (AQP4) и коморбидности. *Общая Реаниматология*. 2023; 19 (5): 4–12. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Cherpakov R. A., Turin I. N., Pisarev V. M. Sepsis course and outcome depends on the genetic variant of the 3'-region of aquaporin 4 gene AQP4 and comorbidities. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2291.
23. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена AGTR 1 в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая Реаниматология*. 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of AGTR 1 promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
24. Leligdowicz A., Matthay M. A. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 80. DOI: 10.1186/s13054-019-2372-2. PMID: 30850013.
25. Carson W. F., Cavassani K. A., Dou Y., Kunkel S. L. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics*. 2011; 6 (3): 273–283. DOI: 10.4161/epi.6.3.14017. PMID: 21048427.
26. O'Neill L. A. J., Kishton R. J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (9): 553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70. PMID: 27396447.
27. Tannahill G. M., Curtis A. M., Adamik J., Palsson-McDermott E. M., McGettrick A. F., Goel G., Frezza C., et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013; 496 (7444): 238–242. DOI: 10.1038/nature11986. PMID: 23535595.
28. Mills E. L., Kelly B., Logan A., Costa A. S. H., Varma M., Bryant C. E., Tourlomousis P., et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell*. 2016; 167 (2): 457–470.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064. PMID: 27667687.
29. Liu T. F., Vachharajani V. T., Yoza B. K., McCall C. E. NAD⁺-dependent sirtuin 1 and 6 proteins coordinate a switch from glucose to fatty acid oxidation during the acute inflammatory response. *J Biol Chem*. 2012; 287 (31): 25758–25769. DOI: 10.1074/jbc.M112.362343. PMID: 22700961.
30. Andersson U., Tracey K. J. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 313–335. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075015. PMID: 22224768.
31. Kellum J. A. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2004; 6 (3): 197–203. PMID: 16556122.
32. Schmerler D., Neugebauer S., Ludewig K., Bremer-Streck S., Brunkhorst F. M., Kiehntopf M. Targeted metabolomics for discrimination of systemic inflammatory disorders in critically ill patients. *J Lipid Res*. 2012; 53 (7): 1369–1375. DOI: 10.1194/jlr.P023309. PMID: 22581935.
33. Su L., Huang Y., Zhu Y., Xia L., Wang R., Xiao K., Wang H., et al. Discrimination of sepsis stage metabolic profiles with an LC/MS-MS-based metabolomics approach. *BMJ Open Respir Res*. 2014; 1 (1): e000056. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000056. PMID: 25553245.
34. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 42. Beloborodova N. V. Integration of metabolism in man and his microbiome in critical conditions. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 42. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-42.
35. Мороз В. В., Белобородова Н. В., Осипов А. А., Власенко А. В., Бедова А. Ю., Паутова А. К. Фенилкарбоновые кислоты в оценке тяжести состояния и эффективности лечения больных в реаниматологии. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (4): 37–48. Moroz V. V., Beloborodova N. V., Osipov A. A., Vlasenko A. V., Bedova A. Y., Pautova A. K. Phenylcarboxylic acids in the assessment of the severity of patient condition and the efficiency of intensive treatment in critical care medicine. *Gen. Reanimatol. = Obshchaya Reanimatologiya*. 2016; 12 (4): 37–48. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-37-48.
36. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 96–119. Chernevskaya E. A., Beloborodova N. V. Gut

- microbiome in critical illness (review). *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14 (5): 96–119. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119.
37. Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 62–79. Beloborodova N. V. Metabolism of microbiota in critical illness (review and postulates). *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (6): 62–79. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-62-79.
 38. Hou P. C., Filbin M. R., Wang H., Ngo L., Huang D. T., Aird W. C., Yealy D. M., et al. Endothelial permeability and hemostasis in septic shock: results from the ProCESS trial. *Chest*. 2017; 152 (1): 22–31. PMID: 28109962.
 39. van Vught L. A., Wiewel M. A., Hoogendijk A. J., Frencken J. F., Scicluna B. P., Klein Klouwenberg P. M. C., Zwinderman A. H., et al. The host response in patients with sepsis developing intensive care unit-acquired secondary infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (4): 458–470. DOI: 10.1164/rccm.201606-1225OC. PMID: 28107024.
 40. Wong H. R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N. Z., Hall M., Allen G. L., Thomas N. J., et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care*. 2012; 16 (5): R174. DOI: 10.1186/cc11652. PMID: 23025259.
 41. Wong H. R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. L., et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (4): 494–501. DOI: 10.1164/rccm.201701-0066OC. PMID: 28324661.
 42. Kalenka A., Feldmann R. E., Otero K., Maurer M. H., Waschke K. F., Fiedler F. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2006; 103 (6): 1522–1526. DOI: 10.1213/01.ane.0000242533.59457.70. PMID: 17122233.
 43. Raju M. S., Jahnavi V., Kamaraju R. S., Sritharan V., Rajkumar K., Natarajan S., Kumar A. D., et al. Continuous evaluation of changes in the serum proteome from early to late stages of sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Mol Med Rep*. 2016; 13 (6): 4835–4844. DOI: 10.3892/mmr.2016.5112. PMID: 27082932.
 44. Sharma N. K., Tashima A. K., Brunialti M. K. C., Ferreira E. R., Torquato R. J. S., Mortara R. A., Machado F. R., et al. Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 15606. DOI: 10.1038/s41598-017-15755-1. PMID: 29142235.
 45. Sharma N. K., Ferreira B. L., Tashima A. K., Brunialti M. K. C., Torquato R. J. S., Bafi A., Assuncao M., et al. Lipid metabolism impairment in patients with sepsis secondary to hospital acquired pneumonia, a proteomic analysis. *Clin Proteomics*. 2019; 16: 29. DOI: 10.1186/s12014-019-9252-2. PMID: 31341447.
 46. Su L., Zhou R., Liu C., Wen B., Xiao K., Kong W., Tan F., et al. Urinary proteomics analysis for sepsis biomarkers with iTRAQ labeling and two-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74 (3): 940–945. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828272c5. PMID: 23425763.
 47. Su L., Cao L., Zhou R., Jiang Z., Xiao K., Kong W., Wang H., et al. Identification of novel biomarkers for sepsis prognosis via urinary proteomic analysis using iTRAQ labeling and 2D-LC-MS/MS. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54237. DOI: 10.1371/journal.pone.0054237. PMID: 23372690.
 48. Liu J., Li J., Deng X. Proteomic analysis of differential protein expression in platelets of septic patients. *Mol Biol Rep*. 2014; 41 (5): 3179–3185. DOI: 10.1007/s11033-014-3177-7. PMID: 24562620.
 49. Zhang H., Zhao C., Li X., Zhu Y., Gan C. S., Wang Y., Ravasi T., et al. Study of monocyte membrane proteome perturbation during lipopolysaccharide-induced tolerance using iTRAQ-based quantitative proteomic approach. *Proteomics*. 2010; 10 (15): 2780–2789. DOI: 10.1002/pmic.201000066. PMID: 20486119.
 50. de Azambuja Rodrigues P. M., Valente R. H., Brunoro G. V. F., Nakaya H. T. I., Araújo-Pereira M., Bozza P. T., Bozza F. A., et al. Proteomics reveals disturbances in the immune response and energy metabolism of monocytes from patients with septic shock. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 15149. DOI: 10.1038/s41598-021-94474-0. PMID: 34312428.
 51. Hall R. E., Blaese R. M., Davis 3rd A.E., Decker J. M., Tack B. F., Colten H. R., Muchmore A. V. Cooperative interaction of factor B and other complement components with mononuclear cells in the antibody-independent lysis of xenogeneic erythrocytes. *J Exp Med*. 1982; 156 (3): 834–843. DOI: 10.1084/jem.156.3.834. PMID: 7108444.
 52. Sundsmo J. S., Götz O. Human monocyte spreading induced by factor Bb of the alternative pathway of complement activation. A possible role for C5 in monocyte spreading. *J Exp Med*. 1981; 154 (3): 763–777. DOI: 10.1084/jem.154.3.763. PMID: 6912276.
 53. Dobryszczycka W. Biological functions of haptoglobin — new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35 (9): 647–654. PMID: 9352226.
 54. Нарыжный С. Н., Легина О. К. Гептоглобин как биомаркер. *Биомедицинская Химия*. 2021; 67 (2): 105–118. Naryzhny S. N., Legina O. K. [Haptoglobin as a biomarker]. *Biomed Khim.* (in Russ.). 2021; 67 (2): 105–118. DOI: 10.18097/PBMC20216702105. PMID: 33860767.
 55. Kohansal-Nodehi M., Swiatek-de Lange M., Tabarés G., Busskamp H. Haptoglobin polymorphism affects its N-glycosylation pattern in serum. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2022; 25: 61–70. DOI: 10.1016/j.jmsacl.2022.07.001. PMID: 35938056.
 56. Melamed-Frank M., Lache O., Enav B. I., Szafraneck T., Levy N. S., Ricklis R. M., Levy A. P. Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood*. 2001; 98 (13): 3693–3698. DOI: 10.1182/blood.v98.13.3693. PMID: 11739174.
 57. Arredouani M. S., Kasran A., Vanoirbeek J. A., Berger F. G., Baumann H., Ceuppens J. L. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both *in vitro* and *in vivo*. *Immunology*. 2005; 114 (2): 263–271. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.02071.x. PMID: 15667571.
 58. Jones S. E., Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002; 34 (5): 427–431. DOI: 10.1016/s1357-2725 (01)00155-8. PMID: 11906815.
 59. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost JTH*. 2018; 16 (2): 231–241. DOI: 10.1111/jth.13911. PMID: 29193703.
 60. Erikson K., Tuominen H., Vakkala M., Liisanantti J. H., Karttunen T., Syrjälä H., Ala-Kokko T. I. Brain tight junction protein expression in sepsis in an autopsy series. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 385. DOI: 10.1186/s13054-020-03101-3. PMID: 32600371.
 61. Yin W.-P., Li J.-B., Zheng X.-F., An L., Shao H., Li C.-S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World J Emerg Med*. 2020; 11 (2): 79–86. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.003. PMID: 32076472.
 62. Bonaventura A., Carbone F., Vecchié A., Meessen J., Ferraris S., Beck E., Keim R., et al. The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: results from the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50 (10): e13333. DOI: 10.1111/eci.13333. PMID: 32585739.
 63. Cao C., Gu J., Zhang J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (sTREM-1): a potential biomarker for the diagnosis of infectious diseases. *Front Med*. 2017; 11 (2): 169–177. DOI: 10.1007/s11684-017-0505-z. PMID: 28425045.
 64. Wright S. W., Lovelace-Macon L., Hantrakun V., Rudd K. E., Teparukkul P., Kosamo S., Liles W. C., et al. sTREM-1 predicts mortality in hospitalized patients with infection in a tropical, middle-income country. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 159. DOI: 10.1186/s12916-020-01627-5. PMID: 32605575.
 65. Anderson B. J., Calfee C. S., Liu K. D., Reilly J. P., Kangelaris K. N., Shashaty M. G.S., Lazaar A. L., et al. Plasma sTNFR1 and IL8 for prognostic enrichment in sepsis trials: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2019; 23 (1): 400. DOI: 10.1186/s13054-019-2684-2. PMID: 31818332.
 66. Li L., Huang L., Huang C., Xu J., Huang Y., Luo H., Lu X., et al. The multiomics landscape of serum exosomes during the development of sepsis. *J Adv Res*. 2022; 39: 203–223. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.005. PMID: 35777909.
 67. Gao K., Jin J., Huang C., Li J., Luo H., Li L., Huang Y., et al. Exosomes derived from septic mouse serum modulate immune responses via exosome-associated cytokines. *Front Immunol*. 2019; 10: 1560. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01560. PMID: 31354717.
 68. Zhang X., Liu D., Wang Y., Yan J., Yang X. Clinical significance on serum intestinal fatty acid binding protein and D-lactic acid levels in early intestinal injury of patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019; 31 (5): 545–550. (Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.005. PMID: 31198137.
 69. Klaus D. A., Motal M. C., Burger-Klepp U., Marschalek C., Schmidt E. M., Leberz-Eichinger D., Krenn C. G., et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013; 23 (1): 107–111. DOI: 10.11613/BM.2013.013. PMID: 23457771.
 70. Wiewel M. A., Harmon M. B., van Vught L. A., Scicluna B. P., Hoogendijk A. J., Horn J., Zwinderman A. H., et al. Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2016; 20 (1): 328. DOI: 10.1186/s13054-016-1510-3. PMID: 27737683.
 71. Rumbus Z., Matics R., Hegyi P., Zsiborcs C., Szabo I., Illes A., Petervari E., et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): e0170152. DOI: 10.1371/journal.pone.0170152. PMID: 28081244.
 72. Sundén-Cullberg J., Rylance R., Svefors J., Norrby-Teglund A., Björk J., Inghammar M. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU. *Crit Care Med*. 2017; 45 (4): 591–599. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002249. PMID: 28141683.
 73. Henning D. J., Carey J. R., Oedorf K., Day D. E., Redfield C. S., Huguene C. J., Roberts J. C., et al. The absence of fever is associated with higher mortality and decreased antibiotic and IV fluid administration in emergency department patients with suspected septic shock. *Crit Care Med*. 2017; 45 (6): e575–e582. DOI: 10.1097/CCM.

