



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 21

Volume 21

№ 1

2025

Уважаемые Авторы!

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

Информируем, что в 2025 г. редакция приветствует статьи, содержащие результаты фундаментальных, клинических и экспериментальных исследований по тематике журнала.

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

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

Дополнительные аудио- и видео-файлы после предпубликационной подготовки будут размещены вместе с вашей принятой к публикации статьей на сайте журнала «Общая реаниматология»: www.reanimatology.com.

Применение графического, аудио- и видео-форматов в сопровождении статьи расширяет аудиторию читателей, повышает интерес к представленному материалу, способствует лучшему пониманию результатов и, как следствие, увеличивает их цитирование.

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

Редакция журнала «Общая реаниматология»

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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 Reanimatologists

РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

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

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

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

Издатель:

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

Publisher:

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

EDITORS

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

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Research Institute of General 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, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова Минздрава России (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)

С. С. ПЕТРИКОВ, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, (Москва, Россия)

В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Российский Университет Медицины Минздрава России (г. Москва, Россия)

В. В. РИМАСHEВСКИЙ, 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)

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

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

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

Н. В. ГОЛУБЕВА, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, ответственный секретарь (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: 18.02.2025

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

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Institute for Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (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, Corr. Member of RAS, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

Sergey S. PETRIKOV, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSci, Professor, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

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)

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: 18.02.2025

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте
О. О. Гринь, Н. В. Белобородова, М. С. Грекова, А. К. Паутова, Э. Р. Чарчян, Б. А. Аксельрод, О. В. Дымова, Л. И. Ризун, А. А. Еременко, М. А. Бабаев
- 4 Prediction of Local Infectious and Inflammatory Complications After Reconstructive Surgery of Aorta
Oksana O. Grin, Natalia V. Beloborodova, Marina S. Grekova, Alica K. Pautova, Eduard R. Charchyan, Boris A. Akselrod, Olga V. Dymova, Lyubov I. Rizun, Alexander A. Eremenko, Maxim A. Babaev
- Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования TeMP
К. К. Каданцева, В. В. Субботин, М. Я. Ядгаров, Е. М. Короленок, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, Н. С. Карнаухов, К. С. Корчагина, П. И. Кукина, О. А. Свитич, А. Н. Кузовлев, А. С. Бармина, В. В. Лихванцев
- 15 Correlation of Immune Parameters in Breast Cancer Patients Undergoing General Anesthesia: post-hoc Analysis of the TeMP Study
Kristina K. Kadamtsseva, Valery V. Subbotin, Mikhail Y. Yadgarov, Elizaveta M. Korolenok, Levan B. Berikashvili, Roman A. Akchulpanov, Nikolay S. Karnaukhov, Ksenia S. Korchagina, Polina I. Kukina, Oksana A. Svitich, Artem N. Kuzovlev, Anna S. Barmina, Valery V. Likhvantsev
- Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии
А. А. Сыроватский, И. С. Симулис, А. В. Светликов, К. М. Лебединский, А. Н. Щеглов, В. А. Ратников, Д. Е. Резниченко, Е. В. Халдина
- 28 Perioperative Neuroprotection with Systemic Hypothermia During Carotid Endarterectomy
Alexey A. Syrovatsky, Iona S. Simutis, Alexey V. Svetlikov, Konstantin M. Lebedinsky, Alexey N. Shcheglov, Vyacheslav A. Ratnikov, Daria E. Reznichuk, Evgenia V. Khaldina
- Эффективность оценочных систем для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ при тяжелой внебольничной пневмонии
И. А. Руслякова, Э. З. Шамсутдинова, Г. А. Митюченко, А. О. Орлова, Е. Б. Авалуева
- 38 Efficacy of Scoring Systems for Routing and Predicting Length of ICU Stay in Severe Community-Acquired Pneumonia
Irina A. Ruslyakova, Elvina Z. Shamsutdinova, Galina A. Mityuchenko, Alexandra O. Orlova, Elena B. Avalueva
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ**
- FOR PRACTITIONER**
- Продленная ингаляционная седация в ОРИТ с применением устройства для ингаляционной седации anaconda (клинические наблюдения)
А. П. Ачкасов, Р. А. Черпаков, Ш. Ж. Хусаинов, В. В. Кулабухов, П. А. Ярцев, Д. И. Левиков, С. Н. Кузнецов, А. К. Шабанов
- 49 Prolonged Inhalation Sedation in the Intensive Care Unit Using the AnaConDa Device (Cases Report)
Alexey P. Achkasov, Rostislav A. Cherpakov, Shamil Zh. Khusainov, Vladimir V. Kulabukhov, Petr A. Yartsev, Dmitry I. Levikov, Sergey N. Kuznetsov, Aslan K. Shabanov
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- EXPERIMENTAL STUDIES**
- Гетерогенность распределения белка NeuN как признак морфологической персонализации нейронов коры головного мозга (экспериментальное исследование)
А. М. Голубев, М. А. Любомудров, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева
- 55 Heterogeneity of NeuN Protein Distribution as a Marker of Morphological Personalization of Cerebral Cortex Neurons: an Experimental Study
Arkady M. Golubev, Maxim A. Lyubomudrov, Anastasia S. Babkina, Zoya I. Tsokolaeva
- Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах)
В. А. Рева, А. Р. Самакаева, Д. А. Шелухин, С. В. Орлов, В. Д. Потёмкин, Д. В. Булгин, Г. Ю. Грачёва, А. В. Щёголев
- 62 Emergency Ultra-Deep Hypothermia in Cardiac Arrest Induced by Blood Loss (Experimental Study on Nonhuman Primates)
Victor A. Reva, Anastasia R. Samakaeva, Daniil A. Shelukhin, Sergey. Orlov, Vladimir D. Potemkin, Dmitry V. Bulgin, Galina Y. Gracheva, Alexey V. Shchegolev
- Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2024 г.
- 75 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2024

Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте

О. О. Гринь^{1*}, Н. В. Белобородова², М. С. Грекова¹, А. К. Паутова^{2*}, Э. Р. Чарчян¹,
Б. А. Аксельрод¹, О. В. Дымова¹, Л. И. Ризун¹, А. А. Еременко¹, М. А. Бабаев¹

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского,
Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

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

Для цитирования: О. О. Гринь, Н. В. Белобородова, М. С. Грекова, А. К. Паутова, Э. Р. Чарчян, Б. А. Аксельрод, О. В. Дымова, Л. И. Ризун, А. А. Еременко, М. А. Бабаев. Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-4-14> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Оксана Олеговна Гринь, grin_oksana@mail.ru; Алиса Константиновна Паутова, alicepau@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Выявление биомаркеров для прогноза развития и ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после хирургического вмешательства.

Материалы и методы. В исследование включили 57 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на аорте и ее ветвях в условиях искусственного кровообращения и ишемии миокарда. Пациентов разделили на 2 группы: в I группу включили пациентов, послеоперационный период которых протекал без осложнений ($n=35$); во II группу — пациентов с локальными инфекционно-воспалительными осложнениями ($n=22$). До операции, непосредственно при поступлении и через 6 ч после поступления в ОРИТ в крови оценивали концентрацию прокальцитонина (ПКТ), интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10), содержание ароматических метаболитов микробиоты (АММ). На 3-и и 6-е послеоперационные сутки оценивали число нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, рассчитывали отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НЛИ) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ).

Результаты. Различий по полу, возрасту и сопутствующей патологии в группах I и II не выявили. Пациенты группы II характеризовались более тяжелым течением интраоперационного периода, более длительными сроками наблюдения в ОРИТ. Предикторной значимостью в отношении развития осложнений обладали следующие показатели: ИЛ-6 > 143,35 пг/мл при поступлении в ОРИТ с чувствительностью 42,9% и специфичностью 90,9% (AUC 0,789; 95% ДИ 0,669–0,909; $p<0,001$); ПКТ > 0,12 нг/мл через 6 ч после поступления с чувствительностью 90,9% и специфичностью 54,3% (AUC 0,762; 95% ДИ 0,634–0,891; $p<0,001$); НЛИ > 7,8 на 3-и сутки с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6% (AUC 0,710; 95% ДИ 0,571–0,850; $p=0,003$); Δ АММ (до и после операции) > 0,185 с чувствительностью 77,3% и специфичностью 71,4% (AUC 0,780; 95% ДИ 0,651–0,909; $p<0,001$).

Заключение. ИЛ-6, ПКТ, НЛИ и АММ отражают различные звенья воспалительного процесса и могут использоваться для прогнозирования и ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные осложнения; биомаркеры; интерлейкин-6; ароматические метаболиты микробиоты; нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс; кардиохирургия

Информация об авторах:

Оксана Олеговна Гринь: ORCID 0000-0003-1773-1291

Наталья Владимировна Белобородова: ORCID 0000-0003-2328-1610

Марина Сергеевна Грекова: ORCID 0000-0002-3010-2142

Алиса Константиновна Паутова: ORCID 0000-0001-6470-0485

Эдуард Рафаэлович Чарчян: ORCID 0000-0002-0488-2560

Борис Альбертович Аксельрод: ORCID 0000-0002-4434-3123

Ольга Викторовна Дымова: ORCID 0000-0003-2008-6350

Любовь Ивановна Ризун: ORCID 0000-0002-9322-7858

Александр Анатольевич Еременко: ORCID 0000-0001-5809-8563

Максим Александрович Бабаев: ORCID 0000-0002-4288-3791

Prediction of Local Infectious and Inflammatory Complications After Reconstructive Surgery of Aorta

Oksana O. Grin^{1*}, Natalia V. Beloborodova², Marina S. Grekova¹,
Alica K. Pautova^{2*}, Eduard R. Charchyan¹, Boris A. Akselrod¹,
Olga V. Dymova¹, Lyubov I. Rizun¹, Alexander A. Eremenko¹, Maxim A. Babaev¹

¹ B.V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery,
2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

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

Summary

Aim. To identify biomarkers for prediction and early diagnosis of infectious and inflammatory complications in patients after aortic surgery.

Materials and methods. The study included 57 patients who underwent surgical procedures on the aorta and its branches under cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia. The cohort was divided into two groups: patients with an uneventful postoperative period (group 1, $N=35$) and patients with local infectious and inflammatory complications after surgery (group 2, $N=22$). Serum levels of procalcitonin (PCT), interleukins (IL-6 and IL-10), and aromatic microbial metabolites (AMM) were measured before surgery, upon admission, and six hours after admission to the ICU. On postoperative days 3 and 6 neutrophil, lymphocyte, and platelet counts were assessed, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were calculated.

Results. There were no significant differences in sex, age, or comorbidities between groups 1 and 2. Patients in group 2 had a more severe intraoperative period and required a longer ICU stay. Predictive markers of complications included IL-6 >143.35 pg/mL at ICU admission (sensitivity 42.9%, specificity 90.9%, AUC 0.789, 95% CI 0.669–0.909, $P<0.001$); PCT >0.12 ng/mL 6 hours after ICU admission (sensitivity 90.9%, specificity 54.3%, AUC 0.762, 95% CI 0.634–0.891, $P<0.001$); NLR >7.8 on postoperative day 3 (sensitivity 72.7%, specificity 68.6%, AUC 0.710, 95% CI 0.571–0.850, $P=0.003$); and Δ AMM (before and after surgery) >0.185 (sensitivity 77.3%, specificity 71.4%, AUC 0.780, 95% CI 0.651–0.909, $P<0.001$).

Conclusion. Values of IL-6, PCT, NLR, and AMM reflect different features of the inflammation and can be used for prediction and early diagnosis of infectious and inflammatory complications in cardiac surgery patients.

Keywords: *infectious and inflammatory complications; biomarkers; interleukin-6; aromatic microbial metabolites; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; cardiac surgery*

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

Information about the authors:

Oksana O. Grin: ORCID 0000-0003-1773-1291

Natalia V. Beloborodova: ORCID 0000-0003-2328-1610

Marina S. Grekova: ORCID 0000-0002-3010-2142

Alica K. Pautova: ORCID 0000-0001-6470-0485

Eduard R. Charchyan: ORCID 0000-0002-0488-2560

Boris A. Akselrod: ORCID 0000-0002-4434-3123

Olga V. Dymova: ORCID 0000-0003-2008-6350

Lyubov I. Rizun: ORCID 0000-0002-9322-7858

Alexander A. Eremenko: ORCID 0000-0001-5809-8563

Maxim A. Babaev: ORCID 0000-0002-4288-3791

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

Введение

После кардиохирургических операций от 4,9 до 30,8% от всех осложнений могут приходиться на долю инфекционно-воспалительных процессов [1]. По данным масштабного исследования, суммирующего результаты лечения более 30 тысяч пациентов, выживших после операций на сердце и сосудах, доли инфекционных осложнений распределились следующим образом: инфекция мочевыводящих путей 2,8%, сепсис 2,2%, пневмония 1,7%, инфицирование места операции 0,4%, инфекция раны грудины 0,86% [2]. Несмотря на относительно небольшую встречаемость, локальные инфекционно-воспалительные осложнения значительно увеличивают сроки госпитализации и затраты на лечение [3], снижают качество жизни пациентов, а в некоторых случаях инфекции в области хирургического вмешательства диагностируются уже после выписки из стационара и служат серьезной причиной отсроченных неблагоприятных исходов лечения [4].

Воспалительный ответ лежит в основе защитной регуляторной реакции на хирургический стресс. В случаях, когда этот ответ в силу ряда причин, связанных с исходным состоянием пациента или особенностями техники выполнения операции с искусственным кровообращением (ИК) [5–8], становится неадекватным, он является причиной повреждения тканей и органов самого организма и приводит к развитию инфекционных осложнений [9–14].

Рабочей гипотезой данного исследования служило предположение о том, что на основе оценки диапазона изменений концентрации биомаркеров, характеризующих различные звенья иммунного, воспалительного и метаболического гомеостаза организма, удастся разграничить адекватный и дисрегуляторный ответы на хирургический стресс и, в конечном итоге, построить диагностическую панель прогнозирования инфекционно-воспалительных осложнений для ее использования в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Для выполнения проспективного малоинтервенционного исследования использовали данные, собранные в рамках первого этапа научного исследования «Модуляция микробиоты», выполненного на базе Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского (выписка из заседания локального этического комитета № 7 от 15.04.2021 г., регистрация на ClinicalTrials.com NCT04921436) [15]. В исследование, в период с 2021 по 2023 гг., включили пациентов ($n=81$), перенесших реконструктивную операцию на аорте в условиях ИК и ишемии миокарда (ИМ), которым не проводили расширенную антибиотикопрофилактику.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет; реконструктивные хирургические вмешательства на аорте, выполненные одной хирургической и анестезиологической бригадой; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: невозможность осуществить наблюдение в связи с переводом пациента в другой стационар ($n=2$); развитие таких послеоперационных осложнений, как кровотечение в раннем послеоперационном периоде, влекущее за собой повторное хирургическое вмешательство, выраженная гемодинамическая нестабильность, острое нарушение мозгового кровообращения и другие ($n=22$) (рис. 1).

Всего проанализировали данные 57 пациентов. Среди них — 43 мужчины и 14 женщин (24,6%), возраст участников составил 57 (46; 64) лет, индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) — 4 (2; 5) балла, длительность ИК — 124 (99,5; 161) мин, длительность ИМ 97 — (67,5; 120,5) мин. За состоянием всех пациентов после операции наблюдали не менее суток в условиях ОРИТ.

Первичной конечной точкой исследования считали наличие локальных инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (пневмония, инфекция области хирургического вмешательства) — далее «осложнения». В соответствии с национальными клиническими рекомендациями [16] диагноз пневмония выставляли при появлении свежих очагово-инфильтративных изменений в легких по данным рентгенологического исследования в сочетании с двумя и более клинико-лабораторными признаками (остро возникшая лихорадка $38,0^{\circ}\text{C}$ и выше; кашель с мокротой; физические признаки — фокус крепитации/мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука; лейкоцитоз $>10 \times 10^9$ /л и/или палочкоядерный сдвиг $>10\%$). Диагноз инфекция области хирургического вмешательства устанавливали совместно с хирургами на основании осмотра послеоперационной раны при перевязке, включая результаты микробиологического исследования, отделяемого из раны. Вторичные точки исследования: длительность нахождения в ОРИТ, продолжительность госпитализации.

В I группу включили пациентов, послеоперационный период которых протекал без осложнений ($n=35$). Пациенты с осложнениями составили группу II ($n=22$). У 19 пациентов (86,4%) выявили диагноз «внутрибольничная пневмония», у 2 отмечали гнойный трахеобронхит. Инфекцию в области хирургического вмешательства отмечали у 3 пациентов (13,6%).

Кровь для определения биомаркеров забирали до операции и после операции: непосредственно при поступлении в ОРИТ и через 6 часов после поступления в ОРИТ. Оценивали концентрацию прокальцитонина (ПКТ, референсное значение $<0,05$ нг/мл) иммунохимическим методом, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α , референсное значение <50 пг/л), интерлейкинов (референсные значения ИЛ-6 <7 пг/мл и ИЛ-10 $<9,1$ пг/мл) иммуноферментным методом.

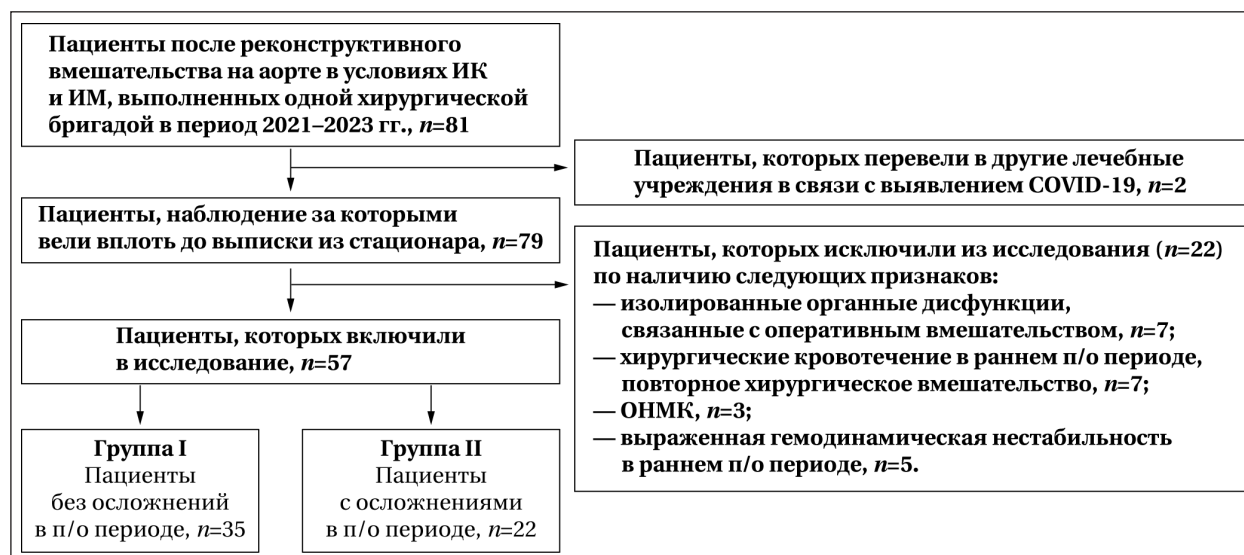


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

В образцах сыворотки крови в те же временные промежутки определяли содержание клинически значимых ароматических метаболитов микробиоты (АММ): 2-гидрокси-3-фенилпропановой (фенилмолочной), 3-(4-гидроксифенил)-2-гидроксипропановой (п-гидроксифенилмолочной) и 4-гидроксифенилуксусной (п-гидроксифенилуксусной, п-ГФУК) кислот. АММ определяли в мкМ методом газовой хромато-масс-спектрометрии после извлечения жидкостно-жидкостной экстракцией и дериватизации. В дальнейшем содержание кислот суммировали и оценивали интегральный показатель — сумму ароматических микробных метаболитов (Σ АММ).

Динамическое изменение показателей рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{Показателя} = 100\% \times \frac{\text{Показатель при повторном измерении} - \text{Показатель при предыдущем измерении}}{\text{Показатель при предыдущем измерении}}$$

На 3-й и 6-е послеоперационные сутки в общем анализе венозной крови оценивали число нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, рассчитывали отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, НЛИ) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ).

Для формирования базы данных и создания графических материалов использовали программу Microsoft Excel. Данные обрабатывали статистически при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Для каждого количественного показателя определили характер распределения при помощи критерия Шапиро–Уилка. Все количественные данные с распределением, отличным от нормального, представили в виде медианы (Q2) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна–Уитни, между связанными выборками — критерий Уилкоксона, между тремя независимыми выборками — критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ выполнили с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для оценки показателей в качестве предикторов провели ROC-ана-

лиз. Во всех случаях результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$ (использовали двустороннее значение p).

Результаты и обсуждение

Возраст, пол пациентов и совокупность сопутствующих заболеваний статистически значимо не отличались в сравниваемых группах (табл. 1). Несмотря на преобладание мужчин в обеих группах, принадлежность к мужскому полу не являлась фактором риска развития осложнений (ОШ 1,8, ДИ 0,49–6,66).

Летальных исходов в ходе исследования не было. При сравнении показателей выявили, что в группе II длительность ИК и ИМ были выше; также статистически значимо больше были объемы интра- и послеоперационной кровопотери. В этой же группе потребовалось более длительное интенсивное наблюдение в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ, и более продолжительное лечение в стационаре (табл. 1).

Полный список исследуемых лабораторных показателей представили в Приложении. На первом этапе анализа полученных данных провели выбор тех биомаркеров и расчетных индексов, которые могли быть предикторами инфекционных осложнений. Далее рассматривали только те показатели, значения которых статистически значимо отличались в группах I и II хотя бы на одном из этапов (табл. 2).

На втором этапе с помощью ROC-анализа определили пороговые уровни биомаркеров и расчетных индексов, при которых произведение чувствительности и специфичности было наибольшим, с целью оценки их предиктивной значимости. Результаты ROC-анализа представили в Приложении и на рис. 2.

Проанализировали корреляционные связи непосредственно между исследуемыми маркерами, а также между маркерами и длительностью пребывания в ОРИТ, объемом потери крови, ИК, ИМ, ИКЧ и возрастом пациентов. Выявили статистически значимую положительную корреляционную связь между ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ сразу после операции

Таблица 1. Демографические показатели, сопутствующие патологии и особенности течения периоперационного периода в исследуемых группах.

Показатель	Значение показателя в группах		p
	Группа I, n=35	Группа II, n=22	
Демографические показатели и наличие сопутствующих заболеваний			
Возраст, годы	58 (45; 63)	53,5 (48; 65,75)	0,634
ИКЧ, баллы	3 (2; 5)	4 (2; 5)	0,451
Количество мужчин в группе,%	72%	82%	
Особенности течения интра- и послеоперационного периода			
ИК, мин	112 (73; 141,5)	161 (136; 206,5)	<0,001
ИМ, мин	84,5 (53,75; 104,5)	122,5 (90,5; 151,75)	0,002
Интраоперационная кровопотеря, мл	800 (600; 900)	1000 (725; 1875)	0,011
Кровопотеря по дренажам в течение 1 сут, мл	200 (140; 300)	325 (207,5; 500)	0,005
Время наблюдения после операции в ОРИТ, сут	1 (1; 1)	3,5 (2; 5)	<0,001
Время наблюдения после операции в отделении, сут	7 (6; 8)	10 (7,25; 14,75)	0,001

Таблица 2. Содержание маркеров и расчетных показателей в исследуемых группах.

Показатель	Значение показателя в группах		p
	Группа I, n=35	Группа II, n=22	
До операции			
п-ГФУК, мкМ	0,4 (0,3; 0,6)	0,6 (0,4; 0,8)	0,078
ΣАММ, мкМ	2,3 (1,9; 3,1)	2,4 (2,0; 3,2)	0,876
ФНО-α, пг/л	6,20 (5,35; 7,05)	7,00 (5,00; 8,30)	0,349
ИЛ-6, пг/мл	2,25 (1,50; 7,33)	7,70 (2,90; 17,20)	0,058
ИЛ-10, пг/мл	5,00 (5,00; 5,00)	5,00 (5,00; 5,00)	0,281
ИЛ-6/ ИЛ-10	0,45 (0,30; 0,99)	0,90 (0,30; 2,42)	0,207
ПКТ, нг/мл	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,02; 0,04)	0,657
При поступлении в ОРИТ			
п-ГФУК, мкМ	0,3 (0,3; 0,6)	0,6 (0,4; 1,1)	0,018
ΣАММ, мкМ	2,3 (1,9; 3,3)	3,2 (2,6; 4,5)	0,008
ΔАММ (до и после операции),%	7 (-1; 21)	31 (19; 75)	<0,001
ФНО-α, пг/л	6,10 (5,43; 7,98)	6,80 (5,40; 7,80)	0,527
ИЛ-6, пг/мл	51,30 (34,10; 85,00)	125,50 (66,30; 218,30)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	263,50 (135,00; 603,50)	253,00 (114,00; 773,00)	0,979
ИЛ-6/ИЛ-10	0,17 (0,08; 0,56)	0,38 (0,18; 1,27)	0,031
Через 6 ч после поступления в ОРИТ			
п-ГФУК, мкМ	0,3 (0,2; 0,4)	0,5 (0,3; 1,3)	0,001
ΣАММ, мкМ	2,7 (2,3; 3,9)	4,1 (3,0; 5,6)	0,010
ΔАММ (после операции и через 6 ч после операции),%	10 (-5; 32)	12 (-5; 23)	0,889
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции),%	24 (3; 46)	49 (31; 116)	0,007
ФНО-α, пг/л	5,20 (4,43; 6,93)	7,40 (5,20; 8,20)	0,030
ИЛ-6, пг/мл	78,85 (51,60; 102,95)	86,20 (53,60; 135,60)	0,716
ИЛ-10, пг/мл	15,70 (5,18; 46,48)	66,60 (6,70; 138,00)	0,068
ИЛ-6/ ИЛ-10	4,51 (1,71; 13,67)	0,96 (0,65; 15,18)	0,042
ПКТ, пг/мл	0,11 (0,06; 0,25)	0,42 (0,18; 0,87)	0,001
На 3-и сутки после операции			
Нейтрофилы (абс. кол-во), 10 ³ клеток/мкл	8,60 (6,50; 11,65)	8,85 (7,10; 10,00)	0,544
Лимфоциты (абс. кол-во), 10 ³ клеток/мкл	1,40 (1,05; 1,85)	1,00 (0,83; 1,18)	0,004
НЛИ	6,14 (4,05; 8,66)	9,52 (7,36; 12,14)	0,008
На 6-е сутки после операции			
Нейтрофилы (абс. кол-во), 10 ³ клеток/мкл	6,50 (5,00; 8,35)	8,65 (6,43; 9,98)	0,017
Лимфоциты (абс. кол-во), 10 ³ клеток/мкл	1,80 (1,25; 2,05)	1,20 (1,00; 1,65)	0,028
НЛИ	3,78 (2,89; 4,96)	6,09 (4,50; 8,28)	0,002

и ПКТ на 6-е сут после операции ($r=0,543$, $p<0,005$); остальные результаты анализа представили в Приложении.

Показали, что пациенты с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода различаются по характеру и степени

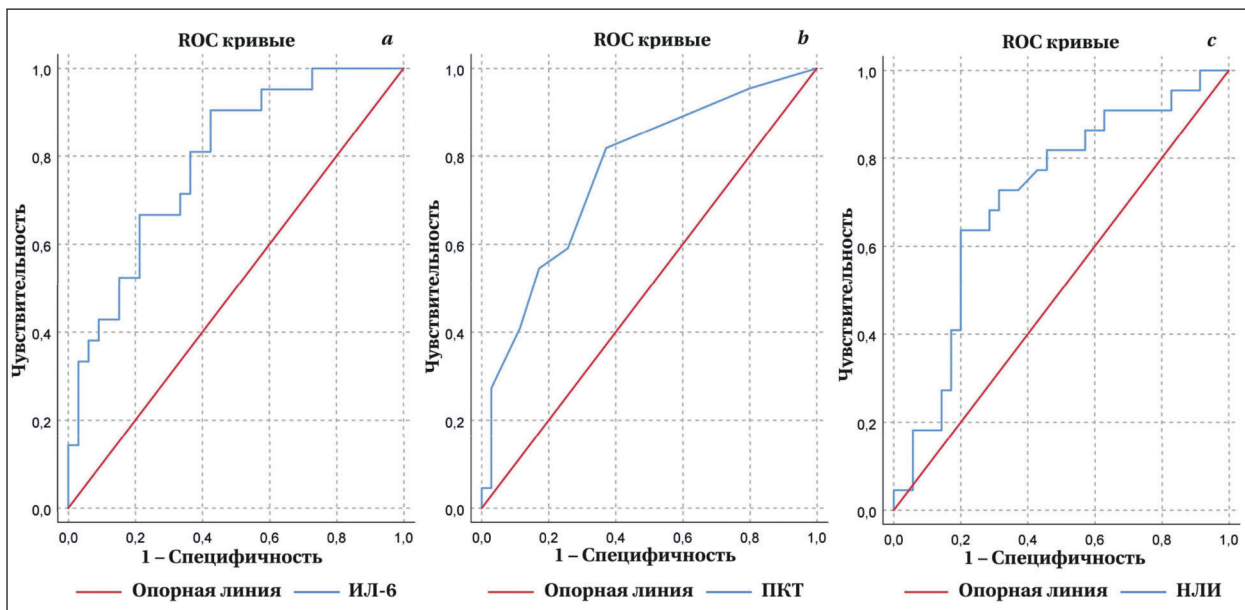


Рис. 2. Результаты ROC-анализа.

Примечание. а — ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ; б — ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ; с — НЛИ на 3-и сутки после операции.

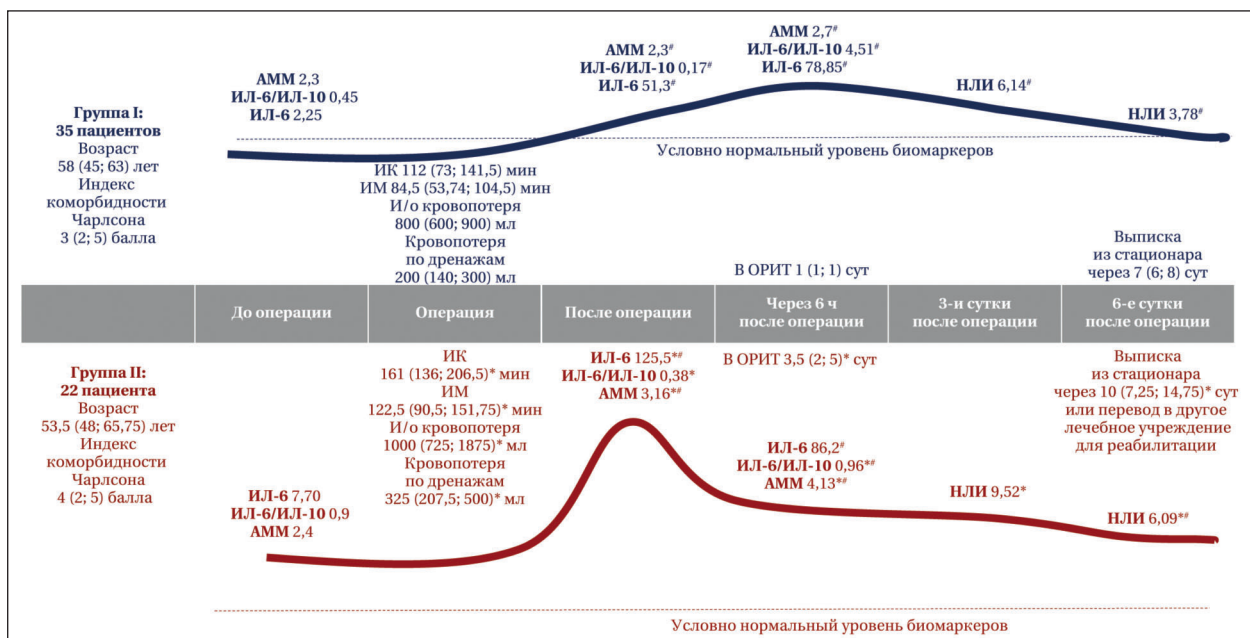


Рис. 3. Авторская схема течения периоперационного периода у пациентов без осложнений (группа I) и с осложнениями (группа II).

Примечание. * — $p < 0,005$ при сравнении с предыдущим исследованием; # — $p < 0,005$ при сравнении между группами

воспалительного ответа на хирургический стресс, что делает возможным построение диагностической панели биомаркеров, которая позволит оценить вероятность развития осложнений и может способствовать их ранней диагностике:

- Значительное повышение уровня ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ $> 143,35$ пг/мл (чувствительность 42,9% и специфичность 90,9%) может говорить о развитии дисрегуляторного, гипервоспалительного ответа на хирургический стресс.
- Концентрация ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ $> 0,12$ нг/мл с относительно высокой чувствительностью (90,9%), но невысокой специфичностью (54,3%) может помочь отнести пациента к группе с повышенным риском развития осложнений.
- Появление в крови ароматического микробного метаболита п-ГФУК с концентрацией $> 1,1$ мкМ непосредственно при поступлении в ОРИТ и через 6 ч после поступления в ОРИТ обладает наибольшей специфичностью (94,3 и 94,1% соответственно) при низкой чувствительности (27,3 и 36,4% соответственно) в отношении развития инфекционного воспалительного процесса.
- Σ АММ, как абсолютное значение при поступлении в ОРИТ, так и ее динамика до и после операции, а также динамика до операции и через 6 ч после поступления в ОРИТ, обладают в отношении развития инфекционного воспалительного процесса одними из наиболее высоких значений чувствительности (81,8, 77,3 и 72,7%, соответственно) и специфичности (60, 71,4 и 71,4%, соответственно) одновременно.

- НЛИ $> 7,8$ на 3-и сут после поступления в ОРИТ обладает предиктивной ценностью в отношении развития инфекционных осложнений с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6%. На 6-е сут после поступления в ОРИТ НЛИ $> 5,4$ обладает меньшей чувствительностью (68,2%), но при этом возрастает его специфичность (80%), и это свидетельствует о том, что к 6-м сут уместно оценивать НЛИ как маркер уже начавшегося воспалительного процесса.

Пациенты группы II характеризовались более длительным периодом ИК, большим объемом потери крови; выраженным провоспалительным ответом сразу после операции с дальнейшим формированием иммуносупрессивного вектора системной воспалительной реакции, который предрасполагал к развитию осложнений.

У пациентов группы I отмечали менее выраженное повышение ИЛ-6 после операции, однако сохранялась тенденция к его повышению через 6 ч после операции. Соотношение ИЛ-6 к ИЛ-10 было выше, чем у пациентов группы II, что свидетельствовало о сохранности защитных воспалительных механизмов. К 6-м сут у этой группы пациентов значение НЛИ вернулось к показателю характерному для относительно здоровой популяции, в то время как у пациентов с осложнениями оно сохранялось повышенным (рис. 3).

Классические клинические признаки инфекции и биомаркеры не всегда достаточно информативны, в частности, лихорадка у кардио-

хирургических пациентов может иметь как инфекционные, так и неинфекционные причины.

При проведении проспективного исследования в отделении интенсивной терапии не удалось продемонстрировать, что изменение содержания С-реактивного белка является надежным маркером инфекции, в отличие от повышения температуры тела и количества лейкоцитов [21]. У пациентов после операций на открытом сердце в первые трое суток были замечены существенные различия температуры тела, количества лейкоцитов и содержания С-реактивного белка, слабо отражавшие развитие инфекций, и только после шестых суток повторное нарастание этих показателей указывало на наличие инфекции [22].

Разницы между исследуемыми группами по количеству лейкоцитов в крови мы не обнаружили. В числе более информативных маркеров оказались ПКТ, ИЛ-6, ароматические микробные метаболиты и гематологические индексы (ГИ).

По данным других исследовательских групп пороговые уровни ПКТ варьируют в широких пределах в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, сроков определения маркера и других факторов [23]. К примеру, по данным P. Sharma и соавт. [24] в 1-е сут после операции концентрация ПКТ >7 нг/мл свидетельствует о высоком риске инфекционных осложнений.

В нашем исследовании концентрация ПКТ в самом раннем послеоперационном периоде (через 6 ч после поступления в ОРИТ) обладала высокой чувствительностью (90,9%) при относительно невысокой специфичности (54,3%), что позволяет считать ее удобным маркером для первичной оценки: при концентрации ПКТ $<0,12$ нг/мл в раннем послеоперационном периоде можно предполагать развитие адаптивной реакции на хирургический стресс и низкую вероятность осложнений. Однако, при оценке концентрации ПКТ следует учитывать, что его диагностические пороговые значения должны быть скорректированы при наличии почечной дисфункции [25].

В случае сомнений возможно использование дополнительных биомаркеров, обладающих, напротив, высокой специфичностью: к ним относятся фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6/ИЛ-10 через 6 ч после операции. Наиболее оптимальной чувствительностью и специфичностью обладал ИЛ-6 непосредственно при поступлении в ОРИТ $>143,35$ пг/мл (42,9% и 90,9%). Высокая специфичность ИЛ-6 в отношении ранних инфекционных осложнений ранее подтверждена в других исследованиях [26, 27]. Высокая концентрация ИЛ-6 после ИК ассоциирована также с гипердинамической не-

стабильностью сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями [28]. При этом примечательно не столько повышение содержания ИЛ-6 больше определенного значения, сколько динамика изменений его как провоспалительного маркера. Концентрация ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ коррелировала практически со всеми исследуемыми биомаркерами (концентрацией ПКТ, содержанием ароматических микробных метаболитов и их периоперационной динамикой, НЛИ), а также с длительностью ИК и ИМ, суммарной потерей крови и длительностью пребывания в ОРИТ.

Одним из циркулирующих в крови метаболитов микробиоты является п-ГФУК. При сепсисе микробный метаболизм ароматических аминокислот реализуется не только в желудочно-кишечном тракте, но и в гнойно-воспалительных очагах, поэтому промежуточные продукты метаболизма в избытке поступают в кровоток, что приводит к повышению уровня циркулирующих сепсис-ассоциированных метаболитов, в том числе п-ГФУК [29]. Содержание п-ГФУК превысило 1,1 мкМ непосредственно при поступлении пациентов в ОРИТ и через 6 ч после их поступления в ОРИТ. Этот показатель обладал наибольшей специфичностью (94,3 и 94,1% соответственно), при относительно низкой чувствительности (27,3 и 36,4%). По данным исследования Н. В. Белобородовой и соавт. [29] у здоровых добровольцев содержание п-ГФУК не превышает 0,5 мкМ, в то время как при сепсисе оно существенно выше — 2,1 (1,7–7,0) мкМ.

Таким образом, содержание п-ГФУК $>1,1$ мкМ после операции свидетельствует о высоком риске развития воспалительных осложнений, несмотря на то что не достигает характерных для пациентов с сепсисом значений.

В предыдущем исследовании оценили риск развития всех видов послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов, включая суммарное содержание АММ через 6 ч после операции. Прогностическую значимость Σ АММ оценили, как умеренную, со значениями площади под кривой 0,717, пороговым значением 2,9 мкМ, чувствительностью 81% и специфичностью 56% [30].

В настоящем исследовании рассматриваемый показатель с тем же пороговым значением 2,9 мкМ имел более низкую прогностическую значимость (площадь под кривой 0,705, чувствительность 77,3% и специфичность 51,1%). При поступлении пациентов в ОРИТ данный показатель обладал более высокой прогностической значимостью (чувствительность 81,8% и специфичность 60%), что важно для своевременного принятия соответствующих диагностических и лечебных решений. Кроме того,

динамическое изменение суммарного содержания ароматических микробных метаболитов до и после операции, а также его динамика до операции и через 6 ч после поступления пациентов в ОРИТ оказались показателями с одними из наиболее высоких значений чувствительности (77,3 и 72,7%, соответственно) и специфичности (71,4 и 71,4%, соответственно), по сравнению с другими биомаркерами.

ГИ рассчитываются из общего анализа крови, который входит в рутинное обследование пациента и при этом доступен в любой больнице, что делает целесообразной его оценку на протяжении всего послеоперационного периода, особенно при отсутствии возможности проведения других лабораторных исследований. При этом ГИ, с одной стороны, способны отразить реакцию на ИК (так как ИК приводят к существенным изменениям количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также их характеристик) [31], а с другой — уже рекомендовали себя как предикторы неблагоприятных исходов после различных кардиохирургических вмешательств [32–34].

По данным Y. Zhu и соавт. [35], у пациентов после хирургических операций в условиях ИК послеоперационный расчетный показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам $> 7,5$ ассоциирован с более высокой 30-дневной летальностью. В нашем исследовании НЛИ $> 7,8$

на 3-и сут обладало предиктивной ценностью в отношении развития инфекционных осложнений с чувствительностью 72,7% и специфичностью 68,6%. На 6-е сут НЛИ $> 5,4$ обладало меньшей чувствительностью (68,2%), но при этом возрастала его специфичность (80%). К 6-м сут уместно оценивать НЛИ уже не как предиктор возможной инфекции, а как маркер начавшегося инфекционного процесса.

Среди ограничений данного исследования следует отметить следующие: отсутствие расчета мощности исследования, небольшое количество наблюдений, а также высокую степень гетерогенности популяции кардиохирургических пациентов, нуждающихся в реконструктивных вмешательствах на аорте. С целью преодоления приведенных ограничений в настоящий момент продолжается набор пациентов.

Заключение

О развитии дизрегуляторного системного воспалительного ответа непосредственно после реконструктивных операций на аорте свидетельствуют повышение концентрации ПКТ $> 0,12$ нг/мл и ИЛ-6 $> 143,35$ пг/мл; появление в крови АММ, а именно: п-ГФУК $> 1,1$ мкМ. НЛИ $> 7,8$ и $> 5,4$ к 3-м и 6-м сут после операции, соответственно, служат маркером развивающегося инфекционно-воспалительного процесса.

Приложение

Таблица приложения 1. Полный список измеренных биомаркеров.

Наименование	Единицы измерения
Базофилы, абсолютное количество	10^3 клеток/мкл
БК — бензойная кислота	мкМ
ГБК — гомованилиновая кислота	мкМ
Лейкоциты, абсолютное количество	10^9 клеток/л
Лимфоциты, абсолютное количество	10^3 клеток/мкл
Моноциты, абсолютное количество	10^3 клеток/мкл
Незрелые гранулоциты, абсолютное количество	10^9 клеток/л
Нейтрофилы, абсолютное количество	10^3 клеток/мкл
п-ГБК — п-гидроксibenзойная кислота	мкМ
п-ГФМК — п-гидроксифенилмолочная кислота	мкМ
п-ГФПК-п-гидроксифенилпропионовая кислота	мкМ
п-ГФУК-п-гидроксифенилуксусная кислота	мкМ
ТЛИ	
Тромбоциты	10^9 клеток/л
ФМК — фенилмолочная кислота	мкМ
ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа	пг/л
ФПК — фенилпропионовая кислота	мкМ
Эозинофилы, абсолютное количество	10^3 клеток/мкл
ТТГ (тиреотропный гормон) высокочувствительный	мкМЕ/мл
ИЛ-10	пг/мл
ИЛ-1b	пг/мл
ИЛ-6	пг/мл
ИЛ-8	пг/мл
НЛИ	
NSE — нейронспецифическая енолаза	нг/мл
NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида	пг/мл
ПКТ	нг/мл

Таблица приложения 2. Результаты ROC-анализа.

Показатель	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	95% ДИ	p
п-ГФУК						
— при поступлении в ОРИТ	>1,1	27,3	94,3	0,685	0,538–0,832	0,013
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>1,1	36,4	94,1	0,765	0,634–0,896	<0,001
ΣАММ						
— при поступлении в ОРИТ	>2,5	81,8	60	0,710	0,576–0,845	0,002
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>2,3	77,3	51,1	0,705	0,562–0,847	0,005
ΔАММ						
— до и после операции	>0,185	77,3	71,4	0,780	0,651–0,909	<0,001
— до операции и через 6 ч после поступления в ОРИТ	>0,354	72,7	71,4	0,713	0,565–0,861	0,005
ПКТ						
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	>0,1185	90,9	54,3	0,762	0,634–0,891	<0,001
ИЛ-6						
— при поступлении в ОРИТ	>143,35	42,9	90,9	0,789	0,669–0,909	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10						
— при поступлении в ОРИТ	>3,865	14,3	94,1	0,671	0,531–0,818	0,017
— через 6 ч после поступления в ОРИТ	—	—	—	0,665	0,494–0,835	0,058
ФНО-α						
— через 6 ч после операции	>9,6	9,5	91,2	0,676	0,534–0,818	0,015
Нейтрофилы						
— 6-е сут после операции	>5,45	95,5	37,1	0,688	0,548–0,828	0,008
Лимфоциты						
— 3-и сут после операции	<1,25	81,8	65,7	0,727	0,589–0,865	0,001
— 6-е сут после операции	<1,05	36,4	85,7	0,673	0,525–0,822	0,022
НЛИ						
— 3-и сут после операции	>7,8350	72,7	68,6	0,710	0,571–0,850	0,003
— 6-е сут после операции	>5,424	68,2	80	0,742	0,609–0,874	<0,001

Таблица приложения 3. Результаты корреляционного анализа.