000000000002311. PMID: 28333759.
74. Bhavani S. V., Carey K. A., Gilbert E. R., Afshar M., Verhoeve P. A., Churpek M. M. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (3): 327–335. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC. PMID: 30789749.
 75. Leijte G. P., Kox M., Pickkers P. Fever in sepsis: still a hot topic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (2): 263. DOI: 10.1164/rccm.201903-0484LE. PMID: 30908926.
 76. Honore P. M., Gutierrez L. B., Kugener L., Redant S., Attou R., Gallerani A., De Bels A., et al. Mortality in non-elderly septic patients was increased with hypothermia and decreased with fever while mortality in elderly patients was not associated with body temperature: beware of some confounders! *Crit Care.* 2020; 24 (1): 606. DOI: 10.1186/s13054-020-03316-4. PMID: 33050916.
 77. Wu D.-Y., Lu S.-Q. The Effects of abnormal body temperature on the prognosis of patients with septic shock. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2020; 10 (3): 148–152. DOI: 10.1089/ther.2019.0012. PMID: 31895653.
 78. Bhavani S. V., Wolfe K. S., Hrusch C. L., Greenberg J. A., Krishack P. A., Lin J., Lecompte-Osorio P., et al. Temperature trajectory subphenotypes correlate with immune responses in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2020; 48 (11): 1645–1653. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004610. PMID: 32947475.
 79. Shimazui T., Nakada T.-A., Walley K. R., Oshima T., Abe T., Ogura H., Shiraishi A., et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-020-02976-6. PMID: 32605569.
 80. Thomas-Rüddel D. O., Hoffmann P., Schwarzkopf D., Scheer C., Bach E., Komann M., Gerlach H., et al. Fever and hypothermia represent two populations of sepsis patients and are associated with outside temperature. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 368. DOI: 10.1186/s13054-021-03776-2. PMID: 34674733.
 81. Ito Y., Kudo D., Kushimoto S. Association between low body temperature on admission and in-hospital mortality according to body mass index categories of patients with sepsis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (44): e31657. DOI: 10.1097/MD.00000000000031657. PMID: 36343089.
 82. Bhavani S. V., Verhoeve P. A., Maier C. L., Robichaux C., Parker W. E., Holder A., Kamaleswaran R., et al. Coronavirus disease 2019 temperature trajectories correlate with hyperinflammatory and hypercoagulable subphenotypes. *Crit Care Med.* 2022; 50 (2): 212–223. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005397. PMID: 35100194.
 83. Drewry A. M., Mohr N. M., Ablordeppey E. A., Dalton C. M., Doctor R. J., Fuller B. M., Kollef M. H., et al. Therapeutic hyperthermia is associated with improved survival in afebrile critically ill patients with sepsis: a pilot randomized trial. *Crit Care Med.* 2022; 50 (6): 924–934. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005470. PMID: 352120040.
 84. Drewry A. M., Mohr N. M., Ablordeppey E. A., Dalton C. M., Doctor R. J., Fuller B. M., Kollef M. H., et al. Therapeutic hyperthermia is associated with improved survival in afebrile critically ill patients with sepsis: a pilot randomized trial. *Crit Care Med.* 2022; 50 (6): 924–934. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005470. PMID: 352120040.
 85. Маковеев С. А., Семенкова Т. Н., Лочехина Е. Б., Хуссейн А., Киров М. Ю. Взаимосвязь гипотермии и органной дисфункции при сепсисе: одноцентровое ретроспективное исследование. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (4): 26–31. Makoveev S. A., Semenkova T. N., Lochekhina E. B., Hussain A., Kirov M. Yu. The relationship of hypothermia and organ dysfunction in sepsis: a single-center retrospective study. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya* 2022; (4): 26–31. (in Russ.&Eng). DOI: 10.17116/anaesthesiology202204126
 86. Nouak R. M., Reed B. P., Nanayakkara P., DiSomma S., Moyer M. L., Millis S., Levy P. Presenting hemodynamic phenotypes in ED patients with confirmed sepsis. *Am J Emerg Med.* 2016; 34 (12): 2291–2297. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.08.031. PMID: 27613360.
 87. Geri G., Vignon P., Aubry A., Fedou A.-L., Charron C., Silva S., Repessé X., et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (5): 657–667. DOI: 10.1007/s00134-019-05596-z. PMID: 30888443.
 88. Daulasim A., Vieillard-Baron A., Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2021; 27 (3): 290–297. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000834. PMID: 33899819.
 89. Zhang H., Wang X., Yin W., Zhang H., Liu L., Pan P., Zhu Y., et al. A multicenter prospective cohort study of cardiac ultrasound phenotypes in patients with sepsis: study protocol for a multicenter prospective cohort trial. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 938536. DOI: 10.3389/fmed.2022.938536. PMID: 35966841.
 90. Zhu J.-L., Yuan S.-Q., Huang T., Zhang L.-M., Xu X.-X., Yin H.-Y., Wei J.-R., et al. Influence of systolic blood pressure trajectory on in-hospital mortality in patients with sepsis. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 90. DOI: 10.1186/s12879-023-08054-w. PMID: 36782139.
 91. Zhang Z., Zhang G., Goyal H., Mo L., Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care.* 2018; 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3. PMID: 30563548.
 92. Shald E. A., Erdman M. J., Ferreira J. A. Impact of clinical sepsis phenotypes on mortality and fluid status in critically ill patients. *Shock.* 2022; 57 (1): 57–62. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001864. PMID: 34559746.
 93. Wang M., Zhu B., Jiang L., Luo X., Wang N., Zhu Y., Xi X. Association between latent trajectories of fluid balance and clinical outcomes in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective multicenter observational study. *Kidney Dis (Basel).* 2022; 8 (1): 82–92. DOI: 10.1159/000515533. PMID: 35224009.
 94. Ma P., Liu J., Shen F., Liao X., Xiu M., Zhao H., Zhao M., et al. Individualized resuscitation strategy for septic shock formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 243. DOI: 10.1186/s13054-021-03682-7. PMID: 34253228.
 95. Kattan E., Bakker J., Estenssoro E., Ospina-Tascón G. A., Cavalcanti A. B., De Backer D., Vieillard-Baron A., et al. Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2022; 34 (1): 96–106. (in Portuguese & Eng.). DOI: 10.5935/0103-507X.20220004-pt. PMID: 35766659.
 96. Zhang Z., Ho K.M., Gu H., Hong Y., Yu Y. Defining persistent critical illness based on growth trajectories in patients with sepsis. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 57. DOI: 10.1186/s13054-020-2768-z. PMID: 32070393.
 97. Puthucherry Z. A., Gensichen J. S., Cakiroglu A. S., Cashmore R., Edbrooke L., Heintze C., Neumann K., et al. Implications for post critical illness trial design: sub-phenotyping trajectories of functional recovery among sepsis survivors. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 577. DOI: 10.1186/s13054-020-03275-w. PMID: 32977833.
 98. Boede M., Gensichen J. S., Jackson J. C., Eijfler E., Lehmann T., Schulz S., Petersen J. J., et al. Trajectories of depression in sepsis survivors: an observational cohort study. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 161. DOI: 10.1186/s13054-021-03577-7. PMID: 33926493.
 99. Yang R., Han D., Zhang L., Huang T., Xu F., Zheng S., Yin H., et al. Analysis of the correlation between the longitudinal trajectory of SOFA scores and prognosis in patients with sepsis at 72 hour after admission based on group trajectory modeling. *J Intensive Med.* 2022; 2 (1): 39–49. DOI: 10.1016/j.jointm.2021.11.001. PMID: 36789228.
 100. Soussi S., Sharma D., Jüni P., Lebovic G., Brochard L., Marshall J. C., Lawler P. R., et al. Identifying clinical subtypes in sepsis-survivors with different one-year outcomes: a secondary latent class analysis of the FROG-ICU cohort. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 114. DOI: 10.1186/s13054-022-03972-8. PMID: 35449071.
 101. Taylor S. P., Bray B. C., Chou S. H., Burns R., Kowalkowski M. A. Clinical subtypes of sepsis survivors predict readmission and mortality after hospital discharge. *Ann Am Thorac Soc.* 2022; 19 (8): 1355–1363. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202109-1088OC. PMID: 35180373.
 102. Knox D. B., Lanspa M. J., Kutler K. G., Brewer S. C., Broun S. M. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (5): 814–822. DOI: 10.1007/s00134-015-3764-7. PMID: 25851384.
 103. Ibrahim Z. M., Wu H., Hamoud A., Stappen L., Dobson R. J. B., Agarossi A. On classifying sepsis heterogeneity in the ICU: insight using machine learning. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2020; 27 (3): 437–443. DOI: 10.1093/jamia/ocz211. PMID: 31951005.
 104. Seymour C. W., Kennedy J. N., Wang S., Chang C.-C. H., Elliott C. F., Xu Z., Berry S., et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019; 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791. PMID: 31104070.
 105. Sharafoddini A., Dubin J. A., Lee J. Identifying subpopulations of septic patients: a temporal data-driven approach. *Comput Biol Med.* 2021; 130: 104182. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2020.104182. PMID: 33370712.
 106. Xu Z., Mao C., Su C., Zhang H., Siempos I., Torres L. K., Pan D., et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 197. DOI: 10.1186/s13054-022-04071-4. PMID: 35786445.
 107. Aldewereld Z. T., Zhang L. A., Urbano A., Parker R. S., Swigon D., Banerjee I., Gómez H., et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423. PMID: 35665340.
 108. Ding M., Luo Y. Unsupervised phenotyping of sepsis using non-negative matrix factorization of temporal trends from a multivariate panel of physiological measurements. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021; 21 (5): 95. DOI: 10.1186/s12911-021-01460-7. PMID: 33836745.
 109. Papin G., Bailly S., Dupuis C., Ruckly S., Gannier M., Argaud L., Azoulay E., et al. Clinical and biological clusters of sepsis patients using hierarchical clustering. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0252793.

- DOI: 10.1371/journal.pone.0252793. PMID: 34347776.
110. *Honore P. M., Redant S., Djimafo P., Preseau T., Cismas B. V., Kaefer K., Gutierrez L. B., et al.* Therapeutic hyperthermia leads to improved sepsis survival: beware of potential confounders! *Crit Care Med.* 2022; 50 (9): e734–e735. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005586. PMID: 35984070.
 111. *Forte J. C., Perner A., van der Horst I. C. C.* The use of clustering algorithms in critical care research to unravel patient heterogeneity. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (7): 1025–1028. DOI: 10.1007/s00134-019-05631-z. PMID: 31062051.
 112. *Nagin D. S., Jones B. L., Passos V. L., Tremblay R. E.* Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res.* 2018; 27 (7): 2015–2023. DOI: 10.1177/0962280216673085. PMID: 29846144.
 113. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169.
 114. *Kellum J. A., Foster D., Walker P. M.* Endotoxemic shock: a molecular phenotype in sepsis. *Nephron.* 2023; 147 (1): 17–20. DOI: 10.1159/000525548. PMID: 35790144.
 115. *Kellum J. A., Ronco C.* The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care.* 2023; 27 (1): 400. DOI: 10.1186/s13054-023-04690-5. PMID: 37858258.
 116. *Руслякова И. А., Шамсутдинова Э. Э., Гайковская Л. Б.* Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией. *Общая Реаниматология.* 2024; 20 (2): 29–39. *Ruslyakova I. A., Shamsutdinova E. Z., Gaikovaya L. B.* Relationship between sepsis phenotypes and treatment characteristics of patients with viral and bacterial pneumonia. *Gen Reanimatol = Obshchaya Reanimatologiya.* 2024; 20 (2): 29–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40.
 117. *Qin Y., Kernan K. F., Fan Z., Park H.-J., Kim S., Canna S. W., Kellum J. A., et al.* Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials. *Crit Care.* 2022; 26 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-022-03977-3. PMID: 35526000.
 118. *van Amstel R. B. E., Kennedy J. N., Scicluna B. P., Bos L. D. J., Peters-Sengers H., Butler J. M., Cano-Gamez E., et al.* Uncovering heterogeneity in sepsis: a comparative analysis of subphenotypes. *Intensive Care Med.* 2023; 49 (11): 1360–1369. DOI: 10.1007/s00134-023-07239-w. PMID: 37851064.
 119. *Calfee C. S., Delucchi K., Parsons P. E., Thompson B. T., Ware L. B., Matthay M. A.; NHLBI ARDS Network.* Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (8): 611–620. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14)70097-9. PMID: 24853585.
 120. *Sinha P., Kerchberger V. E., Willmore A., Chambers J., Zhuo H., Abbott J., Jones C., et al.* Identifying molecular phenotypes in sepsis: an analysis of two prospective observational cohorts and secondary analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2023; 11 (11): 965–974. DOI: 10.1016/S2213-2600 (23)00237-0. PMID: 37633303.

Поступила 02.05.2024

«The Brain as a Whole» Concept: Facilitating Approaches to Brain Death Understanding (Short Communication)

Calixto Machado^{1*}, Beata Drobná Sániová², Michal Drobný²

¹ Institute of Neurology and Neurosurgery, Department of Clinical Neurophysiology, 29 y D, Vedado, 10400 La Habana, Cuba

² Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine and University Hospital in Martin, 2 Kollarova Str., 03659 Martin, Slovak Republic

For citation: Calixto Machado, Beata Drobná Sániová, Michal Drobný. «The Brain as a Whole» Concept: Facilitating Approaches to Brain Death Understanding. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2024; 20 (6): 54–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-24-1104> [In Engl.]

*Correspondence to: Calixto Machado, braind@infomed.sld.cu; cmachado180652@gmail.com

Summary

James Bernat claimed that «the formulation of whole-brain death provides the most congruent map for our correct understanding of death». However, the author has recently proposed the categorization of another phrase: «brain as a whole (BAAW)». This is because patients with primary brainstem lesions who otherwise meet the clinical criteria for BD may still have EEG, CBF, evoked potentials, and hypothalamic-pituitary neurosecretion.

Bernat and colleagues suggested «tightening the clinical tests for brain death or loosening the whole-brain criterion of death». They emphasize that the BAAW criterion is an intermediate standard between the whole-brain and brainstem views, tolerating the irreversible cessation of critical brain functions, whereas the BD/DNC determination does not require the cessation of all brain functions or the death of every neuron.

In this paper, we have revised the concept of BAAW, which is intuitive and facilitates a conceptual and practical approach, but requires further refinement to specify precisely which brain functions must cease at brain death and which may continue.

Keywords: brain death; clinical criteria; hypothalamus; brainstem; autonomic nervous system

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

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

Концепция мозга как единого целого: упрощение подходов к пониманию смерти мозга (краткое сообщение)

К. Мачадо^{1*}, Б. Дробна Саниова², М. Дробны²

¹ Институт неврологии и нейрохирургии, кафедра клинической нейрофизиологии, Куба, 10400, г. Ла-Гавана, ул. Ведадо, д. 29 y D

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

Для цитирования: К. Мачадо, Б. Дробна Саниова, М. Дробны. Концепция мозга как единого целого: упрощение подходов к пониманию смерти мозга. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 54–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-24-1104> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Calixto Machado, braind@infomed.sld.cu; cmachado180652@gmail.com

Резюме

По мнению Джеймса Берната «формулировка «полная смерть мозга» является наиболее адекватной для правильного понимания смерти». Однако недавно автор предложил использовать другое выражение — «мозг как единое целое». Это связано с тем, что у пациентов с первичным поражением ствола мозга, которые в остальном соответствуют клиническим критериям смерти мозга, могут сохраняться признаки активности на ЭЭГ, проявления мозгового кровотока, вызванные потенциалы и нейросекреция в гипоталамо-гипофизарном отделе.

Группа исследователей под руководством Берната предложила «ужесточить инструментальные клинические критерии для определения смерти мозга или смягчить критерии констатации полной смерти мозга». Они подчеркивают, что критерий «мозг как единое целое» является промежуточным между концепциями полной смерти мозга и смерти ствола мозга, который допускает необратимое прекращение важнейших функций мозга, в то время как в рамках классического определения смерти мозга, согласно неврологическим критериям, не предусматривается прекращения всех функций мозга или смерти всех нейронов.

В данном кратком сообщении мы пересмотрели концепцию мозга как единого целого, которая интуитивно понятна и облегчает подход с концептуальной и практической точек зрения, но требует дальнейшей детализации, чтобы точно определить, прекращение каких функций мозга необходимо документировать для постановки диагноза «смерти мозга».