Показатель 1	Показатель 2	r	p
ПКТ до операции, нг/мл	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,360	0,006
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	п-ГФУК при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,404	0,002
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,423	0,002
ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,421	0,002
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	п-ГФУК при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,345	0,010
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,356	0,008
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,312	0,018
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,411	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ при поступлении в ОРИТ, мкМ	0,422	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	0,317	0,020
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до и после операции)	0,480	<0,001
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	0,461	<0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ΔАММ (до и после операции)	0,364	0,007
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	0,543	<0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	0,381	0,004
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ	ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ, пг/л	0,307	0,023
ΔАММ (до и после операции)	Нейтрофилы (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	0,280	0,035
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	Нейтрофилы (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	0,387	0,003
п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	Лимфоциты (абс. кол-во) 3-и сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	–0,285	0,034
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	Лимфоциты (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	–0,362	0,006
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	Лимфоциты (абс. кол-во) 3-и сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	–0,296	0,025
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	Лимфоциты (абс. кол-во) 6-е сут после операции, 10 ³ клеток/мкл	–0,330	0,015
п-ГФУК через 6 ч после поступления в ОРИТ, мкМ	НЛИ 3-и сут после операции	0,272	0,042
ΔАММ (до и после операции)	НЛИ 3-и сут после операции	0,299	0,001
ΔАММ (до операции и через 6 ч после операции)	НЛИ 3-и сут после операции	0,424	0,001
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ, нг/мл	НЛИ 6-е сут после операции	0,358	0,008
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ, нг/мл	НЛИ 6-е сут после операции	0,368	0,005

Таблица приложения 4. Результаты корреляционного анализа биомаркеров с особенностями течения периоперационного периода.

Показатель	Сутки		Возраст ИКЧ	ИК	ИМ	И/о кровопотеря	Дренаж кровопотеря	Общая кровопотеря	
	в ОРИТ	в отделении в больнице							
п-ГФУК до операции			0,261*						
п-ГФУК при поступлении в ОРИТ			0,295*						
ΣАММ при поступлении в ОРИТ	0,346 [#]		0,291*	0,290*			0,291*		
ΣАММ через 6 ч после поступления в ОРИТ	0,398 [#]		0,288*		0,312*	0,311*	0,362 [#]	0,335*	
ΔАММ (до и после операции)	0,550 [#]	0,327*		0,371 [#]	0,284*				
ΔАММ(до операции и через 6 ч после операции)	0,410 [#]	0,268*			0,292*				
ПКТ через 6 ч после поступления в ОРИТ	0,525 [#]	0,369 [#]		0,385 [#]	0,415 [#]	0,441 [#]	0,314*	0,478 [#]	
ИЛ-6 при поступлении в ОРИТ	0,472 [#]	0,402 [#]		0,376 [#]	0,455 [#]		0,279*	0,312*	
ИЛ-6/ИЛ-10 при поступлении в ОРИТ		0,300*			0,287*				
ФНО-α через 6 ч после поступления в ОРИТ		0,276*	0,348**	0,361 [#]			0,308*		
Нейтрофилы 6-е сут после операции	0,384 [#]	0,315*				0,261*			
Лимфоциты 3-и сут после операции	-0,443 [#]	-0,342 [#]	-0,265*	-0,356 [#]	-0,346*				
Лимфоциты 6-е сут после операции	-0,291*	-0,264*	-0,370 [#]	-0,306*	-0,360*	-0,322*	-0,274*	-0,375 [#]	
НЛИ 3-и сут после операции	0,314*		0,377**	0,317*					
НЛИ 6-е сут после операции	0,438 [#]	0,291*	0,462 [#]		0,352 [#]	0,436 [#]	0,395 [#]	0,324*	0,426 [#]

Примечание. * — $p < 0,05$; # — $p < 0,001$.

Литература

1. Попов Д. А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. *Анналы хирургии*. 2013; (5): 15–21. Popov D. A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annals of Surgery = Annaly Khirurgii*. 2013; (5): 15–21. (in Russ.).
2. Robich M. P., Sabik J. F. 3rd, Houghtaling P. L., Kelava M., Gordon S., Blackstone E. H., Koch C. G. Prolonged effect of postoperative infectious complications on survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99 (5): 1591–1599. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2014.12.037. PMID: 25686669.
3. Jenney A. W., Harrington G. A., Russo P. L., Spelman D. W. Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery. *ANZ J Surg*. 2001; 71 (11): 662–664. DOI: 10.1046/j.1445-1433.2001.02225.x. PMID: 11736828.
4. Jonkers D., Elenbaas T., Terporten P., Nieman F., Stobberingh E. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23 (1): 97–102. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00662-0. PMID: 12493512.
5. Aljure O. D., Fabbro M. 2nd. Cardiopulmonary bypass and inflammation: the hidden enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33 (2): 346–347. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.05.030. PMID: 30057250.
6. Paparella D., Yau T. M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21 (2): 232–244. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01099-5. PMID: 11825729.
7. Maisat W., Yuki K. Narrative review of systemic inflammatory response mechanisms in cardiac surgery and immunomodulatory role of anesthetic agents. *Ann Card Anaesth*. 2023; 26 (2): 133–142. DOI: 10.4103/aca.aca_147_22. PMID: 37706376.
8. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H., Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29 (2): 113–123. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.03.001. PMID: 26060024.
9. Jayakumar S., Khoynezhad A., Jahangiri M. Surgical site infections in cardiac surgery. *Crit Care Clin*. 2020; 36 (4): 581–592. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.06.006. PMID: 32892815.
10. Michalopoulos A., Geroulanos S., Rosmarakis E. S., Falagas M. E. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29 (4): 456–460. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.12.035. PMID: 16481186.
11. Kollef M. H., Sharpless L., Vlasnik J., Pasque C., Murphy D., Fraser V. J. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest*. 1997; 112 (3): 666–675. DOI: 10.1378/chest.112.3.666. PMID: 9315799.
12. Damavandi D. S., Javan M., Moshashaei H., Forootan M., Darvishi M. Microbial contamination after cardiac surgery in a hospital cardiac surgery ward. *J Med Life*. 2020; 13 (3): 342–348. DOI: 10.25122/jml-2019-0071. PMID: 33072206.
13. Orita H., Shimanuki T., Fukasawa M., Inui K., Goto S., Washio M., Horikawa H. A clinical study of postoperative infections following open-heart surgery: occurrence and microbiological findings in 782 cases. *Surg Today*. 1992; 22 (3): 207–212. DOI: 10.1007/BF00308824. PMID: 1392323.
14. Paternoster G., Guarracino F. Sepsis after cardiac surgery: from pathophysiology to management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (3): 773–780. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.11.009. PMID: 26947713.
15. Гринь О. О., Бабаев М. А., Грекова М. С., Котельникова Е. О., Исалова К. М., Еременко А. А. Прогностическая значимость гематологических индексов при реконструктивных операциях на аорте: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 1: 82–93. Grin O. O., Babaev M. A., Grekova M. S., Kotelnikova E. O., Isalova K. M., Eremenko A. A. Predictive significance of hematological indices in aortic reconstructive surgery: a prospective observational study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2024; 1: 82–93. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-82-9.
16. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к. м. н., доцент Д. Н. Проценко, к. м. н., доцент Б. З. Белоцерковский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016: 176. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. Ed. acad. RAS B. R. Gelfand; ed. Candidate of Medical Sciences, Associate Professor D. N. Protsenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor B. Z. Belotserkovsky. — 2nd ed., revised and exp. M.: Publishing House «Medical Information Agency» LLC; 2016: 176. ISBN 978-5-9986-0284-9.

17. Smid J, Scherner M, Wolfram O, Groscheck T, Wippermann J, Braun-Dullaes R. C. Cardiogenic causes of fever. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115 (12): 193–199. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0193. PMID: 29642989.
18. Garibaldi R. A., Brodine S., Matsumiya S., Coleman M. Evidence for the non-infectious etiology of early postoperative fever. *Infect Control*. 1985; 6 (7): 273–277. DOI: 10.1017/s0195941700061749. PMID: 3847403.
19. Livelli F. D. Jr, Johnson R. A., McEnany M. T., Sherman E., Newell J., Block P. C., DeSanctis R. W. Unexplained in-hospital fever following cardiac surgery. Natural history, relationship to postpericardiotomy syndrome, and a prospective study of therapy with indomethacin versus placebo. *Circulation*. 1978; 57 (5): 968–975. DOI: 10.1161/01.cir.57.5.968. PMID: 346257.
20. Rhee C., Sax P. E. Evaluation of fever and infections in cardiac surgery patients. 2015; 19 (2): 143–153. DOI: 10.1177/1089253214538524. PMID: 24958717.
21. Bateman R. M., Sharpe M. D., Jagger J. E., Ellis C. G., Solle-Volan J., Lopez-Rodriguez M., Herrera-Ramos E., et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care*. 2016; 20 (Suppl 2): 94. DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6. PMID: 27885969.
22. Verkkala K., Valtonen V., Järvinen A., Tolppanen E. M. Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open-heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infections. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1987; 35 (2): 78–82. DOI: 10.1055/s-2007-1020201. PMID: 2440139.
23. Smith S. E., Muir J., Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77 (10): 745–758. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa089. PMID: 32340027.
24. Sharma P., Patel K., Baria K., Lakhia K., Malhotra A., Shah K., Patel S. Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016; 24 (4): 344–349. DOI: 10.1177/0218492316640953. PMID: 27002098.
25. de la Varga-Martínez O., Martín-Fernández M., Heredia-Rodríguez M., Ceballos F., Cubero-Gallego H., Priede-Vimbela J. M., Bardají-Carrillo M., et al. Influence of renal dysfunction on the differential behaviour of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection in cardiac surgery. *J Clin Med*. 2022; 11 (24): 7274. DOI: 10.3390/jcm11247274. PMID: 36555891.
26. Xie M., Chen Y. T., Zhang H., Zhang H. T., Pan K., Chen X. F., Xie X. L. Diagnostic value of procalcitonin and interleukin-6 on early postoperative pneumonia after adult cardiac surgery: a prospective observational study. *Heart Surg Forum*. 2022; 25 (1): E020–E029. DOI: 10.1532/hsf.4297. PMID: 35238309.
27. Sander M., von Heymann C., von Dossow V., Spaethe C., Konertz W. F., Jain U., Spies C. D. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg*. 2006; 102 (6): 1623–1629. DOI: 10.1213/01.ane.0000215998.21739.48. PMID: 16717298.
28. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (6): 1714–1720. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00055-0. PMID: 8651772.
29. Черневская Е. А., Гецина М. Л., Черпаков Р. А., Сорокина Е. А., Шабанов А. К., Мороз В. В., Белобородова Н. В. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (6): 4–12. Chernevskaya E. A., Getsina M. L., Cherpakov R. A., Sorokina E. A., Shabanov A. K., Moroz V. V., Beloborodova N. V. Sepsis-associated metabolites and their biotransformation by intestinal microbiota. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (6): 4–12. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-6-4-12.
30. Beloborodova N., Pautova A., Grekova M., Yadgarov M., Grin O., Eremenko A., Babaev M. Microbiota metabolism failure as a risk factor for postoperative complications after aortic prosthetics. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1335. DOI: 10.3390/biomedicines11051335. PMID: 37239006.
31. Nguyen M., Stiel L., Guilloteau A., Bahr P. A., Masson D., Thomas C., Blot M., et al. Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: a potential readily available tool to monitor immunity. *Front Immunol*. 2023; 13: 1101937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1101937. PMID: 36741408.
32. Gibson P. H., Croal B. L., Cuthbertson B. H., Small G. R., Ifezulike A. I., Gibson G., Jeffrey R. R., et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007; 154 (5): 995–1002. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.043. PMID: 17967611.
33. King A. H., Schmaier A. H., Harth K. C., Kumins N. H., Wong V. L., Zidar D. A., Kashyap V. S., et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio predicts mortality following elective endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2020; 72 (1): 129–137. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.10.058. PMID: 32037083.
34. Khalil C., Pham M., Sawant A. C., Sinibaldi E., Bhardwaj A., Ramanan T., Qureshi R., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts heart failure readmissions and outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Indian Heart J*. 2018; 70 Suppl 3 (Suppl 3): S313–S318. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.08.002. PMID: 30595282.
35. Zhu Y., Peng W., Zhen S., Jiang X. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in adult patients after cardiopulmonary bypass surgery: a cohort study. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e932954. DOI: 10.12659/MSM.932954. PMID: 34565791.

Поступила 25.06.2024
Принята в печать 26.11.2024

Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования TeMP

К. К. Каданцева^{1,2*}, В. В. Субботин², М. Я. Ядгаров^{1*}, Е. М. Короленок¹,
Л. Б. Берикашвили¹, Р. А. Акчулпанов², Н. С. Карнаухов², К. С. Корчагина², П. И. Кукина³,
О. А. Свитич³, А. Н. Кузовлев¹, А. С. Бармина⁴, В. В. Лихванцев^{1,5}

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

² Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

³ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова,
Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: К. К. Каданцева, В. В. Субботин, М. Я. Ядгаров, Е. М. Короленок, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, Н. С. Карнаухов, К. С. Корчагина, П. И. Кукина, О. А. Свитич, А. Н. Кузовлев, А. С. Бармина, В. В. Лихванцев. Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования TeMP. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 15–27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-2517> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Кристина Кирилловна Каданцева, kristina161093@gmail.com; Михаил Яковлевич Ядгаров, mikhail.yadgarov@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение взаимосвязи показателей иммунитета у пациентов раком молочной железы в условиях анестезии, а также оценка одногодичной общей и безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака молочной железы в зависимости от типа анестезии.

Материалы и методы. Провели апостериорный анализ данных рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования, включающего 98 пациентов с операбельным раком молочной железы. Пациентов разделили на две группы: 48 — получали ингаляционную анестезию (ИА), и 50 — тотальную внутривенную анестезию (ТВА). Иммунологические параметры (СРБ, IgA, IgM, IgG, С3, С4, ММП-9, количество нейтрофилов, лимфоцитов, и др.) оценивали до индукции анестезии, через 1 час и через 24 часа после завершения операции. Для анализа взаимосвязи параметров использовали коэффициент корреляции Спирмана и тепловые карты.

Результаты. В группе ИА наблюдали значительное одностороннее изменение всех типов иммуноглобулинов через 1 и 24 ч после операции (все $p < 0,001$; IgA-IgG: $R=0,928$; IgA-IgM: $R=0,837$; IgG-IgM: $R=0,815$). Обнаружили положительную корреляцию между компонентами системы комплемента (С3, С4) и иммуноглобулинами (статистически значимые связи характеризовались p -значениями от 0,011 до 0,023; R — от 0,313 до 0,363). В группе ТВА изменения были разнонаправленными: наблюдали увеличение концентрации иммуноглобулинов через 1 ч ($p < 0,001$) и их снижение через 24 ч ($p < 0,001$). Сильную положительную корреляцию обнаружили между содержанием Т-киллеров и NK-клеток ($p < 0,001$; $R=0,722$). Количество нейтрофилов не имело значимой связи с содержанием Т-киллеров и NK-клеток. Через год после операции общая и безрецидивная выживаемость составили 100% в обеих группах.

Закключение. ИА сопровождается синхронным изменением компонентов гуморального иммунитета, а ТВА — разнонаправленными реакциями иммунного ответа, что свидетельствует о возможных различиях воздействия ИА и ТВА на иммунную систему. Тем не менее, влияния типа анестезии на общую и безрецидивную выживаемость не обнаружили. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов влияния различных анестетиков на иммунный статус и связи типа анестезии с отдаленными онкологическими исходами.

Ключевые слова: показатели иммунитета; ингаляционная анестезия; тотальная внутривенная анестезия; рак молочной железы; гуморальный иммунитет; клеточный иммунитет; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют, что получили финансовую поддержку для проведения исследования, написания и/или публикации данной статьи. Исследование было профинансировано грантом Российского научного фонда, № 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>.

Информация об авторах:

Кристина Кирилловна Каданцева: ORCID 0000-0002-6593-8580

Валерий Вячеславович Субботин: ORCID 0000-0002-0921-7199

Михаил Яковлевич Ядгаров: ORCID 0000-0003-3792-1682
 Елизавета Михайловна Короленок: ORCID 0009-0007-5731-9273
 Леван Бондоевич Берикашвили: ORCID 0000-0001-9267-3664
 Роман Альбертович Акчулпанов: ORCID 0000-0001-9983-0925
 Николай Сергеевич Карнаухов: ORCID 0000-0003-0889-2720
 Ксения Сергеевна Корчагина: ORCID 0000-0003-3181-1191
 Полина Игоревна Кукина: ORCID 0000-0002-0054-6754
 Оксана Анатольевна Свитич: ORCID 0000-0003-1757-8389
 Артем Николаевич Кузовлев: ORCID 0000-0002-5930-0118
 Анна Сергеевна Бармина: ORCID 0009-0005-4429-4244
 Валерий Владимирович Лихванцев: ORCID 0000-0002-5442-6950

Correlation of Immune Parameters in Breast Cancer Patients Undergoing General Anesthesia: post-hoc Analysis of the TeMP Study

Kristina K. Kadantseva^{1,2*}, Valery V. Subbotin², Mikhail Y. Yadgarov^{1*}, Elizaveta M. Korolenok¹,
 Levan B. Berikashvili¹, Roman A. Akchulpanov², Nikolay S. Karnaukhov²,
 Ksenia S. Korchagina², Polina I. Kukina³, Oksana A. Svitich³,
 Artem N. Kuzovlev¹, Anna S. Barmina⁴, Valery V. Likhvantsev^{1,5}

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

² A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,
 86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

³ I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums,
 5a Maly Kazenny per., 105064 Moscow, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
 1 Ostrovityanov Str., 117513 Moscow, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

Aim: to study the correlation of immune parameters in breast cancer patients undergoing general anesthesia and to evaluate the 1-year overall and recurrence-free survival after surgery depending on general anesthesia technique.

Materials and Methods. A post hoc analysis of data from a double-blind, randomized, controlled clinical trial involving 98 patients with operable breast cancer was performed. Patients were divided into two groups: 48 received inhalational anesthesia (IA) and 50 received total intravenous anesthesia (TIVA). Immune parameters (CRP, IgA, IgM, IgG, C3, C4, MMP-9, neutrophil and lymphocyte counts, etc.) were assessed before induction of anesthesia, 1 hour postoperatively, and 24 hours postoperatively. Spearman correlation coefficients and heat maps were used for analysis.

Results. In the IA group, significant uniform increases were observed in all immunoglobulin types at 1 and 24 hours postoperatively (all $P < 0.001$; for IgA-IgG, $R = 0.928$; for IgA-IgM, $R = 0.837$; for IgG-IgM, $R = 0.815$). A positive correlation was found between complement components (C3, C4) and immunoglobulins ($P = 0.011$ — 0.023 ; $R = 0.313$ – 0.363). In the TIVA group, changes were variable: immunoglobulin levels increased at 1 hour ($P < 0.001$) but decreased at 24 hours ($P < 0.001$). A strong positive correlation was identified between cytotoxic T cells and NK cells ($P < 0.001$; $R = 0.722$). Neutrophil count showed no significant correlation with cytotoxic T or NK cells. One year after surgery, both groups demonstrated 100% overall and recurrence-free survival.

Conclusion. IA was associated with synchronized changes in humoral immunity components, whereas TIVA resulted in variable immune responses, suggesting potential differences in IA and TIVA effects on the immune system. However, no impact of anesthesia technique on overall or recurrence-free survival was observed. More research is needed to better understand how different anesthetics affect immune function and the potential impact of anesthesia technique on long-term cancer outcomes.

Keywords: *immune parameters; inhalational anesthesia; total intravenous anesthesia; breast cancer; humoral immunity; cellular immunity; overall survival; recurrence-free survival*

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

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 23-25-00219 (<https://rscf.ru/project/23-25-00219>).

Information about the authors:

Kristina K. Kadantseva: ORCID 0000-0002-6593-8580

Valery V. Subbotin: ORCID 0000-0002-0921-7199

Mikhail Ya. Yadgarov: ORCID 0000-0003-3792-1682

Elizaveta M. Korolenok: ORCID 0009-0007-5731-9273

Levan B. Berikashvili: ORCID 0000-0001-9267-3664

Roman A. Akchulpanov: ORCID 0000-0001-9983-0925

Nikolay S. Karnaukhov: ORCID 0000-0003-0889-2720
Ksenia S. Korchagina: ORCID 0000-0003-3181-1191
Polina I. Kukina: ORCID 0000-0002-0054-6754
Oksana A. Svitich: ORCID 0000-0003-1757-8389
Artem N. Kuzovlev: ORCID 0000-0002-5930-0118
Anna S. Barmina: ORCID 0009-0005-4429-4244
Valery V. Likhvantsev: ORCID 0000-0002-5442-6950

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

Введение

Хирургическое вмешательство является основной стратегией лечения большинства пациентов с солидными опухолями, хотя хорошо известно, что, примерно у трети пациентов возможен рецидив опухоли в ранние сроки после хирургического вмешательства [1]. Показано, что стрессовая реакция на хирургическое вмешательство, включающая активацию провоспалительных сигнальных путей и стимуляцию ангиогенеза, способствует росту и метастатическому распространению раковых клеток, что может привести к локорегионарному рецидиву или появлению новых метастазов [1]. Механизмы негативного воздействия хирургического стресса на процессы метастазирования и онкологические исходы хорошо изучены, чего нельзя сказать о влиянии на те же процессы различных анестетиков [2, 3]. Последние способны модулировать иммунный статус пациентов, оказывая значительное влияние на такие осложнения оперативного вмешательства, как развитие инфекционных осложнений в период госпитализации и рецидив онкологического заболевания в отсроченном периоде [2, 4]. Обнаружено воздействие ингаляционных анестетиков на фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и описаны возможные механизмы их негативного влияния на транскрипцию генов, отвечающих за ангиогенез, пролиферацию и клеточный метаболизм, что ведет к неблагоприятному онкологическому прогнозу [5]. В связи с этим проводится все больше рандомизированных клинических исследований для сравнения влияния двух наиболее часто применяемых типов анестезии (ингаляционной и тотальной внутривенной) на отдаленные онкологические исходы, а также для определения механизмов угнетения звеньев иммунитета [6–9].

Недавно полученные данные продемонстрировали, что ингаляционные анестетики способны изменять не только адаптивные (Т-лимфоциты, CD4+, CD8+ клетки, В-лимфоциты), но и врожденные (фагоциты, такие как макрофаги и нейтрофилы, а также NK-клетки) параметры иммунитета. Считается, что ингаляционная (ИА) и тотальная внутривенная (ТВА) анестезии оказывают различное воздействие на звенья иммунитета, и только широкий спектр

иммунных маркеров позволяет определять влияние анестезии на иммунный ответ [10, 11].

Цель работы — изучение взаимосвязи показателей иммунитета у пациенток раком молочной железы в условиях анестезии, а также оценка одногодичной общей и безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака молочной железы в зависимости от типа анестезии.

Материал и методы

Дизайн исследования. Провели апостериорный (post-hoc) анализ проспективного рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования. Протокол был одобрен Локальным этическим комитетом (№ 2/2021) и зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov (NCT04800393). Подробное описание исследуемой популяции, методов анестезии, методологии сбора образцов крови и сбора данных можно найти в публикации оригинального исследования [12].

Методы анестезии. Пациенты, включенные в исследование, не получали премедикацию. Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), пульсоксиметрию и неинвазивное измерение артериального давления. Индукцию анестезии в группах пациентов, получавших ИА и ТВА, проводили пропофолом в дозировке 1,5–2,2 мг/кг, фентанилом — 3–5 мкг/кг и миорелаксантом (рокурония бромид или цисатракурий). Миорелаксацию поддерживали на уровне блока нервно-мышечной передачи с показателем Train-of-Four (TOF) 10–0%. Трахеальную интубацию осуществляли с использованием трубки подходящего размера.

После индукции и трахеальной интубации пациенты обеих групп получали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции с контролем по давлению и гарантированным объемом, использовали наркозно-дыхательные аппараты General Electric Avance CS2 или General Electric Medical Systems (США). Использовали параметры вентиляции: фракцию кислорода (FiO₂) 35–40%, дыхательный объем (TV) 6–8 мл/кг, положительное давление в конце выдоха (PEEP) 5 см вод. ст., соотношение вдоха к выдоху (I: E) 1:2 и установочную частоту дыхания, достаточную для поддержания нормокапнии (35–45 мм рт. ст.).

В группе ТВА поддержание анестезии осуществляли с использованием пропофола в дозе 0,1–0,2 мг/кг/мин, вводимого с помощью инфузомата

Braun Infusomat Space по модели Шнайдера. В группе ИА для поддержания достаточного уровня анестезии применяли севофлуран, вводимый в эндотрахеальной концентрации, соответствующей 1 МАК. Газовая смесь содержала 35–40% кислорода и воздух; закись азота (N_2O) не использовали. Скорость потока газа регулировали для поддержания оптимальных параметров оксигенации и вентиляции. Среднее артериальное давление поддерживали выше 60 мм рт. ст.

От момента начала наложения кожных швов пациентов переводили на вспомогательную вентиляцию легких в режиме Pressure Support Ventilation-Pro с параметрами: чувствительность потокового триггера 0,2 л/мин, величина поддержки давлением достаточная для достижения дыхательного объема 6–8 мл/кг, ограничение максимального давления в дыхательных путях — 35 см вод. ст., PEEP 5–8 см вод. ст., и поддерживали нормокапнию. Экстубацию трахеи выполняли при достижении $TOF \geq 0,95$.

Из операционной в палату пробуждения пациента переводили после регистрации 9 и более баллов по модифицированной шкале восстановления Альдрета.

Послеоперационную аналгезию проводили в соответствии со стандартной практикой клинического центра с целью поддержания ВАШ менее 3.

Оценка иммунологических маркеров. Для оценки различных популяций иммунных клеток методом проточной цитометрии использовали цитометр BD FACSCanto II (Becton Dickinson Biosciences, США) и специфические CD-маркеры. Детекцию на цитометре осуществляли посредством регистрации двух типов сигналов: рассеяния света (прямого и бокового) и флуоресцентного излучения. Для идентификации Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), В-клеток (CD19+CD3–) и NK-клеток (CD3–CD16+CD56+) применяли процедуры гейтирования, ограничивающие пороговые значения сигналов, исходящих от популяций клеток, удовлетворяющих специфическим морфологическим и экспрессионным (флуоресцентным) профилям.

Концентрацию сывороточных белков СРБ, IgA, IgM, IgG, С3, С4 измеряли методом нефелометрии с использованием лазерного нефелометра «BN Pro-Spec» (реактивы: Siemens healthcare diagnostics products GmbH). Концентрацию MMP-9 в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit (реактивы: Cloud-Clone Corp.).

Конечные точки. Изучили взаимосвязь и динамику изменения следующих иммунологических параметров: СРБ, IgA, IgM, IgG, компоненты комплемента С3 и С4, матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), количество нейтрофилов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, доля Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), иммунорегуляторный индекс (количество Т-хелперов (CD3+CD4+)/количество

цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), доля В-клеток (CD19+CD3–) и NK-клеток (CD3–CD16+), общая доля Т, В и NK-клеток.

Все значения параметров оценивали в трех временных точках: до индукции анестезии, через 1 ч и через 24 ч после завершения операции.

Дополнительно оценили долгосрочные исходы выживаемости пациентов — безрецидивную и общую выживаемость в период одного года от момента рандомизации: для чего произвели телефонный обзвон пациентов и дополнительно изучили электронные медицинские карты, включая полные данные инструментальных и лабораторных обследований. Общую выживаемость (OS) определяли, как время от момента включения пациента в исследование до момента смерти от любой причины, тогда как безрецидивную выживаемость (RFS), как время от момента включения пациента в исследование до рецидива заболевания или смерти.

Статистический анализ. Все статистические расчеты проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics для Windows, версия 27.0. Армонк, Нью-Йорк, США: IBM Corp. Количественные переменные с нормальным распределением выражали в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (*SD*), с распределением, не соответствующим нормальному — медианы с интерквартильным размахом (*IQR*). Соответствие данных нормальному закону распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка и анализа гистограмм.

Бинарные переменные анализировали с использованием двустороннего критерия χ^2 или точного критерия Фишера, применяя при необходимости расширение Фишера–Фримена–Халтона. Независимые группы по количественным переменным сравнивали с помощью теста Манна–Уитни. Для парных выборок анализ проводили с использованием теста Фридмана, апостериорного теста Данна или теста Уилкоксона.

Для анализа взаимосвязи каждой пары параметров провели корреляционный анализ и рассчитали коэффициент ранговой корреляции Спирмана с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализировали корреляции инициальных значений параметров всех пациентов, по группам, для оценки относительных изменений параметров за 1 ч, а также за 1 сут. При анализе взаимосвязи параметров использовали шкалу интерпретации силы корреляционной связи [13]:

$0 < |R| < 0,2$ — очень низкая;

$0,2 \leq |R| < 0,4$ — низкая (слабая);

$0,4 \leq |R| < 0,6$ — средняя;

$0,6 \leq |R| < 0,8$ — высокая (сильная);

$0,8 \leq |R| < 1$ — очень высокая (очень сильная).

Тепловые карты строили с помощью программы Python 3.11 и библиотек numpy 2.0.0, pandas 2.2.2, seaborn 0.13.2 и matplotlib 3.9.1.

Использовали двусторонние тесты, с порогом статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты. На соответствие критериям включения и исключения в 2022–2023 гг. оценили 324 пациента Московского клинического научного центра им. А. С. Логинова. Из них критериям включения удовлетворяли 278 пациентов, 180 пациентов имели критерии исключения: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний (158 пациентов) либо злокачественного новообразования другой локализации (22 пациента). В результате в исследование включили 98 пациентов: 48 в группу ИА и 50 в группу ТВА (см. рис. 1).

Основные демографические характеристики пациентов, клинико-морфологические параметры, тип операции и длительность анестезии были сопоставимы между группами (табл. 1). Медиана возраста составила 62 года (IQR, 55–68). Большинству пациентов была выполнена радикальная мастэктомия (69 пациентов, 70%). Длительность пребывания в палате пробуждения не превышала 24 ч, а медианная продолжительность пребывания в стационаре составила 3 дня в группе ИА (IQR, 3–5) и 4 дня в группе ТВА (IQR, 3–5), $p=0,131$.

Сравнение инициальных иммунологических маркеров крови. Статистически значимые различия между группами по инициальным значениям обнаружены для концентраций С-реактивного белка, IgA и IgG, а также доли Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток (табл. 2).

При анализе корреляций инициальных иммунологических параметров обнаружили, что все иммуноглобулины положительно коррелируют между собой со средне-высокой силой связи (R от 0,515 до 0,783, все p -значения $<0,001$) (рис. 2). Между компонентами системы комплемента (C3, C4) отметили слабую положительную корреляцию ($p<0,001$; $R=0,36$). Также выявили сильную положительную, статистически значимую взаимосвязь между ММП-9 и абсолютным количеством нейтрофилов ($p<0,001$, $R=0,673$) и очень сильную отрицательную корреляцию количества цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов ($p<0,001$, $R=-0,828$). NK-клетки имели сильную отрицательную количественную корреляционную связь с Т-клетками ($p<0,001$, $R=-0,725$). Не обнаружили статистически значимой количественной взаимосвязи между NK-клетками, Т-киллерами и нейтрофилами.

Подробные данные результатов анализа, включая p -значения и значения коэффициентов корреляции Спирмана с их 95% доверительными интервалами доступны в Приложении по запросу на *адрес для корреспонденции.

Ингаляционная анестезия

Изменения к 1 ч. Результаты корреляционного анализа относительных изменений пара-



Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Примечание. Для рис. 1, 3 и табл. 1–3: ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия.

метров через 1 ч после операции в группе ИА представили в виде тепловой карты (рис. 3, а).

Все иммуноглобулины имели очень высокую силу положительной корреляционной взаимосвязи ($p<0,001$); IgA-IgG: $R=0,928$; IgA-IgM: $R=0,837$; IgG-IgM: $R=0,815$. При этом наблюдали синхронное снижение концентрации всех иммуноглобулинов.

Содержание компонентов системы комплемента (C3 и C4) снижались. Отметим сильную положительную корреляцию между компонентами ($p<0,001$; $R=0,782$).

Между содержанием компонентов системы комплемента и иммуноглобулинов присутствовала слабая положительная корреляция (статистически значимые связи характеризовались p -значениями от 0,011 до 0,023; R — от 0,313 до 0,363).

Таким образом, все компоненты гуморального иммунитета однонаправленно изменялись (угнетались) с различной степенью корреляционной связи.

Отметили положительную статистически значимую количественную связь средней силы между Т-киллерами, NK-клетками и нейтрофилами, с R от 0,447 до 0,503 ($p\leq 0,002$), среднюю отрицательную — между Т-хелперами и NK-клетками ($p<0,001$; $R=-0,578$).

Все статистически значимые корреляционные связи между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4) и клетками системы «уничтожения чужеродных агентов» (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) имели положительную направленность и силу связи от слабой до средней (p -значения лежат в пределах от 0,003 до 0,049; R варьирует от 0,291 до 0,427). Наблюдали синхронное изменение гуморального иммунитета и количества клеток системы «уничтожения чужеродных агентов».

Концентрация СРБ имела положительную корреляцию с компонентами гуморального

Таблица 1. Демографические показатели, сопутствующие патологии и особенности течения периоперационного периода в исследуемых группах.

Показатель	Значение показателя в группах		<i>p</i>
	ИА, <i>n</i> =48	ТВА, <i>n</i> =50	
Возраст, годы; N, Me (IQR)	48, 62,5 (56–68)	50, 61 (54–68)	0,545 ¹
ИМТ, кг/м ² ; N, Me (IQR)	46, 29 (23,8–32,0)	50, 27,6 (23,4–31,2)	0,687 ¹
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (%)			
COVID-19 в анамнезе	29 (60)	27 (54)	0,521 ²
Неконтролируемый диабет	3 (6,3)	0 (0)	0,114 ³
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (2,1)	1 (2)	0,999 ³
Цереброваскулярные заболевания	1 (2,1)	0 (0)	0,490 ³
Заболевания периферических артерий	1 (2,1)	0 (0)	0,490 ³
Диабет	5 (10,4)	2 (4)	0,264 ³
Артериальная гипертензия	30 (63)	28 (56)	0,513 ²
Хроническая болезнь почек	0 (0)	1 (2)	0,999 ³
Ишемическая болезнь сердца	3 (6,3)	4 (8)	0,999 ³
Фибрилляция предсердий	2 (4,2)	0 (0)	0,237 ³
Аритмии	3 (6,3)	1 (2)	0,357 ³
Сердечная недостаточность	6 (12,5)	2 (4)	0,155 ³
Печеночная недостаточность	0 (0)	0 (0)	NA
Деменция	0 (0)	0 (0)	NA
Ревматологические заболевания	0 (0)	0 (0)	NA
Язвенная болезнь	0 (0)	1 (2)	0,999 ³
Гемиплегия	0 (0)	0 (0)	NA
Лейкемия	0 (0)	0 (0)	NA
Лимфома	0 (0)	0 (0)	NA
ВИЧ/Гепатит	0 (0)	0 (0)	NA
Клинико-морфологические характеристики, <i>n</i> (%) или Me (IQR)			
Локализация опухоли (правая)	23 (48)	20 (40)	0,430 ²
Классификация TNM			
Tis	1 (2,2)	0,579 ⁴	0,579 ⁴
T1	34 (71)	31 (62)	
T2	13 (27)	17 (34)	
N0	48 (100)	NA	NA
M0	48 (100)	NA	NA
Дифференцировка опухолевых клеток (G)			
G1	8 (17)	0,945 ²	0,945 ²
G2	25 (54)	26 (52)	
G3	13 (28)	14 (28)	
Стадия			
0	1 (2,2)	0,204 ³	0,204 ³
IA	34 (71)	28 (56)	
IIA	13 (27)	20 (40)	
Молекулярные подтипы			
Нет данных	2 (4,2)	0,598 ⁴	0,598 ⁴
Люминальный A	21 (44)	17 (34)	
Люминальный B	23 (48)	28 (56)	
Тройной негативный	2 (4,2)	4 (8)	
Her2neu+	2 (4,2)	2 (4)	0,999 ³
TILs, %	37,3 (2–5)	38,3 (2–5)	0,961 ¹
Периоперационные характеристики, <i>n</i> (%) или Me (IQR)			
Тип операции			
Частичная резекция	18 (37,5)	11 (22)	0,093 ²
Мастэктомия	30 (62,5)	39 (78)	
Время анестезии, мин	87,5 (75,0–102,5)	90,0 (70,0–105,0)	0,839 ¹
Время операции, мин	70,0 (60,0–90,0)	70,0 (60,0–90,0)	0,937 ¹
Время введения анестетика, мин	85 (75–100)	90 (70–105)	0,908 ¹
Доза интраоперационно введенного фентанила (мг)	0,3 (0,3–0,4)	0,4 (0,3–0,5)	0,534 ¹
Доза интраоперационно введенного пропофола (мг)	1,5–2,2 мг/кг — индукция в анестезию. Нет — поддержание анестезии	800 (600–1000)	NA
Доза интраоперационно введенного севофлурана для поддержания анестезии (МАК)	0,9 (0,8–1,0)	Нет	NA

Примечание. ¹ — тест Манна–Уитни; ² — тест χ^2 ; ³ — точный тест Фишера; ⁴ — расширение Фишера–Фримана–Хэлтона. NA — неприменимо; Me — медианное значение; IQR — интерквартильный размах; *n* — число пациентов с данным параметром.

Таблица 2. Сывороточные биомаркеры пациентов в группах ИА и ТВА, Ме [Q1; Q3].

Лабораторные параметры		Значение параметров в группах		p ¹
		ИА, n=48	ТВА, n=50	
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	До операции	0,7 [0,29; 2,21]	1,49 [0,77; 3,91]	0,023
	1 ч после операции	0,77 [0,31; 2,29]	1,45 [0,79; 4,01]	0,038
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-3,19 [-11,29; 1,66]	-0,44 [-6,22; 6,14]	0,112
	24 ч после операции	5,84 [2,45; 10,75]	5,54 [2,87; 11,78]	0,848
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	466,38 [191,73; 1015,35]	260,56 [73,29; 631,25]	0,044
IgA, г/л	До операции	2,33 [1,56; 3,06]	1,09 [0,47; 2,25]	<0,001
	1 ч после операции	2,27 [1,55; 2,98]	1,42 [0,81; 2,45]	<0,001
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-3,01 [-9,34; 2,73]	6,22 [-8,09; 82,75]	0,011
	24 ч после операции	2,23 [1,67; 2,75]	1,11 [0,46; 1,99]	<0,001
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	-5,64 [-15,32; 3,63]	-5,84 [-26,4; 6,48]	0,629
IgM, г/л	До операции	0,82 [0,51; 1,23]	0,74 [0,33; 1,11]	0,058
	1 ч после операции	0,84 [0,61; 1,17]	0,72 [0,39; 1,22]	0,207
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-4,55 [-13,07; 0,88]	9,3 [-12,04; 70,95]	0,031
	24 ч после операции	0,81 [0,58; 1,17]	0,57 [0,35; 0,89]	0,005
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	-3,4 [-15,4; 10,84]	-9,63 [-35,68; 17,99]	0,298
IgG, г/л	До операции	10,09 [8,22; 12,8]	5,76 [2,52; 10,6]	<0,001
	1 ч после операции	10,05 [8,15; 11,8]	7,98 [3,95; 10,23]	<0,001
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-4,77 [-11,9; 1,49]	4,3 [-7,21; 85,7]	0,013
	24 ч после операции	9,76 [8,26; 11,2]	5,64 [2,11; 9,96]	<0,001
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	-7,85 [-15,5; -0,76]	-8,53 [-32,06; 3,79]	0,589
С3, г/л	До операции	1,25 [1,08; 1,36]	1,3 [1,11; 1,49]	0,161
	1 ч после операции	1,2 [1,03; 1,35]	1,34 [1,12; 1,48]	0,078
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-4,88 [-7,73; -0,2]	-2,41 [-8,76; 2,22]	0,350
	24 ч после операции	1,23 [1,02; 1,39]	1,31 [1,17; 1,48]	0,086
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	-2,52 [-7,65; 2,41]	0,27 [-4,5; 5,02]	0,111
С4, г/л	До операции	0,31 [0,25; 0,35]	0,31 [0,24; 0,36]	0,752
	1 ч после операции	0,3 [0,23; 0,33]	0,31 [0,23; 0,35]	0,709
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	-4,73 [-8,59; 0,6]	-1,86 [-7,64; 2,17]	0,346
	24 ч после операции	0,3 [0,26; 0,34]	0,31 [0,24; 0,39]	0,621
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	-2,33 [-9,56; 5,5]	1,22 [-5,94; 10,86]	0,105
ММП-9, нг/мл	До операции	29,19 [13,71; 20]	11,17 [3,38; 19,3]	0,254
	24 ч после операции	29,20 [15,93; 20]	11,17 [3,74; 20]	0,492
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	29,0 [0; 22,3]	11,0 [-1,69; 16,24]	0,905
Абсолютное число нейтрофилов, 10 ⁹ /л	До операции	47,3 [3,1; 4,6]	3,3 [2,5; 4]	0,086
	1 ч после операции	47,5 [4; 7]	49,5 [4,2; 7,35]	0,866
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	46,6 [0,9; 94,55]	49,6 [30,21; 131,74]	0,295
	24 ч после операции	45,6 [5,2; 9,1]	49,5 [4,55; 8,6]	0,217
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	44,8 [36; 151,56]	49,8 [37,52; 172,25]	0,681
Относительное число нейтрофилов, %	До операции	47,5 [48,4; 63,9]	55,45 [51,38; 62]	0,865
	1 ч после операции	47,7 [62,7; 87,4]	49,78 [66,65; 83,75]	0,789
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47,3 [10,56; 54,28]	33,13 [11,61; 53,35]	0,854
	24 ч после операции	45,6 [64,35; 74,75]	49,6 [63,05; 73,35]	0,440
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47,2 [6,26; 41,23]	16,85 [4,97; 38,58]	0,831
Абсолютное число лимфоцитов, 10 ⁹ /л	До операции	47,2 [1,7; 2,6]	2,1 [1,5; 2,36]	0,237
	1 ч после операции	47,1 [0,7; 1,7]	1,3 [0,98; 1,62]	0,558
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	46, -47,22 [-62,33; -10,48]	-36,55 [-50; -7,24]	0,055
	24 ч после операции	45,2 [1,75; 2,45]	49,2 [1,55; 2,5]	0,604
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	44, -7,42 [-16,79; 13,13]	49,6 [13,96; 19,7]	0,193
Относительное число лимфоцитов, %	До операции	47,3 [26,5; 39]	33,75 [28,25; 38,28]	0,894
	1 ч после операции	47,1 [10,2; 26]	16,4 [11,88; 25,53]	0,928
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, -58,61 [-65,37; -23,1]	-49,39 [-62,6; -25,05]	0,593
	24 ч после операции	45,2 [15,6; 25,85]	49,23 [18,6; 27]	0,269
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47, -34,36 [-59,79; -21,92]	-29,41 [-47,22; -15,24]	0,165
Абсолютное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (индекс, НЛИ)	До операции	47,1 [1,24; 2,43]	1,65 [1,34; 2,18]	0,767
	1 ч после операции	47,4 [2,4; 9]	49,4 [2,5; 6,78]	0,519
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47,246,94 [36,4; 343,55]	135,74 [33,94; 263,89]	0,294
	24 ч после операции	45,3 [2,46; 4,81]	49,3 [2,3; 3,91]	0,333
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47,79,31 [19,61; 182,45]	64,38 [18,28; 140,62]	0,636
Т-лимфоциты (CD3+), %	До операции	47,7 [64,9; 78,9]	70,75 [62,1; 78,1]	0,829
	1 ч после операции	47,6 [54,1; 74,9]	65,95 [54,7; 72,63]	0,549
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, -8,17 [-18,65; 2,02]	-6,41 [-20,62; 1,2]	0,657
	24 ч после операции	47,7 [65,5; 81,2]	71,9 [66,78; 77,58]	0,654
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47,1,62 [-4,19; 6,78]	2,39 [-5,57; 10,66]	0,945
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	До операции	47,6 [53,9; 66,8]	59,75 [52,88; 71,13]	0,798
	1 ч после операции	47,6 [53,7; 68,2]	56,8 [43,58; 69,38]	0,292
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, -1,16 [-6,47; 7,46]	-3,18 [-16; 3,78]	0,136
	24 ч после операции	47,6 [56,7; 71,5]	63,4 [52,6; 72,23]	0,518
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47,4,64 [-0,83; 12,86]	3,88 [-3,77; 14,23]	0,675

Продолжение табл. 2.