Ключевые слова: *смерть мозга; клинические критерии; гипоталамус; ствол головного мозга; вегетативная нервная система*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

In recent decades, three main brain-oriented formulations of death have been discussed: whole-brain death, brainstem death, and higher brain standards [1, 2]. James Bernat claimed that «the formulation of whole-brain death provides the most congruent map for our proper understanding of the concept of death» [3]. He argued that «the irreversible cessation of clinical functions of the brain constitutes death because the brain is responsible for the functioning of the organism as a whole» [4–6]. Thus, tightening the clinical tests for brain death may require a neuroimaging study demonstrating the absence of CBF, but there is a notable worldwide variation in the use of adjunctive tests [3, 7, 8].

Bernat and colleagues' defense of the whole-brain formulation of death was cited by the United States President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research as the conceptual basis for BD/DNC [4–6]. The Commission recommended that all US states adopt the Uniform Determination of Death Act (UDDA) [9].

Recently, Bernat proposed another term: «brain as a whole (BAAW)». This was suggested because patients with primary brainstem lesions who otherwise meet the clinical criteria for BD may retain EEG, CBF, evoked potentials, and hypothalamic-pituitary neurosecretion. Bernat and coworkers recommended «tightening the clinical tests for brain death or loosening the whole-brain criterion for death». They emphasized that the BAAW criterion is an intermediate standard between the whole-brain and brainstem views, allowing for the irreversible cessation of critical brain functions, while stating that the BD/DNC determination does not require the cessation of all brain functions or the death of every neuron [10].

The term BAAW was also used by Mohandas and Chou, who argued that «in patients with known and irreparable intracranial lesions, irreversible damage to the brainstem is the 'point of no return'» [11]. Pallis fully developed the brainstem criteria of BD/DNC [12]. This view is flawed because it does not consider the function of the cerebral hemispheres [13].

A major argument against «whole brain» is that some brain-dead patients retain residual hypothalamic neurosecretory function [14]. Varela affirms that the requirement of residual hypothalamic neurosecretory function in the declaration of BD/DNC is meaningless [15]. Nair-Collins states that «an individual with preservation of any function of any part of the brain is not dead under the

UDDA. There is no argument, and no evidence, that can escape this conclusion. To deny it is to deny logic itself» [16].

We have recently discussed that the hypothalamus plays a key role in the central control of the autonomic nervous system (ANS). The hypothalamus contains neurons that send axons to preganglionic neurons for both the sympathetic and parasympathetic nervous systems, thereby regulating autonomic outflow. If there is residual hypothalamic function in brain dead patients, it is possible to find residual autonomic function [13].

How does the hypothalamus regulate the autonomic nervous system?

In autonomic control, the hypothalamus contains neurons that send axons directly to preganglionic neurons for both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. These autonomic control neurons are located in the paraventricular and arcuate nuclei and the lateral hypothalamic area. The dorsal longitudinal fasciculus is the major pathway from the hypothalamus for autonomic control [16].

Magnocellular neurons of the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus secrete the hormone arginine vasopressin (AVP) via the posterior pituitary into the peripheral circulation in response to an increase in plasma osmotic pressure or hypovolemia. In the absence of AVP or the ability of the kidneys to respond to it, diabetes insipidus (DI) develops, characterized by the excretion of large amounts of dilute urine, often accompanied by hypernatremia [17–20].

In contrast, the hypothalamus indirectly controls the anterior pituitary by secreting hypophysiotropic hormones into the local portal circulation.

The functions of the anterior pituitary hormones, their target organs, and the peripheral hormones they control are complex, diffuse, and subject to multiple interrelated feedback loops that affect metabolic functions throughout the body.

Several forebrain, hypothalamus, and brainstem structures are interconnected to organize the output of the autonomic nervous system. Collectively, this is referred to as the central autonomic network, which is further organized into a hierarchy of functional loops. The Body temperature regulation is an example of hypothalamic control over brainstem and spinal autonomic nuclei related to longer-term autonomic reflexes [21, 22].

Using HRV methodology, it is possible to assess the ANS patient objectively. The high-fre-

quency (HF) component is considered a marker of the parasympathetic cholinergic central system, with ambiguous responses generated mainly in the nucleus. The low-frequency (LF) band is associated with vagal and sympathetic influences. The mid-frequency (MF) band has been correlated with biofeedback of baroreceptor function and Meyer blood pressure waves.

Meanwhile, the very low frequency (VLF) range has been associated with the pressor arm of the sympathetic adrenergic system, central thermoregulatory centers, and the renin-angiotensin system. The loss of all HRV power has characterized BD/DNC. I reported a brain-dead case in which the VLF oscillations were the last to disappear, possibly related to residual sympathetic vasomotor activity that progressively disappeared due to the extension of necrosis affecting the nerve centers of the lower part of the spinal cord and the first 2–3 cervical spine segments. Therefore, this patient's preservation of HRV bands this patient's preservation of HRV bands demonstrated persistent medullary autonomic activity within the vagal and other central autonomic nuclei [13].

We have reported a patient who showed residual very low-frequency waves in heart rate variability (HRV) after completing the clinical diagnosis of BD/DNC [23]. All HRV bands were preserved in Jahi, and we showed autonomic reactivity to «Mother Talks» stimulation, suggesting enduring awareness. Therefore, we described a new state of disordered consciousness and proposed that death is the «irreversible loss of both components of consciousness — arousal and awareness.» We suggested rephrasing the definition of the World Brain Death Project (WBDP) as: «the complete and permanent loss of brain function as defined by an unresponsive coma with loss of both components of consciousness — arousal and awareness — and the ability to breathe» [13].

This discussion also examines the use of ancillary tests to confirm BD/DNC. If residual autonomic function is doubtful, the ANS should be assessed, which may provide some emotional awareness.

We also agree with Bernat that the BAAW is intuitive and facilitates a conceptual and practical approach. However, «further refinement is needed to specify precisely which brain functions must cease at brain death and which may continue» [10].

References

- Greer D. Should the brain death exam with apnea test require surrogate informed consent? No: the UDDA revision series. *Neurology*. 2023; 101 (5): 221–222. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207333. PMID: 37429710.
- Lewis A., Liebman J., Kreiger-Benson E., Kumpfbeck A., Bakkar A., Shemie S. D., Sung G., et al. Ancillary testing for determination of death by neurologic criteria around the world. *Neurocrit Care*. 2021; 34 (2): 473–484. DOI: 10.1007/s12028-020-01039-6. PMID: 32648194.
- Bernat J. L. On irreversibility as a prerequisite for brain death determination. In: Machado C., Shewmon D. L., editors. *Brain death and disorders of consciousness*. vol. 550. 2004/04/01 ed. New York: Kluwer Academic; Plenum Publishers; 2004: 161–167. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 550: 161–677. DOI: 10.1007/978-0-306-48526-8_14. PMID: 15053434.
- Bernat J. L. A defense of the whole-brain concept of death. *Hastings Cent Rep*. 1998; 28 (2): 14–23. PMID: 9589289.
- Bernat J. L. The biophilosophical basis of whole-brain death. *Soc Philos Policy*. 2002; 19 (2): 324–342. DOI: 10.1017/s0265052502192132. PMID: 12678092.
- Bernat J. L. The concept and practice of brain death. *Prog Brain Res*. 2005; 150: 369–379. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50026-8. PMID: 16186036.
- Schoning M., Scheel P., Holzer M., Fretschner R., Will B. E. Volume measurement of cerebral blood flow: assessment of cerebral circulatory arrest. *Transplantation*. 2005; 80 (3): 326–331. DOI: 10.1097/01.tp.0000167994.78078.e6. PMID: 16082327.
- Sawicki M., Solec-Pastuszka J., Chamier-Ciemińska K., Walecka A., Bohatyrewicz R. Accuracy of computed tomographic perfusion in diagnosis of brain death: a prospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 2777–2785. DOI: 10.12659/MSM.906304. PMID: 29727439.
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Defining Death: Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death*. Washington, DC: US Gov Pr Office; 1981. <https://onlinebooks.library.upenn.edu/webbin/book/lookupname?key=United%20States.%20President%27s%20Commission%20for%20the%20Study%20of%20Ethical%20Problems%20in%20Medicine%20and%20Biomedical%20and%20Behavioral%20Research>.
- Bernat J. L. The brain-as-a-whole criterion and the uniform determination of death act. *AJOB Neurosci*. 2023; 14 (3): 271–274. DOI: 10.1080/21507740.2023.2243889. PMID: 37682673.
- Mohandas A., Chou S. N. Brain death. A clinical and pathological study. *J Neurosurg*. 1971; 35 (2): 211–218. DOI: 10.3171/jns.1971.35.2.0211. PMID: 5570782.
- Pallis C. Brain stem death--the evolution of a concept. *Med Leg J*. 1987; 55 (2): 84–107. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 2 (2): 135–152. PMID: 2081224.
- Machado C. Brain Death: a reappraisal. Machado C, editor. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2007.
- Machado C. Reader response: infratentorial brain injury among patients suspected of death by neurologic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2023; 100 (10): 494–495. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207091. PMID: 36878721.
- Varelas P. N. Must hypothalamic neurosecretory function cease for brain death determination? No: the UDDA Revision Series. *Neurology*. 2023; 101 (3): 137–139. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207336. PMID: 37429713.
- Nair-Collins M. Must hypothalamic neurosecretory function cease for brain death determination? Yes: The UDDA Revision Series. *Neurology*. 2023; 101 (3): 134–136. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207340. PMID: 37429714.
- Nair-Collins M., Joffe A. R. Frequent preservation of neurologic function in brain death and brainstem death entails false-positive misdiagnosis and cerebral perfusion. *AJOB Neurosci*. 2023; 14 (3): 255–268. DOI: 10.1080/21507740.2021.1973148. PMID: 34586014.
- Omelianchuk A., Bernat J., Caplan A., Greer D., Lazaridis C., Lewis A., Pope T., et al. Revise the uniform determination of death act to align the law with practice through neurorespiratory criteria. *Neurology*. 2022; 98 (13): 532–536. DOI: 10.1212/WNL.00000000002000024. PMID: 35078943.
- Nair-Collins M., Joffe A. R. Hypothalamic function in patients diagnosed as brain dead and its practical consequences. *Handb Clin Neurol*. 2021; 182: 433–446. DOI: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00029-0. PMID: 34266610.
- Dodaro M. G., Seidenari A., Marino I. R., Berghella V., Bellussi F. Brain death in pregnancy: a systematic review focusing on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224 (5): 445–469. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.033. PMID: 33600780.
- Motofei I. G., Rowland D. L. The ventral-hypothalamic input route: a common neural network for abstract cognition and sexuality. *BJU Int*. 2014; 113 (2): 296–303. DOI: 10.1111/bju.12399. PMID: 24053436.
- Rampertaap M. P. Neuroleptic malignant syndrome. *South Med J*. 1986; 79 (3): 331–336. DOI: 10.1097/00007611-198603000-00018. PMID: 3513330.
- Machado C., Estevez M., Perez-Nellar J., Schiavi A. Residual vasomotor activity assessed by heart rate variability in a brain-dead case. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2014205677. DOI: 10.1136/bcr-2014-205677. PMID: 25833905.