Лабораторные параметры		Значение параметров в группах		p^1
		ИА, $n=48$	ТВА, $n=50$	
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	До операции	47, 32 [25,3; 38,6]	32,65 [22,2; 39,68]	0,940
	1 ч после операции	47, 31 [26; 37,6]	36 [22,8; 45,7]	0,392
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, -2,54 [-10,58; 11,93]	4,39 [-6,4; 23,74]	0,075
	24 ч после операции	47, 27 [22,7; 36,2]	30,15 [21,63; 38,7]	0,433
Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+)	До операции	46, 1,85 [1,49; 2,5]	1,66 [1,34; 3,22]	0,872
	1 ч после операции	47, 1,95 [1,47; 2,52]	1,54 [0,97; 2,88]	0,203
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	46, 1,58 [-16; 18,4]	-8,15 [-35; 10,16]	0,033
	24 ч после операции	45, 2,57 [1,61; 3,06]	49, 2,13 [1,36; 3,2]	0,394
В-лимфоциты, %	До операции	45, 11,26 [-4,98; 36,06]	49, 15,87 [-9,2; 35,84]	0,907
	1 ч после операции	47, 8,9 [7; 11,5]	9,65 [6,18; 13,18]	0,762
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, 25,41 [2,53; 44,83]	29,7 [-6,3; 44,39]	0,765
	24 ч после операции	47, 12,7 [8,5; 15,7]	49, 12,3 [9; 17,1]	0,484
NK-клетки, %	До операции	47, 40,59 [9,01; 61,18]	49, 30,88 [9,31; 68,73]	0,498
	1 ч после операции	47, 16,2 [11,8; 23,4]	14,9 [8,63; 22,3]	0,191
	% изменения от исходного уровня до 1 ч	47, 16 [10,3; 27,9]	17,5 [10,48; 26]	0,988
	24 ч после операции	47, 14,42 [-29,71; 65,87]	20,21 [-14,58; 83,06]	0,259
Т-лимфоциты (CD3+), В-лимфоциты (CD19+CD3), NK-клетки (CD3-CD16+), %	До операции	47, 11,3 [8; 16,6]	48, 8,95 [6,43; 14,78]	0,189
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	47, -35,91 [-53,82; 0,78]	48, -35,93 [-52,71; 6,72]	0,615
	До операции	46, 98,5 [96,53; 99,95]	97,2 [95,18; 98,6]	0,021
	1 ч после операции	47, 98,3 [95,5; 99,9]	97,25 [93,78; 99,23]	0,151
В-лимфоциты (CD19+CD3), NK-клетки (CD3-CD16+), %	% изменения от исходного уровня до 1 ч	46, -0,3 [-3,22; 2,56]	0,36 [-2,54; 2]	0,668
	24 ч после операции	45, 98,4 [96,6; 99,55]	48, 97,4 [94,3; 99,08]	0,105
	% изменения от исходного уровня до 24 ч	44, -0,35 [-1,87; 1,89]	48, 0,07 [-2,31; 2,76]	0,487

Примечание. ¹ — тест Манна-Уитни; *Me* — медиана; *Q1* и *Q3* — первый и третий квартили соответственно. Для неполных данных представлено количество наблюдений.

иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4), количеством Т-киллеров, NK-клеток, нейтрофилов, которая варьировала от слабой до средней (p -значения от $<0,001$ до 0,031; коэффициенты корреляции R — от 0,248 до 0,566).

Изменения к 1 сут.

На рис. 3, *b* в виде тепловой карты представили результаты корреляционного анализа относительных изменений параметров через 1 сут после операции в группе ИА.

Характер и направленность изменений иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента к 24 ч не менялись относительно предыдущего этапа измерений. Концентрации всех компонентов гуморального иммунитета продолжала снижаться с различной степенью корреляционной связи.

Между количеством Т-киллеров и NK-клеток обнаружили сильную положительную связь ($p<0,001$; $R=0,743$), сопряженную со смещением значений в меньшую сторону. Нейтрофилы количественно более не коррелировали с килле-

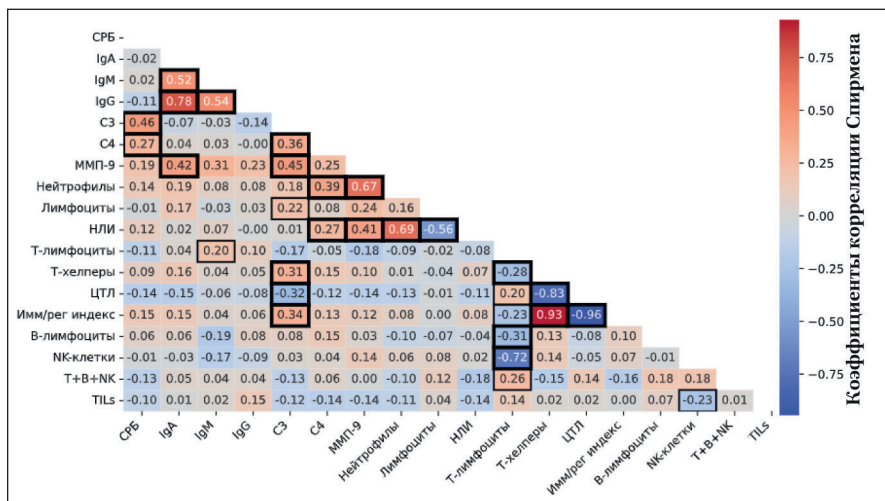


Рис. 2. Тепловая карта коэффициентов корреляции Спирмана предоперационных (инициальных) значений параметров.

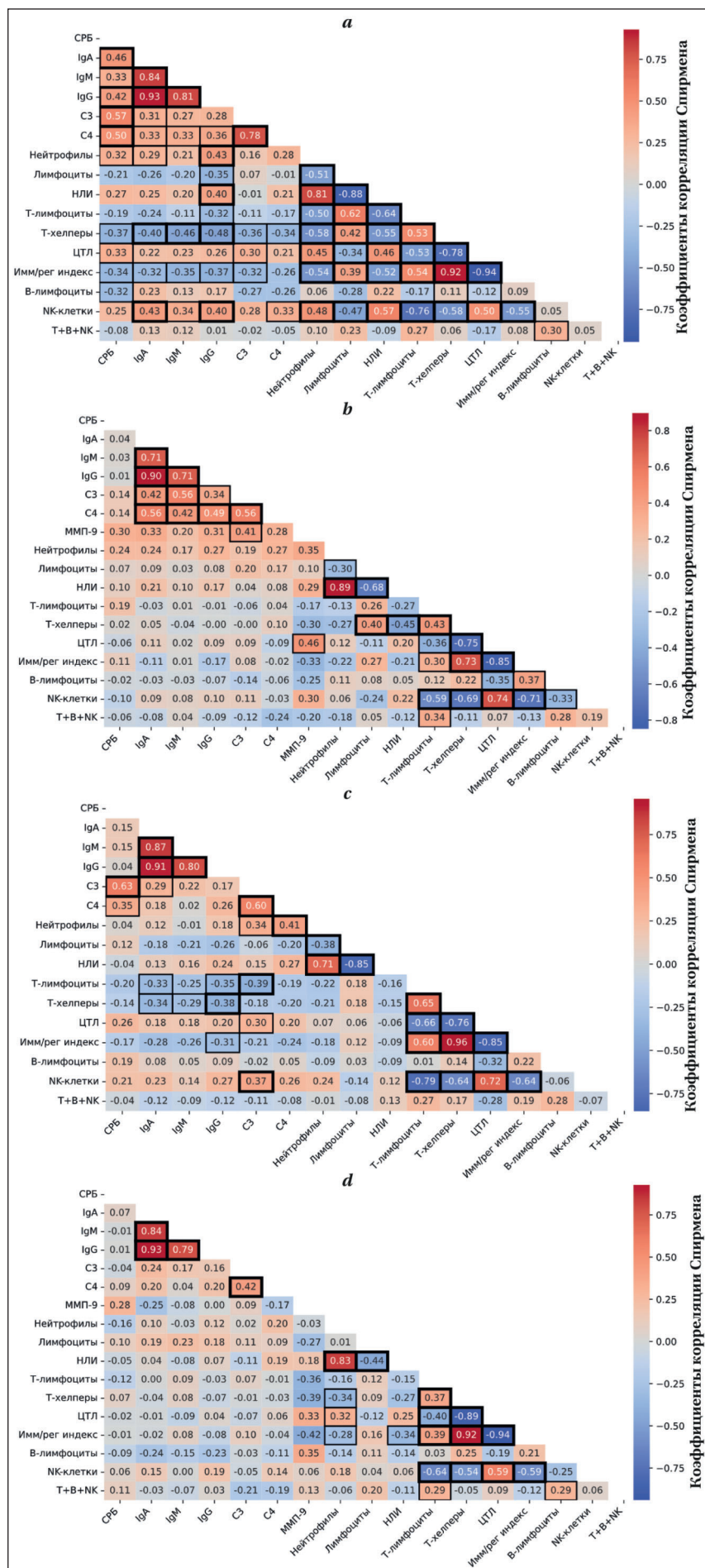
Примечание. Для коэффициентов, выделенных рамкой, корреляция статистически значима: с тонкой границей рамки — на уровне $p<0,05$, с утолщенной границей — на уровне $p<0,01$. CRP — С-реактивный белок; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты; Имм/рег индекс — иммунорегуляторный индекс; Т+B+NK — суммарное число Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

рами. Сохранялась сильная отрицательная корреляция между Т-хелперами и Т-киллерами.

Взаимосвязь между гуморальным и клеточным иммунитетом исчезала. Концентрация ЦРБ уже не имела связи с другими параметрами.

Тотальная внутривенная анестезия

Изменения к 1 ч. Результаты корреляционного анализа относительных изменений пара-



метров через 1 ч после операции в группе ТВА представили в виде тепловой карты (рис. 3, с).

Все иммуноглобулины имели высокую или очень высокую силу положительной корреляционной связи (p -значения $<0,001$; R менялся от 0,802 до 0,907). Наблюдали синхронное увеличение концентраций всех иммуноглобулинов.

Между содержанием компонентов системы комплемента C3 и C4 обнаружили положительную взаимосвязь средней силы ($p<0,001$; $R=0,596$). Концентрации данных белков в плазме пациентов через 1 ч после операции были меньше инициальных.

Для пяти из шести парных сравнений между компонентами системы комплемента (C3, C4) и иммуноглобулинами (IgA, IgM, IgG) не обнаружили статистически значимой корреляционной связи. Для 1 пары исследуемых параметров (IgA и C3) показали слабую положительную взаимосвязь ($p=0,039$; $R=0,293$).

Разные компоненты гуморального иммунитета реагировали, в целом, разнонаправленно: концентрации иммуноглобулинов синхрон-

Рис. 3. Тепловые карты коэффициентов корреляции Спирмена для относительных изменений параметров за 1 ч (а, с) и 1-е сутки (b, d) в группах интубационной анестезии (ИА; а, b) и тотальной внутривенной анестезии (ТВА; с, d).

Примечание. Для коэффициентов, выделенных рамкой, корреляция статистически значима: с тонкой границей рамки — на уровне $p<0,05$ с утолщенной границей — на уровне $p<0,01$. СРБ — С-реактивный белок; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты; Имм/рег индекс — иммунорегуляторный индекс; Т+В+NK — суммарное число Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

Таблица 3. Сравнительная характеристика взаимосвязи параметров в группах ИА и ТВА через 1 ч и 1-е сутки после операции

Параметры	Значения параметров в группах							
	ИА, n=48				ТВА, n=50			
	1 ч		1-е сутки		1 ч		1-е сутки	
	сила связи	направление изменения	сила связи	направление изменения	сила связи	направление изменения	сила связи	направление изменения
Иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG)	очень сильная	↓↓	сильная/очень сильная	↓↓	сильная/очень сильная	↑↑	сильная/очень сильная	↓↓
Система комплемента (C3, C4)	сильная	↓↓	средняя	↓↓	средняя	↓↓	средняя	↑↑
Гуморальный иммунитет	слабая	↓↓	слабая/средняя	↓↓	5/6 нет, 1 — слабая (IgA и C3)	↑↑ (C3↓)	нет	
Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы	средняя	↑↑ (Т-киллеры↓)	сильная (Т-киллеры и NK-клетки)	↓↓ (Нейтрофилы↑)	сильная (Т-киллеры и NK-клетки)	↑↑	слабая/средняя	↓↓ (Нейтрофилы↑)
Гумор. и клет. иммунитет	слабая/средняя	↓↓ (кроме NK-клеток и нейтрофилов)	нет		нет или слабая		нет	
СРБ с гумор. и клет. иммунитетом	слабая/средняя	↓↓	нет		средняя с компонентами системы комплемента	↓↓	нет	

Примечание. Гумор. — гуморальный, клет. — клеточный иммунитет. Однонаправленные стрелки — положительная корреляция; разнонаправленные — отрицательная.

но увеличивались, в то время как компоненты системы комплемента связанно снижались, однако между характеристиками этих систем не было статистически значимой взаимосвязи.

Корреляция между количеством Т-киллеров и NK-клеток была сильной, положительной ($p < 0,001$; $R = 0,722$, число киллеров в плазме пациентов связанно увеличивалось). Нейтрофилы не имели статистически значимой количественной связи с NK-клетками и Т-киллерами. Однако присутствовала сильная отрицательная корреляция между NK-клетками и Т-хелперами ($p < 0,001$; $R = -0,759$).

Для большинства парных сравнений между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4) и клетками системы «уничтожения чужеродных агентов» (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) не обнаружили статистически значимой корреляции. Для отдельных параметров (3 пары из 15) показали слабую положительную связь (p -значения в интервале от 0,007 до 0,034; R изменялся от 0,301 до 0,374). Также нейтрофилы коррелировали с C4 со средней силой связи ($p = 0,003$; $R = 0,415$). В целом, в данной группе не наблюдали синхронного изменения гуморального и клеточного иммунитета.

Концентрация СРБ не коррелировала с показателями клеточного иммунитета и содержанием иммуноглобулинов, однако, имела место положительная взаимосвязь средней силы с показателями системы комплемента (с C3: $p < 0,001$; $R = 0,63$; с C4: $p = 0,012$; $R = 0,354$).

Изменения к 1 сут. На рис. 3, d в виде тепловой карты представили результаты корреляционного анализа относительных изменений параметров через 1 сут после операции в группе ТВА.

Концентрации иммуноглобулинов имели высокую или очень высокую силу положительной корреляционной связи между собой (p -значения $< 0,001$; R менялся от 0,786 до 0,926). При этом наблюдали синхронное снижение их концентрации.

Концентрации компонентов системы комплемента (C3 и C4) увеличивались со средней силой положительной корреляционной связи ($p = 0,002$; $R = 0,422$).

Между содержанием белков системы комплемента (C3, C4) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) не обнаружили статистически значимых корреляций. Следовательно, системная направленность изменений показателей гуморального иммунитета отсутствовала.

Корреляция между числом Т-киллеров и NK-клеток была положительной, средней силы ($p < 0,001$; $R = 0,592$, количество киллеров связанно уменьшалось). Нейтрофилы были слабо положительно связаны количественно с Т-киллерами ($p = 0,027$; $R = 0,316$), но не коррелировали с NK-клетками. Сохранялась отрицательная связь средней силы между NK-клетками и Т-хелперами.

Статистически значимые связи между показателями гуморального и клеточного иммунитета не обнаружили.

Концентрация ЦРБ также не имела связи с иммунологическими параметрами.

Взаимосвязь параметров в группах ИА и ТВА через 1 ч и 1 сут после операции представляли в табл. 3.

Общая и безрецидивная выживаемость. В рамках годового наблюдения за пациентами, не выявили рецидивов заболевания или летальных исходов.

Обсуждение

В группе ИА выявили выраженные корреляционные связи между иммуноглобулинами (IgA, IgM, IgG) и компонентами системы комплемента (C3, C4), а также их общую взаимосвязанную динамику.

Возможные механизмы данного эффекта включают прямое воздействие анестетиков на В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов. Исследования показывают, что такие анестетики, как изофлуран и севофлуран, могут угнетать функцию В-лимфоцитов через модуляцию сигнальных путей и подавление транскрипции генов, ответственных за синтез антител [14]. Повышение уровня кортизола, связанное с воздействием анестетических агентов и хирургическим стрессом, может оказывать влияние на иммунный ответ, снижая выработку антител за счет изменения активности В-лимфоцитов [15]. Снижение содержания компонентов системы комплемента (C3 и C4) может быть обусловлено как их повышенной активацией и последующим потреблением в ответ на системное воспаление, ассоциированное ингаляционными анестетиками, так и возможным угнетающим влиянием анестетиков на печень, ответственную за синтез белков [16]. Корреляция между компонентами комплемента и иммуноглобулинами подтверждает их совместное участие в гуморальном иммунитете и подчеркивает важность комплексного подхода к изучению механизмов их взаимодействия.

Полученные результаты контрастируют с данными исследования A. L. Kvarnström и соавт. [17] у пациентов, проходящих колоректальные операции, в котором было показано, что содержание C3a и SC5b-9 значительно увеличивалось как во время операции, так и после нее в группах ИА и ТВА. Эти различия подчеркивают значимое влияние хирургического стресса на активацию системы комплемента, с пиком содержания C3a во время операции и сохраняющимся его повышением через 24 ч после хирургического вмешательства, что указывает на длительное воздействие хирургического стресса на систему комплемента.

Так как на сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, демонстрирующие

угнетение гуморального иммунитета под воздействием ингаляционных анестетиков за счет снижения уровня иммуноглобулинов, полученные данные требуют подтверждения.

Высокая отрицательная корреляция между NK-клетками и Т-хелперами может быть результатом «конкуренции» между клетками врожденного и адаптивного иммунитета. NK-клетки являются ключевыми игроками во врожденной иммунной системе и обладают способностью уничтожать опухолевые клетки без предварительной активации, однако их функциональная активность и эффективность могут значительно усиливаться под воздействием определенных цитокинов. В то же время, Т-клетки представляют адаптивный иммунитет и требуют полной активации для выполнения своих функций. Таким образом, механизм подобного разнонаправленного изменения можно объяснить конкуренцией клеток за ограниченные ресурсы в виде цитокинов и ростовых факторов, что может приводить к подавлению одной популяции клеток при повышении активности другой [18, 19].

В литературе было показано, что для активации NK-клеток и Т-хелперов требуются IL-2 и IL-15, дисбаланс которых может привести к предпочтительной активации одного типа клеток за счет другого [20]. При воздействии анестетиков возможна дисрегуляция продукции IL-2 и других цитокинов, что может приводить к подавлению Т-клеточного иммунитета в пользу активности NK-клеток или наоборот, в зависимости от цитокинового окружения [21].

Стоит отметить, что в нормальных условиях Т-хелперы играют ключевую роль в активации и поддержке цитотоксических Т-клеток. Они способствуют их пролиферации и дифференцировке, обеспечивая тем самым адекватный цитотоксический ответ против опухолевых клеток. Однако при воздействии ингаляционных анестетиков может происходить угнетение функции Т-хелперов, что, в свою очередь, приводит к снижению цитотоксической активности CD8+ клеток. Такое смещение иммунного баланса может объяснить снижение противоопухолевой активности организма и увеличение риска рецидива заболевания [22].

Хотя конкретные мишени ингаляционных анестетиков в иммунной системе еще не были четко определены, уже известны молекулярные и клеточные события, участвующие в модуляции иммунной системы этими препаратами, включая как уменьшение количества иммунных клеток вследствие их гибели, так и подавление клеточных иммунных функций [16]. Учитывая гетерогенность иммунных ответов, иммуносупрессия, вероятно, более сложна, чем предполагалось. Дальнейшие клинические исследо-

вания с подробным изучением иммунных параметров крови позволят уточнить механизмы модуляции иммунной системы ингаляционными анестетиками и их взаимосвязи. Анализ слабой корреляции между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4) и клетками системы уничтожения чужеродных агентов (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) указывает на возможную разную чувствительность этих систем к воздействию анестетиков. Это может свидетельствовать о различии в механизмах активации и регуляции гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, индивидуальные вариации иммунного ответа среди пациентов могут способствовать разнообразию реакции на анестезию и стресс.

Представляется, что в группе ТВА отсутствовал некий единый фактор иммунного влияния, так как к 1 ч часть компонентов гуморального иммунитета связано увеличивается (иммуноглобулины), другая часть показателей гуморального иммунитета (система комплемента) уменьшалась, но изменение этих систем не было связано между собой. При этом часть клеточного иммунитета (Т-киллеры) синхронно активировалась, что приводит к увеличению их числа через 1 ч после операции. Через 24 ч после операции компоненты гуморального иммунитета (иммуноглобулины и система комплемента) более не коррелировали между собой. Количество Т-киллеров синхронно уменьшалось, но связи между изменениями клеточного и гуморального иммунитета не обнаружили.

Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные указывают на то, что пропофол оказывает менее выраженное иммуносупрессивное действие по сравнению с ингаляционными анестетиками, при этом не вызывая значительного угнетения активности NK-клеток и оказывая минимальное влияние на функции макрофагов, включая их миграцию и поляризацию,

что может способствовать сохранению иммунных функций [23].

Несмотря на вышеописанные изменения иммунитета, общая и безрецидивная выживаемость через год после операции в группах ИА и ТВА составила 100%.

Отсутствие смертности в изучаемой когорте пациентов, вероятно, связано с ее низким риском среди пациенток с 1А-2А стадией рака молочной железы (T1-2, N0, M0). Выбор данной категории пациентов, безусловно, снижает внешнюю валидность исследования и возможность экстраполяции его результатов на долгосрочные исходы оперативного вмешательства.

Отсутствие неблагоприятных событий могло быть также связано с недостаточным размером выборки. Несмотря на невозможность расчета апостериорной мощности исследования для оценки общей и безрецидивной выживаемости в виду отсутствия рецидивов и летальных исходов, низкая вероятность возникновения данных событий в изучаемой популяции в сочетании с малым объемом выборки указывают на недостаточную мощность исследования долгосрочных исходов и является его ограничением.

Заключение

ИА сопровождается синхронным изменением компонентов гуморального иммунитета, а ТВА — разнонаправленными реакциями иммунного ответа, что свидетельствует о возможных различиях воздействия ИА и ТВА на иммунную систему. Тем не менее, влияния типа анестезии на общую и безрецидивную выживаемость пациенток с 1А-2А стадиями рака молочной железы в период 1 года после оперативного вмешательства не обнаружили. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов влияния различных анестетиков на иммунный статус и связи типа анестезии с отдаленными онкологическими исходами.

Литература

1. Hiller J. G., Perry N. J., Poulogiannis G., Riedel B., Sloan E. K. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (4): 205–218. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.194. PMID: 29283170.
2. Chang C.-Y., Wu M.-Y., Chien Y.-J., Su I.-M., Wang S.-C., Kao M.-C. Anesthesia and long-term oncological outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021; 132 (3): 623–634. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005237. PMID: 33105278.
3. Степанов А. В., Шаповалов К. Г. Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор). *Общая Реаниматология*. 2024; 20 (3): 42–52. Stepanov A. V., Shapovalov K. G. Monitoring the immune system in critically ill patients (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (3): 42–52. (in Russ&Eng). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2388.
4. Овечкин А. М., Политов М. Е., Сокологорский С. В., Евсюкова М. А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии? *Анестезиология и Реаниматология*. 2021; (5): 71–79. Ovechkin A. M., Politov M. E., Sokologorsky S. V., Evsyukova M. A. Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (5): 71–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/ANAESTHESIOLOGY202105171.
5. Sumi C., Matsuo Y., Kusunoki M., Shoji T., Uba T., Iwai T., Bono H., Hirota K. Cancerous phenotypes associated with hypoxia-inducible factors are not influenced by the volatile anesthetic isoflurane in renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215072. DOI: 10.1371/journal.pone.0215072. PMID: 30986231.
6. Efremov S. M., Kozireva V. S., Moroz G. B., Abubakirov M. N., Shkoda O. S., Shilova A. N., Yarmoshuk S. V., et al. The immunosuppressive effects of volatile versus intravenous anesthesia combined with epidural analgesia on kidney cancer: a pilot randomized controlled trial. *Korean J Anes-*

- thesiol.* 2020; 73 (6): 525–533.
DOI: 10.4097/kja.19461. PMID: 32098012.
7. Cho J. S., Lee M.-H., Kim S. Il., Park S., Park H. S., Lee J. H., Koo B.-N. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective randomized study. *Int J Med Sci.* 2017; 14 (10): 970. PMID: 28924368.
 8. Buckley A., McQuaid S., Johnson P., Buggy D. J. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014; 113 (suppl_1): i56–62. PMID: 25009196.
 9. Ситкин С. И. Возможности ингаляционных анестетиков в блокировании чрезмерной воспалительной реакции: обзор литературы. *Вестник Интенсивной Терапии Имени А И Салтанова.* 2022; 2022 (3): 102–110. Sitkin S. I. Possibilities of inhalation anesthetics in blocking an excessive inflammatory response: a review. *Ann Crit Care = Vestnik Intensiivnoy Terapii im A I Saltanova.* 2022; 2022 (3): 102–110. (in Russ). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-102-110.
 10. Ackerman R. S., Luddy K. A., Icard B. E., Piñeiro Fernández J., Gatenby R. A., Muncey A. R. The effects of anesthetics and perioperative medications on immune function: a narrative review. *Anesth Analg.* 2021; 133 (3): 676–689. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005607. PMID: 34100781.
 11. Лихванцев В. В., Ландони Д., Субботин В. В., Каданцева К. К., Жукова Л. А., Ядгаров М. Я., Белетти А., с соавт. Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований). *Общая Реаниматология.* 2022; 18 (4): 20–28. Likhvantsev V. V., Landoni D., Subbotin V. V., Kadantseva K. K., Zhukova L. A., Yadgarov M. Ya., Beletti A., et al. Impact of anesthesia method on immune response in patients undergoing radical surgery for breast cancer (a meta-analysis of comparative clinical studies). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (4): 20–28. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-20-28.
 12. Kadantseva K., Subbotin V., Akchulpanov R., Berikashvili L., Yadgarov M., Zhukova L., Kvetenadze G., et al. The impact of inhalation versus total intravenous anesthesia on the immune status in patients undergoing breast cancer surgery: a double-blind randomized clinical trial (TeMP). *Front Oncol.* 2024; 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1401910. PMID: 39132502.
 13. Resources for Correlation > Spearmans Correlation Coefficient from statstutor n.d.: <https://www.statstutor.ac.uk/topics/correlation/spearmans-correlation-coefficient/> (accessed July 29, 2024).
 14. Snyder G. L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010; 105 (2): 106–115. PMID: 20627881.
 15. Rossaint J., Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth Analg.* 2018; 126 (3): 1058–1067. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002484. PMID: 28922235.
 16. Stollings L. M., Jia L.-J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune modulation by volatile nesthetics. *Anesthesiology.* 2016; 125 (2): 399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195. PMID: 27286478.
 17. Kvarnström A. L., Sarbinowski R. T., Bengtson J.-P., Jacobsson L. M., Bengtsson A. L. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol.* 2012; 75 (5): 510–516. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02672.x. PMID: 22229650.
 18. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol.* 2008; 9 (5): 503–510. DOI: 10.1038/ni1582. PMID: 18425107.
 19. Griffith C. D., Kamath M. B. Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth.* 1986; 58 (5): 540–543. DOI: 10.1093/bja/58.5.540. PMID: 3964519.
 20. Ferlazzo G., Morandi B. Cross-talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. *Front Immunol.* 2014; 5: 159. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00159. PMID: 24782864.
 21. Jafarzadeh A., Hadavi M., Hassanshahi G., Rezaeian M., Vazirinejad R. General anesthetics on immune system cytokines: a narrative review article. *Anesthesiol Pain Med.* 2020; 10 (4): e103033. DOI: 10.5812/aapm.103033. PMID: 33134146.
 22. Chaudhry A., Rudra D., Treuting P., Samstein R. M., Liang Y., Kas A., Rudensky A. Y. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science.* 2009; 326 (5955): 986–991. DOI: 10.1126/science.1172702. PMID: 19797626.
 23. Perry N., Wigmore T. Propofol (TIVA) versus volatile-based anesthetics: is there any oncological benefit? *Curr Anesthesiol Rep.* 2018; 8. DOI: 10.1007/s40140-018-0296-z.

Поступила 19.09.2024
Принята в печать 27.11.2024

Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии

А. А. Сыроватский^{1*}, И. С. Симутис^{1,2}, А. В. Светликов^{1,3}, К. М. Лебединский^{2,4},
А. Н. Щеглов⁵, В. А. Ратников¹, Д. Е. Резниченко², Е. В. Халдина²

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., стр. 7–9

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

⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ,
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Для цитирования: А. А. Сыроватский, И. С. Симутис, А. В. Светликов, К. М. Лебединский, А. Н. Щеглов, В. А. Ратников, Д. Е. Резниченко, Е. В. Халдина. Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 28–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-28-37> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Андреевич Сыроватский, drsyrrovatskiy@yandex.ru

Резюме

Профилактика повреждения головного мозга (ГМ) при каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) остается актуальной. Одним из компонентов защиты ГМ при этих операциях может являться умеренная контролируемая общая гипотермия.

Цель исследования. Изучить нейропротективные возможности умеренной системной гипотермии при проведении каротидной эндартерэктомии.

Материалы и методы. В исследование включили 59 пациентов. Всем проводили КЭАЭ в условиях сочетанной анестезии. Пациентов разделили на 2 группы: основную (гипотермии, $n=33$) и сравнения (нормотермии, $n=26$). В обеих группах выполняли стандартные мероприятия по профилактики ишемии ГМ. В основной группе дополнительно проводили умеренную системную гипотермию в целевом температурном диапазоне 34–35°C. Когнитивные функции оценивали до операции, на 2-е, 5-е, 30-е сут послеоперационного периода при помощи нейрокогнитивных тестов. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics.

Результаты. Частота развития когнитивных расстройств в группе гипотермии составила 21,1%, в группе нормотермии — 26,9%. Послеоперационные когнитивные нарушения в группе нормотермии наблюдали чаще: на 5-е сут — у 15,38%, а на 30-е сут — у 11,5% пациентов против 12,1% и 6,1% в группе гипотермии, соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Выявили нейропротективные возможности гипотермии в виде снижения выраженности когнитивных расстройств у пациентов основной группы. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления пациентов групп риска, у которых данный вид нейропротекции будет иметь наилучшие результаты. Необходимо также определение оптимальной методики гипотермии.

Ключевые слова: *нейропротекция системной гипотермией; терапевтическая гипотермия; умеренная гипотермия; каротидная эндартерэктомия*

Информация об авторах:

Алексей Андреевич Сыроватский: ORCID 0000-0002-4768-8856

Ионас Стасио Симутис: ORCID 0000-0002-2537-0142

Алексей Владимирович Светликов: ORCID 0000-0001-8652-8778

Константин Михайлович Лебединский: ORCID 0000-0002-5752-4812

Алексей Николаевич Щеглов: ORCID 0000-0002-3783-7918

Вячеслав Альбертович Ратников: ORCID 0000-0002-9645-8408

Дарья Евгеньевна Резниченко: ORCID 0009-0001-6040-5144

Евгения Валерьевна Халдина: ORCID 0009-0007-2815-0616

Perioperative Neuroprotection with Systemic Hypothermia During Carotid Endarterectomy

Alexey A. Syrovatskiy^{1*}, Jonas S. Simutis^{1,2}, Alexey V. Svetlikov^{1,3},
Konstantin M. Lebedinsky^{2,4}, Alexey N. Shcheglov⁵, Vyacheslav A. Ratnikov¹,
Daria E. Reznichuk², Evgenia V. Khaldina²

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

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya nab., 199034 St. Petersburg, Russia

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

⁵ Central Clinical Hospital with Outpatient, Russian Presidential Administration Department,
15 Marshala Timoshenko Str., 121359 Moscow, Russia

Summary

Prevention of brain injury during carotid endarterectomy (CEA) remains a significant challenge. Moderate controlled systemic hypothermia may serve as a potential neuroprotective measure during these procedures.

Aim of the study. To investigate the neuroprotective effects of moderate systemic hypothermia during CEA.

Materials and methods. Fifty-nine patients undergoing CEA under combined anesthesia were included. Patients were divided into two groups: the hypothermia group ($N=33$) and the normothermia control group ($N=26$). Both groups received standard measures to prevent cerebral ischemia. The hypothermia group received additional moderate systemic hypothermia aimed at a temperature range of 34–35°C. Cognitive function was assessed preoperatively and at 2, 5, and 30 days postoperatively using neurocognitive tests. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics.

Results. The incidence of cognitive impairment was 21.1% in the hypothermia group and 26.9% in the normothermia group. Postoperative cognitive impairment was more common in the normothermia group: 15.38% on day 5 and 11.5% on day 30 postoperatively compared to 12.1% and 6.1% in the hypothermia group ($P<0.05$).

Conclusion. This study demonstrated the neuroprotective effects of hypothermia, manifested by a reduced severity of cognitive impairment in the hypothermia group. Further research is needed to identify high-risk patients who would benefit most from this neuroprotective strategy and to optimize hypothermia protocols.

Keywords: *neuroprotection by systemic hypothermia; therapeutic hypothermia; moderate hypothermia; carotid endarterectomy*

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

Information about the authors:

Alexey A. Syrovatsky: ORCID 0000-0002-4768-8856

Jonas S. Simutis: ORCID 0000-0002-2537-0142

Alexey V. Svetlikov: ORCID 0000-0001-8652-8778

Konstantin M. Lebedinsky: ORCID 0000-0002-5752-4812

Alexey N. Shcheglov: ORCID 0000-0002-3783-7918

Vyacheslav A. Ratnikov: ORCID 0000-0002-9645-8408

Daria E. Reznichuk: ORCID 0009-0001-6040-5144

Evgenia V. Khaldina: ORCID 0009-0007-2815-0616

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

Введение

Стенозы сонных артерий являются причиной 20–40% всех инсультов [1–3]. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) остается основной операцией по его вторичной профилактике [4, 5]. Однако данная операция не лишена осложнений и может являться самостоятельной причиной нарушения мозгового кровообращения с развитием транзиторного или стойкого неврологического дефицита, что создает задачу снизить риски операции и достичь большей безопасности оперативного вмешательства [4, 5]. Кроме ОНМК, есть и более легкие, но не менее неприятные для пациента последствия перенесенной операции и анестезии. Так, по имеющимся на сегодняшний день данным, до 25% пациентов, а по некоторым данным — и больше, сталкиваются с послеоперационными когнитивными расстройствами после КЭАЭ [6]. Этиология этих расстройств многофакторна и включает в себя, в том числе, интраоперационные причины развития когнитивных нарушений. Среди них мо-

жет быть как собственно ишемия, произошедшая в ходе операции, так и микроэмболия или транзиторная гипоперфузия, и тем более реперфузия после восстановления кровотока во внутренней сонной артерии [6]. Часто имеет место и комбинация разных факторов. В крупном мета-анализе, посвященном проблеме когнитивных нарушений после каротидной эндартерэктомии, включившем в себя 60 исследований и 4823 случаев вмешательств, авторы находят взаимосвязь развития когнитивной дисфункции после операции и наличия признаков гипо- и гиперперфузии в ходе операции. Кроме того, когнитивные нарушения чаще развивались у пациентов с более длительным периодом пережатия внутренней сонной артерии, что подтверждает имеющийся вклад особенностей проведения операции в их развитие [7]. Профилактика и устранение когнитивных расстройств в периоперационном периоде, вне зависимости от их причин, остаются одной из важных задач анестезиолога [8, 9].

В связи с этим в мировой практике сформировался большой опыт использования различных средств защиты головного мозга от ишемии и гипоперфузии: поддержание повышенного уровня артериального давления в момент пережатия внутренней сонной артерии (ВСА), поддержание высокой фракции кислорода в подаваемой дыхательной смеси (разумеется в тех случаях, когда проводится общая анестезия с ИВЛ), установка временного внутрипросветного шунта, использование метаболических средств нейропротекции и т. д. [10]. Вместе с тем, эти средства не дают гарантированной защиты головного мозга от повреждения, а в некоторых случаях и увеличивают его вероятность [11]. Дополнительным средством из комплекса мер защиты может являться управляемая умеренная гипотермия. Известны эффекты и роль применения терапевтической гипотермии в таких направлениях, как терапия при гипоксической энцефалопатии новорожденных, постреанимационной болезни, а также применение локальной гипотермии в комплексной терапии ишемического инсульта [12, 13]. Обсуждаются различные механизмы нейропротективного эффекта охлаждения в таких ситуациях [14]. Сообщалось об успешном опыте использования локальной церебральной гипотермии для снижения объема повреждения головного мозга при ишемическом инсульте [13]. Кроме того, данный метод нейропротекции исследован при каротидной эндартерэктомии, где доказал свой нейропротективный вклад в метаболизм головного мозга при односторонней окклюзии ВСА. Однако в ходе оперативного вмешательства использование устройств для церебральной гипотермии может быть затруднено в силу технических особенностей проведения операции [15]. Для решения задачи интраоперационной нейропротекции при каротидной хирургии выглядит перспективным использование управляемой общей гипотермии в диапазоне темпе-

ратур от 34,0°C до 35,0°C [16]. Тем не менее, информация о ее защитных свойствах противоречива [17, 18]. Кроме того, неизвестны как оптимальный режим гипотермии, так и ее продолжительность для достижения наилучшего защитного эффекта. Не исключено, что в приведенных исследованиях положительное нейропротекторное влияние гипотермии могло нивелироваться нежелательными явлениями, связанными с глубиной гипотермии, сложностью и/или инвазивностью ее проведения и другими особенностями метода. Все это требует продолжения дальнейших исследований.

Материал и методы

Эффективность общей гипотермии оценивали в Северо-Западном окружном научно-клиническом центре им. Л. Г. Соколова (СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова, г. Санкт-Петербург) с сентября 2022 г. по ноябрь 2023 г. Провели пилотное одноцентровое рандомизированное исследование, одобренное локальным этическим комитетом СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова (протокол ЛЭК №6 от 22 августа 2022 г.).

Критерии включения, исключения и пострандомизационного исключения отображены в табл. 1.

По вышеуказанным критериям в исследование включили 59 пациентов, оперированных по поводу атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Для предварительного расчета объема выборки использовали следующую формулу:

$$n = \frac{z^2 p(1-p)}{E^2}$$

где **n** — рассчитываемый объем выборки, **z** — коэффициент доверия, **p** — предполагаемая доля пациентов с послеоперационными когнитивными нарушениями, **E** — предел погрешности. При проведении расчета коэффициент **z** для стандартных условий (при уровне достоверности 95%) был равен 1,96. Предполагаемая доля пациентов с послеоперационными когнитивными нарушениями — 15% (ожидаемый уровень, согласно имеющимся литературным

Таблица 1. Критерии отбора пациентов в исследование.

Критерии		
включения	исключения	пострандомизационного исключения
1. Пациенты с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА), имеющие показания к проведению каротидной эндартерэктомии.	1. Лица, неспособные понять цели и задачи исследования.	1. Отзыв пациентом информированного согласия.
2. Мужчины и женщины старше 18 лет.	2. Пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, не позволяющим провести нейрокогнитивное тестирование.	2. Отказ пациента от проведения дальнейших этапов нейрокогнитивного тестирования.
3. Согласие пациента на участие в исследовании.	3. Пациенты с терминальными стадиями хронических заболеваний.	
	4. Пациенты с критической ишемией нижних конечностей.	
	5. Пациенты с ИМТ больше 30.	
	6. Пациенты, участвующие в других исследованиях.	
	7. Прием фармакологических нейропротекторов.	

данным на момент последнего скрининга), используемый предел погрешности — 5%. Затем в полученный результат внесли поправку с учетом ограниченности генеральной совокупности до 100 пациентов по формуле:

$$n = \frac{n_0}{1 + (n_0 - 1) / N}$$

где n_0 — размер выборки, рассчитанный по предыдущей формуле, N — размер генеральной совокупности, N — скорректированный размер выборки для конечной совокупности.

Генеральная совокупность была ограничена до предполагаемого количества пациентов, которые могли пройти скрининг в течение периода проведения исследования.

В результате расчета размер выборки должен был составить 67 пациентов.

Первичной конечной точкой являлась частота развития когнитивных нарушений в группах. Вторичными конечными точками — развитие ОНМК, длительность госпитализации, летальность. У включенных пациентов данных исходов не регистрировали. Конечной точкой, для которой проводили расчет, являлась частота развития когнитивных нарушений в группах.

Всем пациентам выполнили каротидную энтертерэктомия. Не включили 8 пациентов: 3 пациента отказались от участия в исследовании, 4 пациента отказались от проведения когнитивного тестирования, 1 пациента выписали в день операции из-за развития острого респираторного заболевания. Пациентов рандомизировали методом конвертов на 2 группы: основную группу — группу умеренной общей гипотермии ($n=33$) и группу сравнения ($n=26$), в которой поддерживали нормотермию без термо-сберегающих воздействий. При рандомизации использовали непрозрачные конверты с двойным ослеплением. Блочную рандомизацию не использовали. Схему включения пациентов в исследование представили на рис. 1. Характеристику групп представили в табл. 2.



Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Анестезия и фармакологическая нагрузка препаратами для анестезии может способствовать ухудшению когнитивных функций [19, 20]. В связи с этим, всем пациентам каротидную энтертерэктомия выполняли в условиях сочетанной анестезии: блокады шейного сплетения 0,5% раствором ропивакаина под контролем УЗИ в сочетании с общей анестезией. Индукцию общей анестезии в обеих группах осуществляли рутинным способом: фентанилом 1,5–2,0 мкг/кг, пропофолом 1,5–2,0 мг/кг, миорелаксацию — року-

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, $Me (Q25-Q75)$ либо $n (\%)$.

Показатели	Значения показателей в группах					p
	Гипотермия, n=33		Нормотермия, n=26		z-оценка*, n=30	
	Пропофол	Севоран	Пропофол	Севоран		
Возраст, годы	69,5 (64,75–75,5)	68 (65,5–75)	71 (69–75,5)	68,5 (64–73)	69 (61–71,5)	0,659
Пол						
муж	10 (66,67)	13 (72,22)	7 (63,64)	10 (66,67)	17 (56,67)	0,860
жен	5 (33,33)	5 (27,78)	4 (36,36)	5 (33,33)	13 (43,33)	
Курильщики	6 (40)	10 (55,56)	5 (45,45)	9 (60)	18 (60)	0,708
ОНМК/ТИА	5 (33,33)	6 (33,33)	4 (36,36)	5 (33,33)	7 (23,33)	0,898
Сахарный диабет	3 (20)	3 (16,67)	2 (18,18)	4 (26,67)	9 (30)	0,825
Артериальная гипертензия	13 (86,67)	17 (94,44)	9 (81,82)	12 (80)	25 (83,33)	0,782
Гиперлипидемия	4 (26,67)	6 (33,33)	5 (45,45)	9 (60)	13 (43,33)	0,402
ИБС	10 (66,67)	9 (50)	6 (54,54)	6 (40)	11 (36,67)	0,383
Нарушения ритма	2 (13,33)	1 (5,56)	0	3 (20)	4 (13,33)	0,510
Симптомный стеноз	4 (26,67)	6 (33,33)	5 (45,45)	4 (26,67)	1 (3,33)	0,026
Неврологический дефицит	2 (13,33)	3 (16,67)	1 (9,09)	3 (20)	0	0,203
Избыточный вес	2 (13,33)	1 (5,56)	1 (9,09)	2 (13,33)	10 (33,33)	0,106

Примечание. * — пациенты, не подвергавшиеся операции и анестезии, сходные по возрасту и срокам тестирования с пациентами групп нормо- и гипотермии.

Таблица 3. Характеристика проведенных операций и анестезий, Me (Q25-Q75) либо n (%).

Показатели	Значения показателей в группах						p*
	Гипотермия, n=33			Нормотермия, n=26			
	Всего	Севоран	Пропофол	Всего	Севоран	Пропофол	
Продолжительность операции, мин	130 (107,5–145)	135 (115–159)	125 (110–132)	120 (111,3–135)	120 (105–145)	120 (115–140)	0,738
Продолжительность анестезии, мин	220 (145–236,3)	225 (175–245)	205 (170–212,5)	200 (177,5–210)	195 (145–227,5)	192,5 (176,25–207,5)	0,289
Продолжительность пережатия ВСА, мин	53 (38,8–61,3)	60 (45–72,5)	40 (40–50)	40 (40–55)	50 (35–57,5)	45 (40–55)	0,257
Использование ВВШ	3 (9,09)	2 (13,33)	1 (9,09)	3 (11,54)	1 (5,56)	2 (13,33)	0,655
Классическая техника КЭАЭ	3 (9,09)	1 (6,67)	2 (18,18)	3 (11,54)	2 (11,11)	1 (6,67)	0,705
Эверсионная техника КЭАЭ	30 (90,91)	17 (94,44)	13 (86,67)	23 (88,46)	13 (86,67)	10 (90,91)	0,299
Кровопотеря, мл	40 (30–50)	50 (35–55)	50 (35–55)	40 (30–50)	40 (27,5–50)	40 (30–50)	0,523
Балл по шкале Алдрета	9 (8–9,3)	9 (8,5–9,5)	9 (8,5–10)	9 (8–10)	9 (8–9,5)	9 (8–10)	0,894

Примечание. * — межгрупповое сравнение по общим значениям графы «Всего».

ронием 0,6–0,8 мг/кг, поддержание анестезии осуществляли севофлураном (0,8–1,0 МАС) или пропофолом в дозировке 3–4 мг/кг/ч. Препарат для поддержания анестезии выбирал анестезиолог. Двойную рандомизацию в исследовании не использовали.

Поскольку гипотермия может влиять на фармакокинетику пропофола и миорелаксантов, их дозировки в основной группе корректировали в зависимости от данных монитора глубины анестезии и нервно-мышечной проводимости.

В интраоперационном периоде в дополнение к Гарвардскому стандарту мониторинга, использовали инвазивное измерение артериального давления, мониторинг глубины угнетения сознания (GE Healthcare M-Entropy), мониторинг нейромышечной проводимости (NMT GE Healthcare), регистрировали данные церебральной оксиметрии при помощи инфракрасной спектрометрии в ближнем диапазоне (Somanetics Invos), параметры кислотно-основного состояния и газов крови на всех этапах проведения гипотермии (перед ее началом, на целевом уровне, перед началом согревания), состояние коагуляции (АСТ), параметры ИВЛ. Для термометрии температурные датчики устанавливали в ретроперикардиальный сегмент пищевода и подмышечную впадину. Оценку пробуждения и восстановления пациентов после анестезии проводили по шкале Алдрета. Основные характеристики операции и анестезии в обеих группах отразили в табл. 3.

Описание методики гипотермии. В основной группе после вводной анестезии и установки температурных датчиков в ретроперикардиальный сегмент пищевода и подмышечную впадину, инициировали процесс управляемой гипотермии аппаратом Гипотерм (Медмос, Россия) с целевой центральной температурой 34,0–35,0°C. Охлаждение осуществляли при помощи теплообменного матраса и одеяла. На устройстве гипотермии устанавливали температуру теплоносителя и целевую температуру охлаждения, по достижению которой процесс охлаждения останавливали и проводили ее поддержание в целевом диапазоне. В большинстве случаев к моменту пережатия ВСА достигалась целевая температура охлаждения. Гипотермию поддерживали до момента

снятия зажима с внутренней сонной артерии. Параметры мониторинга проведения охлаждения (центральная и периферическая температура тела, температура теплоносителя, нежелательные явления) регистрировали в протоколе каждые 10 мин. Методика гипотермии соответствовала имеющемуся отечественному и мировому опыту [12, 21]. Затем инициировали процесс согревания. Устанавливали целевую температуру 36,0°C. Поскольку процесс охлаждения имеет инертность, согревание не начинали сразу, а темп его не превышал 0,5°C в ч. После окончания операции согревание продолжали в отделении интенсивной терапии при помощи устройств конвекционного обогрева.

В обеих группах проводили защиту головного мозга от гипоперфузии при помощи описанных в литературе рутинных способов: поддержание системного артериального давления выше исходного уровня на 20–25%, повышение концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси до FiO₂ 0,9, установка временного внутрипросветного шунта при снижении значений церебральной оксигенации ниже 15% от исходного уровня. В сомнительных ситуациях дополнительно осуществляли контроль ретроградного давления в культе внутренней сонной артерии [11, 10]. Регистрировали нежелательные явления проведения гипотермии интраоперационно и в послеоперационном периоде (нарушения коагуляции, электролитные расстройства, нарушения ритма сердца, послеоперационная дрожь, периоперационные инфекционные осложнения) в соответствии с принятым ESAIC перечнем осложнений периоперационного периода [22].

Для оценки когнитивной функции использовали стандартные шкалы MMSE, MOCA, и TMT (тест прокладывания пути) исходно, на 2-е, 5-е и на 30-е сут послеоперационного периода. Оценку проводил ангионевролог, который не знал о принадлежности пациента к той или иной группе.

Так как тесты для оценки когнитивного статуса пациентов имеют разную размерность, то для сравнения результатов тестирования использовали Z-оценку [23]. Тестировали пациентов той же возрастной группы, не подвергавшихся операции и анестезии —

3-я группа (Z-оценка, $n=30$), в те же сроки, что и пациенты из групп нормо- и гипотермии.

Стандартизированное значение Z рассчитывали для каждого пациента из обычного результата теста по следующей формуле:

$$Z = \frac{x - X}{SD}$$

где x — результат обычного теста для конкретного пациента, X — среднее значение и SD — стандартное отклонение для данного теста.

Критерием развития послеоперационных когнитивных нарушений (ПКН) у пациента считали наличие показателей Z-оценки тестов, отклоняющихся на $-1,96 SD$ и более от результатов исходного тестирования не менее, чем в двух тестах. При сохранении этих изменений свыше 30 дней судили о наличии у пациента послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), при диагностике в более ранние сроки — о замедленном нейрокогнитивном восстановлении [24]. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS 26 с помощью методов непараметрической статистики. Результаты представили в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q25-Q75$). Для сравнения количественных переменных между группами использовали критерий Краскела-Уоллиса. При сравнительном анализе 2-х независимых групп — U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$. Использовали двустороннее p -значение.

Результаты и обсуждение

Характеристика групп была однородной (табл. 2, 3). Среди исследуемых пациентов у 24 (41%) выявили стеноз правой сонной артерии, в то время как у 35 (59%) пациентов диагностировали стеноз левой сонной артерии. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями в анализируемой когорте пациентов были артериальная гипертензия (86,4%), ишемическая болезнь сердца (57,6%) и сахарный диабет (20,3%). В основной группе (гипотермии) и группе сравнения (нормотермии) 10 и 9 пациентов, соответственно, ранее перенесли транзиторную ишемическую атаку или инсульт в оперируемом артериальном бассейне.

Результаты исследования показали, что системное охлаждение до целевой температуры $34,0-35,0^{\circ}\text{C}$, начатое до пережатия сонной артерии и поддерживаемое во время него, технически просто осуществимо и безопасно.

Так, длительность операций в обеих группах и время пережатия сонной артерии статистически значимо не различались: 120 (111,3–135) мин в группе сравнения, и 130 (107,5–145) мин в основной группе. Продолжительность пережатия BCA в основной и группе сравнения со-

ставляла 53 (38,8–61,3) мин и 40 (40–55) мин ($p=0,78$), соответственно. Статистически значимой разницы между группами в дозе и длительности симпатомиметической поддержки не было. Среднее артериальное давление во время пережатия сонной артерии поддерживали выше исходного в обеих группах, учитывали данные церебральной оксиметрии. Ни у кого из исследуемых пациентов с использованием стандартного режима антибактериальной профилактики не отметили развития инфекционных осложнений.

У одного пациента в основной группе и у одного пациента из группы сравнения в раннем послеоперационном периоде регистрировали пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) на фоне ранее диагностированной пароксизмальной ФП. У одного пациента из группы сравнения отметили потребность в продленном введении норадреналина в связи с сохраняющейся гипотензией. В течение первых часов потребность в ведении вазопрессоров прекратилась. Пятерым пациентам из общего числа пациентов потребовалось введение наркотических анальгетиков в 1-е сут. Всем остальным пациентам проводили упреждающую анальгезию нестероидными противовоспалительными препаратами. В целом, по стандартным критериям осложнений периоперационного периода существенных межгрупповых отличий не выявили. Однако выявили особенности, специфичные для проведения гипотермии.

Частоту развития ПКН представили на рис. 2. В основном они проявлялись замедленным нейрокогнитивным восстановлением. Частота их развития на 2-е сут в группе гипотермии составила 21,2%, в группе нормотермии — 26,9%. Чаще ПКН наблюдали в группе нормотермии: на 5-е сут у 15,4%, а на 30-е сут — у 11,5% паци-

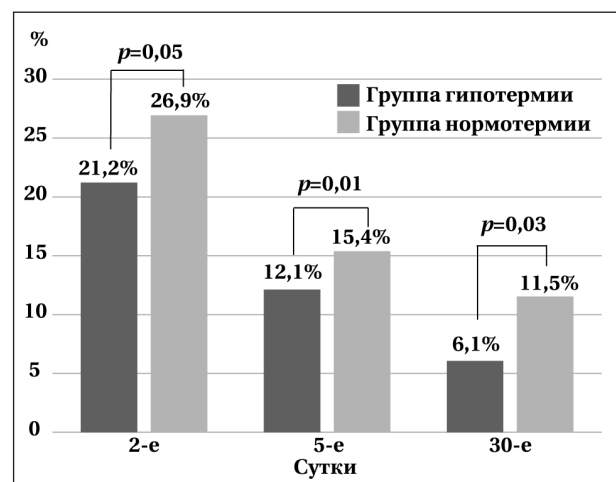


Рис. 2. Частота послеоперационных когнитивных нарушений.

ентов против 12,1 и 6,1% в группе гипотермии соответственно ($p < 0,05$). Через месяц после проведенного оперативного вмешательства у 4 (12,1%) пациентов в группе гипотермии наблюдали улучшение когнитивных функций, а в группе нормотермии — только у одного (3,8%).

Внутри каждой группы дополнительно анализировали данные в зависимости от способа поддержания анестезии: севофлураном или пропофолом. Отметим тенденцию к более частому развитию когнитивных нарушений у пациентов, получавших севоран. ПКН развились у двух таких пациентов в группе гипотермии, в то время как у пациентов, получавших пропофол, когнитивные нарушения не выявили. Такую же тенденцию отметили и в группе нормотермии: ПКН выявили у 2 из 15 пациентов, получавших севоран, и у 1 из 11 пациентов, получавших пропофол.

Полученные результаты, касающиеся безопасности проведения умеренной гипотермии при каротидной эндартерэктомии, соответствуют имеющимся литературным данным. Так S. Candela и соавт. [15] осуществляли охлаждение пациентов до 34,5–35,0°C с помощью устройства инвазивной терморегуляции. Авторы пришли к выводу, что гипотермия в данном температурном диапазоне не вызывает клинически значимых нежелательных явлений, а дрожь легко купируется медикаментозными средствами. К таким же общим выводам приходят авторы исследований, посвященных применению «легкой» гипотермии в нейрохирургии [25]. Тем не менее, в исследовании M. Todd и соавт., посвященном применению терапевтической гипотермии при операциях по клипированию аневризм сосудов головного мозга, отмечена более высокая частота развития бактериемии в группе гипотермии, а также более частая потребность в продленной вентиляции легких из-за недостаточного согревания пациентов после завершения гипотермического этапа. Однако исследователи проводили охлаждение до 33,5°C, что ниже целевого диапазона нашего исследования. Управляемая гипотермия довольно легко реализуемый метод нейропротекции в ходе КЭАЭ. Продолжительность операции исключает чрезмерно длительный период гипотермии, снижая возможные неблагоприятные явления.

В целом, частота развития ПКН сопоставима с данными других исследователей. Так, по результатам проведенного P. Aceto и соавт. [7] мета-анализа по проблеме развития когнитивных нарушений после КЭАЭ, общая частота их развития составила 14,1%, а частота замедленного когнитивного восстановления — 20,5%. Однако в отдельных исследованиях, включенных в анализ, этот показатель выше и достигал 45%. Стоит

обратить внимание, что частота встречаемости ПКН через месяц после КЭАЭ в приведенном исследовании ниже, чем в некоторых других. В исследовании K. Relander [26] когнитивный дефицит сохранялся спустя 3 мес. после операции у 44% пациентов. Возможно, такой высокий процент выявления когнитивной дисфункции был связан с использованием более обширной панели нейропсихологического тестирования. Так, в работе Т. В. Клыпа [27], посвященной ПКН у кардиохирургических больных, при использовании панели тестирования, состоящей из 4 тестов, различная степень когнитивной дисфункции наблюдалась у 30–70% пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Безусловно, когнитивные нарушения у рассматриваемой категории пациентов связаны не только с интраоперационными факторами риска. Им могут способствовать такие факторы, как неоптимальная медикаментозная терапия атеросклероза и сопутствующих заболеваний, прогрессирование других серьезных системных заболеваний, наличие заболеваний центральной нервной системы и некоторые другие факторы [26]. Однако опираясь на данные выполненного исследования, можно полагать, что интраоперационные риски и возможность их модификации вносят существенный вклад в исходы лечения.

Так, используя гипотермическую нейропротекцию в ходе операции в совокупности с другими общепринятыми методами защиты головного мозга от повреждения, удалось снизить выраженность когнитивных нарушений в сравнении с группой нормотермии. В группе нормотермии отметили более частое замедленное нейрокогнитивное восстановление у асимптомных пациентов по сравнению с симптомными. В группе гипотермии у симптомных и асимптомных пациентов таких различий не наблюдали.

В исследовании Trae R. Robison и соавт. авторы не находят различий в частоте развития когнитивных нарушений в подгруппах симптомных и асимптомных пациентов, однако отмечают, что у бессимптомных пациентов особенно заметно положительное влияние статинов и аспирина в контексте развития ПКН. Возможно, что совокупность этих факторов является показателем того, что асимптомные пациенты могут быть особенно уязвимы и нуждаются в усиленной нейропротекции. Это особенно важно, если учитывать тот факт, что хирургическое лечение асимптомных пациентов дает лучшие результаты профилактики ишемических событий, нежели симптомных [28, 29].

Отметили тенденцию к увеличению частоты развития ПКН при применении севорана в обеих группах. Хотя наши данные и не имеют статистической значимости в силу небольшой

выборки, они подтверждаются имеющейся информацией других исследователей. Так в мета-анализе, включающем в себя 34 исследования с участием 4314 пациентов пожилого возраста, частота развития послеоперационных когнитивных нарушений составила 16,8% в группе пропофола и 24,0% в группе севофлурана [31].

По данным литературы, дрожь является наиболее распространенным нежелательным явлением при проведении управляемой гипотермии [30]. Получили клиническое подтверждение этого. У 4 пациентов (12%) регистрировали дрожь в раннем послеоперационном периоде сразу после пробуждения. У двух из этих четырех пациентов проводили избыточное (т. е. выходящее за пределы целевых цифр) охлаждение в ходе операции (до 33,5°C), что удлиняло процесс согревания. Избыточность охлаждения связывали с имеющейся инерционностью используемого способа охлаждения. Других серьезных нежелательных явлений, которые могли быть связаны с гипотермией, не отметили.

В литературе для снижения порога дрожи описано применение меперидина, магнезии, трамадола [30]. Поскольку дрожь потенциально неблагоприятно влияет на пациента, ее быстро купировали медленным внутривенным введением 25% раствора сульфата магния.

Отдельного внимания заслуживает вопрос согревания пациентов после проведения гипотермии. Некоторые исследователи в своих работах пробуждали пациентов и экстубировали трахею только после достижения нормотермии. В частности, М. М. Todd и соавт. [25], пробуждали пациентов через несколько часов в ОРИТ. Это, в том числе, могло способствовать большей частоте инфекционных осложнений в их наблюдениях. Однако другие авторы сообщают о том, что легкая гипотермия в приведенном температурном диапазоне легко переносится пациентами и без наркоза: дискомфорт, вызываемый подобным режимом, купируется умеренной седацией и препаратами, уменьшающими дрожь [30].

В обзорной статье S. Inoue [21], посвященной вопросу использования терапевтической гипотермии в интраоперационном периоде, автор заключает, что экстубировать трахею, при отсутствии других противопоказаний, можно в операционной. При необходимости нужно продолжать седацию до полного согревания

пациента. Мы также не дожидались достижения нормотермии, а проводили пробуждение и экстубацию трахеи на фоне начатого плавного согревания. Остаточная седация, сохраняющаяся у пациентов после анестезии, нивелировала возможный субъективный дискомфорт, вызванный гипотермией. К тому же, ключевым моментом при согревании является предотвращение развития гипертермии у пациентов в послеоперационном периоде. Даже незначительная гипертермия заметно усугубляет ишемические повреждения головного мозга и потенциально приводит к ухудшению результатов когнитивного тестирования [13].

Вероятно, низкая частота нежелательных явлений была связана как с режимом гипотермии, так и непродолжительным периодом ее воздействия. Кроме того, небольшая раневая поверхность, отсутствие существенной потери крови в ходе операции делали процесс гипотермии хорошо управляемым и в большинстве случаев позволяли избегать чрезмерного охлаждения или длительного согревания.

Ограничением исследования является отсутствие зарегистрированного протокола в реестре. Несмотря на это, с целью минимизации риска субъективных изменений и интерпретаций, строго придерживались протокола, согласованного до начала проведения клинического исследования. Из 64 рандомизированных пациентов, 5-м заключительное когнитивное тестирование не проводили, что могло повлиять на результаты оценки выраженности ПКН.

Заключение

Управляемая гипотермия является безопасным и легко воспроизводимым методом нейропротекции при каротидной эндалтерэктомии с минимальным количеством нежелательных эффектов.

Использование управляемой гипотермии в совокупности с другими методами защиты и профилактики ишемического повреждения головного мозга снижает выраженность ПКН.

Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальной глубины и продолжительности гипотермии и выявления пациентов наиболее значимых групп риска, у которых использование данного метода нейропротекции приносило бы лучший результат.

Литература

1. Вережачин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей. Москва: Интермедика; 2002: 208. Vereshchagin N. V., Piradov M. A., Suslina Z. A. Stroke. Principles of diagnosis, treatment and prevention. A short guide for physicians. Moscow: Intermedica, 2002: 208. (in Russ.).
2. Grotta J. C. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2013; 369 (12): 1143–1150. DOI: 10.1056/NEJMcip1214999. PMID: 24047063.
3. Rerkasem A., Orrapin S., Howard D. P., Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9 (9): CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub4. PMID: 32918282.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators; Barnett H. J. M., Taylor D. W.,

- Haynes R. B., Sackett D. L., Peerless S. J., Ferguson G. G., Fox A. J., et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325 (7): 445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701. PMID: 1852179.
5. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *JAMA*. 1995; 273 (18): 1421–1428. PMID: 7723155.
 6. Heyer E. J., Gold M. I., Kirby E. W., Zurica J., Mitchell E., Halazun H. J., Teverbaugh L., et al. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 2008; 107 (2): 636–642. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181770d84. PMID: 18633045.
 7. Aceto P., Lai C., De Crescenzo F., Crea M. A., Di Franco V., Pellicano G. R., Perilli V., et al. Cognitive decline after carotid endarterectomy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020; 37 (11): 1066–1074. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001130. PMID: 31860600.
 8. Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшениснов К. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 5–11. Alexandrovich Y. S., Akimenko T. I., Pshenisnov K. V. Postoperative cognitive dysfunction — is it a problem for the anesthesiologist-resuscitator? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2019; 16 (4): 5–11. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
 9. Щеголев А. В., Лахин Р. Е., Кучина С. Н., Спивак Д. Л., Шаповалов И. С., Спивак И. М. Влияние метода анестезии на послеоперационные когнитивные нарушения при многократных оперативных вмешательствах у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: пилотное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; 6: 29–35. 1. Shchegolev A. V., Lakhin R. E., Kuchina S. N., Spivak D. L., Shapovalov I. S., Spivak I. M. Influence of anesthetic technique on postoperative cognitive impairment following multiple surgical interventions in patients with severe concomitant injury: a pilot study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2023; 6: 29–35. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306129.
 10. Howell S. J. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2007; 99 (1): 119–131. DOI: 10.1093/bja/aem137. PMID: 17556351.
 11. Simon M. V., Malcharek M., Ullkatan S. Monitoring in carotid endarterectomy. *Handb Clin Neurol*. 2022; 186: 355–374. DOI: 10.1016/B978-0-12-819826-1.00015-6. PMID: 35772895.
 12. Шевелев О. А., Петрова М. В., Саидов Ш. Х., Ходорович Н. А., Прадхан П. Механизмы нейропротекции при церебральной гипотермии (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 94–114. Shevelev O. A., Petrova M. V., Saidov Sh. Kh., Khodorovich N. A., Pradkhan P. Neuroprotection mechanisms in cerebral hypothermia (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (6): 94–114. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-94-114.
 13. Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Целовое управление температурой у новорожденных при проведении общей терапевтической гипотермии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (3): 5557. Zadvornov A. A., Grigoriev E. V. Targeted temperature management in neonates during general therapeutic hypothermia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (3): 5557. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202203155.
 14. Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В. Возможности церебропротекции у детей в кардиохирургии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023; 20 (1): 89–96. Ivkin A. A., Balakhnin D. G., Borisenko D. V., Grigoriev E. V. Opportunities of cerebroprotection in children in cardiac surgery (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2023; 20 (1): 89–96. (in Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-89-96.
 15. Чернявский А. М., Ломиворотов В. Н., Дерягин М. Н., Струнин О. В., Столяров М. С. Кислородное обеспечение головного мозга в условиях краниocereбрального охлаждения на этапах операции каротидной эндартерэктомии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2003; 2: 38–41. Chernyavsky A. M., Lomivorotov V. N., Deryagin M. N., Strunin O. V., Stolyarov M. S. Cerebral oxygen supply in craniocerebral cooling at stages of carotid endarterectomy surgery. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2003; 2: 38–41. (in Russ.).
 16. Candela S., Dito R., Casolla B., Silvestri E., Sette G., Filippi F., Taurino M., et al. Hypothermia during carotid endarterectomy: a safety study. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0152658. DOI: 10.1371/journal.pone.0152658. PMID: 27058874.
 17. Garrido C. C., Gallego B. R., García J. C.S., Martín J. C., Troya M. M., Blanque R. R. The effect of therapeutic hypothermia after cardiac arrest on the neurological outcome and survival—a systematic review of RCTs published between 2016 and 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (22): 11817. DOI: 10.3390/ijerph182211817. PMID: 34831572.
 18. Habibi V., Habibi M. R., Habibi A., Zeydi A. E. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29 (10): 1211–1219. DOI: 10.17219/acem/121920. PMID: 33064380.
 19. Луговой А. В., Пантелеева М. В., Надькина Е. Д., Овезов А. М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018; 4: 57–64. Lugovoy A. V., Panteleeva M. V., Nadkina E. D., Ovezov A. M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: randomized clinical trial. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova* 2018; 4: 57–64.
 20. Сыроватский А. А., Сайганов С. А., Лебединский К. М. Мотивы выбора метода анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 2: 7379. Syrovatskiy A. A., Saiganov S. A., Lebedinsky K. M. Anesthesia technique choice motives for carotid endarterectomy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; 2: 7379. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202202173.
 21. Inoue S. Temperature management for deliberate mild hypothermia during neurosurgical procedures. *Fukushima J Med Sci*. 2022; 68 (3): 143–151. DOI: 10.5387/fms.2022-28. PMID: 36517037.
 22. Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M. J., Pelosi P., Leva B., et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (2): 88–105. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118. PMID: 25058504.
 23. Субботин В. В., Душин И. Н., Камнев С. А., Антипов А. Ю. Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (5):

- 25–30. Subbotin V. V., Dushin I. N., Kamnev S. A., Antipov A. Yu. Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anestheziologii i Reanimatologii* 2020; 17 (5): 25–30. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30.
24. Evered L., Silbert B., Knopman D. S., Scott D. A., DeKosky S. T., Rasmussen L. S., Oh E. S., et al; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018; 121 (5): 1005–1012. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087. PMID: 30336844.
25. Todd M. M., Hindman B. J., Clarke W. R., Torner J., C.; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005; 352 (2): 135–145. PMID: 15647576.
26. Relander K., Hietanen M., Nuotio K., Ijäs P., Tikkala I., Saimanen E., Lindsberg P. J., et al. Cognitive dysfunction and mortality after carotid endarterectomy. *Front Neurol.* 2021; 11: 593719. DOI: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678.
27. Клыпа Т. В., Антонов И. О., Вавакин А. С. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и предикторы его нарушения. *Анестезиология и реаниматология.* 2016; 61 (1): 18–23. Клыпа Т. В., Антонов И. О., Вавакин А. С. The cognitive status dynamics of cardiosurgical patients and the predictors of its disturbance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology i Reanimatologiya.* 2016; 61 (1): 18–23. (in Russ.). DOI 10.18821/0201-7563-2016-61-1-18-23.
28. Прямиков А. Д., МIRONKOV А. Б., Лолуев Р. Ю., Хрипун А. И. Каротидная эндартерэктомия и стентирование внутренней сонной артерии у пациентов старших возрастных групп (обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2021; 85 (1): 113–117. Прямиков А. Д., МIRONKOV А. Б., Лолуев Р. Ю., Хрипун А. И. Carotid endarterectomy and carotid artery stenting in advanced age patients (literature review). *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2021; 85 (1): 113–117. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.17116/neiro202185011113.
29. Oh E. C., Sridharan N. D., Avgerinos E. D. Cognitive function after carotid endarterectomy in asymptomatic patients. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2023; 64 (3): 317–321. DOI: 10.23736/S0021-9509.23.12632-2. PMID: 36897209.
30. Jackson T. C., Kochanek P. M. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2019; 9 (1): 13–47. DOI: 10.1089/ther.2019.0001. PMID: 30802174.
31. Zeng K., Long J., Li Y., Hu J. Preventing postoperative cognitive dysfunction using anesthetic drugs in elderly patients undergoing noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. 2023; 109 (1): 21–31. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000001. PMID: 36799783.

Поступила 09.08.2024
Принята в печать 28.12.2024

Эффективность оценочных систем для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ при тяжелой внебольничной пневмонии

И. А. Руслякова*, Э. З. Шамсутдинова, Г. А. Митюченко, А. О. Орлова, Е. Б. Авалуева

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

Для цитирования: И. А. Руслякова, Э. З. Шамсутдинова, Г. А. Митюченко, А. О. Орлова, Е. Б. Авалуева. Эффективность оценочных систем для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ при тяжелой внебольничной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 38–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-38-48> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Ирина Анатольевна Руслякова, ruslyakova777dok@gmail.com

Резюме

Оценочные системы, базирующиеся на оценке тяжести заболевания и состояния пациентов, являются наиболее часто используемыми для маршрутизации и прогнозирования койко-дня в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), однако демонстрируют различную эффективность у пациентов с сепсисом.

Цель исследования. Оценить эффективность использования шкал для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Провели анализ данных историй болезни 664 пациентов из базы «Интенсивная терапия пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией» Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова за период с 2013 по 2023 г. по следующим шкалам: CURB-65, PSI/PORT, SMART-COP, SCAP, REA-ICU, NEWS2 и критериям IDSA/ATS, а также APACHE IV, CFS, NEWS2 и индексу CCI. Статистический анализ выполнили с использованием пакета программ Statistica 10.0, SPSS и Stat Research (Центра статистических исследований).

Результаты. В исследуемую группу включили 96 (15%) пациентов с бактериальной тяжелой внебольничной пневмонией (бТВП) и 568 (85%) пациентов с вирусной тяжелой внебольничной пневмонией (вТВП), госпитализированных в ОРИТ. Оценку ≥ 2 баллов по шкале NEWS2 имели 74 (77,1%) пациента с бТВП и все пациенты с вТВП ($p < 0,001$), тогда как по шкале SMART-COP в группу высокого риска вошли 437 (76,9%) пациентов с вТВП и 74 (77,1%) с бТВП, соответственно $p = 0,966$. Отсрочку госпитализации в ОРИТ на срок > 7 дней наблюдали у пациентов старшего возраста с ТВП, при этом значимого влияния на число койко-дней в ОРИТ и на исход она не оказала. Выявили очень сильную связь между неблагоприятным исходом и прогнозируемой летальностью по шкале APACHE IV ($\eta = 0,966$ для вТВП и $\eta = 0,807$ для бТВП) и отсутствие взаимосвязи между прогнозируемой и фактической длительностью пребывания пациентов с вТВП и бТВП в ОРИТ ($R^2 = 0,0257$, W Кендалла = 0,018 и $R^2 = 0,0294$, W Кендалла = 0,050), а точность модели прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ > 1 дня и > 14 дней была неудовлетворительной. При коррекции в группе пациентов с вТВП по возрасту ≥ 60 лет получили среднее качество прогнозной модели длительной госпитализации в ОРИТ для шкалы APACHE IV (AUROC 0,610).

Заключение. Выявили различия применимости оценочных систем NEWS2, REA-ICU и больших критериев IDSA/ATS для маршрутизации пациентов с бактериальной и вирусной тяжелой внебольничной пневмонией в ОРИТ. При оценке по шкале APACHE IV получили очень сильную взаимосвязь между прогнозируемой и фактической летальностью и отсутствие взаимосвязи между прогнозируемой и фактической длительностью пребывания пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в ОРИТ.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; маршрутизация в ОРИТ; длительность пребывания в ОРИТ; шкалы оценки тяжести состояния пациента

Информация об авторах:

Ирина Анатольевна Руслякова: ORCID 0000-0003-1507-833X

Эльвина Зинуровна Шамсутдинова: ORCID 0009-0003-5800-8697

Галина Алексеевна Митюченко: ORCID 0009-0000-2047-9563

Александра Олеговна Орлова: ORCID 0009-0000-1428-2617

Елена Борисовна Авалуева: ORCID 0000-0001-6011-0998

Efficacy of Scoring Systems for Routing and Predicting Length of ICU Stay in Severe Community-Acquired Pneumonia

Irina A. Ruslyakova*, Elvina Z. Shamsutdinova, Galina A. Mityuchenko,
Alexandra O. Orlova, Elena B. Avalueva

Summary

Scoring systems based on assessment of disease severity and patient condition are widely used for routing and predicting length of stay in the ICU. However, their effectiveness varies in patients with sepsis.

The aim of the study. To evaluate the effectiveness of scoring systems in routing and predicting ICU length of stay in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. Medical records of 664 patients from the Intensive Care for Severe CAP database of I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University (2013–2023) were analyzed using the following scoring scales: CURB-65, PSI/PORT, SMART-COP, SCAP, REA-ICU, NEWS2, IDSA/ATS criteria, APACHE IV, CFS, and CCI. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0, SPSS, and Stat Research (Center for Statistical Research) software.

Results. Among the study cohort, 96 patients (15%) had bacterial severe CAP (bCAP) and 568 patients (85%) had viral severe CAP (vCAP), all of whom were admitted to the ICU. A NEWS2 score ≥ 2 was observed in 74 (77.1%) bCAP patients and all vCAP patients ($P < 0.001$). In contrast, 437 (76.9%) vCAP patients and 74 (77.1%) bCAP patients were classified as high risk according to SMART-COP ($P = 0.966$). Delayed ICU admission (> 7 days) was observed in older patients with severe bCAP, but did not significantly affect ICU length of stay or outcomes. A strong correlation was found between adverse outcome and predicted mortality using APACHE IV ($\eta = 0.966$ for vCAP and $\eta = 0.807$ for bCAP). However, no correlation was observed between predicted and actual ICU length of stay for both vCAP and bCAP patients ($R^2 = 0.0257$, Kendall's $W = 0.018$ for vCAP; $R^2 = 0.0294$, Kendall's $W = 0.050$ for bCAP). The predictive model accuracy for ICU stay > 1 day or > 14 days was not satisfactory. Model with vCAP patients adjusted for age (≥ 60 years) and APACHE IV exhibited moderate predictive accuracy for prolonged ICU stay (AUROC 0.610).

Conclusion. Differences were found in the applicability of the NEWS2, REA-ICU, and IDSA/ATS major criteria scoring systems for ICU routing of bCAP and vCAP patients. APACHE IV showed a strong correlation between predicted and actual mortality, but no correlation between predicted and actual ICU length of stay in severe CAP patients was found.

Keywords: community-acquired pneumonia; ICU routing; ICU length of stay; severity scoring systems

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

Information about the authors:

Irina A. Ruslyakova: ORCID 0000-0003-1507-833X

Elvina Z. Shamsutdinova: ORCID 0009-0003-5800-8697

Galina A. Mityuchenko: ORCID 0009-0000-2047-9563

Alexandra O. Orlova: ORCID 0009-0000-1428-2617

Elena B. Avalueva: ORCID 0000-0001-6011-0998

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

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является второй по частоте причиной госпитализации и самой распространенной инфекционной причиной смерти. Пожилой и старческий возраст является доказанным фактором риска неблагоприятных исходов ВП [1]. Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) — это особая форма заболевания, характеризующаяся выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН), как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции [2]. Прагматичное определение ТВП — это ВП у пациентов, маршрутизированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Предвзятость данного определения связана со значительной изменчивостью ресурсов ОРИТ в разных регионах и лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Кроме того, коморбидный профиль пациентов [1] и необходимость квалифицированного ухода у «хрупких» пациентов [3] могут влиять на оценку тяжести состояния пациентов с ВП и увеличивать потребность госпитализации в ОРИТ.

Использование шкал в оценке тяжести состояния пациентов и выборе места оказания помощи имеет решающее значение для обеспечения безопасности пациентов с ВП и адекватного распределения ресурсов стационара (Приложение, таблица). Применение в клинической практике малых критериев IDSA/ATS (3 из 9 критериев) или больших критериев (шок или необходимость в искусственной вентиляции легких) позволяет стратифицировать пациентов с ВП [4]. Мета-анализ С. Marti и соавт. [5] продемонстрировал, что малые критерии IDSA/ATS, SCAP и SMART-COP имеют лучшие дискриминационные характеристики по сравнению с оценочными системами PSI/PORT и CURB-65 в прогнозировании необходимости маршрутизации пациентов с ТВП в ОРИТ. Аналогичные результаты были получены и в работе Н. Fukuyama и соавт. [6], в которой критерии IDSA/ATS и шкала SMART-COP обладали хорошей информативностью для маршрутизации пациентов с ТВП в ОРИТ.

Доля нуждающихся в реанимационной помощи пациентов с ТВП составляет 22,7% [7], часть из них требует длительной госпитализации

в ОРИТ [8–9], что значительно увеличивает финансовые затраты стационаров [10]. Длительная госпитализация в ОРИТ связана не только с высокими затратами на проводимую интенсивную терапию, но и с использованием ресурсов, приводит к нарушению пропускной способности отделений и стационаров.

С целью прогнозирования числа койко-дней в ОРИТ изучили прогностическую способность шкал APACHE III [11], APACHE IV [12], PRM III [13], SAPS II [14].

Шкала APACHE IV была разработана в 2006 г. с использованием данных 69 652 пациентов, поступивших в 104 отделения интенсивной терапии в США, а затем проверена с использованием данных 46 517 пациентов для прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ и госпитальной летальности [12]. Оценка точности прогноза продолжительности лечения в ОРИТ по шкале APACHE IV у пациентов с сепсисом демонстрирует противоречивые результаты [15].

Построение модели прогнозирования с введением дополнительных переменных на основании шкал APACHE II, APACHE III и SAPS II демонстрирует более высокую эффективность прогноза риска длительной госпитализации в ОРИТ (AUC 0,827–0,839) [16]. С целью повышения информативности прогнозирования у пациентов с ТВП предлагается использование шкалы клинической оценки слабости/«хрупкости» (CFS) и индекса Чарлсона (CCI). По данным ряда исследователей шкала CFS предоставляет ценную клиническую информацию для менеджеров здравоохранения по организации и длительности проведения интенсивной терапии [3], а прогнозирование исходов на основе возраста и сопутствующих заболеваний с использованием индекса CCI у пациентов с ТВП превосходит по точности шкалы CURB-65 и PSI/PORT [17].

Повышение точности прогнозирования длительности пребывания в ОРИТ пациентов с ТВП обеспечит планирование и повысит эффективность управления ресурсами стационара.

Цель исследования — оценить эффективность использования шкал для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией.

Материал и методы

Изучили данные историй болезни 853 пациентов с инфекцией нижних отделов респираторного тракта из базы «Интенсивная терапия пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией» Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) с февраля 2013 г. по февраль 2023 г. (Свидетельство

о государственной регистрации базы данных № 2024624611). Диагноз ТВП был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Центр получил одобрение локального этического комитета (ЛЭК) СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Протокол заседания ЛЭК № 2 от 12.02.2020 г.

В таблице Приложения представили шкалы, применяемые проспективно для оценки тяжести состояния пациентов с ТВП и выявления необходимости маршрутизации в ОРИТ.

Ретроспективно оценили состояние 40 пациентов с БТВП с 2013 г. по 2020 г. по шкале NEWS2. Оценивали также длительность пребывания в ОРИТ пациентов с ТВП. При госпитализации пациентов в ОРИТ собирали переменные, необходимые для прогнозирования летальности и длительности пребывания в ОРИТ.

Статистический анализ выполнили с использованием пакета программ Statistica 10.0, SPSS и Stat Research (Центра статистических исследований). Характеристики пациентов сравнивали в группах в соответствии с распределением количественных показателей. При соответствии нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1*; *Q3*) или в виде среднего значения (*M*) ± стандартное отклонение (*SD*). Независимые группы сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, связанные выборки — критерия Уилкоксона, для множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Структуру качественных показателей представили распределением частот. При сравнительном анализе частот использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистические различия изучаемых величин признавали значимыми при двустороннем *p*-значении <0,05. Взаимосвязь количественных показателей оценивали коэффициентом ранговой корреляции Спирмена, конкордантность — коэффициентом *W* Кендалла, связь бинарного показателя и количественной переменной — с помощью коэффициента η «эта». Для оценки дискриминационной значимости шкал использовали ROC-анализ. Выбирали порог оптимального соотношения чувствительности и специфичности (примерно равны). Результаты представили в виде пороговых значений, чувствительности и специфичности и площади под ROC-кривой (AUC — Area Under Curve). Градацией качества модели считали: 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Чем больше была AUC, тем большую прогностическую (диагностическую) ценность имела шкала.

Результаты и обсуждение

Схему исследования представили на рис. 1.

В исследование включили данные историй болезни 664 пациентов, из них 96 (15%) пациентов с бактериальной тяжелой внебольничной пнев-

монией (бТВП) и 568 (85%) пациентов с вирусной тяжелой внебольничной пневмонией (вТВП). Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и полу. В обеих группах преобладали пациенты пожилого и старческого возраста. У пациентов с бТВП оценка тяжести сопутствующей патологии по индексу Чарлсона (CCI) была выше, а значения шкалы «хрупкости» (CFS) указывали на необходимость персонализированного ухода из-за их выраженной физической и когнитивной слабости. Баллы по шкалам NEWS2, SMART-COP, REA-ICU и критериям IDSA/ATS в обеих группах были высокими и различались у пациентов с вТВП и бТВП. В респираторной поддержке различной модальности нуждались 567 (99,8%) пациентов с вТВП и 80 (83,3%) пациентов с бТВП, $p < 0,001$. Однако более низкие показатели $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ регистрировали в группе бТВП. 203 (35,7%) пациента с вТВП имели бактериальную коинфекцию при поступлении в ОРИТ.

Потребность в вазопрессорной поддержке и дозы используемых для нее препаратов были выше в группе у пациентов с бТВП. Группы были сопоставимы по частоте применения ГКС и различались по частоте применения парентерального питания и использования так называемых «антибиотиков (АБТ) группы резерва». Парентеральное питание чаще применяли у пациентов с вТВП, тогда как «АБТ группы резерва» назначали чаще у пациентов с бТВП. Более длительное пребывание в ОРИТ требовалось пациентам с бТВП, тогда как более длительные сроки госпитализации в стационаре — пациентам с вТВП. Сравнение демографических, клинико-лабораторных и организационных показателей в группах представили в табл. 1.

В работе М. Covino и соавт. [29] шкала NEWS2 продемонстрировала высокую прогностическую точность (AUROC 0,901) при маршрутизации в ОРИТ и/или летального исхода в течение 24 ч при значении ≥ 2 баллов, что совпадает с данными нашего исследования, где 568 (100%) пациентов с вТВП и 74 (77,1%) с бТВП имели высокий риск маршрутизации в ОРИТ. В исследовании Neto F. Lazar и соавт. [30] у пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных с COVID-19, SMART-COP ≥ 3 был у выявлен 437 (76,9%) пациентов, что совпадает с результатами нашего исследования [6, 18].

Высокий уровень эффективности для предопределения маршрутизации пациентов с вТВП и бТВП в ОРИТ также показала шкала SCAP с пороговым значением $> 10,0$ баллов. Сравнительный анализ, проведенный Marti и соавт., показал, что малые критерии IDSA/ATS, балл по SCAP и SMART-COP, имеют лучшие дискриминационные характеристики по сравнению



Рис. 1. Схема исследования.

с PSI/POR и CURB-65 для прогнозирования маршрутизации пациента в ОРИТ [5], что совпадает с полученными в нашей работе данными. Оценку > 130 баллов по шкале PSI/POR (класс V) набрали 365 (64,2%) пациентов с вТВП против 53 (55,2%) с бТВП, что выше, чем в аналогичном исследовании P.G. Charles и соавт. Тогда как число пациентов, набравших сумму баллов ≥ 3 по шкале SMART-COP, было ниже, чем в исследовании P.G. Charles и соавт. [18].

Шкалы SCAP и REA-ICU показали различия между пациентами с вТВП и бТВП, нуждающимися в интенсивной терапии, как и большие критерии IDSA/ATS. A. Liapikou и соавт. [31] продемонстрировали, что предсказательная ценность критериев IDSA/ATS для маршрутизации пациентов в ОРИТ составила 71%. В работе B. Renaud и соавт. [20] риск маршрутизации в ОРИТ значительно увеличился от I класса риска (≤ 3 баллов) до IV класса риска (≥ 9 баллов) по шкале REA-ICU, аналогично данным текущего исследования.

Пороговые значения шкал для маршрутизации пациентов в ОРИТ и число пациентов в группах ТВП, набравших соответствующее

Таблица 1. Демографические, клинико-лабораторные и организационные показатели в исследуемых группах.

Показатели	Значение показателей в группах		p
	вТВП	бТВП	
Всего, n (%)	568 (85,5)	96 (14,5)	
Демографические показатели			
Возраст, лет	67,14±14,02 68 (58,5–78)	70,07±13,96 70 (61,5–82)	0,053
Пожилой, n (%)	232 (40,85)	39 (40,62)	0,297
Старческий, n (%)	173 (30,46)	37 (38,54)	
Средний, n (%)	110 (19,37)	12 (12,50)	
Молодой, n (%)	42 (7,39)	5 (5,21)	
Долгожители, n (%)	11 (1,94)	3 (3,12)	
Женщины, n (%)	265 (46,6)	57 (59,4)	
ИМТ кг/м ² , Me (IQR)	27,8 (8,16)	25,4 (8,56)	0,002
Индексы и оценочные системы, Me (Q1–Q3)			
NEWS2, балл	9 (8-10)	5 (2-7,5)	<0,001
CCI, балл	3 (2-6)	7 (6-8)	<0,001
CFS, балл	2 (0-5)	6 (0-7)	<0,001
SOFA	5 (4-7)	4 (3-6)	0,056
APACHE IV, балл	69,00 (48,00-123,25)	99,00 (65,00-126,00)	<0,001
CURB-65, балл	3 (2-3)	3 (2-3)	0,854
SMART-COP, балл	4 (3-4)	5 (3-7)	<0,001
PSI/PORT, балл	136,0 (120,5-150,5)	132,0 (114,25-156,0)	0,443
SCAP, балл	11,0 (11,0-18,0)	12,0 (8,5-18,0)	0,137
IDSA/ATS: Minor criteria, балл	2 (2-4)	2 (1-3)	<0,001
IDSA/ATS: Major criteria, балл	0 (0-1)	1 (0-1)	0,013
REA-ICU, балл	5 (2-12)	10 (7-12)	<0,001
Органная поддержка			
Респираторная поддержка, n (%)	567 (99,8)	80 (83,3)	<0,001
ВПО, n (%)	409 (72,0)	14 (14,6)	<0,001
НИВЛ, n (%)	427 (75, 2)	14 (14,6)	<0,001
ИВЛ >24 ч, n (%)	248 (43,7)	40 (41,7)	0,777
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. у пациентов с НИВЛ/ИВЛ, Me (IQR)	156 (35,0)	116 (62,5)	<0,001
Вазопрессорная поддержка (норадреналин в дозе >0,5 мкг/кг/мин), n (%)	129 (22,71)	55 (57,29)	<0,001
Вазопрессорная поддержка >72 ч	85 (14,96)	55 (57,29)	<0,001
Заместительная почечная терапия, n (%)	58 (10,2)	36 (38,7)	<0,001
Интенсивная терапия			
«АБТ-резерва», n (%)	124 (21,8)	36 (37,5)	<0,001
ГКС, n (%)	220 (38,7)	39 (40,6)	0,006
Парентеральное питание, n (%)	201 (35,4)	30 (31,25)	<0,001
Сроки госпитализации и исходы			
Длительность госпитализации >14 дней в ОРИТ, n (%)	57 (10,0)	24 (25,0)	<0,001
Койко-день в ОРИТ, Me (IQR)	5,0 (6,0)	7,0 (9,75)	0,001
Сутки от госпитализации в стационар до ОРИТ, дни, Me (IQR)	2,0 (5,0)	1,0 (1,0)	<0,001
Длительность госпитализации в стационаре, дни, Me (IQR)	17,0 (14,0)	12,5 (13,75)	0,002
Неблагоприятный исход, n (%)	236 (41,55)	58 (60,42)	0,001

Примечание. IQR — межквартильный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ВПО — высокопоточная оксигенотерапия; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Применение оценочных систем в выделении пациентов высокого риска маршрутизации в ОРИТ.