Received/ Поступила 27.11.2023
Accepted/ Принята 30.08.2024

Gender Gap in Bibliometric Indices of Academic and Non-Academic Italian ICU Physicians

Rosalba Lembo, Rosario Losiggio, Martina Baiardo Redaelli, Alessandro Belletti*, Cristina Nakhnoukh, Matteo Aldo Bonizzoni

Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

For citation: Rosalba Lembo, Rosario Losiggio, Martina Baiardo Redaelli, Alessandro Belletti, Cristina Nakhnoukh, Matteo Aldo Bonizzoni. Gender Gap in Bibliometric Indices of Academic and Non-Academic Italian ICU Physicians. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2024; 20 (6): 57–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2514> [In Engl. and Russ.]

*Correspondence to: Alessandro Belletti, belletti.alessandro@hsr.it

Summary

Hirsch-index, better known as, H-index is an important bibliometric index for Italian critical care physicians.

Aim of our study was to collect the H-index of all Italian critical care academic physicians and compare it with the Italian Ministry of University and Research thresholds necessary to be eligible as Professor, and to investigate potential gender disparities in such bibliometric indices.

Materials and Methods. We collected all the names of academic ICU physicians on June 24th, 2023 from the official Italian Ministry of University and Research website. We added non-academic ICU physicians searching on Scopus or among academic physicians' collaborators. Minimum thresholds to be eligible as Professor were identified through the official Italian Ministry of University and Research website. Median H-index of men and women were compared.

Results. The total number of included physicians was 237 (46 Full Professors, 88 Associate Professors, 79 Researchers and 22 Non-academic physicians). Minimum threshold to be eligible as Associate Professor was 6 and to be eligible as Full Professor was 13. The median H-index in men versus women in every subgroup was: Full Professors (38 [27–49] vs 29 [21–34]), Associate Professors (25 [18–32] vs 22 [18–28]), Researchers (12 [7–21] vs 9 [6–16]) and Non-academic physicians (27 [25–37] vs 26 [25–29]).

Conclusion. Current median H-index of Italian academic ICU physicians is considerably greater than minimum thresholds released by the Italian Ministry of University and Research to be eligible as Professor. Gender gap in bibliometric indices of academic ICU physicians remains.

Keywords: *bibliometric indices; H-index; gender gap; ICU physicians*

Conflicts of interest. The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Fundings. The authors report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

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

Гендерное различие библиометрических индексов академических и неакадемических итальянских врачей отделений интенсивной терапии

Р. Лембо, Р. Лозиджио, М. Байардо Редаэлли, А. Беллетти*, К. Нахноух, М. А. Бониццони

Научный институт IRCCS Сан-Рафаэле, Отделение анестезии и интенсивной терапии, Италия, 20132, Милан, Виа Олжиттина, д. 60

Для цитирования: Р. Лембо, Р. Лозиджио, М. Байардо Редаэлли, А. Беллетти, К. Нахноух, М. А. Бониццони. Гендерное различие библиометрических индексов академических и неакадемических итальянских врачей интенсивной терапии. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (6): 57–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2514> [На англ. и русск.]

*Адрес для корреспонденции: Алесандро Беллетти, belletti.ale@gmail.com

Резюме

Индекс Хирша (H-индекс) является важным библиометрическим индексом для итальянских врачей-реаниматологов.

Цель исследования — собрать H-индекс всех итальянских академических врачей-реаниматологов (т. е. занимающихся также научно-педагогической деятельностью) и сравнить его с пороговыми показателями, определенными итальянским Министерством университетов и исследований Италии, для получения звания профессора, а также изучить потенциальные гендерные различия этих биометрических индексов.

Материалы и методы. С официального сайта Министерства университетов и исследований Италии поименно собрали весь состав академических врачей отделений интенсивной терапии (ОИТ) на 24 июня 2023 г. К этому списку добавили неакадемических врачей ОИТ. Их поиск осуществляли в базе данных Scopus или по совместным работам с академическими врачами. Минимальные пороги H-индекса для получения права на должности профессора и доцента определили на официальном сайте Министерства университетов и исследований Италии. Сравнили медианный H-индекс у мужчин и женщин.

Результаты. Общее количество включенных в исследование врачей составило 237 (46 профессоров, 88 доцентов, 79 научных сотрудников и 22 неакадемических врача). Минимальные пороги H-индекса для получения права на должности доцента и профессора составили 6 и 13 соответственно. Медианный H-индекс у мужчин и женщин в каждой подгруппе был следующим: профессора — 38 [27–49] vs 29 [21–34], доценты — 25 [18–32] vs 22 [18–28], научные исследователи — 12 [7–21] vs 9 [6–16] и неакадемические врачи — 27 [25–37] vs 26 [25–29], соответственно.

Заключение. Обнаружили, что текущий медианный H-индекс итальянских академических врачей ОИТ значительно превышает минимальные пороговые значения, установленные Министерством университетов и исследований Италии для получения права на должность профессора. Гендерный разрыв библиометрических индексов академических врачей ОИТ все еще сохраняется.

Ключевые слова: библиометрические индексы; индекс Хирша; гендерные различия; врачи отделения интенсивной терапии

Конфликты интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов с какой-либо финансовой организацией в отношении материала, обсуждаемого в рукописи.

Финансирование. Авторы сообщают об отсутствии участия спонсоров в исследовании, которое могло бы повлиять на результат этой работы.

Введение

Для итальянских врачей-реаниматологов H-индекс является важным показателем, поскольку это один из критериев для участия в заявках на гранты, в конкурсе на академическую карьеру и для допуска в качестве комиссара на публичных слушаниях.

Цель исследования — собрать H-индекс всех итальянских врачей-реаниматологов, занимающихся также научно-педагогической деятельностью, и сравнить его со средними значениями, определенными итальянским Министерством университетов и исследований еще в 2018 г., чтобы увидеть, применимы ли эти пороговые значения в настоящее время, и исследовать потенциальные гендерные различия этих биометрических индексов.

Материал и методы

Поименно собрали весь состав врачей интенсивной терапии на 24 июня 2023 г., используя официальный сайт Министерства университетов и исследований Италии [1]. К этому списку добавили врачей интенсивной терапии, не занимающихся научно-педагогической деятельностью. Их поиск осуществляли: 1) среди состава врачей, получивших национальную научную квалификацию («Abilitazione Scientifica Nazionale») за последние 3 года; 2) в базе Scopus, используя ключевые слова «анестезия», «интенсивная терапия», «критическая терапия» и включение авторов,

имеющих более 60 публикаций; 3) среди соавторов выявленных ранее академических авторов.

Использовали сведения о половой принадлежности и аффилиации и рассчитали медианный H-индекс из базы данных Scopus для профессоров, доцентов, научных сотрудников и неакадемических авторов. Затем сравнили его с порогом, определенным итальянским Министерством университетов и исследований, дающим право на должности профессора и доцента.

При анализе указали H-индекс в виде медиан и межквартильных размахов [IQR]. Общее количество включенных в исследование врачей составило 237, из которых 46 были профессорами, 88 — доцентами, 79 — научными сотрудниками и 22 — неакадемическими врачами (таблица приложения).

Результаты и обсуждение

У профессоров медианный H-индекс составил 37 (26–47), у доцентов — 25 (21–31), научных сотрудников — 21 (19–24) и неакадемических врачей — 27 (25–36). Примечательно, что мужчины были представлены преимущественно (172, 73 %) в целом и в каждой подгруппе: профессора (40, 87 %), доценты (68, 77 %), научные сотрудники (46, 58 %) и неакадемические врачи (16, 73 %). Медианный H-индекс у мужчин и женщин в каждой подгруппе представили в таблице.

Обнаружили, что медианный H-индекс итальянских академических врачей отделения

Таблица. Медианный H-индекс в каждой подгруппе, как для мужчин, так и для женщин.

Статус	Подгруппы					
	Всего, n = 237		Мужчины, n = 172		Женщины, n = 65	
	Индекс H	Всего	Индекс H	Всего	Индекс H	Всего
Профессора	37 [26–47]	46	38 [27–49]	40	29 [21–34]	6
Доценты	25 [21–31]	88	25 [18–32]	68	22 [18–28]	20
Научные сотрудники	21 [19–24]	79	12 [7–21]	46	9 [6–16]	33
Неакадемические врачи	27 [25–36]	22	27 [25–37]	16	26 [25–29]	6

интенсивной терапии (ОИТ) колеблется от 21 (для научных сотрудников) до 37 (для профессоров) с существенными различиями между мужчинами и женщинами.

Обнаружили также, что текущий медианный Н-индекс итальянских академических врачей ОИТ значительно превышает минимальные пороговые значения, установленные Министерством университетов и исследований Италии для получения права на должность доцента или профессора. В 2016 г., чтобы стать профессором, требовался Н-индекс 11 (за предыдущие 15 лет), и чтобы стать доцентом — Н-индекс 3 (за предыдущие 10 лет). Пороговые значения были обновлены в 2018 г. с определением Н-индекс 13 — для профессора и 6 — для доцента с сохранением тех же временных диапазонов [2].

Насколько нам известно, это первый отчет такого рода относительно итальянских врачей, занимающихся научно-педагогической (академической) деятельностью. За последние 10–15 лет было опубликовано несколько отчетов об анализе библиометрических показателей у научных сотрудников в области анестезиологии и интенсивной терапии, но ни один из них не был сосредоточен на связи между Н-индексом и правом на научно-педагогические должности.

Исследования, опубликованные в начале 2010-х гг., сообщили о медианном Н-индексе для британских научных сотрудников в области анестезиологии, равном 13, в то время как медианный Н-индекс членов редакционных коллегий журналов по анестезиологии составил 14 [3].

Совсем недавно анализ наиболее плодотворных авторов по всему миру в области интенсивной терапии показал медианный Н-индекс 41, что лишь немного выше медианного Н-индекса итальянских профессоров [4].

Таким образом, наши данные подтверждают, что научная продуктивность итальянских ученых с самым высоким рейтингом соответствует мировым тенденциям, и что Н-индекс ученых с самым высоким рейтингом растет.

В итальянской академической системе, чтобы иметь право на должность профессора или доцента, клиницисты должны сначала получить сертификат соответствия («*Abilitazione Scientifica Nazionale*», Национальная научная квалификация) от Министерства университетов и исследований Италии. Среди других пара-

метров для получения квалификации требуется минимальный порог Н-индекса. Затем сертифицированным клиницистам разрешается участвовать в публичных конкурсах заявок, выпускаемых каждым отдельным итальянским университетом.

Пороговые значения, требуемые Министерством, были обновлены с 2016 по 2018 гг., в основном для доцентов, для которых значение Н-индекса удвоилось с 3 до 6. В соответствии с данными из других стран, медианный Н-индекс академических авторов еще больше увеличился, поэтому Министерству следует рассмотреть возможность нового обновления.

С интересом обнаружили, что медианный Н-индекс неакадемических клиницистов выше, чем Н-индекс доцентов и научных сотрудников. Эти данные свидетельствуют о том, что значительное количество неакадемических клиницистов также активно и регулярно участвуют в проведении и распространении высокоэффективных исследований. Однако это также подразумевает, что есть многочисленные коллеги с выдающимися учебными планами, которые не имеют доступа к научно-педагогической карьере.

Гендерные различия и неравенство между полами все чаще исследуются и, как правило, предполагают наличие гендерных разрывов и различий как в доступе к лечению, так и в реагировании на него, а также в доступе к академической карьере [5–8].

Мы обнаружили, что число женщин недостаточно представлено (28 %) по сравнению с мужчинами, причем большее несоответствие наблюдается среди представителей высших академических должностей — профессоров (13 %), с уменьшением степени несоответствия для нижестоящих должностей: доцентов (23 %), научных сотрудников (42 %). Эти данные соответствуют недавним отчетам и библиографическим анализам [9].

Заключение

Таким образом, значения Н-индекса важны для академической карьеры в Италии, и в последние годы эти значения в целом увеличились. Однако гендерный разрыв библиометрических индексов академических и неакадемических врачей ОИТ все еще сохраняется.

Литература

1. <https://cercauniversita.cineca.it>
2. <https://www.miur.gov.it/documents/20182/6393470/Allegati+al+DM+589-2018+-+Tabelle+Valori+Soglia.pdf/d2f0d727-90bd-4473-9093-c0c911cb1014?version=1.0>
3. Moppett I. K., Hardman J. G. Bibliometrics of anaesthesia in the UK. *Br J Anaesth.* 2011; 107 (3): 351–356. DOI: 10.1093/bja/aer124. PMID: 21622666
4. Robba C., Weiss E., Hjortrup P. B., De Jong A., Helms J. Who are these highly prolific authors in critical care? *Intensive Care Med.* 2019; 45 (11): 1670–1672. DOI: 10.1007/s00134-019-05743-6. PMID: 31435682.
5. Ono Y., Saito M., Shinohara C., Shinohara K., Inoue S., Kotani J. Factors associated with successful publication of research abstracts presented at the Japanese Society of Anesthesiologists annual meetings 2015–2017: a bibliometric analysis. *Signa Vitae.* 2021; 17 (3): 85–94. DOI: 10.22514/sv.2021.036.

6. Redaelli M. B., Landoni G., Di Napoli D., Morselli F, Sartorelli M., Sartini C., Rugeri A., et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) in Italian patients: gender differences in presentation and severity. *Saudi J Med Med Sci.* 2021; 9 (1): 59–62. DOI: 10.4103/sjms.sjms_542_20. PMID: 33519345.
7. Zangrillo A., Morselli F, Biagioni E., Di Stella R., Coloretti I., Moizo E., Plumari V. P., et al. Sex-related mortality differences in young adult septic shock patients. *Signa Vitae.* 2023; 19 (1): 50–56. DOI: 10.22514/sv.2022.017.
8. Mehta R. M., North C. S., Patel H. J., Ruggiero R. M., Adams T. N. A call to action for female front-line healthcare workers. *Signa Vitae.* 2024; 20 (7): 5–9. DOI: 10.22514/sv.2024.080.
9. Romero C. S., Maimeri N., Bonaccorso A., Baiardo-Redaelli M., Lombardi G., Ivuchukwu O. F., Ortalda A., et al. Gender-gap in randomized clinical trials reporting mortality in the perioperative setting and critical care: 20 years behind the scenes. *Contemp Clin Trials Commun.* 2023; 33: 101117. DOI: 10.1016/j.conctc.2023.101117. PMID: 37091504.

Приложение

Таблица приложения. Ранжирование по индексу Хирша профессоров, доцентов, научных сотрудников и неакадемических врачей ОИТ.

№	ФИО	Пол	Индекс H (06.2023)	Статус
1	Antonelli Massimo	M	91	Профессор
2	Ranieri Vito Marco	M	91	Профессор
3	Zangrillo Alberto	M	70	Профессор
4	Landoni Giovanni	M	70	Профессор
5	Cecconi Maurizio	M	69	Профессор
6	Stocchetti Nino	M	67	Профессор
7	Mercadante Sebastiano	M	65	Неакадемический врач
8	Citerio Giuseppe	M	62	Доцент
9	Ranucci Marco	M	61	Неакадемический врач
10	Conti Giorgio	M	56	Профессор
11	Chiumello Davide Alberto	M	53	Профессор
12	Casuccio Alessandra	Ж	51	Неакадемический врач
13	Bellani Giacomo	M	49	Профессор
14	Girardis Massimo	M	49	Профессор
15	Navalesi Paolo	M	49	Профессор
16	Fumagalli Roberto	M	48	Профессор
17	Sandroni Claudio	M	48	Научный сотрудник
18	Guarracino Fabio	M	48	Неакадемический врач
19	Latronico Nicola	M	46	Профессор
20	Patroniti Nicolo' Antonino	M	46	Доцент
21	Foti Giuseppe	M	45	Доцент
22	Grasselli Giacomo	M	45	Профессор
23	Ricci Zaccaria	M	43	Доцент
24	Mascia Luciana	Ж	42	Доцент
25	Robba Chiara	Ж	42	Научный сотрудник
26	Bignami Elena Giovanna	Ж	41	Профессор
27	Mojoli Francesco	M	41	Доцент
28	Morelli Andrea	M	41	Профессор
29	Scolletta Sabino	M	40	Профессор
30	Volta Carlo Alberto	M	40	Профессор
31	Beretta Luigi	M	39	Профессор
32	Cortegiani Andrea	M	39	Доцент
33	Della Rocca Giorgio	M	39	Профессор
34	Maggiore Salvatore Maurizio	M	39	Профессор
35	Ristagno Giuseppe	M	39	Доцент
36	Spadaro Savino	M	39	Доцент
37	Della Corte Francesco	M	38	Профессор
38	Grasso Salvatore	M	38	Профессор
39	Pappalardo Federico	M	38	Неакадемический врач
40	Bilotta Federico	M	37	Научный сотрудник
41	Cabrini Luca	M	37	Доцент
42	Mauri Tommaso	M	37	Доцент
43	Protti Alessandro	M	37	Доцент
44	Zanier Roncati	M	37	Неакадемический врач
45	Giarratano Antonino	M	36	Профессор

№	ФИО	Пол	Индекс H (06.2023)	Статус
46	Gregoretti Cesare	M	36	Доцент
47	Tritapepe Luigi	M	36	Доцент
48	Caironi Pietro	M	35	Доцент
49	Piastra Marco	M	35	Доцент
50	Brazzi Luca	M	34	Профессор
51	De Pascale Gennaro	M	34	Доцент
52	Lionetti Vincenzo	M	34	Доцент
53	Pugliese Francesco	M	34	Профессор
54	Rocco Monica	Ж	34	Профессор
55	Cinnella Gilda	Ж	33	Профессор
56	Ball Lorenzo	M	32	Научный сотрудник
57	Monaco Fabrizio	M	32	Неакадемический врач
58	Coluzzi Flaminia	Ж	31	Доцент
59	Corradi Francesco	M	31	Доцент
60	Donati Abele	M	31	Профессор
61	Mazzeo Anna	Ж	31	Доцент
62	Vaschetto Rosanna	Ж	31	Доцент
63	Zanella Alberto	M	31	Доцент
64	Feltracco Paolo	M	30	Доцент
65	Donadello Katia	Ж	29	Доцент
66	Greco Massimiliano	M	29	Научный сотрудник
67	Monti Giacomo	M	29	Доцент
68	Tonetti Tommaso	M	29	Доцент
69	Valenza Franco	M	29	Профессор
70	Pasin Laura	Ж	29	Неакадемический врач
71	Biancofiore Giandomenico Luigi	M	28	Доцент
72	Bove Tiziana	Ж	28	Доцент
73	Finco Gabriele	M	28	Профессор
74	Forfori Francesco	M	28	Доцент
75	Lucangelo Umberto	M	28	Профессор
76	Scandroglio Anna Mara	Ж	28	Неакадемический врач
77	Franchi Federico	M	27	Доцент
78	Longhini Federico	M	27	Доцент
79	Mistraletti Giovanni	M	27	Доцент
80	Romagnoli Stefano	M	27	Профессор
81	Servillo Giuseppe	M	27	Профессор
82	Severgnini Paolo	M	27	Доцент
83	Belletti Alessandro	M	27	Неакадемический врач
84	Covello Remo Daniel	M	27	Неакадемический врач
85	Semeraro Federico	M	27	Неакадемический врач
86	Berlot Giorgio	M	26	Профессор
87	De Robertis Edoardo	M	26	Профессор
88	Fanelli Vito	M	26	Доцент
89	Montini Luca	M	26	Научный сотрудник

Таблица приложения. Продолжение.