Оценочные системы, балл	Частота регистрации в группах, n (%)		p
	вТВП, n=568	бТВП, n=96	
1. CURB-65 ≥3	291 (51,2)	50 (52,1)	0,877
2. PSI/PORT >130	365 (64,2)	53 (55,2)	0,092
3. SMART-COP ≥3	437 (76,9)	74 (77,1)	0,966
4. IDSA/ ATS: Major criteria ≥1	263 (46,3)	62 (64,6)	0,001
5. IDSA/ ATS: Minor criteria ≥3	281 (49,5)	40 (41,7)	0,158
6. SCAP ≥10	451 (79,4)	62 (64,6)	0,001
7. REA-ICU ≥7	265 (46,7)	72 (75,0)	<0,001
8. NEWS2 ≥2	568 (100,0)	74 (77,1)	<0,001

число баллов при поступлении в ОРИТ, представили в табл. 2.

Выявили, что 73 (76%) пациента с бТВП поступили в ОРИТ в срок <48 ч и только 266 (46,8%) с вТВП. В исследуемых группах при наличии

отсрочки госпитализации в ОРИТ регистрировали рост госпитальной летальности и увеличение количества незапланированных повторных переводов (НПП), но выявленные различия между группами статистически были не значимы.

Таблица 3. Исследуемые показатели при различных сроках до госпитализации в ОРИТ.

Показатели	Значения показателей при различных сроках до госпитализации в ОРИТ			<i>p</i>
	< 48 часов	От 2 до 7 дней	> 7 дней	
Пациенты с вТВП, <i>n</i> (%)	266 (46,8)	191 (33,6)	111 (19,5)	—
Возраст пациентов с вТВП, <i>Me (Q1; Q3)</i>	68,0 (59,25; 78,0)	64,0 (57,0; 76,5)	71,0 (60,5; 80,0)	0,026 <i>p</i> ₂₃ =0,039
Число койко-дней в ОРИТ, <i>Me (Q1; Q3)</i>	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 9,0)	5,0 (2,0; 8,0)	0,283
Число койко-дней в стационаре, <i>Me (Q1; Q3)</i>	15,0 (9,0; 21,0)	17,0 (12,0; 24,0)	25,0 (17,5; 32,0)	<0,001 <i>p</i> ₁₃ <0,001 <i>p</i> ₁₂ =0,002
Госпитальная летальность у пациентов с вТВП, <i>n</i> (%)	106 (39,8)	76 (39,8)	54 (48,6)	0,239
Пациенты с бТВП, <i>n</i> (%)	73 (76,0)	14 (14,6)	9 (9,4)	—
Возраст пациентов с бТВП, <i>Me (Q1; Q3)</i>	69,0 (62; 82,0)	70,5 (62,75; 80,5)	72,0 (66,0; 77,0)	0,955
Число койко-дней в ОРИТ, <i>Me (Q1; Q3)</i>	7,0 (4,0; 13,3)	9,0 (7,0; 23,0)	7,0 (3,0; 10,0)	0,324
Число койко-дней в стационаре, <i>Me (Q1; Q3)</i>	7,5 (3,5; 17,0)	15,0 (11,0; 27,0)	29,0 (18,0; 32,0)	0,002 <i>p</i> ₁₃ =0,003
Госпитальная летальность у пациентов с бТВП, <i>n</i> (%)	44 (60,3)	8 (57,1)	6 (66,7)	0,900

Таблица 4. Распределение в исследуемых группах по баллам АРАСНЕ IV.

Диапазон баллов по АРАСНЕ-IV	Частота регистрации пациентов, <i>n</i> (%)			<i>p</i>
	вТВП, <i>n</i> =568	бТВП, <i>n</i> =96	Всего, <i>n</i> =664	
41–52	160 (28,20)	11 (11,50)	171 (25,8)	0,0002
112–127	96 (16,90)	25 (26,00)	121 (18,2)	
53–60	73 (12,90)	8 (8,30)	81 (12,2)	
128–143	59 (10,40)	8 (8,30)	67 (10,1)	
79–92	43 (7,60)	10 (10,40)	53 (8,0)	
93–111	37 (6,50)	15 (15,60)	52 (7,8)	
144–195	34 (6,00)	11 (11,50)	45 (6,8)	
3–40	33 (5,80)	1 (1,00)	34 (5,1)	
61–68	17 (3,00)	5 (5,20)	22 (3,3)	
69–78	16 (2,80)	2 (2,10)	18 (2,7)	

Аналогичные данные были получены в исследовании большой британской когорты, которое показало худший исход при поздней госпитализации в ОРИТ. Летальность составила 46,3% у тех, кто поступил в ОРИТ в течение 2 дней после госпитализации, и увеличилась до 50,4% у тех, кто поступил в течение 2–7 дней, и до 57,6% у тех, кто поступил через 7 дней после госпитализации в стационар [32]. Сравнение пациентов по времени госпитализации в ОРИТ показало, что отсрочку госпитализации >7 дней наблюдали у пациентов более старшего возраста с вТВП (*p*=0,026), она была ассоциирована с увеличением длительности госпитализации в стационаре (*p*<0,0001), при этом значимого влияния на увеличение койко-дней в ОРИТ и на исход не оказала. Пациенты с бТВП, поступившие в ОРИТ с отсрочкой >7 дней, также демонстрировали более длительные сроки госпитализации (*p*=0,002) и отсутствие различий в группах по койко-дням в ОРИТ и исходам (табл. 3).

Выявили очень сильную связь между фактически наступившем неблагоприятным исходом и предсказанным процентом летальности по шкале АРАСНЕ IV (η =0,966 для вТВП и η =0,807 для бТВП).

С целью прогнозирования продолжительности лечения в ОРИТ использовали шкалу

АРАСНЕ IV. Распределение пациентов с ТВП по баллам шкалы АРАСНЕ IV выявило, что оценку в диапазоне 41–52 балла набрали 25,8% пациентов. Оценку 112–127 баллов — 18,2% пациентов. Оценку 128–143 и 144–195 балла — 10,1% и 6,8% пациентов, соответственно (табл. 4). Различия между группами в распределении по баллам АРАСНЕ IV представили в табл. 4.

Медиана койко-дня в ОРИТ у пациентов с вТВП составила 5 (3,0; 9,0) дней, тогда как у пациентов бТВП 7 (4,0; 14,0) дней. В исследовании С. Dupuis и соавт. [8] у пациентов с бТВП медиана койко-дня в ОРИТ составила 8,0 (4,0; 16,0) дней. Длительность пребывания в ОРИТ пациентов с вТВП, согласно международному отчету, варьировала от 5 до 19 дней, полученные нами данные совпали с результатами исследования, проведенного в Великобритании [33]. У пациентов с бТВП, набравших 41–52 балла среднее число койко-дней в ОРИТ было значимо выше, по сравнению с таковым у пациентов с вТВП (*p*=0,001). Данные о длительности пребывания пациентов с вТВП и бТВП на койке ОРИТ представили в табл. 5.

Пациенты с вТВП, оценка тяжести состояния которых по шкале АРАСНЕ IV составила 93–111 балла, находились в ОРИТ 9 (5–12) и более дней (табл. 5). В группе пациентов с вТВП фак-

Таблица 5. Фактическая продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов с вТВП и бТВП при различных баллах по APACHE IV, $M \pm SD$; Me (Q1–Q3).

APACHE IV		Средний койко-день в ОРИТ в группах		p
Диапазон баллов	Средний балл	вТВП, $n=568$	бТВП, $n=96$	
3–40	32,85	7,73 $\pm$ 5,08 7 (4–10)	2,00	—
41–52	47,32	4,73 $\pm$ 4,27 3 (2–6)	12,36 $\pm$ 10,85 7 (5,5–14)	0,001
53–60	57,38	6,84 $\pm$ 6,84 6 (3–8)	11,12 $\pm$ 8,41 7,5 (7–11,75)	0,050
61–68	65,00	6,59 $\pm$ 4,95 5 (4–7)	10,00 $\pm$ 11,25 4 (2–16)	0,813
69–78	74,44	6,38 $\pm$ 4,30 5 (4–8)	7,00 $\pm$ 7,07 7 (4,5–9,5)	0,943
79–92	86,30	9,12 $\pm$ 10,63 6 (4–9,5)	9,89 $\pm$ 5,35 10 (6–13)	0,178
93–111	99,92	9,46 $\pm$ 6,35 9 (5–12)	13,73 $\pm$ 19,07 8 (5–11,5)	0,960
112–127	122,02	7,60 $\pm$ 5,99 7 (3–10)	11,96 $\pm$ 13,75 7,5 (4,75–15,5)	0,214
128–143	132,85	7,17 $\pm$ 6,10 6 (3–9,5)	7,00 $\pm$ 11,41 2 (1–5,75)	0,173
144–195	144,91	7,94 $\pm$ 5,85 7,5 (4–10)	12,00 $\pm$ 11,71 6 (4,5–16)	0,499

Таблица 6. Фактическая и прогнозируемая продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов с вТВП при различных баллах по APACHE IV, $M \pm SD$; Me (Q1–Q3).

APACHE IV		Группа вТВП, $n=568$ Число пациентов, n (%)	Средний койко-день в ОРИТ		p
Диапазон баллов	Средний балл		Фактический	Прогнозируемый	
3–40	32,88	33 (5,8)	7,73 $\pm$ 5,08 7 (4–10)	3,34 $\pm$ 0,86 3,3 (3,2–3,7)	<0,001
41–52	47,32	160 (28,1)	4,73 $\pm$ 4,27 3 (2–6)	2,95 $\pm$ 1,44 3,5 (1,2–4,2)	<0,001
53–60	57,38	73 (12,9)	6,84 $\pm$ 6,84 6 (3–8)	4,44 $\pm$ 0,71 4,2 (4,1–4,6)	<0,001
61–68	65,00	17 (3,0)	6,59 $\pm$ 4,95 5 (4–7)	2,44 $\pm$ 2,11 1,3 (1,0–3,3)	<0,001
69–78	74,44	16 (2,8)	6,38 $\pm$ 4,30 5 (4–8)	3,39 $\pm$ 2,07 4,1 (1,67–4,7)	0,016
79–92	86,30	43 (7,6)	9,12 $\pm$ 10,63 6 (4–9,5)	5,48 $\pm$ 2,44 4,8 (3,35–8)	0,043
93–111	99,92	37 (6,5)	9,46 $\pm$ 6,35 9 (5–12)	7,22 $\pm$ 1,01 7,5 (7,5–7,8)	0,101
112–127	122,02	96 (16,9)	7,60 $\pm$ 5,99 7 (3–10)	7,62 $\pm$ 0,47 7,65 (7,4–7,9)	0,220
128–143	132,85	59 (10,4)	7,17 $\pm$ 6,10 6 (3–9,5)	6,88 $\pm$ 0,51 6,9 (6,55–7,2)	0,435
144–195	144,91	34 (6,0)	7,94 $\pm$ 5,85 7,5 (4–10)	6,13 $\pm$ 0,37 6 (6,0–6,4)	0,096

тическое число койко-дней было значимо выше прогнозируемого при баллах по APACHE IV в диапазонах от 3–40 по 79–92, в отличие от исследования K. Zangmo и соавт. [15], в котором прогнозируемое число было значимо выше фактического у пациентов с диапазоном баллов по APACHE IV — 81–90. При достижении значения среднего балла 99,92 отметили совпадение фактического и прогнозируемого числа дней в ОРИТ, сохраняющееся и при больших значениях среднего балла (табл. 6).

Значимой взаимосвязи и конкордантности между прогнозируемой и фактической длительностью пребывания пациентов с вТВП в ОРИТ не выявили ($R^2=0,0257$, W Кендалла=0,018). Корреляция между фактическим

и прогнозируемым по APACHE IV числом койко-дней в ОРИТ в группе вТВП представили на рис. 2, а.

В группе с бТВП самыми многочисленными были пациенты с диапазоном баллов по APACHE IV 112–127 (26,0%), которые находились в ОРИТ 7,5 (4,75–15,5) дней. Длительность пребывания в ОРИТ 10 (10,4%) пациентов с оценкой 86,6 баллов составила 10 (6–13) дней. В группе пациентов с бТВП фактическая продолжительность лечения в ОРИТ была значимо выше прогнозируемый при APACHE IV в диапазоне 53–60, в отличие от исследования K. Zangmo и соавт. [15], в котором прогнозируемая продолжительность была значимо выше, чем фактическая при показателях шкалы APACHE IV 50–60 баллов. При

достижении среднего балла равного 64 значимых различий прогнозируемой и фактической продолжительности лечения в ОРИТ у пациентов с бТВП не выявили (табл. 7).

Также, как и в группе с вТВП мы не выявили статистически значимой взаимосвязи и конкордантности между прогнозируемой и фактической длительностью пребывания пациентов с бТВП в ОРИТ ($R^2=0,0294$, W Кендалла=0,050). Корреляцию между фактическим и прогнозируемым койко-днем ОРИТ по АРАСНЕ IV в группе бТВП представили на рис. 2, б.

Точность модели прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ >1 и 14 дней по АРАСНЕ IV была неудовлетворительной у пациентов с вТВП [AUROC 0,51 (95% ДИ: 0,441; 0,585) для >1 дня и 0,595 (95% ДИ 0,517; 0,674) для >14 дней], и у пациентов с бТВП [AUROC 0,59 (95% ДИ: 0,379; 0,792) для >1 дня и 0,508 (95% ДИ 0,371; 0,644) для >14 дней]. При коррекции по возрасту ≥ 60 лет у пациентов с вТВП прогнозная модель АРАСНЕ IV демонстрировала среднее качество (AUROC 0,610).

В группе пациентов с бТВП при использовании индекса CCI получили среднее качество модели прогнозирования (табл. 8).

Прогнозирование занятости койки интенсивной терапии является одной из ключевых

задач, поскольку может обеспечить планирование и предотвратить нарушение пропускной способности ОРИТ.

Точное определение групп высокого риска с последующей маршрутизацией пациентов в ОРИТ приобретает наиважнейшее значение. Анализ оценочных систем продемонстрировал различия между пациентами с вТВП и бТВП по большим критериям IDSA/ATS и шкалам NEWS2 с пороговым значением ≥ 2 балла и REA-ICU с пороговым значением ≥ 7 баллов. Тогда как их оценка по шкалам SCAP с порогом ≥ 10 баллов, PSI/PORT >130 баллов, SMART-COP ≥ 3 баллов, CURB-65 ≥ 3 баллов и малым критериям IDSA/ATS значимо не различалась.

Показали, что 73 (76,0%) пациента с бТВП и 266 (46,8%) с вТВП поступили в ОРИТ в срок <48 ч. Отсрочку госпитализации в ОРИТ >7 дней

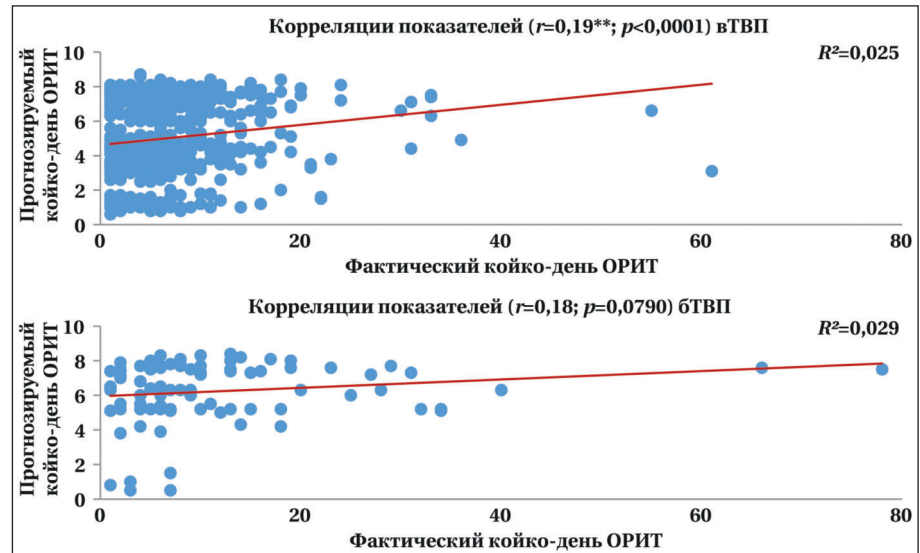


Рис. 2. Корреляция между фактическим и прогнозируемым по АРАСНЕ IV числом койко-дней в ОРИТ в группах вТВП (а) и бТВП (б).

Таблица 7. Фактическая и прогнозируемая продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов с бТВП при различных баллах по АРАСНЕ IV, $M \pm SD$; $Me (Q1-Q3)$.

АРАСНЕ IV		Группа бТВП, n=96	Средний койко–день в ОРИТ		p
Диапазон баллов	Средний балл	Число пациентов, n (%)	Фактический	Прогнозируемый	
3–40	32,00	1 (1,0%)	2,00	5,50	—
41–52	47,36	11 (11,5%)	12,36±10,85 7 (5,5–14)	4,82±1,27 5,2 (5,2–5,2)	0,011
53–60	58,38	8 (8,3%)	11,12±8,41 7,5 (7–11,75)	4,85±2,68 6,3 (4,85–6,30)	0,014
61–68	64,00	5 (5,2%)	10,00±11,25 4 (2–16)	5,66±2,83 7,2 (5,5–7,4)	0,625
69–78	70,50	2 (2,1%)	7,00±7,07 7 (4,5–9,5)	4,40±0,85 4,4 (4,1–4,7)	1,000
79–92	86,60	10 (10,4%)	9,89±5,35 10 (6–13)	7,07±2,40 8,1 (8–8,28)	0,129
93–111	97,47	15 (15,6%)	13,73±19,07 8 (5–11,5)	7,05±1,22 7,5 (7,45–7,70)	0,410
112–127	120,32	25 (26,0%)	11,96±13,75 7,5 (4,75–15,5)	7,15±1,03 7,5 (7,3–7,8)	0,141
128–143	132,00	8 (8,3%)	7,00±11,41 2 (1–5,75)	6,20±0,84 6,5 (5,4–6,85)	0,622
144–195	147,73	11 (11,5%)	12,00±11,71 6 (4,5–16)	5,65±0,93 6 (5,15–6,30)	0,262

Таблица 8. Прогнозирование длительного пребывания (>14 дней) пациентов в ОРИТ (n=81)

Шкалы	Значения показателей для различных шкал							p
	Пороги	AUROC 95% ДИ	Se/Sp,%	p-value	Пороги	AUROC 95% ДИ	Se/Sp,%	
вТВП								
Все пациенты с вТВП (n=57)					Пациенты с вТВП ≥60 лет (n=44)			
APACHE IV	≥65,0	0,595 [0,517; 0,674]	71,93/49,71	0,002	≥66,0	0,610 [0,528; 0,692]	84,09/43,82	<0,001
CFS	≥4,0	0,575 [0,496; 0,653]	52,63/63,46	0,018	≥4,0	0,579 [0,492; 0,665]	65,91/50,27	0,042
CCI	≥4,0	0,544 [0,467; 0,620]	59,65/53,62	0,057	≥4,0	0,529 [0,444; 0,614]	68,18/44,62	0,105
бТВП								
Все пациенты с бТВП (n=24)					Пациенты с бТВП ≥60 лет (n=22)			
APACHE IV	≥115,0	0,508 [0,371; 0,644]	45,83/64,29	0,379	≥115,0	0,517 [0,373; 0,661]	45,45/64,29	0,426
CFS	≥7,0	0,625 [0,452; 0,797]	54,55/67,44	0,178	≥7,0	0,539 [0,331; 0,746]	60,00/54,84	0,414
CCI	≥7,0	0,615 [0,481; 0,749]	79,17/44,93	0,037	≥7,0	0,586 [0,441; 0,732]	81,82/34,55	0,156

Примечание. AUROC — площадь под ROC-кривой; Se — чувствительность; Sr — специфичность; CCI — индекс Чарлсона; CFS — клиническая шкала хрупкости.

наблюдали у пациентов старшего возраста с ТВП. Она была ассоциирована с увеличением длительности госпитализации в стационаре ($p<0,0001$), при этом значимого влияния на увеличение койко-дня в ОРИТ и исход не оказала.

Обращает на себя внимание, что 37 (6,5%) пациентов с вТВП и значениями 93–111 балла по шкале APACHE IV и 10 (10,4%) пациентов с бТВП со значениями 79–92 балла нуждались в более продолжительной госпитализации в ОРИТ. Выявили очень сильную связь между фактическим неблагоприятным исходом и предсказанным процентом летальности по шкале APACHE IV, тогда как взаимосвязи и конкордантности фактической и прогнозируемой длительности пребывания пациентов в ОРИТ у пациентов с ТВП не выявили что, возможно, было обусловлено спецификой ОРИТ и стационара, а также тяжестью состояния пациентов на момент их поступления в ОРИТ.

В обеих группах преобладали пациенты пожилого и старческого возраста. В респираторной поддержке различной модальности нуждались 567 (99,8%) пациентов с вТВП и 80 (83,3%) пациентов с бТВП, $p<0,001$. 203 (35,7%) пациента с вТВП имели бактериальную коинфекцию при поступлении в ОРИТ. У пациентов с бТВП оценка тяжести сопутствующей патологии по индексу Чарлсона (CCI) была выше, а значения шкалы

«хрупкости» (CFS) указывали на необходимость персонализированного ухода из-за их выраженной физической и когнитивной слабости.

Коррекция по возрасту прогнозной модели с включением только пациентов старше 60 лет определило среднее качество модели прогнозирования койко-дня в ОРИТ для шкалы APACHE IV у пациентов с вТВП. Однако в группе пациентов с бТВП шкала APACHE IV показала неудовлетворительное качество прогнозной модели. В этой группе пациентов средняя информативность прогнозирования получили при использовании индекса CCI.

Ограничением исследования является, то, что данные получены из одного центра.

Заключение

Выявили различия оценочных систем NEWS2, REA-ICU и больших критериев IDSA/ATS для маршрутизации пациентов с бактериальной и вирусной тяжелой внебольничной пневмонией в ОРИТ.

При оценке по шкале APACHE IV получили очень сильную взаимосвязь между прогнозируемой и фактической летальностью и отсутствие взаимосвязи между прогнозируемой и фактической продолжительностью пребывания пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в ОРИТ.

Приложение

Таблица приложения. Шкалы, использованные в исследовании пациентов с ТВП.

№	Шкала	Оценка тяжести состояния	Описание
1.	SMART-COP/SMRT-CO (systolic blood pressure, multilobar infiltration, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygenation, pH), 2008 г. [18].	Австралийская модель выявления пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке и инфузии катехоламинов, на основании 8 клинических признаков.	
2.	PSI/PORT (Pneumonia Severity Index — Pneumonia Patient Outcomes Research Team), 1997 г. [19].	Двухступенчатая система подсчета баллов, основанная на анализе демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков. Согласно данному анализу, пациенты относятся к одному из 5 классов (I–V), определяющих маршрутизацию и прогноз летальности.	
3.	REA-ICU (Risk of Early Admission to the ICU) 2009 г. [20].	Смешанная французско-американская оценка риска ранней госпитализации в отделение интенсивной терапии.	
4.	CURB-65 (confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure, age ≥65 years), 2003 г. [21].	Предложена Британским торакальным обществом для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии и маршрутизации пациента.	

Продолжение таблицы приложения.

№	Шкала	Описание
Оценка тяжести состояния		
5.	IDSA/ATS (American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia) 2007 г. [22].	Модель американского торакального общества и общества инфекционистов, состоящая из больших и малых критериев, которые основаны на необходимости в респираторной и вазопрессорной поддержке, а также клинических, рентгенологических, лабораторных показателях.
6.	SCAP (Severe Community-Acquired Pneumonia score) 2009 г. [23].	Испанская модель, используемая для прогнозирования 30-дневной летальности с использованием 8 клинических, лабораторных, рентгенологических показателей.
7.	NEWS 2 (National Early Warning Score), 2017 г. [24].	Британская стандартизированная оценка тяжести состояния пациента на основании 7 клинических показателей
8.	SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) 1996 г. [25].	Органная дисфункция оценивается на основании 6 систем органов каждые 24 ч с момента поступления и до момента перевода в динамике.
Оценка длительности пребывания в ОРИТ		
9.	APACHE IV (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV) 2006 г. [26].	Модель APACHE IV была предложена для прогнозирования летальности и длительности пребывания пациентов в ОРИТ.
10.	CFS (The Clinical Frailty Scale) [27].	Шкала клинической слабости. Инструмент оценки слабости, основанный на суждениях, который оценивает сопутствующие заболевания, функции и когнитивные функции, для получения оценки слабости в диапазоне от 1 (очень здоровый) до 9 (неизлечимо больной).
11.	CCI (Charlson Comorbidity Index) [28].	Индекс прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов на основе возраста и сопутствующих заболеваний.
12.	MPM (Mortality Probability Model 0–III) 2007 г. [13]	Шкала для прогнозирования летальности.
13.	SAPS II (new Simplified Acute Physiology Score II) 1993 г. [14];	Шкала SAPS II, созданная для оценки тяжести состояния в ОРИТ и прогноза летальности на основании 17 переменных: 12 клинико-лабораторных показателя, возраст, тип госпитализации (плановое хирургическое, внеплановое хирургическое или медицинское) и три переменных основного заболевания (синдром приобретенного иммунодефицита, метастатический рак и гематологические злокачественные новообразования).

Литература

- Song Y, Wang X, Lang K, Wei T, Luo J, Song Y, Yang D. Development and validation of a nomogram for predicting 28-day mortality on admission in elderly patients with severe community-acquired pneumonia. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 4149–4158. DOI: 10.2147/JIR.S369319. PMID: 35903289.
- Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Грицан А. И., Дехнич А. В., Зайцев А. А., Киров М. Ю., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. Avdeev S. N., Beloborodov V. B., Belotserkovskiy B. Z., Gritsan A. I., Dekhnich A. V., Zaitsev A. A., Kirov M. Yu., et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; (1): 6–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116
- Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020; 20 (1): 393. DOI: 10.1186/s12877-020-01801-7. PMID: 33028215
- Martin-Loeches I, Torres A. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024; 45 (2): 141–142. DOI: 10.1055/s-0044-1780515. PMID: 38604187
- Marti C, Garin N, Grosgrin O, Poncet A, Combescure C, Carballo S, Perrier A. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16 (4): R141. DOI: 10.1186/cc11447. PMID: 22839689.
- Fukuyama H, Ishida T, Tachibana H, Nakagawa H, Iwasaku M, Saigusa M, Yoshioka H, et al. Validation of scoring systems for predicting severe community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 2011; 50 (18): 1917–1922. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5279. PMID: 21921369.
- Divino V, Schranz J, Early M, Shah H, Jiang M, DeKoven M. The annual economic burden among patients hospitalized for community-acquired pneumonia (CAP): a retrospective US cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36 (1): 151–160. DOI: 10.1080/03007995.2019.1675149. PMID: 31566005.
- Dupuis C, Sabra A, Patrier J, Chaize G, Saighi A, Feger C, Vainchtock A, et al. Burden of pneumococcal pneumonia requiring ICU admission in France: 1-year prognosis, resources use, and costs. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 24. DOI: 10.1186/s13054-020-03442-z. PMID: 33423691.
- Çelikhisar H, Daşdemir İlkhān G, Arabacı Ç. Prognostic factors in elderly patients admitted to the intensive care unit with community-acquired pneumonia. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 1425–1431. DOI: 10.1080/13685538.2020.1775192. PMID: 32543939.
- Haessler S, Guo N, Deshpande A, Zilberberg M. D., Lagu T, Lindenauer P. K., Imrey P. B., et al. Etiology, treatments, and outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia in a large U.S. sample. *Crit Care Med*. 2022; 50 (7): 1063–1071. DOI: 10.1097/CCM.00000000000005498. PMID: 35191410.
- Woods A. W, MacKirdy F. N., Livingston B. M., Norrie J., Howie J. C. Evaluation of predicted and actual length of stay in 22 Scottish intensive care units using the APACHE III system. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Anaesthesia*. 2000; 55 (11): 1058–1065. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2000.01552.x. PMID: 11069331
- Vasilevskis E. E., Kuzniewicz M. W., Cason B. A., Lane R. K., Dean M. L., Clay T, Rennie D. J., et al. Mortality probability

- model III and simplified acute physiology score II: assessing their value in predicting length of stay and comparison to APACHE IV. *Chest*. 2009; 136 (1): 89–101. DOI: 10.1378/chest.08-2591. PMID: 19363210.
13. Higgins T. L., Teres D., Copes W. S., Nathanson B. H., Stark M., Kramer A. A. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med*. 2007; 35 (3): 827–835. DOI: 10.1097/01.CCM.0000257337.63529.9F PMID: 17255863.
 14. Le Gall J. R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study [published correction appears in JAMA 1994 May 4; 271 (17): 1321]. *JAMA*. 1993; 270 (24): 2957–2963. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957. PMID: 8254858.
 15. Zangmo K., Khwannimit B. Validating the APACHE IV score in predicting length of stay in the intensive care unit among patients with sepsis. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 5899. DOI: 10.1038/s41598-023-33173-4. PMID: 37041277.
 16. Takekawa D., Endo H., Hashiba E., Hirota K. Predict models for prolonged ICU stay using APACHE II, APACHE III and SAPS II scores: A Japanese multicenter retrospective cohort study. *PLoS One*. 2022; 17 (6): e0269737. DOI: 10.1371/journal.pone.0269737. PMID: 35709080.
 17. Bahlis L. F., Diogo L. P., Fuchs S. C. Charlson Comorbidity Index and other predictors of in-hospital mortality among adults with community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021; 47 (1): e20200257. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200257. PMID: 33656092.
 18. Charles P. G., Wolfe R., Whitby M., Fine M. J., Fuller A. J., Stirling R., Wright A. A., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (3): 375–84. DOI: 10.1086/589754. PMID: 18558884.
 19. Fine M. J., Auble T. E., Yealy D. M., Hanusa B. H., Weissfeld L. A., Singer D. E., Coley C. M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336 (4): 243–250. DOI: 10.1056/NEJM199701233360402. PMID: 8995086.
 20. Renaud B., Labarère J., Coma E., Santin A., Hayon J., Gurgui M., Camus N., et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care*. 2009; 13 (2): R54. DOI: 10.1186/cc7781. PMID: 19358736.
 21. Liu J.-L., Xu F., Zhou H., Wu X.-J., Shi L.-X., Lu R.-Q., Farcomeni A., Farcomeni A., Venditti M., et al. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci Rep*. 2016; 6: 22911. DOI: 10.1038/srep22911. PMID: 26987602.
 22. Mandell L. A., Wunderink R. G., Anzueto A., Bartlett J. G., Campbell G. D., Dean N. C., Dowell S. F., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (Suppl 2): S27–72. DOI: 10.1086/511159. PMID: 17278083.
 23. España P. P., Capelastegui A., Quintana J. M., Bilbao A., Diez R., Pascual S., Esteban C., et al. Validation and comparison of SCAP as a predictive score for identifying low-risk patients in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2010; 60 (2): 106–113. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.11.013. PMID: 19961875.
 24. National Early Warning Score (NEWS) 2 — Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. ISBN 978-1-86016-682-2.588210.
 25. Zimmerman J. E., Kramer A. A., McNair D. S., Malila F. M., Shaffer V. L. Intensive care unit length of stay: benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med*. 2006; 34 (10): 2517–2529. DOI: 10.1097/01.CCM.0000240233.01711.D9. PMID: 16932234.
 26. Sternberg S. A., Wershof Schwartz A., Karunanathan S., Bergman H., Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59 (11): 2129–2138. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x. PMID: 22091630.
 27. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
 28. Covino M., Sandroni C., Della Polla D., De Matteis G., Piccioni A., De Vita A., Russo A., et al. Predicting ICU admission and death in the Emergency Department: a comparison of six early warning scores. *Resuscitation*. 2023; 190: 109876. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109876. PMID: 37331563.
 29. Neto F. L., Marino L. O., Torres A., Cilloniz C., Marchini J. F. M., de Alencar J. C. G., Palomeque A., et al. Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (7): 1037.e1–1037.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.002. PMID: 33813111.
 30. Liapikou A., Ferrer M., Polverino E., Balasso V., Esperatti M., Piner R., Mensa J., et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (4): 377–385. DOI: 10.1086/596307. PMID: 19140759.
 31. Woodhead M., Welch C. A., Harrison D. A., Bellingan G., Ayres J. G. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the IC-NARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006; 10 (Suppl 2): S1. DOI: 10.1186/cc4927. PMID: 16934135.
 32. Rees E. M., Nightingale E. S., Jafari Y., Waterlow N. R., Clifford S., Pearson C. A. B., Jombart T., et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 270. DOI: 10.1186/s12916-020-01726-3. PMID: 32878619.

Поступила 02.04.2024
Принята в печать 05.11.2024

Продленная ингаляционная седация в ОРИТ с применением устройства для ингаляционной седации anaconda (клинические наблюдения)

А. П. Ачкасов^{1,2*}, Р. А. Черпаков^{1,2*}, Ш. Ж. Хусаинов^{1,2}, В. В. Кулабухов²,
П. А. Ярцев², Д. И. Левилов³, С. Н. Кузнецов², А. К. Шабанов^{1,2}

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

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

³ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

Для цитирования: А. П. Ачкасов, Р. А. Черпаков, Ш. Ж. Хусаинов, В. В. Кулабухов, П. А. Ярцев, Д. И. Левилов, С. Н. Кузнецов, А. К. Шабанов. Продленная ингаляционная седация в ОРИТ с применением устройства для ингаляционной седации anaconda (клинические наблюдения). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 49–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-49-54> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Алексей Павлович Ачкасов, alexachkas@gmail.com; Ростислав Александрович Черпаков, rcherpakov@fnkcr.ru

Резюме

Привели клинические наблюдения двух пациентов, которым проводили продленную ингаляционную седацию в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данные клинические наблюдения показали отсутствие неблагоприятных эффектов для сердечно-сосудистой системы и обеспечение адекватного уровня седации при использовании продленной ингаляционной седации.

Ключевые слова: ингаляционная седация; AnaConDa; продленная седация; сепсис

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах:

Алексей Павлович Ачкасов: ORCID 0009-0008-3299-6005

Ростислав Александрович Черпаков: ORCID 0000-0002-0514-2177

Шамиль Жафярович Хусаинов: ORCID 0000-0002-3177-8929

Владимир Витальевич Кулабухов: ORCID 0000-0003-1769-7038

Пётр Андреевич Ярцев: ORCID 0000-0003-1270-5414

Дмитрий Ильич Левилов: ORCID 0000-0002-3614-6971

Сергей Николаевич Кузнецов: ORCID 0000-0002-7881-5336

Аслан Курбанович Шабанов: E ORCID 0000-0002-3417-2682

Prolonged Inhalation Sedation in the Intensive Care Unit Using the AnaConDa Device (Cases Report)

Alexey P. Achkasov^{1,2*}, Rostislav A. Cherpakov^{1,2*}, Shamil Zh. Khusainov^{1,2},
Vladimir V. Kulabukhov², Petr A. Yartsev², Dmitry I. Levikov³,
Sergey N. Kuznetsov², Aslan K. Shabanov^{1,2}

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

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

³ S. P. Botkin City Clinical Hospital,
5 Botkin 2nd Ave, 125284 Moscow, Russia

Summary

This report describes two clinical cases involving prolonged inhalation sedation using the AnaConDa device in the ICU. Both patients achieved and maintained adequate sedation levels throughout the treatment period. No significant adverse cardiovascular effects were observed.

Keywords: inhalation sedation; AnaConDa; prolonged sedation; sepsis

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

Information about the authors:

Alexey P. Achkasov: ORCID 0009-0008-3299-6005

Rostislav A. Cherpakov: ORCID 0000-0002-0514-2177

Shamil Zh. Khusainov: ORCID 0000-0002-3177-8929

Vladimir V. Kulabukhov: ORCID 0000-0003-1769-7038

Petr A. Yartsev: ORCID 0000-0003-1270-5414

Dmitry I. Levikov: ORCID 0000-0002-3614-6971

Sergey N. Kuznetso: ORCID 0000-0002-7881-5336

Aslan K. Shabanov: ORCID 0000-0002-3417-2682

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

Введение

На сегодняшний день проблема седации в отделениях интенсивной терапии по-прежнему актуальна, несмотря на достаточно широкий арсенал препаратов для внутривенной седации [1, 2]. К сожалению, ни один из них не лишен недостатков, которые в конечном счете могут склонить чашу весов состояния пациента в сторону неблагоприятного исхода. Однако на данный момент имеется, пусть и сравнительно небольшой, но достаточный для обоснования рутинного применения опыт использования устройства для ингаляционной седации AnaConDa [3, 4]. Органопротекторные эффекты севофлурана, а также отсутствие данных о развитии тахифилаксии, позволяют предполагать его возможную эффективность при использовании в отделениях интенсивной терапии [5].

Клиническое наблюдение № 1

Мужчина 26 лет, рост 186 см, вес 77 кг (ИМТ 22,3 кг/м²) был госпитализирован в ОРИТ с угнетением сознания после приема наркотических веществ.

Со слов работников скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе отмечен эпизод генерализованных судорог, купированный введением 10 мг Диазепама. Ввиду смазанной клинической картины отравления антидотная терапия не применялась.

По результатам химико-токсикологического исследования (ХТИ) в моче обнаружили каннабиноиды, кокаин, метадон и его метаболиты (2-этилиден-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидин), альфа-PVP.

При поступлении — уровень сознания по ШКГ 12 баллов (глубокое оглушение), эпизоды психомоторного возбуждения, тахипное центрального генеза на фоне интоксикационного синдрома с частотой дыхательных движений (ЧДД) 30 вдохов/мин. По данным КТ головного мозга — картина кистозно-глиозной трансформации в правой лобной доле, по результатам КТ органов грудной полости — признаки воспалительных изменений в сегментах нижней доли правого легкого, которые расценили как аспирационную пневмонию на фоне угнетения сознания.

При лабораторных исследованиях отметили выраженные изменения: гемоконцентрацию (показатель гематокрита 49, гемоглобин 163 г/л), смешанный ацидоз (артериальная кровь — pH —

6,97, PO₂ — 125 мм рт. ст., индекс P/F — 357 мм рт. ст., PCO₂ — 85 мм рт. ст., HCO₃ — 19,6 ммоль/л, BE — 16,1 ммоль/л, лактат — 7,3 ммоль/л), гипергликемию (глюкоза — 20,5 ммоль/л), признаки системного воспаления (лейкоциты 18,42×10⁹/л, С-реактивный белок (СРБ) 62,2 mg/L, прокальцитонин (ПКТ) 3,5).

В связи с выраженным психомоторным возбуждением, угнетением уровня сознания, тахипное на фоне интоксикационного синдрома, необходимостью проведения медикаментозной седации для предупреждения развития церебральных нарушений, выполнили интубацию трахеи и перевели больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме SIMV с параметрами: V_t — 500 ml, T_{isp} — 1,35 c, F — 16/min, PEEP — 8 cm H₂O, FiO₂ — 40%, P_{asb} — 16 cm H₂O. При данных параметрах ИВЛ показатели мониторинга: SpO₂ — 99%, MV — 8 l/min, EtCO₂ — 37 mm hg.

Начали внутривенную седацию Пропофолом с начальной дозой 2 мг/кг/ч (оценка по шкале RASS — 4 балла).

На фоне проводимой комплексной терапии у пациента отметили нестабильность гемодинамики, потребовавшая вазопрессорной и инотропной поддержки норадреналином (в начальной дозировке 0,6 мкг/кг/мин) и адреналином (0,4 мкг/кг/мин), оцененной по шкале (VIS) в 100 баллов [6], и инвазивного мониторинга АД.

Назначили антимикробную терапию (ампициллин-сульбактам 3 г 3 p/сут), инфузионную терапию (40 мл/кг/сут), гастропротективную (омепразол 40 мг 2 p/сут), антикоагулянтную (фраксипарин 2850 МЕ анти-Ха 2 p/сут).

На фоне коррекции газового и метаболического состава крови (артериальная кровь pH — 7,470, PCO₂ — 36,9 мм рт. ст., индекс P/F — 312 мм рт. ст., HCO₃ — 26,5 ммоль/л, BE — 3,4 ммоль/л, глюкоза — 6,3 ммоль/л, лактат — 2,4 ммоль/л) уровень сознания восстановился до ясного, однако, при снижении уровня седации и восстановлении сознания отмечали выраженную агитацию, психомоторное возбуждение, тахикардию, асинхронию с аппаратом ИВЛ. Решили продолжить ИВЛ. Для достижения адекватной глубины седации потребовалось введение пропофола в дозе более 4 мг/кг/ч [5], в связи с чем начали ингаляционную седацию севофлураном с помощью устройства AnaConDa со скоростью 5 мл/ч, корректируемую по показателям газоанализатора (для достижения

целевого МАК 0,5–1,0 об.%). Использовали ИВЛ в режиме SIMV: V_t — 550 ml, Tisp — 1,4 с, F — 16/min, PEEP 6 cm — H_2O , FiO_2 — 40%, Pasb — 12 cm H_2O . При данных параметрах ИВЛ показатели мониторинга: SpO_2 — 96%, MV — 8,8 l/min, $EtCO_2$ — 40 mm hg.

В течение первых 12 ч сохранялась нестабильность гемодинамики, зависимость от симпатомиметиков. Через 24 ч от начала ингаляционной седации явления острой сердечно-сосудистой недостаточности регрессировали, вазопрессорную поддержку прекратили, сознание пациента восстановилось до ясного. На фоне нормального кислотно-щелочного баланса и газового состава артериальной крови (pH — 7,37, PCO_2 — 37,3 мм рт. ст., индекс P/F — 353 мм рт. ст., HCO_3^- — 21,1 ммоль/л, BE — 3,1 ммоль/л, глюкоза — 6,8 ммоль/л, лактат — 1,9 ммоль/л) восстановления ясного сознания, адекватного мышечного тонуса, самостоятельного дыхания трахею экстубировали. После экстубации — осложнений не наблюдали (табл. 1), через 6 ч пациента перевели в профильное отделение, на следующие сутки выписали из стационара в связи с отказом от дальнейшего лечения.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 43 лет, рост 170 см, вес 68 кг поступила в ОРИТ с клинической картиной септического шока (АД 70/40 мм рт. ст., ЧСС 125/мин, выраженное тахипное) на фоне обструктивного пиелонефрита. Лабораторно выявили признаки системного воспаления (количество лейкоцитов крови — $20,24 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 78×10^9 /л, СРБ — 229,4 mg/L, ПКТ — 10,6 нг/мл) и метаболический ацидоз (pH — 7,29, BE — 9,1 ммоль/л, сатурация смешанной вен крови — 53%, лактат — 7,1 ммоль/л).