№	ФИО	Пол	Индекс Н (06.2023)	Статус
90	Pace Maria Caterina	Ж	26	Профессор
91	Paladini Antonella	Ж	26	Доцент
92	Agnoletti Vanni	М	25	Научный сотрудник
93	Cammarota Gianmaria	М	25	Доцент
94	Langer Thomas	М	25	Доцент
95	Lorini Ferdinando Luca	М	25	Научный сотрудник
96	Pennisi Mariano Alberto	М	25	Доцент
97	Raineri Santi Maurizio	М	25	Доцент
98	Rasulo Francesco Antonio	М	25	Доцент
99	Villa Gianluca	М	25	Доцент
100	Grieco Domenico L	М	25	Неакадеми- ческий врач
101	Gemma Marco	М	25	Неакадеми- ческий врач
102	Calabrò Maria Grazia	Ж	25	Неакадеми- ческий врач
103	Battaglini Denise	Ж	25	Неакадеми- ческий врач
104	Disdima Nicola	М	25	Неакадеми- ческий врач
105	Agro' Felice Eugenio	М	24	Профессор
106	De Blasi Roberto Alberto	М	24	Доцент
107	Fodale Vincenzo	М	24	Доцент
108	Marinangeli Franco	М	24	Профессор
109	Pasero Daniela	Ж	24	Доцент
110	Ruberto Franco Gennaro Maria	М	24	Научный сотрудник
111	Sanfilippo Filippo	М	24	Научный сотрудник
112	Tavazzi Guido	М	24	Научный сотрудник
113	Lamperti Massimo	М	24	Неакадеми- ческий врач
114	Busani Stefano	М	23	Доцент
115	Garofalo Eugenio	М	23	Доцент
116	Gottin Leonardo	М	23	Доцент
117	Mattia Consalvo	М	23	Профессор
118	Mirabella Lucia	Ж	23	Доцент
119	Pieri Marina Laura Grazia	Ж	23	Научный сотрудник
120	Vetrugno Luigi	М	23	Доцент
121	Mirabella Lucia	Ж	23	Неакадеми- ческий врач
122	Cascella Marco	М	23	Неакадеми- ческий врач
123	Aceto Paola	Ж	22	Научный сотрудник
124	Adembri Chiara	Ж	22	Доцент
125	Alessandri Francesco	М	22	Научный сотрудник
126	Dauri Mario	М	22	Доцент
127	David Antonio	М	22	Профессор
128	Freo Ulderico	М	22	Доцент
129	Polati Enrico	М	22	Профессор
130	Ragazzi Riccardo	М	22	Доцент
131	Rezoagli Emanuele	М	22	Научный сотрудник
132	Terragni Pierpaolo	М	22	Профессор
133	Adrario Erica	Ж	21	Доцент
134	Boscolo Bozza Annalisa	Ж	21	Научный сотрудник
135	Russotto Vincenzo	М	21	Научный сотрудник
136	Zoerle Tommaso	М	21	Научный сотрудник

№	ФИО	Пол	Индекс Н (06.2023)	Статус
137	Bruni Andrea	М	20	Доцент
138	De Rosa Silvia	Ж	20	Научный сотрудник
139	Evangelista Maurizio	М	20	Научный сотрудник
140	Melotti Rita Maria	Ж	20	Профессор
141	Musu Mario	М	20	Доцент
142	Noto Alberto	М	20	Доцент
143	Piazza Ornella	Ж	20	Профессор
144	Piva Simone	М	20	Доцент
145	Pota Vincenzo	М	20	Научный сотрудник
146	Vargas Maria	Ж	20	Доцент
147	Siniscalco Antonio	М	20	Неакадеми- ческий врач
148	Catena Emanuele	М	20	Неакадеми- ческий врач
149	Magnoni Sandra	Ж	20	Доцент
150	Baldini Gabriele	М	19	Доцент
151	Cavaliere Franco	М	19	Доцент
152	Cotoia Antonella	Ж	19	Научный сотрудник
153	Damiani Elisa	Ж	19	Научный сотрудник
154	Passavanti Maria Beatrice	Ж	19	Доцент
155	Scaravilli Vittorio	М	19	Научный сотрудник
156	Biasucci Daniele Guerino	М	18	Научный сотрудник
157	Bufi Maurizio	М	18	Доцент
158	Draisci Gaetano	М	18	Доцент
159	Puntillo Filomena	Ж	18	Доцент
160	Ragazzoni Luca	М	18	Доцент
161	Sansone Pasquale	М	18	Доцент
162	Scapigliati Andrea	М	18	Научный сотрудник
163	Sollazzi Liliana	Ж	18	Доцент
164	Baciarello Marco	М	17	Доцент
165	Carassiti Massimiliano	М	17	Доцент
166	Caricato Anselmo	М	17	Научный сотрудник
167	Cataldo Rita	Ж	17	Доцент
168	Messina Antonio	М	17	Научный сотрудник
169	Natoli Silvia	Ж	17	Доцент
170	Pasqualucci Alberto	М	17	Профессор
171	Carsetti Andrea	М	16	Доцент
172	Di Filippo Alessandro	М	16	Доцент
173	Di Marco Pierangelo	М	16	Доцент
174	Giglio Maria Teresa	Ж	16	Научный сотрудник
175	Pulitano' Silvia Maria	Ж	16	Научный сотрудник
176	Tellan Guglielmo	М	16	Доцент
177	Cardia Luigi	М	15	Научный сотрудник
178	Carron Michele	М	15	Доцент
179	Chelazzi Cosimo	М	15	Доцент
180	Rossi Marco	М	15	Доцент
181	Schweiger Vittorio	М	15	Доцент
182	Marra Annachiara	Ж	14	Доцент
183	Mercieri Marco	М	14	Доцент
184	Santini Alessandro	М	14	Научный сотрудник
185	Alampi Daniela	Ж	13	Научный сотрудник

Таблица приложения. Продолжение.

№	ФИО	Пол	Индекс Н (06.2023)	Статус
186	Ciccozzi Alessandra	Ж	13	Научный сотрудник
187	Pirola Alba	Ж	13	Доцент
188	Vergari Alessandro	М	13	Научный сотрудник
189	Gaspari Rita	Ж	13	Научный сотрудник
190	De Pasquale Maria	Ж	12	Научный сотрудник
191	Leonardis Francesca	Ж	12	Научный сотрудник
192	Montrucchio Giorgia Giuseppina	Ж	12	Научный сотрудник
193	Sales Gabriele	М	12	Научный сотрудник
194	Ferraro Fausto	М	11	Доцент
195	Martinelli Lorenzo	М	11	Научный сотрудник
196	Modesti Cristina	Ж	11	Научный сотрудник
197	Peluso Lorenzo	М	11	Научный сотрудник
198	Rauseo Michela	Ж	11	Научный сотрудник
199	Scaramuzza Gaetano	М	11	Научный сотрудник
200	Barbieri Alberto	М	10	Доцент
201	Buonanno Pasquale	М	10	Научный сотрудник
202	Iacovazzo Carmine	М	10	Научный сотрудник
203	Roman-Pognuz Erik	М	10	Научный сотрудник
204	Samolsky Dekel Boaz Gedaliahu	М	10	Доцент
205	Coniglione Filadelfo	М	9	Научный сотрудник
206	Sardo Salvatore	М	9	Научный сотрудник
207	Adducci Enrica	Ж	8	Научный сотрудник
208	Bellini Valentina	Ж	8	Научный сотрудник
209	Collino Francesca	Ж	8	Научный сотрудник
210	De Vico Pasquale	М	8	Научный сотрудник
211	Amato Arianna	Ж	7	Научный сотрудник
212	Coppolino Francesco	М	7	Научный сотрудник

№	ФИО	Пол	Индекс Н (06.2023)	Статус
213	Costamagna Andrea	М	7	Научный сотрудник
214	Fiorelli Silvia	Ж	7	Научный сотрудник
215	Mascia Antonio	М	7	Научный сотрудник
216	Pusateri Angela	Ж	7	Научный сотрудник
217	Vagnoni Salvatore	М	7	Научный сотрудник
218	Crea Maria Antonietta	Ж	6	Научный сотрудник
219	Falsini Silvia	Ж	6	Научный сотрудник
220	Guarneri Sergio	М	6	Научный сотрудник
221	Cannelli Giorgio	М	5	Научный сотрудник
222	Caviglia Marta	Ж	5	Научный сотрудник
223	Fattorini Fabrizio	М	5	Научный сотрудник
224	La Camera Giuseppa	Ж	5	Научный сотрудник
225	Pistidda Laura	Ж	5	Научный сотрудник
226	Corrado Michele	М	4	Научный сотрудник
227	Fegiz Alessandra	Ж	4	Научный сотрудник
228	Galletti Claudio	М	4	Научный сотрудник
229	Mangoni Giuseppe Salvatore	М	4	Научный сотрудник
230	Perotti Valerio	М	4	Научный сотрудник
231	Sparacia Benedetta	Ж	4	Научный сотрудник
232	Borgia Maria Luisa	Ж	3	Научный сотрудник
233	Leonardis Carlo	М	3	Научный сотрудник
234	Valenti Mario	М	3	Научный сотрудник
235	Palmeri Di Villalba Cesira	Ж	1	Научный сотрудник
236	Pedulla' Eugenia	Ж	1	Научный сотрудник
237	Stancanelli Vito	М	1	Научный сотрудник

Поступила 12.09.2024
Принята 04.10.2024

Информация о Форуме анестезиологов и реаниматологов России ФАРР–2024

Форум анестезиологов-реаниматологов России ФАРР–2024 состоялся в Санкт-Петербурге 12–14 октября 2024 г. В рамках Форума, проведенного Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) совместно с Министерством здравоохранения России, Российской академией наук, Национальной медицинской палатой, Ассоциациями детских и акушерских анестезиологов-реаниматологов и Российским обществом по изучению боли были проведены заседание научного совета по хирургическим наукам секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН, заседание профильной комиссии Минздрава России по специальности «анестезиология–реаниматология», заседание редакторов медицинских журналов по анестезиологии и реаниматологии, двухдневный семинар Комитета по европейскому образованию в анестезиологии (СЕЕА) «Интенсивная терапия, неотложная медицина, кровь и гемотрансфузия», Всероссийский конкурс клинических ординаторов «Профессионалы», целый ряд мастер-классов, семинаров и круглых столов. Кроме этих мероприятий, научная и образовательная программа ФАРР–2024 состояла из 37 секционных заседаний, 394 докладов, 132 лекций, 12 постерных секций и 6 сателлитных симпозиумов.