В экстренном порядке выполнили стентирование правого мочеточника, начали комплексную интенсивную терапию: вазопрессорную поддержку (норадреналин в дозировке 2,3 мкг/кг/мин, оценка по шкале VIS — 230, ин-

фузионную терапию (из расчета 30 мл/кг), антимикробную терапию (максиктам 4 г 2 р/сут + метронидазол 500 мг 3 р/сут + фосфомицин 4 г 3 р/сут), НИВЛ.

Однако, на этом фоне состояние пациентки ухудшалось: сохранялась гипотония, рефрактерная к симпатомиметикам, тахипное центрального генеза, отмечали эпизоды спутанности сознания, сменяющиеся психомоторным возбуждением, которые расценили как проявление гипоксической энцефалопатии.

Приняли решение о начале искусственной вентиляции легких, выполнили интубацию трахеи, ИВЛ проводили аппаратом Drager XL в режиме SIMV: V_t — 480 ml, Tisp — 1,4сек, F — 15/min, PEEP — 8 cm H_2O , FiO_2 — 60%, Pasb — 16 cm H_2O . При данных параметрах показатели мониторинга: SpO_2 — 99%, MV — 7,2 l/min, $EtCO_2$ — 32 mm hg, что потребовало медикаментозной седации. Газовый состав крови при начале ИВЛ: pH артериальной крови — 7,209, PO_2 — 108, PCO_2 — 37, HCO_3^- — 14,4 ммоль/л, BE — 13,5 ммоль/л, лактат — 4,0 ммоль/л. На фоне сохраняющейся гипотензии начали инвазивный мониторинг гемодинамических показателей по методике PICCO (CI 3,34 L/min/m², SVI 28 ml/m², SVRI 1852 dyn $\times$ s $\times$ cm⁻⁵ $\times$ m², CPI 0,66 W/m², GEDI 686 ml/m², ELWI 14 ml/kg, GEF 16%, CFI 5,2 L/min). Назначили инотропную поддержку добутамином — 5 мкг/кг/мин. С учетом острого почечного повреждения с сохраненным диурезом и наличия лактат-ацидоза проводили сочетанную экстракорпоральную терапию в 1-е сут госпитализации — гемодиализацию с применением фильтра EMIC2 и гемосорбцию (Cytosorb).

Для поддержания адекватного уровня седации требовалась многокомпонентная комбинация препаратов: кетамин, мидазолам, фентанил, дексметомидин в высоких дозировках (дексдор — 0,8 мкг/кг/ч, кетамин — 150 мг/ч, мидазолам — 7,5 мг/ч, Фентанил — 0,2 мг/ч). В связи с чем решили использовать ингаляционную седацию устройством AnaConDa.

Таблица 1. Динамика инструментальных и лабораторных данных пациента № 1.

Показатели	Значения показателей на этапах наблюдения				
	до ИВЛ	ИВЛ, седация			
		Внутривенная (Пропофол)		Ингаляционная (Севофлюран)	
		12 ч	24 ч	12 ч	24 ч
Индекс P/F, мм рт. ст.	357	377	342	362	451
АДср, мм рт. ст.	87	51	79	68	104
Норадреналин, мкг/кг/мин	—	0,6	0,6	0,6	0,25
Адреналин, мкг/кг/мин	—	0,4	0,1	0,08	—
pH (a)	6,97	7,13	7,34	7,47	7,38
PCO_2 , мм рт. ст.	85	76	47	36	34
Лактат, ммоль/л	7,3	1,3	1,6	2,4	1,7
PEEP, см вод. ст.	—	8	7	6	6
ФВ, %	62	62	62	62	62

Примечание. Для табл. 1–3: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АДср — среднее артериальное давление; pH (a) — показатель артериальной крови; PEEP — положительное давление в конце выдоха; ФВ — фракция выброса.

Седацию Севофлюраном контролировали показателями газоанализатора и продолжали в общей сложности 72 ч (табл. 2).

За это время прекратили экстракорпоральную терапию, вазопрессорную и инотропную поддержку постепенно снизили, оценка по шкале VIS — 230, 87, 30 в течение трех дней, соответственно, по данным лабораторных анализов кислотно-основной и газовый состав крови нормализовался (табл. 3), явления системного воспаления регрессировали.

Сознание пациентки вне седации оценивали ежедневно по шкале FOUR. В 1-е сут показатель соответствовал 12б, на 2-е сут — 14б, на 3-и сут — 16б.

После восстановления ясного сознания, полного мышечного тонуса, адекватного самостоятельного дыхания пациентка трахею экстубировали.

Дальнейшая реабилитация в условиях отделения ИТ протекала без особенностей. Через 3 дня пациентку перевели в профильное отделение, затем выписали из стационара.

Обсуждение

Несмотря на совершенствование и развитие хирургических методов лечения пациентов с острой абдоминальной патологии [7], широкого спектра антибактериальных препаратов [8], появления экстракорпоральных методов лече-

ния [9], а также возможности своевременной диагностики [10], проблема сепсиса в современных реалиях не теряет своей актуальности [11]. Высокая летальность, сложность и продолжительность лечения, в том числе длительное пребывание в отделениях интенсивной терапии — все это вынуждает искать все новые стратегии для минимизации последствий сепсиса и септического шока. Отдельной проблемой стоит выделить то, что пациенты в состоянии септического шока зачастую требуют продленной искусственной вентиляции легких. Это, в свою очередь, сопряжено с рядом «вторичных» проблем — вентилятор-ассоциированной пневмонией, необходимостью продленной седации и, как следствие, с трудностями при ранней активизации пациентов.

Традиционно в отделениях интенсивной терапии для продленной седации используются пропофол и мидазолам [12–14], однако продолжительное применение данных препаратов сопряжено с рядом проблем, которые могут усугубить и без того сложный прогноз исхода лечения у данной категории пациентов. Прежде всего это связано с синдромом длительной инфузии пропофола [15, 16], введение которого в дозе более 4 мг/кг/ч на протяжении 72 ч способно вызвать повреждение дыхательной цепи митохондрий, что приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и накоплению

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики пациентки № 2.

Показатели	Значения показателей в период седации				
	Внутривенная	Ингаляционная (Севофлюран)			
		12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
АДср, мм рт. ст.	85	92	94	89	85
ЧСС, уд/мин	120	110	99	107	95
Норадреналин, мкг/кг/мин	1,4	0,87	0,5	0,3	0,15
Добутамин, мкг/кг/мин	5	3,57	2,0	1,19	2,0
СИ, л/мин/м ²	3,34	3,93	3,86	3,69	6,04
ИССС, дин×см×см ⁻⁵ ×м ²	1852	1766	1696	2043	952
ELWI, мл/кг	14	16	16	16	14
ОФВ, %	16	18	19	23	27
GEDV, мл/м ²	686	810	869	790	870
PEEP, см вод. ст.	8	10	9	8	8

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; СИ — сердечный индекс; ИССС — индекс сердечно-сосудистого сопротивления; ELWI — объем внесосудистой жидкости легких (Extravascular lung water); ОФВ — общая фракция выброса; ОКДО — общий конечный диастолический объем (Global end-diastolic volume).

Таблица 3. Динамика инструментальных и лабораторных показателей пациентки № 2.

Показатели	Значения показателей на этапах наблюдения					
	Внутривенная	ИВЛ, седация после				ИВЛ (экстубация)
		Ингаляционная (Севофлюран)				
		12 ч	24 ч	48 ч	72 ч	
Индекс P/F, мм рт. ст.	262	330	285	255	332	383
pH (a)	7,43	7,47	7,49	7,42	7,48	7,54
PCO ₂ , мм рт. ст.	40	37	38	42	40	34
Лактат, ммоль/л	3,9	2,0	2,34	2,5	0,85	1,23
BE, ммоль/л	2,1	3,2	0,4	2,5	5,6	4,3
HCO ₃ , ммоль/л	26,5	26,9	24,7	27,1	29,5	27,3
SvO ₂ , %	87	86	87	85	88	89
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	16,3	13,6	9,3	13,4	16,2	11,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	55	43	23	77	60	64

продуктов анаэробного метаболизма [15]. В отношении мидазолама существует проблема достаточно быстро формирующейся толерантности [17], что, при необходимости длительной седации, может привести к достаточно быстрому достижению максимальной дозы без возможности обеспечения адекватной седации даже на фоне введения наркотических анальгетиков.

Также на сегодняшний день в клиническую практику прочно вошел селективный агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов — Дексмедетомидин, хорошо зарекомендовавший себя как препарат для седации при очень широком спектре патологий. Кроме того, недавние экспериментальные исследования [18] позволили предположить у данного препарата наличие органопротекторных эффектов в отношении легких при септическом шоке. Кроме того, во многих исследованиях, начиная с 2010 г. [19] и по настоящее время [20, 21] отмечено значимое снижение доз вазопрессорной поддержки у тех пациентов, которым с самого начала заболевания седация осуществлялась Дексмедетомидином. К сожалению, для данного препарата, как и для мидазолама, при длительном использовании характерно развитие тахифилаксии.

Ингаляционная седация в отделениях интенсивной терапии долгое время не применялась в виду технических сложностей, однако в 2012 г. (в Европе с начала 2000-х гг.) в России было сертифицировано устройство для ингаляционной седации AnaConDa (The Anaesthetic Conserving Device), позволяющее комфортно и безопасно использовать ингаляционные анестетики в условиях реанимационных отделений. Таким образом, стала возможной реализация ранее доказанных органопротекторных свойств севофлурана [21–25] у пациентов, находящихся в состоянии септического шока для снижения

выраженности полиорганной дисфункции. Имеющиеся предубеждения в отношении гемодинамического профиля севофлурана у пациентов с сосудистой недостаточностью на фоне септического шока не нашли подтверждения в ходе проведения целого ряда исследований [22, 23, 26]. Единственная работа, ретроспективно оценивающая влияние этого метода седации на летальность при септическом шоке, однозначно указывает на преимущество севофлурана перед внутривенной седацией [27], а именно — выраженное снижение госпитальной и годовой летальности на 20%.

В исследовании [28] было показано отчетливое улучшение общей 7-дневной выживаемости мышей (83,3%) на фоне применения 1% севофлурана в течение 6 ч после моделирования абдоминального сепсиса, по сравнению с мышами, не получавшими севофлуран (16,6% в группе без лечения).

Заключение

Приведенные клинические наблюдения показали, что продленная ингаляционная седация в ОРИТ с помощью устройства AnaConDa у пациентов с сепсисом не оказывает неблагоприятного эффекта на сердечно-сосудистую систему (клинический пример 2), а также позволяет достичь адекватного уровня седации без развития тахифилаксии. Это позволяет избежать эскалации доз у пациентов, требующих проведения многокомпонентной седации внутривенными анестетиками (клинические примеры 1, 2). Несомненно, для лучшего понимания всех аспектов применения ингаляционной седации в ОРИТ необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные методы седации.

Литература

1. Потиевская В. И., Заболотских И. Б., Гридчик И. Е., Грицан А. И., Еременко А. А., Козлов И. А., Лебединский К. М., с соавт. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5): 7–22. Potievskaya V. I., Zabolotskikh I. B., Gridchik I. E., Gritsan A. I., Eremenko A. A., Kozlov I. A., Lebedinsky K. M., et al. Sedation of patients in intensive care units. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020; (5): 7–22. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20200517.
2. Потиевская В. И., Заболотских И. Б., Гридчик И. Е., Грицан А. И., Еременко А. А., Козлов И. А., Левит А. Л., с соавт. Седация пациентов в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; (5): 6–24. Potievskaya V. I., Zabolotskikh I. B., Gridchik I. E., Gritsan A. I., Eremenko A. A., Kozlov I. A., Levit A. L., et al. Sedation of patients in intensive care units. Guidelines. *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2023; (5): 6–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20230516.
3. Левиков Д. И., Марченков Ю. В., Стрижков Н. А., Засимова М. Я., Шайбакова В. Л., Родионов Е. П. Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 4–11. Levikov D. I., Marchenkov Yu. V., Strizhkov N. A., Zasimova M. Ya., Shaybakova V. L., Rodionov E. P. Sedation and non-invasive mask ventilation in patients with delirium and acute respiratory failure. *General Reanimatology = Obshchaya reanimatologiya*. 2020; 16 (2): 4–11. (In Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-4-11.
4. Лихванцев В. В., Габитов М. В., Скрипкин Ю. В., Мironenko А. В., Данилов М. П. Использование компактного устройства с анестетиксберегающим фильтром («ANACONDA») для ингаляционной седации в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии*. 2014; (3): 38–41. Likhvantsev V. V., Gabitov M. V., Skripkin Yu. V., Mironenko A. V., Danilov M. P. Use of a compact device with an anesthetic sparing filter («ANACONDA») for inhalation sedation in the intensive care unit. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2014; (3): 38–41. (In Russ.).

5. Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Герасименко О. Н., Кабанцева К. К., Бачинский А. Л., Берикашвили Л. Б., Лихванцев В. В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (2): 26–45. Grebenchikov O. A., Skripkin Yu. V., Gerasimenko O. N., Kadantseva K. K., Bachinskiy A. L., Berikashvili L. B., Likhvantsev V. V. Non-anaesthetic effects of modern halogen-containing anaesthetics. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2020; 24 (2): 26–45. (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
6. Belletti A., Leroche C. C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (10): 3067–3077. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. PMID: 33069558.
7. Boldingh Q. J., de Vries F. E., Boermeester M. A. Abdominal sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (2): 159–166. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000388. PMID: 28107224.
8. Buckman S. A., Turnbull I. R., Mazuski J. E. Empiric antibiotics for sepsis. *Surg Infect. (Larchmt)*. 2018; 19 (2): 147–154. DOI: 10.1089/sur.2017.282. PMID: 29341844.
9. Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 262. DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z. PMID: 30360755.
10. Yuan Z., Zheng R., Chen Q., Wang X. [Biomarkers for the early diagnosis of sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019; 31 (3): 381–384. (Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026. PMID: 30914107.
11. Candel F. J., Borges Sá M., Belda S., Bou G., Del Pozo J. L., Estrada O., Ferrer R., et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31 (4): 298–315. PMID: 29938972.
12. Celis-Rodríguez E., Díaz Cortés J. C., Cárdenas Bolívar Y. R., Carrizosa González J. A., Pinilla D. I., Ferrer Zácaro L. E., Birchenall C., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva. (Engl Ed)*. 2020; 44 (3): 171–184. DOI: 10.1016/j.medint.2019.07.013. PMID: 31492476.
13. Лещенко Р. Е., Левит А. Л., Давыдова Н. С. Процедура седация и/или анальгезия: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2023; (2): 117–129. Leshchenko R. E., Levit A. L., Davydova N. S. Procedural sedation and/or analgesia: a literature review. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2023; (2): 117–129. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-117-129.
14. Чураков В. О., Зайцев А. Ю., Дьмова О. В., Дубровин К. В., Жукова С. Г., Матвеева Н. А. Влияние интраоперационной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 15–19. Churakov V. O., Zaitsev A. Yu., Dymova O. V., Dubrovin K. V., Zhukova S. G., Matveeva N. A. Effect of intraoperative propofol-induced sedation on the neurotransmitter levels (pilot study). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (6): 15–19. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-15-19.
15. Schläpfer M., Piegeler T., Dull R. O., Schwartz D. E., Mao M., Bonini M. G., Z'Graggen B. R., et al. Propofol increases morbidity and mortality in a rat model of sepsis. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 45. DOI: 10.1186/s13054-015-0751-x. PMID: 25887642.
16. Roberts R. J., Barletta J. E., Fong J. J., Schumaker G., Kuper P. J., Papadopoulos S., Yogaratnam D., et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009; 13 (5): R169. DOI: 10.1186/cc8145. PMID: 19874582.
17. Sanger D. J., Zivkovic B. Investigation of the development of tolerance to the actions of zolpidem and midazolam. *Neuropharmacology*. 1987; 26 (10): 1513–1518. DOI: 10.1016/0028-3908(87)90172-9. PMID: 3683765.
18. Karabulut G., Bedirli N., Akyürek N., Bağrıaçık E. Ü. Dose-related effects of dexmedetomidine on sepsis-initiated lung injury in rats. *Braz J Anesthesiol*. 2021; 71 (3): 271–277. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.02.051. PMID: 33845100.
19. Cioccarl L., Luethi N., Bailey M., Shehabi Y., Howe B., Messmer A. S., Proimos H. K., et al; ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. The effect of dexmedetomidine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a subgroup analysis of the Sedation Practice in Intensive Care Evaluation [SPICE III] Trial. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 441. DOI: 10.1186/s13054-020-03115-x. PMID: 32678054.
20. Lankadeva Y. R., Ma S., Iguchi N., Evans R. G., Hood S. G., Farmer D. G. S., Bailey S. R., et al. Dexmedetomidine reduces norepinephrine requirements and preserves renal oxygenation and function in ovine septic acute kidney injury. *Kidney Int*. 2019; 96 (5): 1150–1161. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.013. PMID: 31530477.
21. Likhvantsev V. V., Landoni G., Levikov D. I., Grebenchikov O. A., Skripkin Y. V., Cherpakov R. A. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (5): 1221–1227. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.02.030. PMID: 27431595.
22. Fortis S., Spieth P. M., Lu W. Y., Parotto M., Haitsma J. J., Slutsky A. S., Zhong N., et al. Effects of anesthetic regimens on inflammatory responses in a rat model of acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (9): 1548–1555. DOI: 10.1007/s00134-012-2610-4. PMID: 22711173.
23. De Hert S., Vlasselaers D., Barbé R., Ory J. P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J. L., et al. A comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009; 64 (9): 953–960. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x. PMID: 19686479.
24. Kellner P., Müller M., Piegeler T., Eugster P., Booy C., Schläpfer M., Beck-Schimmer B. Sevoflurane abolishes oxygenation impairment in a long-term rat model of acute lung injury. *Anesth Analg*. 2017; 124 (1): 194–203. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001530. PMID: 27782948.
25. Ситкин С. И. Возможности ингаляционных анестетиков в блокировании чрезмерной воспалительной реакции: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2022; (3): 102–110. Sitkin S. I. The potential of inhaled anesthetics in blocking excessive inflammatory response: a literature review. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; (3): 102–110. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-102-110.
26. Kidani Y., Taniguchi T., Kanakura H., Takemoto Y., Tsuda K., Yamamoto K. Sevoflurane pretreatment inhibits endotoxin-induced shock in rats. *Anesth Analg*. 2005; 101 (4): 1152–1156. DOI: 10.1213/01.ane.0000167768.55939.e1. PMID: 16192536.
27. Bellgardt M., Bomberg H., Herzog-Niescery J., Dasch B., Vogelsang H., Weber T. P., Steinfort C., et al. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: Retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33 (1): 6–13. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000252. PMID: 25793760.
28. Liu D., Mei L., Zhao P. Immunomodulatory effects of anaesthetic sevoflurane in septic mouse model. *Saudi J Biol Sci*. 2021; 28 (5): 2733–2738. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.03.023. PMID: 34012317.

Поступила 13.11.2023
Принята в печать 21.11.2024

Гетерогенность распределения белка NeuN как признак морфологической персонализации нейронов коры головного мозга (экспериментальное исследование)

А. М. Голубев*, М. А. Любомудров*, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева

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

Для цитирования: А. М. Голубев, М. А. Любомудров, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева. Гетерогенность распределения белка NeuN как признак морфологической персонализации нейронов коры головного мозга (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 55–61. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-55-61> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Аркадий Михайлович Голубев, arkadygolubev@mail.ru; Максим Алексеевич Любомудров, mlyubomudrov@fnkcr.ru

Резюме

Цель исследования. Определить персонализированные морфологические фенотипы нейронов на основании характера распределения нейронального белка NeuN в слоях коры головного мозга.

Материал и методы. Провели гистологическое исследование коры головного мозга крыс ($n=10$). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для визуализации ядерного нейронального белка NeuN применяли иммуногистохимический метод окрашивания. Препараты исследовали с помощью микроскопа и программного обеспечения для анализа изображений.

Результаты. Отметили разнообразную локализацию и интенсивность иммуногистохимического окрашивания NeuN в нейронах коры головного мозга. На основании интенсивности окрашивания NeuN в каждом препарате выделили интенсивно окрашенные, неокрашенные, а также со следовым окрашиванием нейроны. Вопреки определению белка NeuN как ядерного нейронального, NeuN в большей части нейронов локализовался как в ядре, так и в цитоплазме. На основании разнообразной локализации NeuN (иммуногистохимического окрашивания на NeuN) выделили следующие фенотипы нейронов: 1) нейроны с окрашенным ядром, но неокрашенной цитоплазмой; 2) нейроны с окрашенной цитоплазмой, но неокрашенным ядром; 3) нейроны с окрашенной цитоплазмой и ядром; 4) полностью окрашенные нейроны, в которых ядро не визуализировалось; 5) нейроны с окрашенными отростками (дендритами/аксонами). Выявили значимые различия интенсивности окрашивания NeuN-позитивных нейронов в зависимости от локализации в слоях коры головного мозга.

Заключение. Учитывая важную биологическую роль белка NeuN, фенотипы нейронов, выделенные на основании различной локализации NeuN, заслуживают особого внимания исследователей, так как могут свидетельствовать о функциональном состоянии нейронов. Интерпретация отсутствия окрашивания NeuN в нейроне как признака повреждения научно не обоснована. В дальнейших исследованиях с использованием иммуногистохимического окрашивания с антителами к NeuN следует учитывать и подвергать анализу не только общее количество нейронов, в которых отмечена положительная реакция, но и различные их фенотипы.

Ключевые слова: нейрональный белок NeuN; персонализация нейронов; фенотипы нейронов; кора головного мозга; иммуногистохимия; морфология; морфометрия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Информация об авторах:

Аркадий Михайлович Голубев: ORCID 0000-0002-3165-0378

Максим Алексеевич Любомудров: ORCID 0000-0002-1735-592X

Анастасия Сергеевна Бабкина: ORCID 0000-0003-1780-9829

Зоя Ивановна Цоколаева: ORCID 0000-0003-2441-6062

Heterogeneity of NeuN Protein Distribution as a Marker of Morphological Personalization of Cerebral Cortex Neurons: an Experimental Study

Arkady M. Golubev*, Maxim A. Lyubomudrov*, Anastasia S. Babkina, Zoya I. Tsokolaeva

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

Aim. To identify personalized morphological neuronal phenotypes based on the distribution pattern of the neuronal protein NeuN in the cerebral cortex layers.

Materials and Methods. A histologic study of the cerebral cortex was performed in rats ($N=10$). Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin, and the neuronal nuclear protein NeuN was visualized by immunohistochemical staining. Analysis was performed by microscopy and image analysis software.

Results. NeuN immunohistochemical staining revealed distinct localization and intensity patterns within cortical neurons. Contrary to the definition of NeuN as a nuclear neuronal protein, its localization was observed in both the nucleus and cytoplasm in most neurons. The following neuronal phenotypes were identified based on NeuN staining patterns:

- 1) Neurons with stained nuclei but unstained cytoplasm;
- 2) Neurons with stained cytoplasm but unstained nuclei;
- 3) Neurons with stained nuclei and cytoplasm;
- 4) Fully stained neurons with no visible nuclei;
- 5) Neurons with stained processes (dendrites/axons).

A significant difference was found between mean intensity of NeuN-positive neurons depending on the localization in the layers of the cerebral cortex.

Conclusion. Given the critical biological role of NeuN, the identified neuronal phenotypes based on NeuN localization warrant further research as they may reflect the functional states of neurons. The interpretation of the absence of NeuN staining as a marker of neuronal damage is not scientifically justified. Future studies using NeuN immunohistochemical staining should consider not only the total number of NeuN-positive neurons, but also their distinct phenotypes.

Keywords: *NeuN protein; personalized neuronal phenotyping; neuronal phenotypes; cerebral cortex; immunohistochemistry; morphology; morphometry.*

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

Information about the authors:

Arkady M. Golubev: ORCID 0000-0002-3165-0378

Maksim A. Lyubomudrov: ORCID 0000-0002-1735-592X

Anastasia S. Babkina: ORCID 0000-0003-1780-9829

Zoya I. Tsokolaeva: ORCID 0000-0003-2441-6062

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

Введение

Белок NeuN был открыт в результате исследования моноклональных антител (mAb) против ядер клеток головного мозга. Одно из них, mAb A60, распознает ядерный белок, являющийся специфичным для нейронов позвоночных. Белок был назван NeuN (Neuronal Nuclei). Обнаруживаемый иммуногистохимически белок NeuN впервые появляется во время выхода нейрона из клеточного цикла или начала терминальной дифференцировки нейрона [1]. Длительное время было неизвестно с каким белком связывалось антитело A60. И только в 2009 г. было показано, что NeuN соответствует белку Fox-3, известному также как Rbfox3 [2]. Геном млекопитающих содержит три гена: Fox-1 Fox-2 и Fox-3. Три белка Fox млекопитающих участвуют в регуляции сплайсинга мРНК. Альтернативное название трех белков — гексарибонуклеотидсвязывающий белок 1, 2 и 3 (HRNP1, 2 и 3).

Таким образом, NeuN (Fox-3, Rbfox3 или гексарибонуклеотидсвязывающий белок-3), представляет собой ядерный антиген нейронов, используемый в качестве биомаркера нейронов.

Этот нейрон-специфичный ядерный белок стабильно экспрессируется в большинстве постмитотических нейронов нервной системы позвоночных. Отсутствие окрашивания NeuN рассматривалось как маркер повреждения нейронов в ряде исследований [3–6]. Исследования с использованием первичных антител против NeuN проводились как на экспериментальном, так

и на аутопсийном материале человека. Данные литературы свидетельствуют о перспективности использования NeuN для изучения реакций нейронов на повреждение, в том числе в сравнительных межвидовых исследованиях [7]. Однако, во многих исследованиях ставится под сомнение роль NeuN как маркера неповрежденных нейронов, указывая, что окрашивание вариabельно и может отсутствовать при определенных заболеваниях и физиологических состояниях [8]. Было показано, что наличие или отсутствие иммуногистохимической (ИГХ) реакции с первичными антителами против NeuN зависит от статуса фосфорилирования этого NeuN, являющегося эпитопом Rbfox3, входящего в семейство факторов сплайсинга Rbfox1 [9]. Следовательно, отсутствие окрашивания NeuN может быть связано не с гибелью нейронов, а со снижением экспрессии белка NeuN или потерей антигенности NeuN [10]. Ранее мы также отмечали большую вариabельность окрашивания NeuN в нейронах коры головного мозга пациентов, умерших от COVID-19 [11]. Тем не менее, факторы, приводящие к снижению экспрессии белка или потере антигенности, недостаточно изучены. Также недостаточно информации о связи функциональной активности нейронов с особенностями окрашивания и локализацией NeuN.

Цель исследования — определить персонализированные морфологические фенотипы нейронов на основании характера распределения нейронального белка NeuN в слоях коры головного мозга.

Материал и методы

Для гистологического исследования отобрали 10 образцов головного мозга крыс-самцов линии Wistar массой 200–250 г ($n=10$). Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Крыс эвтаназировали методом цервикальной дислокации под общей анестезией золетилом в дозировке 20 мг/кг и ксилазином — 5 мг/кг, введенных внутривенно. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем осуществляли стандартную парафиновую проводку. Срезы толщиной 4 микрон окрашивали гематоксилином и эозином.

Для визуализации ядерного нейронального белка NeuN применяли иммуногистохимический метод окрашивания. Срезы депарафинизировали в ксилоле, и регидрировали в этиловом спирте. Высокотемпературную демаскировку проводили в цитратном буфере pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Glostrup, Denmark). Срезы охлаждали, трижды промывали в дистиллированной воде, и трижды промывали в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, Rocklin, CA, USA) по 5 мин. Для подавления эндогенной пероксидазы срезы выдерживали в 3% перекиси водорода в течении 10 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей, использовали (Protein Block Serum-free, Abcam, Cambridge, UK) с экспозицией 30 мин. Срезы инкубировали при 37°C в течение 1 ч с первичными антителами к NeuN (Abcam, Cambridge, UK) разведенных в Antibody Diluent (Abcam, Cambridge, UK). Затем срезы отмывали в PBS трижды по 5 мин. Для детекции связывания первичных антител с антигеном использовали коммерческий набор (Diagnostic BioSystems, Netherlands), содержащий вторичные антитела и субстрат (DAB). После промывания срезов в PBS, их контрастировали гематоксилином, отмывали в проточной воде и дегидратировали в спиртах, заключали под покровные стекла.

Препараты исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U. Среднюю интенсивность окрашивания NeuN-позитивных нейронов определяли на основании показателя Mean Density, используя программное обеспечение для анализа изображений NIS-Elements BR.

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics 29.0. Для сравнительного межгруппового анализа использовали непараметрический метод статистического анализа, применяли критерий Краскела–Уоллиса, в качестве апостериорных критериев использовали критерий Данна и поправку Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний критерий). Статистические данные описывали в виде медиан и интерквартильных диапазонов.

Результаты

В небольших по размеру нейронах первого слоя коры NeuN локализовался по периферии ядер.

В ядрах второго слоя окрашивалась периферия ядер. Центральная часть ядер была окрашена диффузно и менее интенсивно. В цитоплазме нейронов отмечали слабое и диффузное окрашивание. В отдельных нейронах ядра имели диффузную и интенсивную окраску. Положительную реакцию на NeuN регистрировали в ядрышках ядер. В некоторых нейронах как ядро, так и цитоплазма были окрашены очень слабо или не окрашены.

Ядра большинства пирамидных нейронов третьего слоя характеризовались интенсивным диффузным окрашиванием. Встречали нейроны, в которых ядра имели низкую интенсивность окрашивания. Окрашивание цитоплазмы было невысокой интенсивности, диффузное. Положительное окрашивание выявили в начальных отделах отростков нейронов — дендритах, аксонах.

В четвертом слое коры головного мозга наблюдали ядра небольших размеров, более интенсивно окрашенные по периферии. Гиалоплазма имела однородную окраску средней интенсивности. В некоторых нейронах ядра и цитоплазма не были окрашены или имели незначительную интенсивность окрашивания.

В пятом слое ядра многих крупных пирамидных нейронов имели различную интенсивность окраски. В цитоплазме продукт реакции был представлен немногочисленными мелкими гранулами. Преобладало диффузное окрашивание с включением окрашенных гранул. В ряде крупных нейронов ядра и цитоплазма не были окрашены или имели низкую интенсивность окрашивания. В части нейронов выявили низкую интенсивность окрашивания начальных отделов дендритов и аксонов. Ядра и цитоплазма нейронов небольших размеров были окрашены с различной интенсивностью.

Шестой слой полиморфных клеток характеризовался неодинаковым окрашиванием ядер и цитоплазмы нейронов. Отмечали много ядер нейронов с периферической локализацией NeuN. В результате иммуногистохимической реакции формировалось кольцевидное окрашивание по периферии ядер. Выявили много слабо окрашенных или не окрашенных ядер нейронов на границе с белым веществом головного мозга. Отмечали умеренное или менее интенсивное окрашивание начальных отделов аксонов и дендритов нейронов.

Таким образом, на основании особенностей окрашивания NeuN в нейронах коры головного мозга, выделили следующие фенотипы (рис. 1):

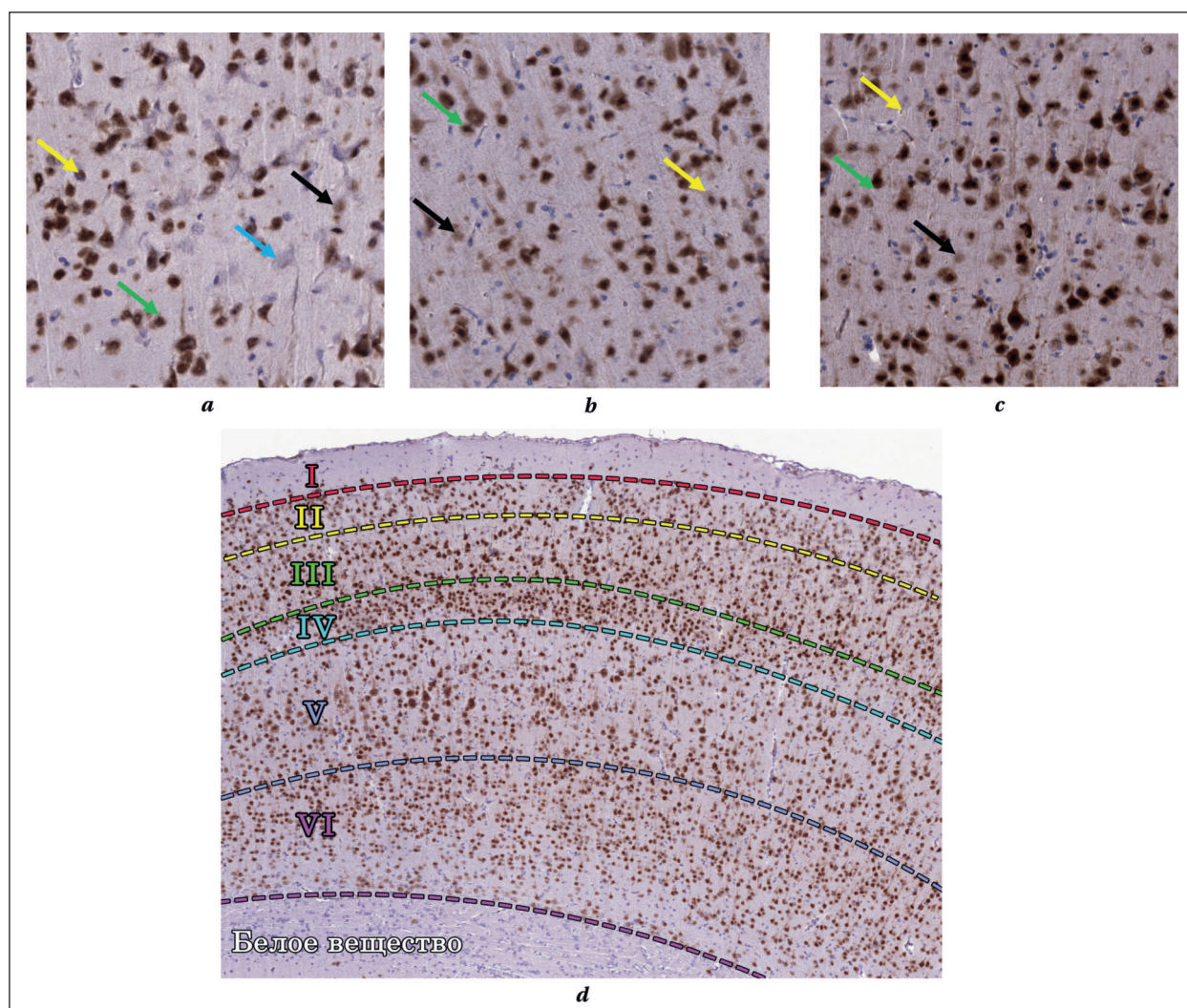


Рис. 1. Локализация NeuN в нейронах коры головного мозга крысы.

Примечание. Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание. Ув. об. $\times 20$. *a-c* — различная интенсивность окрашивания препаратов от слабой до выраженной. Зеленые стрелки — нейроны с положительной ИГХ-реакцией в ядрах и цитоплазме; желтые стрелки — нейроны с положительной ИГХ-реакцией в ядре; черные стрелки — нейроны с положительной ИГХ-реакцией, но без видимых очертаний ядра; голубые стрелки — неокрашенные нейроны; *d* — цветные линии — границы между слоями коры головного мозга; римские цифры — соответствующие слои.

Таблица. Показатели средней интенсивности окрашивания NeuN позитивных клеток в разных слоях коры головного мозга крыс, *Me (Q1-Q3)*.

Сравниваемые слои	Средняя интенсивность окрашивания		<i>p</i>
4-3	69 (60-84)	71 (60-89)	0,033*
4-5	69 (60-84)	76 (65-88)	<0,001*
4-2	69 (60-84)	76 (66-90)	<0,000*
4-6	69 (60-84)	68 (80-93)	<0,000*
4-1	69 (60-84)	88 (68-110)	<0,000*
3-5	71 (60-89)	76 (65-88)	<0,000*
3-2	71 (60-89)	76 (66-90)	<0,000*
3-6	71 (60-89)	68 (80-93)	<0,000*
3-1	71 (60-89)	88 (68-110)	<0,000*
5-2	76 (65-88)	76 (66-90)	1,000
5-6	76 (65-88)	68 (80-93)	<0,000*
5-1	76 (65-88)	88 (68-110)	<0,000*
2-6	76 (66-90)	68 (80-93)	0,015*
2-1	76 (66-90)	88 (68-110)	<0,001*
6-1	68 (80-93)	88 (68-110)	0,123

Примечание. * — статистически значимые различия.

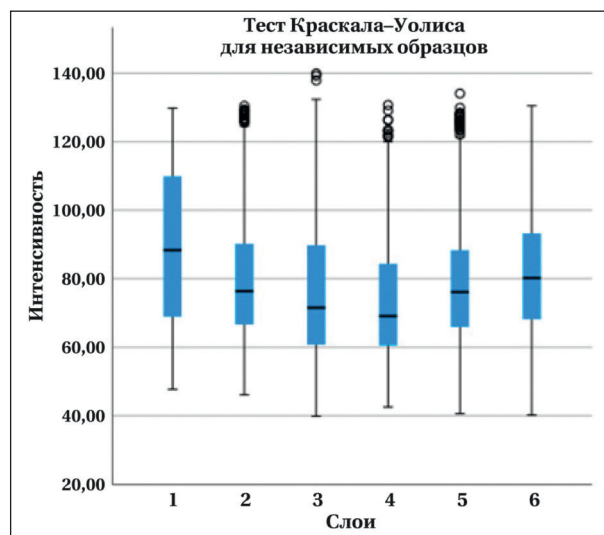


Рис. 2. Значения интенсивности окрашивания NeuN позитивных нейронов в слоях коры головного мозга крысы.

1) нейроны с окрашенным ядром, но неокрашенной цитоплазмой;

2) нейроны с окрашенной цитоплазмой, но неокрашенным ядром;

3) нейроны с окрашенной цитоплазмой и ядром;

4) полностью окрашенные нейроны, в которых ядро не визуализировалось;

5) нейроны с окрашенными отростками (дендритами/аксонами).

Показатели интенсивности окрашивания NeuN- позитивных нейронов различались в зависимости от слоя коры (рис. 2, табл.). В результате сравнительного анализа слоев коры головного мозга по средним показателям интенсивности окрашивания NeuN выявили различия, представленные в таблице.

Обсуждение

Описанные выше фенотипы нейронов коры головного мозга на основании локализации ИГХ-реакции с антителами к NeuN разрозненно упоминаются в исследованиях. В частности, были предприняты попытки и получены некоторые результаты, объясняющие вариативность окрашивания NeuN.

Самым распространенным фенотипом, согласно данным выполненного исследования, являются нейроны с окрашенными ядром и цитоплазмой. Известно, что ядерный белок мозга NeuN связан с ДНК, а по данным Y. S. Lin и соавт. [12] ИГХ-реакция с белком NeuN преимущественно обнаруживается в ядрах клеток и в меньшей степени — в области перинуклеарной цитоплазмы. Вероятно, что ИГХ-окрашивание ядра и цитоплазмы обусловлено субклеточной локализацией различных подтипов NeuN/Rbfox3. Подтип 46 кДа в основном распределен в ядре, тогда как подтип 48 кДа в основном локализован в цитоплазме [13]. В некоторых нейронах, таких как зернистые клетки мозжечка, отсутствует ядерное окрашивание в афферентных вегетативных нейронах, в то время как цитоплазма демонстрирует положительную ИГХ-реакцию [14].

Различная интенсивность окрашивания и наличие NeuN-негативных нейронов не может свидетельствовать только о повреждении нейронов, а скорее маркирует различную функциональную активность нейрона. Возможно, что интенсивность окрашивания NeuN ядра зависит от состояния хроматина. Обнаружено, что ядра клеток мозга мышей, которые экспрессировали высокие уровни NeuN/FOX3, имели деконденсированный хроматин по сравнению с ядрами со следовым окрашиванием и неокрашенными [15]. Подтверждением того, что NeuN-негативные нейроны присутствуют в головном мозге и не связаны с пато-

логическими факторами являются результаты исследования F. A. Azevedo и соавт. [16], продемонстрировавшие, что мозг взрослого мужчины содержит $86,1 \pm 8,1$ миллиарда NeuN-положительных клеток («нейронов») и $84,6 \pm 9,8$ миллиарда NeuN-отрицательных клеток.

M. L. Hernandez и соавт. [17] были получены данные, свидетельствующие о том, что существует постоянная субпопуляция NeuN-негативных нейронов в латеральном неокортексе и что эти нейроны потенциально более уязвимы для позднего повреждения клеточной мембраны. Большая вариативность окрашивания NeuN при исключении воздействия патологических факторов была отмечена в исследовании нейронов черной субстанции интактных лабораторных животных (крыс): помимо NeuN позитивных нейронов выявлены неокрашенные и со следовым окрашиванием нейроны, а также отмечена различная субклеточная компартиментализация NeuN. Авторами сделан вывод о том, что морфометрическая оценка экспрессии NeuN не может быть применена в качестве нейронального маркера в черной субстанции [18].

Исследование I. Unal-Cevik и соавт. [19], в котором сопоставили результаты ИГХ-исследования и вестерн-блот-исследования NeuN в мозге мышей через 6 ч после церебральной ишемии, показало, что в образцах головного мозга, в которых не наблюдалось ИГХ-реакции, уровни белка не были снижены. Следовательно, интенсивность иммуногистохимической реакции при выявлении NeuN снижается в результате метаболических нарушений, а не повреждения или уменьшения количества нейронов.

Данные некоторых исследований предполагают зависимость количества NeuN-позитивных нейронов от возраста и пола [20–22]. Так, A. Sugiura и соавт. [22] показали, что количество нейронов гипоталамуса, содержащих NeuN, уменьшалось со старением. Однако, в нашем исследовании коры головного мозга пациентов, умерших от COVID-19, не было выявлено влияние пола и возраста на окрашивание NeuN [11].

L. Luijckink и соавт. [23] обнаружили, что ИГХ-реакция была слабее при окрашивании парафиновых срезов образцов мозга человека, чем при окрашивании препаратов мозга экспериментальных животных. Авторы связывают снижение окрашивания с влиянием фиксации и техники гистологической подготовки препаратов. Тем не менее, другие исследования на экспериментальном материале показывают высокую вариативность окрашивания нейронов независимо от фиксации материала [18].

Экспрессия NeuN изучалась при заболеваниях и травмах. L. T. McPhail и соавт. [24] было обнаружено, что резекция перифериче-

ского нерва у крысы и мыши приводит к почти полной потере NeuN в лицевых мотонейронах через 3 дня после травмы и не восстанавливается до 28 дней, несмотря на выживание нейронов. Окрашивание NeuN было значительно снижено или утрачено при перинатальной внезапной смерти плода. Однако нейроны со сниженной маркировкой NeuN не показали признаков апоптоза. Также была обнаружена значительная связь между истощением NeuN в нейронах головного мозга плода и курением матери [25].

Исследование М. В. Anderson и соавт. [26], выявившее увеличение экспрессии NeuN в ядрах и цитоплазме нейронов ганглиев дорсальных корешков на экспериментальной модели адъювант-индуцированного артрита, предполагает потенциальную роль NeuN в активации ноцицептивных нейронов и реализации болевых ощущений.

Литература

- Mullen R. J., Buck C. R., Smith A. M. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*. 1992; 116 (1): 201–211. DOI: 10.1242/dev.116.1.201. PMID: 1483388.
- Kim K. K., Adelstein R. S., Kawamoto S. Identification of neuronal nuclei (NeuN) as Fox-3, a new member of the Fox-1 gene family of splicing factors. *J Biol Chem*. 2009; 284 (45): 31052–31061. DOI: 10.1074/jbc.M109.052969 PMID: 19713214.
- Alekseeva O. S., Guselnikova V. V., Beznin G. V., Korzhevsky D. E. [Prospects for the application of neuron nuclear protein as a marker of the functional state of nerve cells in vertebrates. *J Evol Biochem. Phys.* 2015; 51: 357–369. DOI: 10.1134/S0022093015050014.
- Shen C. C., Yang Y. C., Chiao M. T., Cheng W. Y., Tsuei Y. S., Ko J. L. Characterization of endogenous neural progenitor cells after experimental ischemic stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2010; 7 (1): 6–14. DOI: 10.2174/156720210790820208.
- Davoli M. A., Fourtounis J., Tam J., Xanthoudakis S., Nicholson D., Robertson G. S., Ng G. Y., Xu D. Immunohistochemical and biochemical assessment of caspase-3 activation and DNA fragmentation following transient focal ischemia in the rat. *Neuroscience*. 2002; 115 (1): 125–136. DOI: 10.1016/S0306-4522(02)00376-7. PMID: 12401327.
- Sugawara T., Lewén A., Noshita N., Gasche Y., Chan P. H. Effects of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial, and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats. *J Neurotrauma*. 2002; 19: 85–98. DOI: 10.1089/089771502753460268. PMID: 11852981.
- Alekseeva O. S., Guselnikova V. V., Beznin G. V., Korzhevskii D. E. [Prospects of the nuclear protein NeuN application as an index of functional state of the vertebral nerve cells]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2015; 51 (5): 313–323. (in Russ.). PMID: 26856070.
- Duan W., Zhang Y. P., Hou Z., Huang C., Zhu H., Zhang C. Q., Yin Q. Novel insights into NeuN: from neuronal marker to splicing regulator. *Mol Neurobiol*. 2016; 53: 1637–1647. DOI: 10.1007/s12035-015-9122-5. PMID: 25680637.
- Kim K. K., Adelstein R. S., Kawamoto S. Identification of neuronal nuclei (NeuN) as Fox-3, a new member of the Fox-1 gene family of splicing factors. *J Biol Chem*. 2009; 284: 31052–31061. DOI: 10.1074/jbc.M109.052969. PMID: 19713214.
- Unal-Cevik I., Kiliç M., Gürsoy-Ozdemir Y., Gurer G., Dalkara T. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: A cautionary note. *Brain Res*. 2004; 1015: 169–174. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.04.032. PMID: 15223381.
- Babkina A. S., Yadgarov M. Y., Lyubomudrov M. A., Ostrova I. V., Volkov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., et al. Morphologic findings in the cerebral cortex in COVID-19: association of microglial changes with clinical and demographic variables. *Biomedicine*. 2023; 11 (5): 1407. DOI: 10.3390/biomedicine11051407. PMID: 37239078.
- Lin Y. S., Kuo K. T., Chen S. K., Huang H. S. RBFOX3/NeuN is dispensable for visual function. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192355. DOI: 10.1371/journal.pone.0192355. PMID: 29401485.
- Maxeiner S., Glassmann A., Kao H. T., Schilling K. The molecular basis of the specificity and cross-reactivity of the NeuN epitope of the neuron-specific splicing regulator, Rbfox3. *Histochem Cell Biol*. 2014; 141: 43–55. DOI: 10.1007/s00418-013-1159-9. PMID: 24150744.
- Van Nassauw L., Wu M., De Jonge F., Adriaensen D., Timmermans J. P. Cytoplasmic, but not nuclear, expression of the neuronal nuclei (NeuN) antibody is an exclusive feature of Dogiel type II neurons in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Histochem. Cell Biol*. 2005; 124: 369–377. DOI: 10.1007/s00418-005-0019-7. PMID: 16049694.
- Yu P., McKinney E. C., Kandasamy M. M., Albert A. L., Meagher R. B. Characterization of brain cell nuclei with decondensed chromatin. *Dev Neurobiol*. 2015; 75 (7): 738–756. DOI: 10.1002/dneu.22245. PMID: 25369517.
- Azevedo F. A., Carvalho L. R., Grinberg L. T., Farfel J. M., Ferretti R. E., Leite R. E., Jacob Filho W., et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol*. 2009; 513 (5): 532–541. DOI: 10.1002/cne.21974. PMID: 19226510.
- Hernandez M. L., Chatlos T., Gorse K. M., Lafrenaye A. D. Neuronal membrane disruption occurs late following diffuse brain trauma in rats and involves a subpopulation of NeuN negative cortical neurons. *Front Neurol*. 2019; 10: 1238. DOI: 10.3389/fneur.2019.01238. PMID: 31824411.

18. Cannon J. R., Greenamyre J. T. NeuN is not a reliable marker of dopamine neurons in rat substantia nigra. *Neurosci Lett.* 2009; 464 (1): 14–17.
DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.023. PMID: 19682546.
19. Unal-Cevik I., Kilinç M., Gürsoy-Ozdemir Y., Gurer G., Dalkara T. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note. *Brain Res.* 2004; 1015 (1–2): 169–174.
DOI: 10.1016/j.brainres.2004.04.032. PMID: 15223381.
20. Yagi S., Splinter J. E.J., Tai D., Wong S., Wen Y., Galea L. A. M. Sex differences in maturation and attrition of adult neurogenesis in the hippocampus. *eNeuro.* 2020; 7 (4): ENEURO.0468-19.2020.
DOI: 10.1523/ENEURO.0468-19.2020. PMID: 32586842.
21. Demarest T. G., Waite E. L., Kristian T., Puche A. C., Waddell J., McKenna M. C., Fiskum G. Sex-dependent mitophagy and neuronal death following rat neonatal hypoxia-ischemia. *Neuroscience.* 2016; 335: 103–113.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.026. PMID: 27555552.
22. Sugiura A., Shimizu T., Kameyama T., Maruo T., Kedashiro S., Miyata M., Mizutani K., et al. Identification of Sox2 and NeuN double-positive cells in the mouse hypothalamic arcuate nucleus and their reduction in number with aging. *Front Aging Neurosci.* 2021; 12: 609911.
DOI: 10.3389/fnagi.2020.609911. PMID: 33776740.
23. Luijckx L., Waters K. A., Machaalani R. Immunostaining for NeuN does not show all mature and healthy neurons in the human and pig brain: focus on the hippocampus. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2021; 29: e46–e56.
DOI: 10.1097/PAL.0000000000000925. PMID: 33710124.
24. McPhail L. T., McBride C. B., McGraw J., Steeves J. D., Tetzlaff W. Axotomy abolishes NeuN expression in facial but not rubrospinal neurons. *Exp Neurol.* 2004; 185 (1): 182–190.
DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.001. PMID: 14697329.
25. Lavezzi A. M., Corna M. F., Matturri L. Neuronal nuclear antigen (NeuN): a useful marker of neuronal immaturity in sudden unexplained perinatal death. *J Neurol Sci.* 2013; 329 (1–2): 45–50.
DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.012. PMID: 23570982.
26. Anderson M. B., Das S., Miller K. E. Subcellular localization of neuronal nuclei (NeuN) antigen in size and calcitonin gene-related peptide (CGRP) populations of dorsal root ganglion (DRG) neurons during acute peripheral inflammation. *Neurosci Lett.* 2021; 24; 760: 135974.
DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135974. PMID: 34146639.

Поступила 18.09.2024
Принята в печать 17.12.2024

Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах)

В. А. Рева^{1*}, А. Р. Самакаева¹, Д. А. Шелухин², С. В. Орлов³,
В. Д. Потёмкин¹, Д. В. Булгин³, Г. Ю. Грачёва⁴, А. В. Щёголев¹

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Мой Медицинский Центр,
Россия, 191186, г. Санкт-Петербург, Финляндский проспект, д. 4, лит. А

³ Курчатовский комплекс медицинской приматологии,
Национальный исследовательский Центр «Курчатовский институт»,
Россия, 354376 г. Сочи, с. Весёлое, ул. Академика Лапина, д. 177

⁴ Многопрофильный научно-образовательный центр Дуокор,
Россия, 195176, г. Санкт-Петербург, ул. Львовская, д. 10

Для цитирования: В. А. Рева, А. Р. Самакаева, Д. А. Шелухин, С. В. Орлов, В. Д. Потёмкин, Д. В. Булгин, Г. Ю. Грачёва, А. В. Щёголев. Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 62–74. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-62-74> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Виктор Александрович Рева, vteva@mail.ru

Резюме

Выживаемость тяжелопострадавших с тяжелой кровопотерей и остановкой кровообращения близка к нулю.

Цель исследования. Оценить возможность применения технологии экстренной сверхглубокой гипотермии (ЭСГ) в эксперименте на обезьянах при остановке кровообращения, индуцированной кровопотерей.

Материалы и методы. Пяти самцам павианов-анубисов массой 19,8 (18,8–23,8) кг моделировали тяжелую кровопотерю, достигая остановки сердца. Спустя 1 мин ожидания и 3 мин сердечно-легочной реанимации начинали охлаждение дуги аорты с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) раствором 4°C до достижения назофарингеальной температуры 10°C. Затем проводили охлаждение всего тела до ректальной температуры 16°C. Разобщение верхней и нижней половины туловища осуществляли с помощью баллонных катетеров. После достижения целевых температур контур ЭКМО выключали, выполняли лапаротомию для имитации тактики контроля повреждений. Спустя 1 ч остановки кровообращения начинали медленное согревание с возрастающим темпом от 1°C/10 мин до 1°C/ч и реинфузией предварительно забранной крови. При восстановлении спонтанного кровообращения (ВОСК), устойчивого дыхания, трахею животных экстубировали и транспортировали их в виварий.

Результаты. На фоне глубокого охлаждения уровень церебральной оксиметрии у всех животных оставался в пределах нормальных значений. У 4/5 животных регистрировали устойчивое ВОСК при температуре 22–25°C. 2/5 животных дожили до конца эксперимента, но скончались после экстубации трахеи — спустя 44 и 19 ч с момента начала эксперимента. Скорость охлаждения у выживших животных составила 7–11 мин, у умерших — 23–37 мин, соответственно. Причинами гибели являлись системная гипоперфузия организма с последующим реперфузионным синдромом, подтвержденным прогрессирующим нарастанием концентрации лактата, креатинфосфокиназы, отек головного мозга, ишемическое повреждение миокарда и транзиторная коагулопатия.

Заключение. ЭСГ позволяет поддерживать адекватную церебральную перфузию, несмотря на временное прекращение кровообращения. В фазу согревания происходит восстановление сердечной деятельности, и в некоторых случаях — пробуждение животных. Причины гибели и способы их коррекции нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: сверхглубокая гипотермия; остановка сердца; кровопотеря; реперфузия; эксперимент на обезьянах; ЭКМО

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнили при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00310.

Информация об авторах:

Виктор Александрович Рева: ORCID 0000-0001-6705-9849

Анастасия Рафаильевна Самакаева: ORCID 0009-0001-4397-0870

Даниил Александрович Шелухин: ORCID 0000-0002-2510-002X

Сергей Владимирович Орлов: ORCID 0000-0001-6080-8042

Владимир Дмитриевич Потёмкин: ORCID 0009-0009-9969-3524

Дмитрий Викторович Булгин: ORCID 0000-0003-1739-8505

Галина Юрьевна Грачева: ORCID 0009-0007-0589-1753

Алексей Валерьянович Щёголев: ORCID 0000-0001-6431-439X

Emergency Ultra-Deep Hypothermia in Cardiac Arrest Induced by Blood Loss (Experimental Study on Nonhuman Primates)

Victor A. Reva^{1*}, Anastasia R. Samakaeva¹, Daniil A. Shelukhin², Sergey V. Orlov³,
Vladimir D. Potemkin¹, Dmitry V. Bulgin³, Galina Y. Gracheva⁴, Alexey V. Shchegolev¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev Str., B, 194044 St. Petersburg, Russia

² My Medical Center,
4 A Finlandsky Prospekt, 191186 St. Petersburg, Russia

³ Kurchatov Complex for Medical Primatology, National Research Center, Kurchatov Institute,
177 Academician Lapina Str., Vesyoloye vil., 354376 Sochi, Russia

⁴ Duocor Multidisciplinary Scientific and Educational Center,
10 Lvovskaya Str., 195176 St. Petersburg, Russia

Summary

The survival rate of critically injured individuals with severe blood loss and cardiac arrest is close to zero.

Aim. To evaluate the feasibility of using emergency ultra-deep hypothermia (EUDH) in an experimental model of cardiac arrest induced by blood loss in nonhuman primates.

Materials and Methods. Five male olive baboons (*Papio anubis*), weighing 19.8 (18.8–23.8) kg, were subjected to severe blood loss leading to cardiac arrest. After 1 minute of observation and 3 minutes of cardiopulmonary resuscitation (CPR), aortic arch cooling was initiated using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a 4°C solution to achieve a nasopharyngeal temperature of 10°C. Whole-body cooling followed until a rectal temperature of 16°C was reached. Balloon catheters were used to disconnect the upper and lower halves of the body. Once the target temperatures were reached, the ECMO circuit was turned off and an open laparotomy was performed to simulate damage control strategies. One hour after cardiac arrest, slow rewarming began at a rate of 1°C per 10 minutes to 1°C per hour, accompanied by reinfusion of previously collected blood. After return of spontaneous circulation (ROSC), sustained breathing, and tracheal extubation, the animals were transferred to a vivarium.

Results. During deep hypothermia, cerebral oximetry values remained within normal limits in all animals. Sustained ROSC was recorded in 4 of 5 animals at temperatures between 22–25°C. Two animals survived to the end of the experiment but died after extubation, 44 and 19 hours after the start of the experiment. Cooling rates for survivors were 7–11 minutes compared to 23–37 minutes for non-survivors. Causes of death included systemic hypoperfusion with subsequent reperfusion syndrome as evidenced by progressive lactate elevation, elevated creatine phosphokinase levels, cerebral edema, myocardial ischemia, and transient coagulopathy.

Conclusion. EUDH supports adequate cerebral perfusion during temporary circulatory arrest. Recovery of cardiac activity and, in some cases, awakening are achievable during the rewarming phase. Causes of death and possible corrective measures require further investigation.

Keywords: *ultra-deep hypothermia; cardiac arrest; blood loss; reperfusion; primate experiment; ECMO*

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

Funding. This study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation under Project No. 23-25-00310.

Information about the authors:

Victor A. Reva: ORCID 0000-0001-6705-9849

Anastasia R. Samakaeva: ORCID 0009-0001-4397-0870

Daniil A. Shelukhin: ORCID 0000-0002-2510-002X

Sergey V. Orlov: ORCID 0000-0001-6080-8042

Vladimir D. Potemkin: ORCID 0009-0009-9969-3524

Dmitry V. Bulgin: ORCID 0000-0003-1739-8505

Galina Y. Gracheva: ORCID 0009-0007-0589-1753

Alexey V. Shchegolev: ORCID 0000-0001-6431-439X

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

Введение

Тяжелые травмы с продолжающимся кровотечением и развитием остановки кровообращения в подавляющем большинстве случаев заканчиваются летальным исходом. Существующие методы реанимации малоэффективны при травматической остановке сердца (ТОС). Эффективность проведения стандартной сердеч-

но-легочной реанимации (СЛР) с непрямым массажем сердца в таких обстоятельствах крайне низка [1, 2], а при выполнении торакотомии для наложения зажима на грудной отдел аорты и прямого массажа сердца выживаемость составляет не более 10% [3].

Независимо от причины остановки сердца, необратимые изменения в мозге начинаются

уже через 5 мин, в сердце — через 20 мин [4, 5]. С 50–60-х гг. XX в. ведутся поиски методов снижения кислородного запроса жизненно важных органов [6, 7]. Вслед за работами В. А. Неговского, посвященными механической поддержке кровообращения, использованию гипотермии [5, 8, 9], Р. Safar и S. Tisherman предложили концепцию «неотложной консервации и реанимации» (от *англ.* Emergency Preservation and Resuscitation, EPR) [10–12].

Суть метода заключается в экстренной сверхглубокой гипотермии (ЭСГ) пострадавшего за счет быстрого охлаждения сначала верхней половины туловища (головы и сердца), а затем и всего тела до температуры 10–16°C путем нагнетания в сосудистое русло охлажденного до 4°C физиологического раствора. По идее авторов применение данной методики минимизирует «кислородный запрос» жизненно важных органов и позволяет хирургу выполнить необходимую спасающую операцию с последующей реанимацией и медленным согреванием. EPR успешно, с высокой выживаемостью, применялась в экспериментах на животных [13, 14], что позволило авторам получить разрешение на пилотное клиническое исследование у пострадавших [15].

Описанный метод имеет ряд недостатков: используется широкий торакотомный доступ для пережатия магистральных сосудов (аорты, нижняя полая вена (НПВ)), установки возвратной (в нисходящую аорту по направлению к сердцу) и заборной (в ушко правого предсердия) канюль.

Таким образом, создается изолированный «верхний» контур для быстрого охлаждения головного мозга. При этом одна из важных задач ЭСГ — быстрая канюляция и изоляция верхнего контура — трудно выполнима при данном протоколе, поскольку торакотомия и открытая канюляция магистральных сосудов могут занимать более 5 мин времени, что становится критичным для поддержания перфузии головного мозга. Кроме того, сам по себе широкий торакотомный доступ является дополнительным источником кровопотери за счет формирующейся впоследствии коагулопатии.

Предположили, что реализация принципа ЭСГ возможна малоинвазивным путем — с помощью комбинации реанимационной эндоваскулярной баллонной окклюзии аорты и открытой канюляции правой плечевой артерии, позволяющих вкпе осуществить селективную перфузию дуги аорты [16].

Цель работы — экспериментальная оценка на нечеловекообразных обезьянах возможности применения технологии ЭСГ в предложенной модификации при остановке кровообращения, индуцированной кровопотерей.

Исследование провели на базе Курчатовского комплекса медицинской приматологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (ККМП НИЦ «Курчатовский институт»), г. Сочи с одобрения локального этического комитета (протокол №279 от 27.06.2023 г.).

В исследование включили 5 самцов павианов-анубисов (*Papio Anubis*) средним возрастом 5,6 (5,3–10,8) лет и средней массой 19,8 (18,8–23,8) кг. Выбор животных (низшие обезьяны) был обусловлен необходимостью оценки развития функциональных, в т. ч. ментальных нарушений, возникающих в результате макро- и/или микроструктурных изменений в головном мозге на фоне сверхглубокой гипотермии. Все исследовательские работы с обезьянами выполняли в соответствии с общепринятыми правовыми и этическими нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в ККМП НИЦ «Курчатовский институт», в соответствии с Решением Совета ЕЭК № 81 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33218-2014 Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами».

Протокол эксперимента состоял из нескольких основных фаз: подготовка животного, подготовка и заполнение контура ЭКМО, моделирование кровопотери и остановки сердца, экстренная гипотермия и последующее согревание животного (рис. 1).

Подготовка животного и катетеризация сосудов.

После суточного голодания животных седатировали внутримышечным введением тилетамина с золазепамом (Телазол, Zoetis®, США) в дозе 15–20 мг/кг, транспортировали в операционную, где выполняли интубацию трахеи с переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и укладывали на операционный стол в положении на спине с разведенными конечностями. В левую яремную вену устанавливали интродьюсер 5 Fr для поддерживающей инфузионной терапии и забора проб крови. Катетеризировали обе бедренные артерии (интродьюсеры 7 Fr): для инвазивного мониторинга артериального давления (АД), заведения баллонного катетера для окклюзии грудной аорты (катетер МИТ, Железнодорожный, Россия) — с одной стороны, и для введения возвратной артериальной канюли 12 Fr — с другой стороны. Дополнительно катетеризировали правую бедренную вену для заведения второго баллонного катетера — для окклюзии НПВ у места впадения в правое предсердие (для полной изоляции верхнего контура).

В правой подмышечной области через разрез длиной 5 см обнажали правую плечевую артерию



Рис. 1. Протокол эксперимента по изучению эффективности экстренной сверхглубокой гипотермии на низших приматах.

Примечание. АД — артериальное давление; ВОСК — восстановление спонтанного кровообращения; ВЧД — внутричерепное давление; ОЦК — объем циркулирующей крови; Тн — назофарингеальная температура; Тр — ректальная температура.

и вену, через которые заводили вторую возвратную артериальную канюлю 15 Fr с установкой ее кончика в дуге аорты и заборную канюлю 17 Fr с позиционированием ее кончика в просвете верхней полой вены (ВПВ) (все канюли — Biomedicus, Medtronic, США). Для профилактики ишемии в артерию каждой катетеризированной конечности устанавливали дистальный шунт — периферический катетер 20 G. Все внутрисосудистые манипуляции проводили под флюороскопическим контролем с помощью С-дуги.

Температуру в верхней и нижней половине туловища измеряли двумя датчиками, размещенными в носоглотке (Тн) и прямой кишке (Тр). Дополнительно температуру мозга, брюшной полости и ко-

нечностей определяли с помощью радиотермометрии (РТМ-01-РЭС, Россия), учитывая, что глубина измерения температуры составляет 4–6 см. Для мониторинга качества перфузии головного мозга использовали церебральный/соматический оксиметр InVivoSTM 5100C, вариант исполнения Somasensor (Medtronic, США), который за счет ближней инфракрасной спектроскопии определяет показатель тканевой оксиметрии (StO₂). Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) осуществляли путем наложения тrefинационного отверстия в левом гемикраниуме и установки паренхиматозного датчика перед системной гепаринизацией (Spiegelberg, Германия). В мочевого пузырь устанавливали катетер для контроля диуреза.

Перед началом канюляции осуществляли системную гепаринизацию введением 70–90 Ед гепарина/кг массы тела (гепарин-натрий Браун, В. Braun, Германия) для достижения активированного времени свертывания (АВС) не ниже 350 с (прибор Actalyke Mini II, Helena Lab., США).

Подготовка контура ЭКМО. До вмешательства заранее подготавливали контур ЭКМО, включающий центрифужную головку RF-36 к портативному аппарату ЭКМО Ex-Stream (Трансбиотек, Россия) и оксигенатор (Quadrox-i, Ma-

quet Cardiopulmonary GmbH, Германия). Раствор для первичного заполнения (прайм) контура ЭКМО включал 5 частей Гелофузина (В. Braun, Германия), 5 частей Стерофундина (В. Braun, Германия), 2 части 4% раствора гидрокарбоната натрия (Дальхимфарм, Россия), 1 часть маннитола (Биосинтез, Россия), и 1 часть 20% альбумина (Микроген, Россия). Дополнительно в контур вводили 20 мл 40% глюкозы и 20 мл 4% калия хлорида. Подготовленный контур был замкнут и после деаэрации находился в режиме ожидания подключения. В это время проводили охлаждение прайма до 4°C с помощью подключения к оксигенатору терморегулирующего устройства (ТРУ, 3Т, Sorin Stockert, Германия).

Моделирование кровопотери и остановки сердца. Контролируемую кровопотерю в объеме 40–50% объема циркулирующей крови (ОЦК) моделировали путем медленного (30–45 мин) забора венозной крови шприцем из интродьюсера, установленного в бедренной вене, в контейнеры для заготовки крови с антикоагулянтном ЦФДА-1 для возврата в сосудистое русло на этапе согревания. При снижении систолического АД < 40 мм рт. ст. ускоряли забор крови и параллельно для индукции остановки сердечной деятельности вводили 4% раствор калия хлорида из расчета 10 мг/кг. Не являясь общепринятым подходом, дополнительное введение калия хлорида позволяло быстрее достигнуть остановки сердца и выполнить временную отсечку, а также создавало системную гиперкалиемию, препятствующую раннему спонтанному восстановлению ритма при последующем согревании. Контроль остановки сердца осуществляли с помощью ЭКГ, инвазивного АД, УЗИ.

Экстренная сверхглубокая гипотермия. Спустя 1 мин остановки кровообращения начинали непрямой массаж сердца в течение 3 мин, в течение которых магистрали контура ЭКМО разобсали, подключали к заборной венозной и возвратной артериальной канюлям, установленным в подмышечной области. После этого прекращали СЛР и приступали к протоколу реанимации с применением ЭСГ — раздували баллон в аорте, снимали зажимы с магистралей и на-

чинали перфузию верхней половины туловища холодным раствором прайма (рис. 2, а). Для ускорения охлаждения и поддержания впоследствии целевой Тн голову дополнительно обкладывали снаружи пакетами со льдом.

Спустя 3 мин охлаждения дополнительно раздували баллон в НПВ для замыкания «верхнего» контура и скорейшего охлаждения. При достижении температуры головного мозга 10°C баллоны сдували и извлекали, снимали зажим с дополнительной возвратной канюли в бедренной артерии, запуская перфузию в нижней половине туловища (рис. 2, б). К инвазивному охлаждению добавляли внешнее охлаждение обкладыванием тела животного пакетами со льдом.

После охлаждения головного мозга до 10°C и тела — до 16°C искусственное кровообращение и ИВЛ останавливали на 1 ч. Выполняли лапаротомию без повреждения внутренних органов, имитируя вмешательство по остановке кровотечения, после чего размещали в брюшной полости хладоэлементы, а саму брюшную полость ушивали непрерывным швом.

Согревание и послеоперационный мониторинг. Спустя 60 мин перфузию и ИВЛ начинали снова, включая в контур предварительно забранную кровь животного, проводя коррекцию выявленных по данным анализа газов крови нарушений. Прекращали внешнее охлаждение, выполняли релапаротомию для удаления хладоэлементов. Посредством

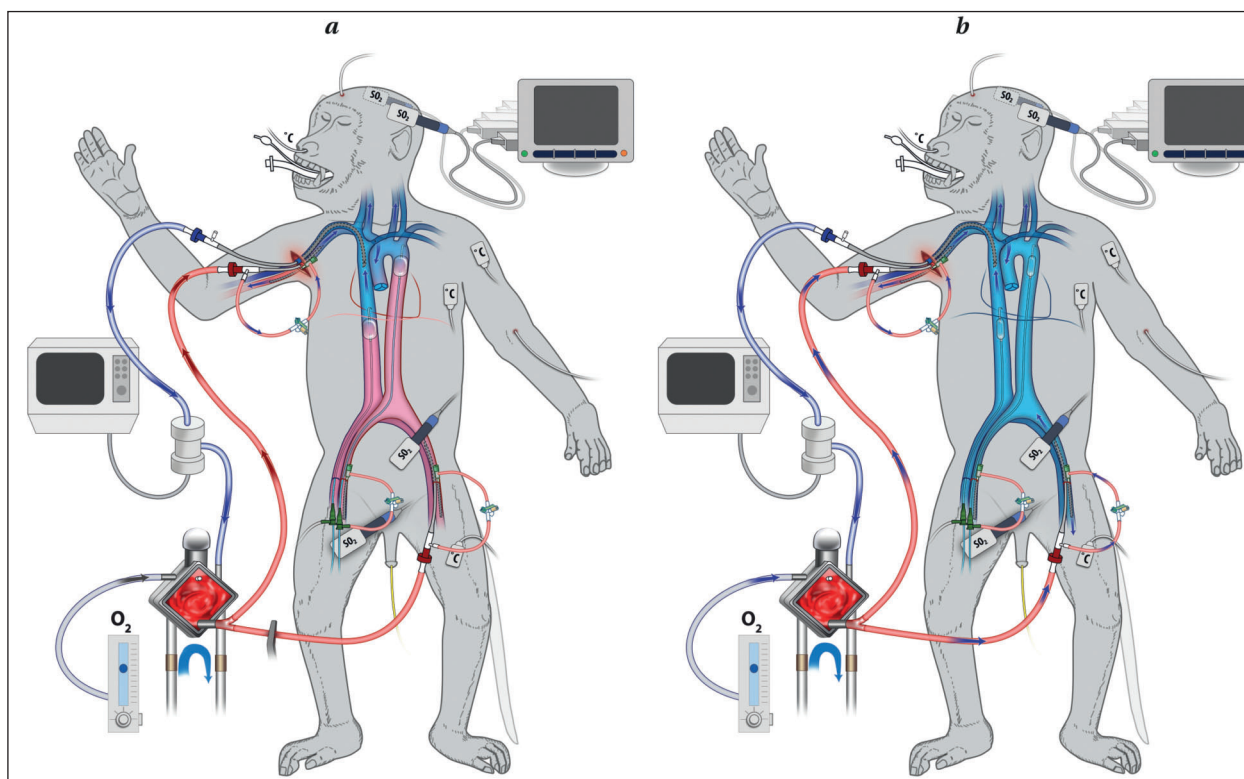


Рис. 2. Графическое изображение проведенного эксперимента.

Примечание. а — начало процедуры экстренной сверхглубокой гипотермии с помощью портативного аппарата ЭКМО. Забор крови из верхней полой вены и возврат в дугу аорты. Для изоляции верхнего контура для быстрого охлаждения головного мозга на уровне дуги аорты раздут баллон, заведенный через бедренную артерию, также раздут баллон в нижней полой вене на уровне кавальных ворот. б — оба баллона сдуты, идет охлаждение всего тела. Для более эффективного охлаждения тела запущена дополнительная возвратная канюля в бедренной артерии.

ТРУ (дельту между температурой контура и T_n удерживали не более 4°C) осуществляли постепенное согревание со скоростью 1°C в 10 мин до достижения температуры 33°C , после чего темп согревания замедляли до $1^{\circ}\text{C}/\text{ч}$, а после достижения температуры тела 36°C переходили на пассивное медленное согревание до нормальной температуры тела. Индекс перфузии при этом пропорционально повышали от 1,0 (при T_n $10\text{--}15^{\circ}\text{C}$) до 1,5 (при T_n $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$), 2,0 (при T_n $20\text{--}30^{\circ}\text{C}$), 2,5 (при T_n $30\text{--}35^{\circ}\text{C}$) и до 3,0 (до уровня нормотермии).

Для коррекции системной гипотензии применяли норадреналин через инфузомат, а в случае его недостаточной эффективности на больших дозировках — дополнительно вводили адреналин. При необходимости для поддержания расчетного объемного потока дополнительно вводили раствор гелофузина, 20% альбумина, гидрокарбоната натрия, маннитола. По показаниям вводили фуросемид для стимуляции диуреза, инсулин ультракороткого действия (Актрапид, НовоНордиск, Дания) — для коррекции гипергликемии, гепарин натрия — для удлинения АВС, хлористый кальций — для коррекции гипокальциемии (менее 1 ммоль/л). При отсутствии диуреза для устранения гипергидратации к контуру ЭКМО подключали ультрафильтрационную колонку Diasar Pro (B. Braun, Германия).

При возникновении в ходе согревания крупно-волновой фибрилляции желудочков проводили дефибрилляцию нанесением импульса $100\text{--}150\text{ Дж}$ (дефибриллятор Lifepak 12, Medtronic, США).

После согревания животного до T_n 37°C , стабилизации состояния, появлении устойчивого самостоятельного паттерна дыхания, движений в конечностях производили экстубацию трахеи, после чего животное возвращали в виварий для дальнейшего наблюдения. При отсутствии самостоятельных сердечных сокращений, дыхания в условиях полного согревания животного констатировали биологическую смерть, и выводили животное из эксперимента обескровливанием под общей анестезией.

Первичной конечной точкой служило восстановление спонтанного кровообращения (ВОСК); вторичными — суточная выживаемость, пробуждение животного после анестезии.

Измерения биохимических показателей крови осуществляли спектрофотометрически, методом жидкостной биохимии на автоматическом анализаторе Chemray 240 (Rayto, Китай), лактата — методом прямой амперометрии на аппарате GemPremier 3500 (IL Werfen, США). На этом же приборе выполняли анализы газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Материал, взятый для гистологического исследования, фиксировали в 10% нейтральном буферном (рН 7,4) растворе формалина. Далее выполняли стандартную гистологическую обработку материала с последующей заливкой в парафиновую среду «Histomix» (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург). Из полученных парафиновых блоков готовили срезы тол-

щиной 4 мкм , которые окрашивали гематоксилином и эозином. Обзорный морфологический анализ выполняли на биологическом микроскопе для лабораторных исследований Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Для микрофотографирования использовали цифровую камеру AxioCam 105 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Выявленные изменения в тканях и внутренних органах на макро- и микроскопическом уровнях, детально описали и задокументировали в протоколах патологоанатомического исследования.

Сбор и регистрацию данных проводили в редакторе Excel (Microsoft, США). Статистический анализ и построение графиков — в программе Prism 10.0 (GraphPad, США). Ввиду отсутствия группы сравнения сравнительный анализ выборок не проводили. Количественные переменные (в т. ч. на рис. 3) представляли как медиану с межквартильным интервалом.

Результаты и обсуждение

Во всех 5 случаях удалось успешно реализовать предложенную модель ТОС, включая достижение температуры головного мозга 10°C и тела 16°C . В ходе контролируемой кровопотери забрали и заготовили для последующей реинфузии $600\text{ (}400\text{--}760\text{)}$ мл крови. На охлаждение головного мозга в среднем потребовалось $23\text{ (}9\text{--}36\text{)}$ мин. Максимально возможное время охлаждения головного мозга до 10°C составило 7 мин. Вариабельность скорости охлаждения была напрямую связана с потоком в контуре ЭКМО. Если при заборе крови из ВПВ происходило спадание стенок вены, то поток снижался, что замедляло весь процесс охлаждения.

На фоне медленного согревания температура T_n и T_r постепенно выравнивалась и начинала расти вверх (рис. 3, а). При T_n более 18°C возникала собственная электрическая активность сердца (поначалу — не синусовая), а после достижения $22\text{--}25^{\circ}\text{C}$ появлялись первые самостоятельные сердечные сокращения, зачастую — с переходом в фибрилляцию желудочков (ФЖ). Считая ФЖ опасной в плане повреждения миокарда, такие эпизоды купировали дополнительным введением раствора калия хлорида. Синусовый ритм восстанавливался при достижении T_n около $28\text{--}30^{\circ}\text{C}$. В двух случаях для этого требовалось нанести 1–2 разряда дефибриллятором мощностью $120\text{--}150\text{ Дж}$. У одного из пяти животных ($N^{\circ}1$), несмотря на появление ритма и самостоятельных сердечных сокращений, устойчивого ВОСК не произошло, и спустя 13 ч согревания исследование было досрочно прекращено. Таким образом ВОСК было достигнуто у 4 из 5 животных (таблица).

Перфузия головного мозга и сердца. Несмотря на индукцию сверхглубокой гипотермии и остановку кровообращения при температуре мозга 10°C снижения показателей церебраль-

Таблица. Сводные данные об экспериментальных животных, исходах лечения и причинах гибели.

Показатель	Значение показателей у каждой особи павианов-анубисов (<i>Papio Anubis</i>)				
	1	2	3	4	5
Пол	муж	муж	муж	муж	муж
Масса, кг	19,8	19,6	18,0	21,0	26,7
Кровопотеря, мл	820	500	300	700	600
Время охлаждения до 10°C, мин	35	7	37	23	11
ВОСК	—	+	+	+	+
Отключение от ЭКМО	—	+	—	—	+
Экстубация	—	+	—	—	+
Время жизни от начала эксперимента, ч	15	44	16	19	19
Основные патологоанатомические находки	Отек легких, полиорганная недостаточность	Инфаркт миокарда	Отек легких, отек головного мозга	Полиорганная недостаточность. Ишемия тонкой кишки. Абдоминальный компартмент-синдром	Отек легких

Примечание. ВОСК — устойчивое восстановление спонтанного кровообращения, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ной оксиметрии не отметили (рис. 3, *b*). В течение 12 ч согревания значения церебральной оксиметрии всегда находились выше пороговой отметки 40%, демонстрируя достаточность перфузии мозга, позже — уже на фоне прогрессирующей гипотензии, плохо контролируемой введением вазопрессоров, отметили снижение показателей оксиметрии до 20% и ниже. При этом уровень ВЧД у 4 из 5 животных сохранялся в допустимом диапазоне значений. У животного №3 уже спустя 16 ч эксперимента выявили нарастание ВЧД с последующим летальным исходом (таблица).

Системная коагулопатия и ишемия-реперфузия. При достижении T_{th} 26–30°C у 3 из 5 животных отметили развитие тяжелой коагулопатии с кровотечением из области хирургических доступов, диффузным внутрибрюшным кровотечением, требующим ревизии раны, применения электрокоагуляции, местных гемостатических средств и тугой тампонады раны, а также внутривенного введения 1,0 г транексамовой кислоты. Было отмечено, что умеренное ускорение согревания животного на этих температурах позволяет быстрее миновать фазу коагулопатии и не допустить тем самым фатальной кровопотери.

У одного животного (№ 2) во время борьбы с таким кровотечением из раны правой подмышечной области произошла случайная деканюляция с массивным кровотечением, которое было своевременно остановлено наложением зажима на магистраль и перевязкой подмышечной артерии. Механическая поддержка кровообращения данного животного продолжалась только через бедренную артериальную канюлю, а ишемия верхней конечности не развилась. Впоследствии трахею этого животного удалось экстубировать.

Первые 5–6 ч согревания концентрация лактата хоть и оставалась высокой у всех животных (около 10 ммоль/л) и поддавалась коррекции путем увеличения индекса перфузии, гемотрансфузии и — при необходимости — удаления избыточной жидкости из циркулирующей крови, но в последующем стремительно нарастала несмотря на проводимую интенсивную терапию, достигая максимально определяемого прибором значения (15 ммоль/л). При этом у всех в последствии умерших животных начиная с 8-го часа согревания концентрация лактата превышала 15 ммоль/л, в то время как у выживших животных удавалось справиться с прогрессирующим лактатацидозом. Системная реперфузия внесла наибольший вклад в частоту летальных исходов (рис. 3, *b*).

В биохимических анализах крови выявили повышение активности трансаминаз (АСТ: с 55,4 (46,8–64,0) до 171,4 (150,4–192,3) и до 301,3 (239,9–362,6) Ед/л; и АЛТ: с 14,5 (5,8–23,1) до 20,9 (17,8–24,0) и до 48,3 (16,3–80,3) Ед/л спустя 5 ч и 7 ч от начала согревания, соответственно), концентрации креатинина (со 149 (145–152) до 155 (115–196) и до 190 (135–245) мкмоль/л спустя 7 ч и 9 ч от начала согревания, соответственно), как проявление системной гипоперфузии и развития полиорганной недостаточности, что, однако, у выживших животных удавалось корректировать мероприятиями интенсивной терапии (рис. 4 *a, b, c*). Также у всех животных отметили значимое повышение активности креатинфосфокиназы с 202 (200–205) до 1105 (1042–1167) и до 2045 (1710–2380) Ед/л спустя 5 ч и 7 ч от начала согревания, соответственно (рис. 4, *d*). У умерших животных падения уровня данных показателей не происходило, у выживших — возвращалось ближе к начальным значениям.

Выживаемость. У 2 из 5 животных трахею экстубировали. На их охлаждение ушло 7 и 11 мин, соответственно. У одного животного после удаления канюль трахею экстубировали через 16 ч после начала эксперимента, его возвратили в виварий, но спустя 44 ч жизни (в общей сложности) животное скончалось, не приходя в ясное сознание, в связи с чем оценить

функцию мозга не представлялось возможным. По результатам аутопсии выявили ишемическое повреждение миокарда, умеренный отек головного мозга.

Еще одно животное успешно перенесло процедуру с последующей экстубацией трахеи, однако, при транспортировке в виварий у него развилась дыхательная недостаточность (вероятно,

на фоне утомления дыхательной мускулатуры) с последующей гибелью. При вскрытии обнаружили выраженный отек легких (рис. 5).

У обоих «выживших» животных отметили целенаправленную двигательную активность, включая сжимание кистей в кулак, спонтанное открывание глаз, открывание-закрывание рта.

Три из пяти животных умерли на операционном столе в сроки 14,5–18,5 ч от начала согревания. На достижение целевой T_n ушло от 23, 35 и 37 мин, соответственно. Причиной смерти по данным патологоанатомического вскрытия стали отек легких, в ряде случаев — ишемическое повреждение печени. У животного № 4 на фоне избыточной инфузионной терапии развился абдоминальный компартмент-синдром (АКС), потребовавший релапаротомии и лапаростомии (мешок Богота), также у данного животного на фоне согревания выявили прогрессивное повышение ВЧД до 47 мм рт. ст., не поддающееся консервативному лечению и не снижающееся после устранения АКС. По данным аутопсии наряду с отеком головного мозга выявили тотальное ишемическое повреждение тонкой кишки.

Гистологическое исследование. У всех исследуемых животных отметили признаки отека головного мозга разной степени выраженности, дистрофические изменения нейронов (вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер),

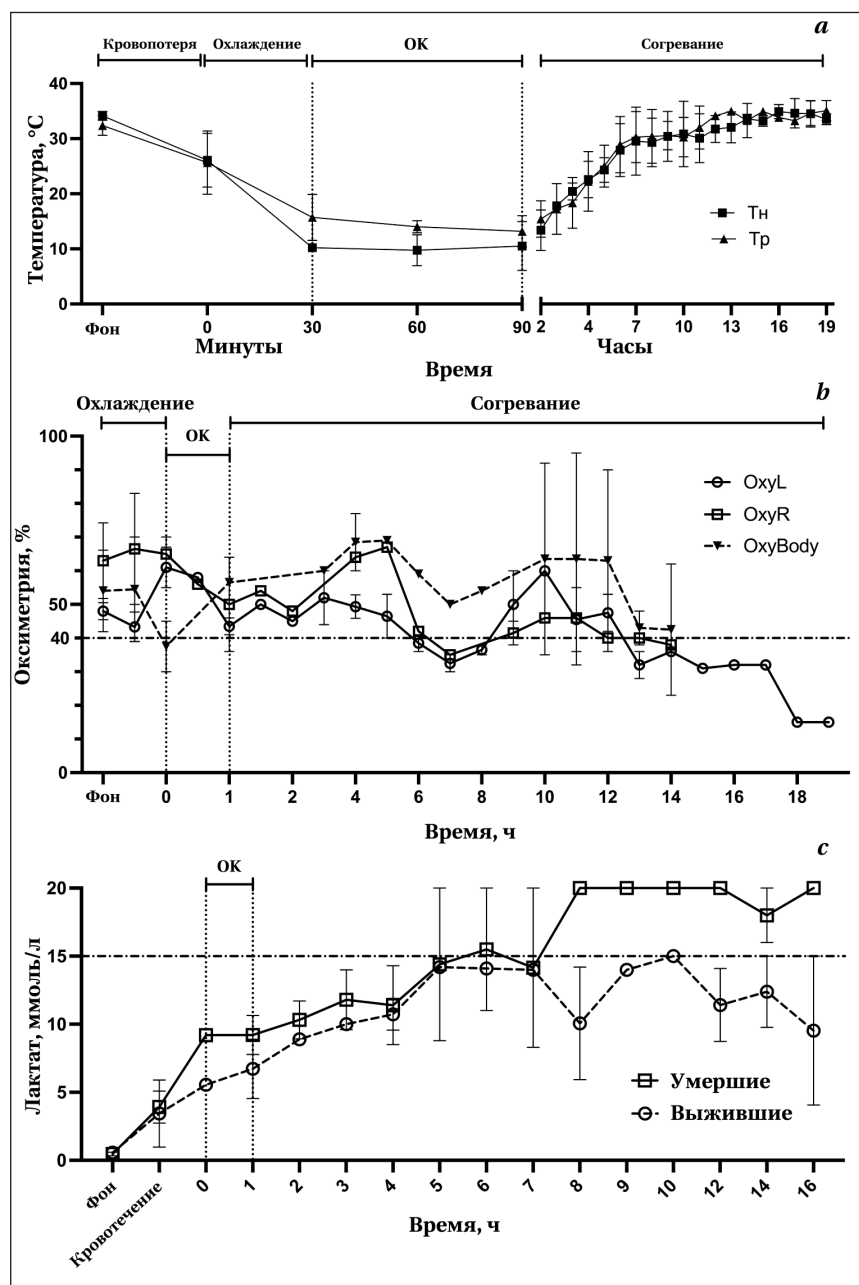


Рис. 3. Динамика основных изучаемых показателей в ходе проведения эксперимента.

Примечание. *a* — температуры в носоглотке (T_n) и в прямой кишке (T_r); *b* — церебральной оксиметрии в левом и правом полушариях (OxyL и OxyR), тканевой оксиметрии в поясничной области (OxyBody); *c* — концентрация сыровороточного лактата (показатели разделены между выжившими ($n=2$) и умершими ($n=3$) животными). Горизонтальная линия на уровне 15 ммоль/л показывает пороговое значение, определяемое газоанализатором. Значения на графике выше этой линии на уровне 20 ммоль/л указали для демонстрации и в расчетах не использовали. ОК — остановка кровообращения.

плазматическое пропитывание стенок сосудов (рис. 6, *a*). Также у всех животных отметили изменения со стороны миокарда (от диапедезных микрогеморрагий, отека и фрагментации отдельных мышечных волокон до интрамурального некроза) и легких (острая альвеолярная эмфизема, очаговые дистелектазы, полнокровие и воспалительная инфильтрация). У животного, умершего спустя 44 ч исследования, наряду с отеком головного мозга диагностировали некоронарогенный обширный некроз миокарда левого желудочка и альвеолярный отек легких (рис. 6, *b*). У животного с развившимся АКС — некроз стенки тонкой кишки, гидропическую дистрофию гепатоцитов (рис. 6, *c*). Патология со стороны почек была умеренно выражена и проявлялась эксудативной гломерулопатией, отеком канальцев и межканальцевой стромы, дистрофией эпителия почечных канальцев (рис. 6, *d*).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало возможность применения технологии ЭСГ при ТОС: у всех животных удалось в сжатые сроки достичь целевых показателей температуры головного мозга (10°C) и тела (16°C), сохранив при этом адекватную оксигенацию головного мозга, выполнить оперативное вмешательство и осуществить медленное согревание организма. При этом у 4 из 5 животных удалось достичь ВОСК, а у двоих добиться отключения от ЭКМО и экстубации трахеи. Оба животных, тем не менее, скончались в раннем послеоперационном периоде, в связи с чем последующая оценка когнитивных способностей оказалась невозможной. Основными причинами, приводящими к летальному исходу в фазу согревания, явились: ишемия-реперфузия, отек головного мозга и транзиторная коагулопатия.