Девиз Форума «Мультидисциплинарный подход к периоперационному периоду и неотложным состояниям — от теории к практике» отражал ключевые проблемы, стоящие перед анестезиологами–реаниматологами в 2024 г. Ядром программы стал лекционный курс, объединивший ведущих российских и зарубежных специалистов и проведенный при участии Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA) и Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC). В Программный комитет мероприятия вошли более 100 лекторов, за три дня работы Форум собрал рекордное количество очных участников (4015 чел.) из 340 городов России и 25 стран, в ходе онлайн-трансляций было зарегистрировано 13281 подключение. Примечательно, что с каждым годом растет аудитория молодых специалистов (до 35 лет), участвующих в Форуме: в 2024 г. их доля составила 42,7%. В дни Форума состоялась выставка с участием 63 ведущих компаний медицинского рынка, где были представлены современные препараты и технологии, используемые в медицине критических состояний.

В ходе открытия Форума 12 октября после выступления Президента ФАР К. М. Лебединского были подведены итоги конкурса работ молодых ученых ФАР, состоялись награждение

и доклад победителя конкурса А. В. Смирновой с соавт. (Москва) «Периоперационные скрытые инсульты при хирургии сонных артерий: систематический обзор и мета-анализ».

В ходе заседаний Президиума и Правления ФАР были утверждены отчеты руководящих органов Федерации, одобрена работа над «Стратегией развития Федерации до 2029 г.», обсуждены порядок уплаты членских взносов ФАР и многие другие важные вопросы деятельности Федерации. Принято решение о проведении очередного Форума анестезиологов-реаниматологов России и отчетно-перевыборного Съезда ФАР в Москве 13–15 сентября 2025 г. Звание «Почетный член ФАР» присвоено К.А. Согомоняну и А.А. Скопцу (Краснодарский край), П.В. Ваневскому, В.А. Корячкину и Е.Т. Ростомашвили (Санкт-Петербург).

В рамках Форума доложены и обсуждены проекты рекомендаций ФАР, методологические аспекты экспертизы рекомендаций, подведены промежуточные итоги многоцентровых исследований (МЦИ) ФАР, включая масштабное национальное исследование «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений» — STOPRISK; анонсированы новые МЦИ под эгидой ФАР.

На заседаниях Форума были обсуждены общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии, современные аспекты дыхательной недостаточности и респираторной поддержки, методы лечения острой и хронической боли, амбулаторной и регионарной анестезии, частные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, педиатрии, кардиологии и неврологии, реабилитации, современные методы мониторинга гемодинамики в периоперационный период и в отделениях интенсивной терапии, ведение пациентов с инфекцией и сепсисом, вопросы организации анестезиолого-реанимационной службы и последипломной подготовки специалистов в анестезиологии и реаниматологии и многое другое.

На церемонии закрытия Форума 14 октября был заслушан доклад Я. И. Левина об истории Всемирного дня анестезии. Президентом ФАР К. М. Лебединским и председателем программного комитета Форума М. Ю. Кировым были подведены итоги Форума, а также конкурса постерных докладов (табл.) и Всероссийского конкурса ординаторов «Профессионалы».

Победителями Всероссийского конкурса ординаторов «Профессионалы», который проходил в два этапа и собрал 16 команд из разных регионов России, были признаны следующие команды:

Таблица. Победители постерных секций, получившие дипломы и ценные призы.

Постерная секция	Авторы докладов	Тема доклада
№ 1 «Общие вопросы анестезиологии»	Казанцев Д. А., Попов А. С., Веденин Ю. И., Туровец М. И. (Волгоград)	Зависимость риска развития острого повреждения почек от анестезиологического выбора у больных с механической острой кишечной непроходимостью.
№ 2 «Общие вопросы интенсивной терапии»	Жигалова М. С., Киселев В. В., Ярцев П. А., Шаврина Н. В., Рык А. А., Сталева К. В., Тетерин Ю. С. (Москва)	Лечебно-диагностический комплекс при синдроме кишечной недостаточности у пациентов с закрытой травмой живота.
№ 3 «Гемостаз»	Павлов В. Е. (Санкт-Петербург)	Интраоперационное воспаление и последующее кровотечение при эндоскопической риносинусохирургии.
№ 4 «Респираторная поддержка и дыхательная недостаточность»	Владимиров С. А., Клименко И. А., Матюшков Н. С., Проценко Д. Н., Сергеев Д. В. (Москва)	Эпидемиология вентилятор-ассоциированных событий: одноцентровое наблюдательное исследование.
№ 5 «Образование и вопросы организации анестезиолого-реанимационной службы»	Довбыш Н. Ю., Грицан А. И., Данилович А. В., Крючкова И. Ч., Барсуков И. Г., Городилов А. В., Прокопьев К. В., Новокрестьянских В. В. (Красноярск)	Опыт констатации смерти мозга в многопрофильном стационаре.
№ 6 «Боль и анальгезия»	Федоров Д. А. (Красноярск)	Интервенционное лечение радикулопатии шейного отдела позвоночника.
№ 7 «Интенсивная терапия при дисфункции ЦНС»	Авидзба А. Р., Виноградова Э. Ю., Бердников П. В., Ярунова В. С., Куклин С. Н., Тряпицына Д. Э., Саскин В. А., Киров М. Ю. (Архангельск)	Надежность критериев CREVICE в прогнозировании внутричерепной гипертензии у пациентов с геморрагическим инсультом.
№ 8 «Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии»	Фомушкина А. А., Воронина О. В., Карпышева Е. В., Митина Ю. Ю., Елков А. Ю., Свиринов П. В., Жиркова Ю. В. (Москва)	Клинический случай успешного тромблизиса у новорожденного со спонтанным тромбозом левой почечной вены.
№ 9 «Инфекция и сепсис»	Богурев Е. А., Угольникова А. О. (Москва)	<i>C. Difficile</i> -ассоциированная инфекция у пациентов онкогематологического профиля в отделении реанимации и интенсивной терапии.
№ 10 «Регионарная анестезия»	Белякова Е. В., Шишов Д. Е., Кричевский Л. А., Пискунов А. В. (Москва)	Блокада мышцы, выпрямляющей позвоночник, в кардиохирургической практике.
№ 11 «Интенсивная терапия у кардиальных больных. Часть 1»	Тё М. А., Подоксенов Ю. К., Кравченко И. В., Козлов Б. Н., Каменников Н. О. (Томск)	Нефропротекция путем доставки оксида азота при кардиохирургических операциях у пациентов с хронической болезнью почек.
№ 12 «Интенсивная терапия у кардиальных больных. Часть 2»	Бобошко В. А., Ломиворотов В. В. (Новосибирск и Херши, США)	Влияние сенситизаторов кальция на отдаленную выживаемость кардиохирургических пациентов высокого риска.

1 место: «Люди в белом» (ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»);

2 место: «Морфята» (ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы);

3 место: «Вдох-Выдох» (ГБУЗ города Москвы Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы).

Надеемся, что успех ФАРР-2024 будет способствовать дальнейшему развитию специальности, укрепит наше профессиональное сообщество, и выражаем глубокую признательность всем участникам Форума!

Президиум ФАР, организационный и программный комитеты ФАРР-2024

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: <ul style="list-style-type: none">— 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.



СЪЕЗД ФЕДЕРАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

более **17 000**

очных и ночных участников

- Доклады ● 394
- Лекции ● 132
- Секционные заседания ● 37
- Симпозиумы ● 6
- Семинаров и круглых столов ● 3
- Коммерческих докладов ● 34

В РАМКАХ ФОРУМА ПРОШЕЛ
II Всероссийский конкурс
ординаторов по специальности
анестезиология и реаниматология

«Профессионалы 2024»



- Россия
- Абхазия
- Азербайджан
- Армения
- Беларусь
- Венгрия
- Германия
- Грузия
- Израиль
- Казахстан
- Киргизия
- Китай
- Латвия
- Ливан
- Республика Молдова
- Новая Зеландия
- Сомали
- США
- Таджикистан
- Турция
- Узбекистан
- Украина
- Эстония
- Южная Корея

25 стран



340 городов
РОССИИ

49 команд
участие в отборе

16 команд
очный раунд

ФОРУМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ РОССИИ

2022, 2023 и 2024 года



количество очных
участников
3470
3725
4015



количество онлайн
подключений
14893
15323
13281



количество компаний
на выставке
52
58
63

- 387 докладчиков и модераторов
- 38 секционных заседаний
- 125 лекций
- 6 сателлитных симпозиумов и мастер классов
- 12 постерных секций
- Олимпиада по регионарной анестезии «Навигатор 2022»

- 395 докладчиков и модераторов
- 35 секционных заседаний
- 151 лекция
- 11 сателлитных симпозиумов и мастер классов
- 11 постерных секций
- Всероссийский конкурс ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы 2023»

- 394 докладчиков и модераторов
- 37 секционных заседаний
- 132 лекции
- 6 сателлитных симпозиумов и мастер классов
- 12 постерных секций
- Конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых
- II Всероссийский конкурс ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы 2024»

24 страны
347 городов

23 страны
412 городов



25 стран
340 городов