Длительный забор большого объема крови с нарастанием системной гипоксемии и гипоперфузии, невозможность достичь максимально быстрого охлаждения во всех случаях, а также период no-flow в сосудах нижней половины туловища на время охлаждения верхней половины (до момента снижения Тн до 10°C Тр оставалась на уровне 35°C) привели к системной тяжелой ишемии, накоплению недоокисленных продук-

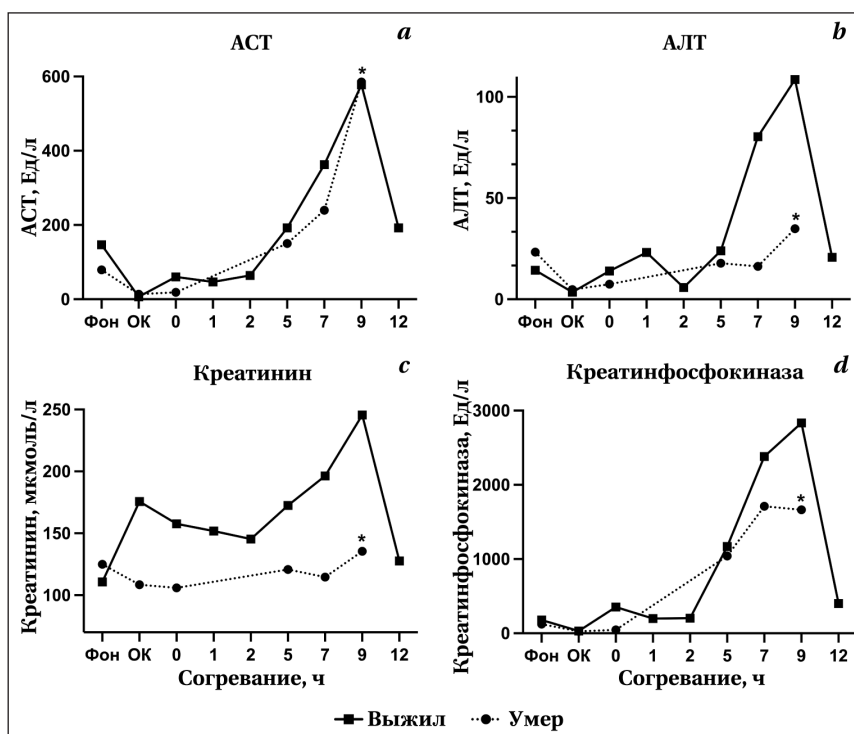


Рис. 4. Динамика основных биохимических показателей у репрезентативных животных: одного выжившего и одного умершего.

Примечание. *a* — АСТ; *b* — АЛТ; *c* — креатинин; *d* — креатинфосфокиназа. * — последняя временная контрольная точка анализов умершего животного. ОК — остановка кровообращения.



Рис. 5. Посмертная фотография легких одной из обезьян (№ 5), умерших после экстубации трахеи от прогрессирования дыхательной недостаточности и развития респираторного дистресс-синдрома.

тов во внутренних органах, мышцах нижних конечностей. И далее, несмотря на последующее снижение Тр до целевых значений, в ходе согревания происходил рабдомиолиз (подтвержденный значимым повышением активности креатинфосфокиназы), тяжелая реперфузия, справиться с которой даже в условиях медленного подъема температуры не получалось.

Исследованиями других авторов было показано, что во избежание тяжелой реперфузии

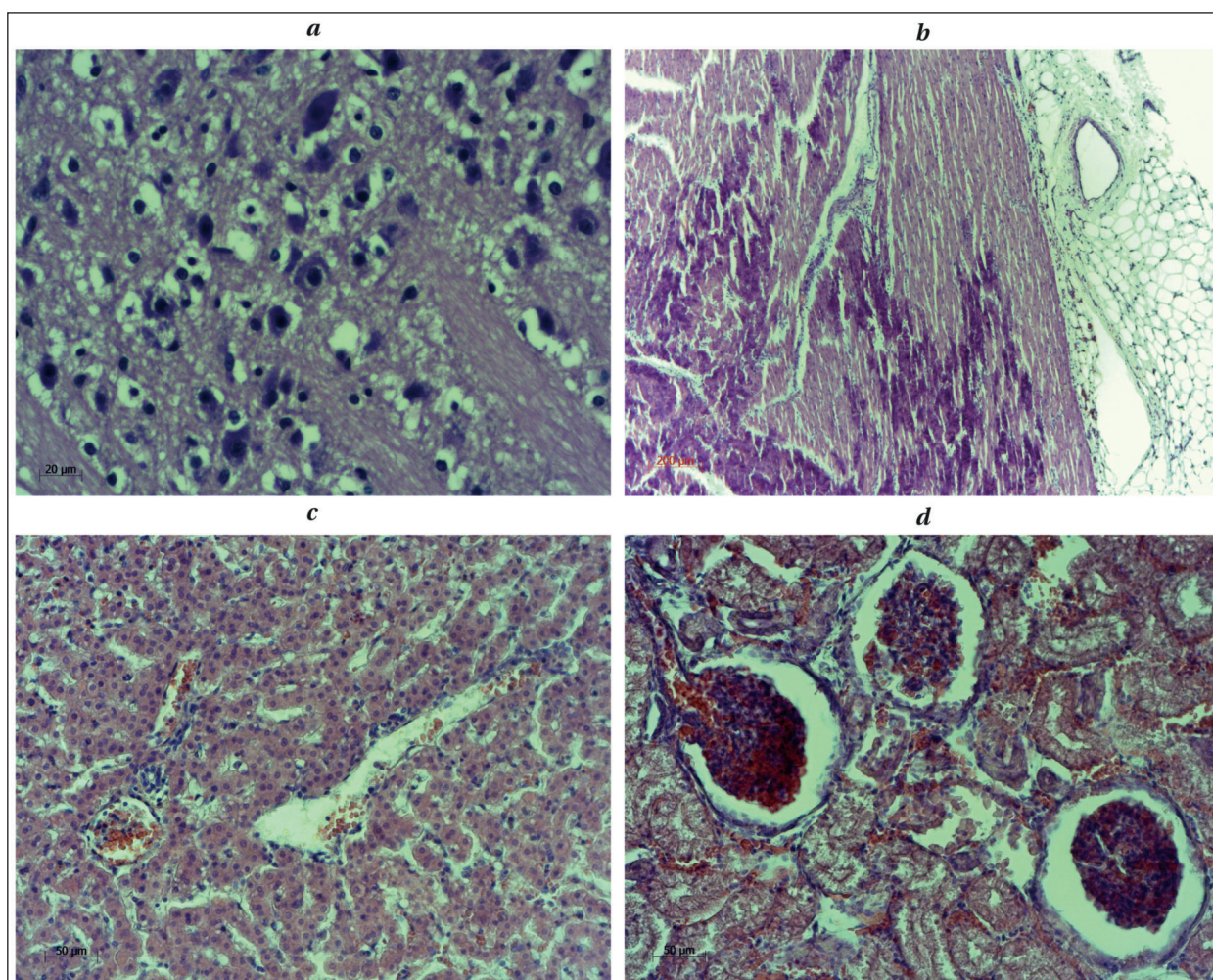


Рис. 6. Репрезентативные фотографии микроструктуры жизненноважных органов животных, перенесших экстремную сверхглубокую гипотермию.

Примечание. *a* — таламус: отек вещества головного мозга, плазматическое пропитывание стенок сосудов, дистрофические изменения нейронов (вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер клеток (гематоксилин-эозин, $\times 400$); *b* — боковая стенка левого желудочка сердца: интрамуральный некроз миокарда (темно-фиолетовое окрашивание, гематоксилин-эозин, $\times 50$); *c* — печень: отек перисинусоидальных пространств Диссе, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов (гематоксилин-эозин, $\times 200$); *d* — почка: экссудативная гломерулопатия, отек канальцев и межканальцевой стромы, расширение капсул почечных клубочков, пролиферация клеток париетального листка капсулы, гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев (гематоксилин-эозин, $\times 200$).

необходимо насколько быстрое охлаждение, настолько и медленное согревание. Оптимальная скорость охлаждения $2^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ была показана Н. Alam с соавт. [14] в экспериментах на свиньях. Этого авторы достигали посредством открытой канюляции аорты и правого предсердия (после реанимационной торакотомии) канюлями большого диаметра. При этом как слишком быстрое охлаждение чревато холодным повреждением жизненно важных органов, так и слишком медленное охлаждение опасно упомянутым синдромом ишемии-реперфузии. Таким образом, снижение T_n на 26°C должно быть достигнуто примерно за 13 мин, что в выполненном эксперименте удалось лишь дважды — как раз у «выживших» животных (7–11 мин). При этом у животного, прожившего 44 ч от начала эксперимента, и у которого уда-

лось достигнуть целевой T_n за 7 мин, на вскрытии обнаружили массивный инфаркт миокарда, что в т. ч. могло быть связано с холодным повреждением.

Прогрессирование синдрома ишемии-реперфузии подтверждается постепенным нарастанием концентрации сывороточного лактата (>15 ммоль/л), что, вероятно, связано с комплексом факторов: длительное обескровливание, 1 мин нормотермической остановки кровообращения, 3 мин непрямого массажа сердца (как правило, неэффективного при массивной кровопотере), длительная ишемия нижней половины туловища (на время охлаждения верхнего контура), гипотермическая остановка кровообращения на 60 мин. При этом сам факт столь длительной гипотермической остановки кровообращения, как было показано рядом иссле-

дователей, не является фактором необратимого повреждения клеток и органелл, что подтверждается выживаемостью более 50% с хорошим функциональным результатом [17, 18].

Отмеченный неконтролируемый рост концентрации лактата уже в ранние сроки реперфузии, вероятно, служит индикатором неблагоприятного исхода [19]. Такие же цифры лактата были получены нами в ранее проведенном эксперименте по применению ЭСГ в ходе имитации тактико-специальных военно-медицинских учений [20]. Крупных свиней, которым было нанесено огнестрельное ранение живота и которые после ЭСГ были оперированы в укрепленном бетонном бункере (имитация передового этапа хирургической помощи), транспортировали в «охлажденном» состоянии без ИВЛ и механической поддержки кровообращения 50 км на условный этап специализированной хирургической помощи, где начинали согревание. На снижение $T_{\text{н}}$ до целевой температуры ушло более 1 ч, и при этом после двухчасовой транспортировки удалось добиться ВОСК, однако, с последующей гибелью животного из-за тяжелой реперфузии [20].

Второй проблемой на пути выживания явился отек головного мозга, который выявили у всех животных, связанных, в первую очередь, с неадекватностью восполнения кровопотери кристаллоидными и коллоидными растворами. Несмотря на мониторинг ВЧД, мониторинг церебральной оксиметрии, проводимые медикаментозные и немедикаментозные мероприятия интенсивной терапии, полностью купировать это осложнение оказалось невозможно. Смерть единственного длительно прожившего животного, в первую очередь, была связана именно с прогрессирующим отеком головного мозга, что подтвердилось по результатам вскрытия. Компьютерно-томографическая визуализация значимости поражения головного мозга в момент проведения эксперимента была недоступна.

Наконец, одной из жизнеугрожающих проблем являлась коагулопатия, неизменно проявляющаяся при достижении температуры 27–32°C в ходе согревания, что проявлялось диффузной кровоточивостью из имеющихся ран и доступов (в т. ч. пункционных), что требовало хирургического и медикаментозного гемостаза, и соответственно снижало объемный поток в контуре ЭКМО, требовало дополнительного введения инфузионных растворов и провоцировало тем самым ишемию-реперфузию. Отметим, что внутривенное введение транексамовой кислоты мало влияет на интенсивность кровотечения. S. Tisherman с соавт. [15] также указывают на трудности борьбы с коагулопатическим кровотечением в фазу со-

гревания, и решали этот вопрос увеличением скорости согревания до момента прекращения кровоточивости.

Таким образом, с одной стороны требуется максимально медленное согревание животного во избежание тяжелой реперфузии и отека, а с другой стороны слишком медленное согревание сопровождается коагулопатическим кровотечением, которое может быть фатальным при большом объеме поврежденных тканей. То же и с охлаждением: оно должно быть настолько быстрым, насколько возможно, но чрезмерно быстрое охлаждение может привести к холодовому повреждению жизненно важных органов. Ответ на вопрос о скорости охлаждения и согревания по-прежнему требует дополнительного изучения. По данным выполненного эксперимента наилучшие исходы отметили при охлаждении в течение 10–15 мин и согревании в течение не менее 12–16 ч.

Обнадеживающие результаты многочисленных экспериментов американских исследовательских групп с достаточным уровнем выживаемости животных после 2 ч остановки кровообращения на фоне ЭСГ позволили FDA дать разрешение на проведение пилотного клинического исследования EPR-CAT с рандомным включением 10 пострадавших в опытную (ЭСГ) и 10 — в контрольную группу. Ввиду пандемии COVID-19 исследование было временно приостановлено, но и по настоящее время его результаты не опубликованы, как не было и успешных случаев применения методики у людей (из сведений, полученных в личной переписке с S. Tisherman). Тем не менее, сам факт разрешения на проведение подобного исследования говорит о высоком интересе к применению гипотермии при терминальных состояниях и новым подходам в спасении пострадавших мирного и военного времени.

Существует ряд ограничений нашего исследования, которые могли существенно повлиять на результат. Во-первых, процедура ЭСГ является весьма ресурсозатратной, требует качественного (круглосуточного) мониторинга, серьезной интенсивной терапии, большого количества крови и ее компонентов, чего сложно достигнуть в экспериментальной операционной. Как минимум, животным после экстубации трахеи целесообразно было выполнить КТ или МРТ-диагностику состояния головного мозга, электроэнцефалографию, диагностику состояния свертывающей системы крови, что на тот момент не было доступно. Восполнение кровопотери, безусловно, требует введения крови и ее компонентов взамен инфузионных сред, однако, донорские компоненты крови редко бывают доступны в экспериментах на живот-

ных, а в эксперименте на обезьянах — практически никогда.

Вторым ограничением стала относительная низкая скорость охлаждения: как верхней, так и нижней половины туловища. Для скорейшего достижения целевых температур потребовались бы канюли большего диаметра, чем используемые нами канюли 15–17 Fr. Для их введения у животных массой около 20 кг можно использовать только открытую канюляцию аорты и полых вен, что само по себе несет дополнительные риски, связанные с хирургической агрессией и кровопотерей.

Наконец, важным ограничением стало малое количество животных и отсутствие контрольной группы, обоснованные пилотным характером исследования.

Тем не менее, результаты данного эксперимента, выполненного на обезьянах впервые в мире, подчеркивают важность поиска новых решений для оказания помощи тем раненым и пострадавшим, спасение которых ранее не представлялось возможным. Сама идея использования ЭСГ, заложенная нашими великими соотечественниками — В.А. Неговским и его последователями, включая Р. Safar и его ученика S. Tisherman — вполне реализуема как технически, так и практически с точки зрения патофизиологии терминальных состояний.

Быстрое охлаждение мозга, сердца, а — если необходимо — и всего организма при ТОС поз-

воляет выиграть 1–2 ч времени на жизнеспасительную хирургическую операцию, получение компонентов крови, транспортировку в специализированный центр, где посредством медленного согревания пострадавшего можно будет вернуть к жизни. Доказательство эффективности данного метода откроет новые возможности для изучения различных вариантов применения общего быстрого внешнего охлаждения, временной консервации не только органов и тканей, но и организма в целом с последующим согреванием после устранения жизнеугрожающих повреждений.

Заключение

Проведенный эксперимент показал, что ЭСГ со снижением температуры головы до 10°C и ядра — до 16°C позволяет поддерживать адекватную перфузию жизненно важных органов и тканей, несмотря на 60 мин полного прекращения кровообращения. При этом, чем быстрее осуществляется охлаждение, тем больше шанс на последующее восстановление и выживание. В фазу согревания происходит восстановление сердечной деятельности, а при успешном купировании синдрома ишемии-реперфузии, отека жизненно важных органов и коагулопатии — пробуждение животных. Для уточнения причин развития тяжелых осложнений, разработки оптимального протокола ЭСГ требуются дополнительные исследования, в том числе на других видах животных.

Литература

1. Konesky K. L., Guo W. A. Revisiting traumatic cardiac arrest: should CPR be initiated? *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018; 44 (6): 903. DOI: 10.1007/s00068-017-0875-6. PMID: 29177620.
2. Gräsner J. T., Wnent J., Herlitz J., Perkins G. D., Lefering R., Tjelmeland L., Koster R. W., et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe — Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation.* 2020; 148: 218–226. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. PMID: 32027980.
3. Rhee P. M., Acosta J., Bridgeman A., Wang D., Jordan M., Rich N. Survival after emergency department thoracotomy: review of published data from the past 25 years. *J Am Coll Surg.* 2000; 190 (3): 288–298. DOI: 10.1016/s1072-7515(99)00233-1. PMID: 10703853.
4. Beske R. P., Obling L., Bro-Jeppesen J., Nielsen N., Meyer M., Kjaergaard J., Johansson P. I., et al. The effect of targeted temperature management on the metabolome following out-of-hospital cardiac arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2023; 13 (4): 208–215. DOI: 10.1089/ther.2022.0065. PMID: 37219970.
5. Неговский В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз; 1960: 302. Negovsky V. A. The resuscitation of the body and artificial hypothermia. M.: Medgiz; 1960: 302.
6. Marchand P., Allan J. C. An experimental study of the effect of hypothermia on the heart and brain. *S Afr J Med Sci.* 1956; 21 (3–4): 127–141. DOI: 10.1097/00132586-195810000-00002. PMID: 13442723.
7. Bigelow W. G., Lindsay W. K., Greenwood W. F. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950; 132 (5): 849–866. DOI: 10.1097/0000658-195011000-00001. PMID: 14771796.
8. Мороз В. В. К 100-летию академика РАМН Владимира Александровича Неговского. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 3–11. Moroz V. V. On the occasion of the 100th anniversary of V.A. Negovsky academician of the Russian Academy of Medical Sciences. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2009; 5 (1): 3–11. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-5.
9. Chamberlain D. «Vladimir Negovsky: The Father of reanimatology». The Negovsky memorial lecture, given at the seventh scientific congress of the European Resuscitation Council, Budapest September 2004. *Общая реаниматология. General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2005; 1 (2): 57–69. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-2-57-69.
10. Safar P. J., Tisherman S. A. Suspended animation for delayed resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002; 15 (2): 203–210. DOI: 10.1097/00001503-200204000-00010. PMID: 17019202.
11. Wu X., Drabek T., Tisherman S. A., Henchir J., Stezoski S. W., Culver S., Kochanek P. M. Emergency preservation and resuscitation with profound hypothermia, oxygen, and glucose allows reliable neurological recovery after 3 h of cardiac arrest from rapid exsanguination in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (2): 302–311. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600524. PMID: 17622254.
12. Усенко Л. В., Царев А. В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии. *Общая реаниматология.* 2009; 5 (1): 21–23. Usenko L. V., Tsarev A. V. Artificial hypothermia in modern reanimatology. *General Reanimatology*

- = *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 21–23. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-21.
13. Capone A., Safar P., Radovsky A., Wang Y. F., Peitzman A., Tisherman S. A. Complete recovery after normothermic hemorrhagic shock and profound hypothermic circulatory arrest of 60 minutes in dogs. *J Trauma*. 1996; 40 (3): 388–395. DOI: 10.1097/00005373-199603000-00011. PMID: 8601855.
 14. Alam H. B., Chen Z., Honma K., Koustova E., Querol R. I. L. C., Jaskille A., Inocencio R., et al. The rate of induction of hypothermic arrest determines the outcome in a swine model of lethal hemorrhage. *J Trauma*. 2004; 57 (5): 961–969. DOI: 10.1097/01.ta.0000149549.72389.3f. PMID: 15580018.
 15. Tisherman S. A. Emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma. *Ann N Y Acad Sci*. 2022; 1509 (1): 5–11. DOI: 10.1111/nyas.14725. PMID: 34859446.
 16. Castellini G., Gianola S., Biffi A. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in patients with major trauma and uncontrolled haemorrhagic shock: a systematic review with meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021; 16 (1): 41. DOI: 10.1186/s13017-021-00386-9. PMID: 34384452.
 17. Alam H. B., Rhee P., Honma K., Chen H., Ayuste E. C., Lin T., Toruno K., et al. Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J Trauma*. 2006; 60 (1): 134–146. DOI: 10.1097/01.ta.0000198469.95292.ec. PMID: 16456447.
 18. Liu Y., Li S., Zhang J., Han J., Zhang Y., Yin Z., Wang H. A safety evaluation of profound hypothermia-induced suspended animation for delayed resuscitation at 90 or 120 min. *Mil Med Res*. 2017; 4: 16. DOI: 10.1186/s40779-017-0127-4. PMID: 28573043.
 19. Thevathasan T., Gregers E., Mørk S. R., Degbeon S., Linde L., Andreassen J. B., Smerup M., et al. Lactate and lactate clearance as predictors of one-year survival in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation — An international, multi-centre cohort study. *J Resuscitation*. 2024; 198: 110149. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110149. PMID: 38403182.
 20. Рева В. А., Гончаров С. Ф., Потемкин В. Д., Баранов М. И., Вертий А. Б., Сажнева М. Ю., Самакаева А. Р., с соавт. Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке кровообращения, вызванной массивной кровопотерей: из опыта проведения тактико-специальных учений. *Медицина катастроф*. 2023; 4: 57–64. Reva V. A., Goncharov S. F., Potemkin V. D., Baranov M. I., Vertiy A. B., Sazhneva M. Y., Samakaeva A. R., et al. Emergency superdeep hypothermia in circulatory arrest caused by massive blood loss: from the experience of tactical and special exercises. *Disaster Medicine = Meditsina Katastrof*. 2023; 4: 57–64. (in Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2023-4.

Поступила 20.08.2024
Принята в печать 11.12.2024

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2024 год*

- Абдулраззаков А. А. 3 (4–14)
Аблесимов Г. А. 4 (39–47)
Авидзба А. Р. 6 (22–28)
Адылов Т. С. 4 (48–54)
Акчулпанов Р. А. 1 (6372)
Александрович Ю. С. 2 (40–54), 5 (15–23)
Алехина А. А. 2 (40–54)
Аникина О. С. 5 (77–80)
Антонова В. В. 2 (4–13), 2 (65–69)
Анчутин П. Е. 5 (24–30)
Арсеньева Ю. А. 3 (32–41)
Архипов А. Н. 5 (77–80)
Атласкин А. А. 1 (50–62)
Атласкина М. Е. 1 (50–62)
Базанович С. А. 4 (13–22)
Балашова А. И. 2 (83–92)
Барыгин Е. К. 1 (50–62)
Баутин А. Е. 1 (50–62)
Белкин А. А. 3 (15–21)
Беллетти А. 6 (57–62)
Беляев К. Ю. 2 (70–82)
Беляева И. П. 2 (70–82)
Беляков К. С. 3 (4–14)
Берикашвили Л. Б. 1 (63–72), 3 (22–31)
Богатилов А. А. 1 (24–30)
Боева Е. А. 2 (65–69)
Бониццини М. А. 6 (57–62)
Бочарников А. Д. 2 (65–69)
Бощенко А. А. 3 (32–41)
Брезгин Ф. Н. 2 (40–54)
Буранов С. Н. 1 (50–62)
Быков М. В. 5 (24–30), 5 (55–69)
Быконя С. А. 3 (32–41)
Быстрова А. А. 5 (55–69)
Валуева Ю. В. 1 (50–62)
Варнакова Л. А. 2 (55–64)
Велюханов И. А. 5 (77–80)
Воронин А. В. 4 (30–38)
Воротынцев И. В. 1 (50–62)
Вязьмина М. Д. 2 (14–28)
Гайковая Л. Б. 2 (29–39)
Галкина С. Н. 4 (30–38)
Говорова Н. В. 6 (15–21)
Голованов В. В. 1 (50–62)
Голубев А. М. 1 (4–14), 3 (53–64)
Голубев Б. И. 5 (24–30)
Горбунов Г. Е. 5 (37–43)
Грачев Н. С. 5 (55–69)
Гребенчиков О. А. 2 (4–13), 4 (4–12)
Гречко А. В. 2 (55–64), 2 (65–69), 3 (22–31)
Григорьев Е. В. 1 (37–42)
Григорян Р. С. 5 (55–69)
Гринь О. С. 3 (65–74)
Грицан А. И. 2 (70–82), 6 (29–35)
Гришина А. Н. 5 (70–76)
Гуреев А. Д. 1 (43–49)
Гутников А. И. 6 (36–53)
Гюльбасарова Е. В. 2 (83–92)
Давыдова Л. А. 6 (36–53)
Данилов М. С. 1 (24–30)
Дергилев К. В. 1 (43–49)
Дергунова Е. В. 5 (55–69)
Дибин Д. А. 5 (37–43)
Довбыш Н. Ю. 6 (29–35)
Долгих В. Т. 2 (55–64), 6 (15–21)
Домашенко М. А. 3 (15–21)
Домнин С. Е. 1 (50–62)
Дробна Б. С. = Саниова Б. Д. 1 (31–36), 6 (54–56)
Дробна Е. 1 (31–36)
Дробны М. 6 (54–56)
Дубенский А. Ю. 2 (55–64)
Жигалова М. С. 4 (23–29)
Жуков А. В. 2 (70–82)
Зимин А. А. 3 (15–21)
Золотарева Е. А. 1 (63–72)
Зорина Е. Б. 5 (70–76)
Ивкин А. А. 1 (37–42)
Каданцева К. К. 1 (63–72)
Калабушев С. Н. 2 (55–64)
Калашникова Т. П. 3 (32–41)
Каменчиков Н. О. 3 (32–41)
Кан С. Л. 5 (70–76)
Карелов А. Е. 1 (24–30)
Карпова М. Р. 3 (32–41)
Картун Н. А. 4 (30–38)
Каширининов И. Ю. 4 (39–47)
Киров М. Ю. 6 (22–28)
Киселев В. В. 4 (23–29)
Кияев А. В. 2 (40–54)
Клычников Е. В. 4 (23–29)
Ковалева Э. А. 3 (15–21)
Ковалева Ю. В. 5 (70–76)
Ковзель В. А. 6 (36–53)
Ковтун О. П. 5 (44–54)
Кодзокова З. А. 5 (37–43)
Козлов Б. Н. 3 (32–41)
Козлов И. А. 6 (4–14)
Козулин М. С. 3 (32–41)
Койш Р. 1 (31–36)
Кондратьев С. А. 3 (15–21)
Кондратьева Е. А. 3 (15–21)
Копылов В. В. 2 (40–54)
Корнилов И. А. 5 (77–80)
Корчагин Е. Е. 6 (29–35)
Кравченко И. В. 3 (32–41)
Крючков С. С. 1 (50–62)
Кубышкин А. В. 2 (83–92), 3 (65–74)
Кузнецов И. В. 1 (63–72), 3 (22–31)
Кузовлев А. Н. 1 (63–72), 2 (14–28), 3 (22–31)
Кулябин Ю. Ю. 5 (77–80)
Лазарев В. В. 5 (24–30)
Лазукин А. В. 2 (40–54)
Лапин К. Н. 2 (55–64)
Лапина Т. А. 6 (36–53)
Легостаева Л. А. 3 (15–21)
Лейдерман И. Н. 4 (39–47)
Лембо Р. 6 (57–62)
Леонов Н. П. 5 (55–69)
Лестева Н. А. 4 (39–47)
Липин А. С. 5 (15–23)
Литвинова Л. С. 1 (4–14)
Лихванцев В. В. 1 (63–72), 3 (22–31)
Лоайса У. 5 (55–69)
Лозиджио Р. 6 (57–62)
Лукашев К. В. 5 (70–76)
Магомедов М. А. 2 (4–13)
Маринин В. А. 3 (4–14)
Марицев А. О. 1 (50–62), 4 (39–47)
Матинян Н. В. 5 (55–69)
Махачилаева Х. М. 5 (24–30)
Мачадо К. 1 6 (54–56)
Мегерян М. М. 5 (24–30)
Микаелян К. А. 4 (13–22)
Милованова М. А. 2 (65–69)
Моисеева Е. М. 1 (4–14)
Молчанов И. В. 5 (4–14)
Моргун А. В. 1 (37–42)
Мороз В. В. 2 (14–28)
Мохамад Аиша Р. Р. 3 (31–36)
Муратов П. А. 2 (40–54)
Мыларщикова Е. А. 5 (44–54)
Мышова А. Е. 3 (32–41)
Мякова Н. В. 5 (55–69)
Нахноух К. 6 (57–62)
Нечаева Ю. И. 5 (44–54)
Никонов А. М. 6 (22–28)
Новичкова Г. А. 5 (55–69)
Новичкова О. Н. 6 (15–21)
Носенко М. М. 4 (39–47)
Нуждин А. И. 5 (70–76)
Осовских В. В. 1 (50–62)
Остапченко Д. А. 2 (4–13)
Парфенова Е. В. 1 (43–49)
Перепелица С. А. 1 (15–23), 5 (4–14)
Переходов С. Н. 4 (30–38)
Петеркова В. А. 2 (40–54)
Петриков С. С. 3 (15–21)
Петрова М. В. 4 (13–22)
Петрушин А. В. 5 (55–69)
Петряйкина Е. Е. 2 (40–54)
Петухов А. Н. 1 (50–62)
Пирадов М. А. 3 (15–21)
Писарев В. М. 2 (14–28)
Пичугин В. В. 1 (50–62)
Подоксенов Ю. К. 3 (32–41)
Половцев Е. Г. 1 (24–30)
Поляков П. А. 3 (22–31), 4 (4–12)
Пономарева А. Д. 4 (39–47)
Попугаев К. А. 3 (15–21)
Прометной Д. В. 2 (40–54)
Пчелинцева Т. А. 5 (24–30)
Пшениснгов К. В. 2 (40–54), 5 (15–23)
Радовский А. М. 1 (50–62)
Ракитин С. С. 3 (32–41)
Рамазанов Г. Р. 3 (15–21)
Расулова М. Т. 1 (43–49)
Ратников В. А. 1 (24–30)
Редаэлли Байардо М. 6 (57–62)
Резяпова М. И. 4 (30–38)
Рей С. И. 4 (23–29)
Руслякова И. А. 2 (29–39), 3 (4–14)
Рыбалко А. С. 4 (30–38)
Рыбка М. М. 5 (37–43)
Рыжков А. Ю. 2 (4–13)
Рыжков И. А. 2 (55–64)
Рыжков П. В. 1 (63–72)
Рябинкина Ю. В. 3 (15–21)
Рябова Д. В. 4 (39–47)
Салыгина Д. С. 1 (24–30)
Саморуков В. Ю. 3 (15–21)
Сарыглар А. С. 4 (30–38)

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

- Саскин В. А. 6 (22–28)
 Сафиуллин Д. Р. 4 (4–12)
 Селемир В. Д. 1 (50–62)
 Селиванов В. В. 5 (55–69)
 Семушкина А. А. 6 (36–53)
 Сергеев С. А. 5 (77–80)
 Сивков А. О. 4 (39–47)
 Симутис И. С. 1 (24–30)
 Смирнов Д. А. 5 (24–30)
 Смирнова А. В. 1 (63–72)
 Сойнов И. А. 5 (77–80)
 Соколов Д. А. 6 (4–14)
 Соловьев А. О. 6 (15–21)
 Соловьев Н. А. 5 (37–43),
 Спиридонова Е. А. 5 (24–30), 5 (55–69)
 Старков В. Ю. 4 (48–54)
 Степакова А. Н. 1 (50–62)
 Степаненко С. М. 2 (40–54)
 Степанов А. В. 3 (42–52)
 Субботин В. В. 1 (63–72)
 Суздалова О. А. 5 (77–80)
 Супонева Н. А. 3 (15–21)
 Сыроватский А. А. 1 (24–30)
 Тынтерова А. М. 1 (4–14)
 Фетлам Д. Л. 2 (14–28)
 Филимонова Е. В. 4 (13–22)
 Фролов Н. С. 5 (24–30)
 Хассан Наглаа Ф. (31–36)
 Хилажева Е. Д. 1 (37–42)
- Хинчагов Д. Я. 5 (37–43)
 Хуссейн А. 6 (22–28)
 Цой С. М. 5 (37–43)
 Цоколаева З. И. 1 (43–49), 2 (55–64)
 Чаус Н. И. 4 (30–38)
 Черневская Е. А. 2 (4–13)
 Черпаков Р. А. 2 (4–13), 4 (4–12)
 Чомаева М. Ю. 5 (37–43)
 Чубик М. В. 3 (32–41)
 Чумаченко А. Г. 2 (14–28)
 Шабанов А. К. 2 (4–13), 4 (4–12)
 Шамсутдинова Э. З. 2 (29–39)
 Шаповалов К. Г. 3 (42–52)
 Шестак Е. В. 4 (48–54), 5 (44–54)
 Шиллюк Т. О. 3 (65–74)
 Ширишин А. С. 1 (50–62)
 Шлейхер Н. В. 5 (70–76)
 Шушарина Н. Н. 1 (4–14)
 Щужин В. В. 5 (55–69)
 Эль-Менеа Сафаа А. (31–36)
 Эмих А. Т. 5 (70–76)
 Юсупова Д. Г. 3 (15–21)
 Ядгаров М. Я. 1 (63–72), 3 (22–31)
 Язева Е. Г. 3 (15–21)
 Яковлев А. А. 3 (22–31)
 Якупова Э. И. 2 (65–69)
 Ярцев П. А. 4 (23–29)
 Яцко К. А. 3 (15–21)
- 1 (4–14) А. М. Тынтерова, Н. Н. Шушарина, А. М. Голубев, Е. М. Моисеева, Л. С. Литвинова Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта
 1 (15–23) С. А. Перепелица Иммунно-клеточная реакция селезенки при COVID-19
 1 (24–30) М. С. Данилов, И. С. Симутис, Д. С. Салыгина, Е. Г. Половцев, А. А. Сыроватский, В. А. Ратников, А. А. Богатилов, А. Е. Карелов Упреждающая анальгезия с применением нестероидных противовоспалительных средств в периоперационном периоде
 1 (31–36) Р. Койш, Б. С. Дробна, Е. Дробна Влияние различных методов анестезии на хирургически созданную артериовенозную фистулу
 1 (37–42) А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Е. Д. Хилажева, А. В. Моргунов Влияние трансфузии и гипоксии на клетки модели нейроваскулярной единицы *in vitro*
 1 (43–49) К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, А. Д. Гуреев, М. Т. Расулова, Е. В. Парфенова Активность аутофагии в клетках эпикарда при развитии острого перикардита
 1 (50–62) А. М. Радовский, И. В. Воротынец, А. А. Атласкин, А. Н. Петухов, С. С. Крючков, М. Е. Атласкина, А. Н. Степакова, А. О. Маричев, Е. К. Барыгин, В. В. Осовских, В. Д. Селемир, С. Н. Буранов, В. В. Голованов, А. С. Ширишин, Ю. В. Валуева, В. В. Пичугин, С. Е. Домнин, А. Е. Баутин Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование)
 1 (63–72) К. К. Каданцева, М. Я. Ядгаров, В. В. Субботин, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, А. В. Смирнова, И. В. Кузнецов, П. В. Рыжков, Е. А. Золотарева, А. Н. Кузовлев, В. В. Лихванцев Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы (мета-анализ)
- 2 (4–13) А. Ю. Рыжков, В. В. Антонова, Р. А. Черпаков, Е. А. Черневская, А. К. Шабанов, Д. А. Остапченко, М. А. Магомедов, О. А. Гребенчиков Роль синтетического аналога лей-энкефалина в регуляции системного воспалительного ответа и профилактике ОРДС при тяжелой сочетанной травме
 2 (14–28) Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, М. Д. Вязьмина, В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, В. М. Писарев Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких
 2 (29–39) И. А. Руслякова, Э. З. Шамсутдинова, Л. Б. Гайкова Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией
 2 (40–54) Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной, Е. Е. Петрайкина, А. В. Кияев, В. А. Петеркова, В. В. Копылов, П. А. Муратов, Ф. Н. Брезгин, С. М. Степаненко, А. В. Лазукин, К. В. Пишенинов, А. А. АLEXина Диабетический кетоацидоз у детей: диагностика и интенсивная терапия (междисциплинарный консенсус на основе систематизации российского и зарубежного опыта)
 2 (55–64) А. Ю. Дубенский, И. А. Рыжков, К. Н. Лапин, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, З. И. Цоколаева, В. Т. Долгих, А. В. Гречко Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели
 2 (65–69) А. Д. Бочарников, Е. А. Боева, М. А. Милованова, В. В. Антонова, Э. И. Якупова, А. В. Гречко Оценка нейтропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга
 2 (70–82) А. В. Жуков, А. И. Грицан, К. Ю. Беляев, И. П. Беляева Особенности контроля нутритивно-метаболического статуса и нутритивной поддержки пациентов с панкреатогенным сепсисом (обзор)
 2 (83–92) А. В. Кубышкин, А. И. Балашова, Е. В. Гюльбасарова Этическая экспертиза в рамках геномной диагностики и геномной терапии

- 3 (4–14) И. А. Русякова, К. С. Беляков, А. А. Абдулразиков, В. А. Маринин Предикторы развития осложнений у пациентов с предсердными аритмиями при катетерной абляции сердца
- 3 (15–21) М. А. Пирадов, Н. А. Сутонева, К. А. Яцко, Д. Г. Юсупова, А. А. Зимин, Л. А. Легостаева, Е. Г. Язева, М. А. Домащенко, В. Ю. Саморуков, А. А. Белкин, Е. А. Кондратьева, С. А. Кондратьев, Г. Р. Рамазанов, Э. А. Ковалева, К. А. Попугаев, С. С. Петриков, Ю. В. Рябинкина Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR): мультицентровое валидационное исследование психометрических свойств официальной русскоязычной версии
- 3 (22–31) А. В. Гречко, М. Я. Ядгаро, А. А. Яковлев, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев, П. А. Поляков, И. В. Кузнецов, В. В. Лиханцев Российская база данных реанимационных пациентов — RICD
- 3 (32–41) Т. П. Калашикова, Ю. А. Арсеньева, Н. О. Каменников, Ю. К. Подоксенов, И. В. Кравченко, М. В. Чубик, М. Р. Карпова, А. Е. Мышова, С. А. Быконя, С. С. Ракитин, М. С. Козулин, Б. Н. Козлов, А. А. Бощенко Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование)
- 3 (42–52) А. В. Степанов, К. Г. Шаповалов Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор)
- 3 (53–64) А. М. Голубев Енолазы: ограничения внедрения в клиническую практику (обзор-дискуссия)
- 3 (65–74) А. В. Кубышкин, О. С. Гринь, Т. О. Шилюк Законодательство Российской Федерации в сфере защиты геномной и генетической информации в рамках медицинской диагностики
- 4 (4–12) Д. Р. Сафиуллин, Р. А. Черпаков, А. К. Шабанов, П. А. Поляков, О. А. Гребенчиков Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы
- 4 (13–22) К. А. Микаелян, М. В. Петрова, Е. В. Филимонова, С. А. Базанович Предикторы летальности у пациентов с вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенацией при COVID-19-ассоциированном ОРДС
- 4 (23–29) В. В. Киселев, М. С. Жигалова, Е. В. Клычникова, С. И. Рей, П. А. Яричев Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon ST при тяжелом остром панкреатите
- 4 (30–38) А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, А. С. Сарыглар, А. В. Воронин, М. И. Резяпова, Н. И. Чаус, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун Эффект гемосорбции с помощью адсорбера CytoSorb при тяжелых осложнениях COVID-19
- 4 (39–47) И. Н. Лейдерман, А. О. Маричев, И. Ю. Каширининов, Н. А. Лестева, А. Д. Пономарева, А. О. Сивков, Д. В. Рябова, М. М. Носенко, Г. А. Аблесимов Основные эффекты применения оригинального протокола обработки полости рта у пациентов на инвазивной искусственной вентиляции легких
- 4 (48–54) Т. С. Адылов, Е. В. Шестак, В. Ю. Старков Методология клинического испытания новой модели пульсоксиметра и алгоритм пульсоксиметрии для новорожденных (поисковое исследование)
- 5 (4–14) С. А. Перепелица, И. В. Молчанов Влияние лактат-ацидоза на исходы заболевания недоношенных новорожденных в неонатальном периоде
- 5 (15–23) К. В. Пишениснгов, Ю. С. Александрович, А. С. Липин Влияние кортикостероидов на течение и исход политравмы у детей
- 5 (24–30) В. В. Лазарев, П. Е. Анчутин, М. М. Мегерян, М. В. Быков, Д. А. Смирнов, Т. А. Пчелинцева, Н. С. Фролов, Х. М. Махачилаева, Б. И. Голубев, Е. С. Спиридонова Влияние инфузии сукцинат-содержащего кристаллоидного раствора на систему гемостаза детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии
- 5 (31–36) Сафаа А. Эль-Менеца, Наглаа Ф. Хассан, Аиша Р. Мохамед Ультразвуковое исследование поджелудочной железы у новорожденных из группы высокого риска
- 5 (37–43) Н. А. Соловьев, М. М. Рыбка, Д. Я. Хинчагов, С. М. Цой, Г. Е. Горбунов, Д. А. Дибин, З. А. Кодзюкова, М. Ю. Чомаева Применение ультразвукового мониторинга сердечного выброса во время операции на открытом сердце у детей
- 5 (44–54) Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, Е. А. Мыларщицкова, Ю. И. Нечаева Эффективность и безопасность стандартизированного протокола СРАР-терапии в родовом зале у поздних недоношенных новорожденных с инфекционным и неинфекционным повреждением легких
- 5 (55–69) В. В. Щукин, Н. П. Леонов, Е. А. Спиридонова, В. В. Селиванов, Е. В. Дерсунова, Г. А. Новичкова, Н. В. Мякова, Н. С. Грачев, М. В. Быков, А. А. Быстрова, Р. С. Григорян, Н. В. Матинян, А. В. Петрушин, У. Лоайса Осложнения при установке систем центрального венозного доступа в педиатрической онкологической практике (серия клинических наблюдений)
- 5 (70–76) К. В. Лукашев, А. И. Нурдин, А. Т. Эмих, А. Н. Гришина, Е. Б. Зорина, Н. В. Шлейхер, С. Л. Кан, Ю. В. Ковалева Эффективный режим ИВЛ при раннем неонатальном сепсисе, двусторонней пневмонии и легочной гипертензии у новорожденного с очень низкой массой тела (клиническое наблюдение)
- 5 (77–80) О. С. Аникина, И. А. Соинов, И. А. Велюханов, О. А. Суздальова, Ю. Ю. Кулябин, С. А. Сергеев, А. Н. Архипов, И. А. Корнилов Эффект применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при купировании рефрактерной желудочковой тахикардии, возникшей после операции Фонтена (клиническое наблюдение)
- 6 (4–14) Д. А. Соколов, И. А. Козлов Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: частота и возможности прогнозирования
- 6 (15–21) 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
- 6 (22–28) 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
- 6 (29–35) А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, Е. Е. Корчагин Опыт констатации смерти мозга в многопрофильном стационаре
- 6 (36–53) В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, Т. А. Лапина, А. А. Семишук, А. И. Гутников Генетический, метаболический, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса
- 6 (54–56) К. Мачадо, Б. Дробна Саниова, М. Дробны Концепция мозга как единого целого: упрощение подходов к пониманию смерти мозга
- 6 (57–62) Р. Лембо, Р. Лозиджио, М. Байардо Редаззли, А. Беллетти, К. Нахноу, М. А. Бониццини Гендерное различие библиометрических индексов академических и неакадемических итальянских врачей отделений интенсивной терапии

Правила для авторов журнала «Общая реаниматология»

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

Редакция, январь 2022 г.

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

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

Рекомендации Автору до подачи статьи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основная информация для подачи статьи

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Ограничения	
Первичная подача статьи	1 файл в формате Word на русском языке — для русскоязычных авторов на английском языке — для нерусскоязычных авторов, включающий: — название статьи — ФИО всех авторов — аффилиации всех авторов — идентификатор авторского профиля в базах данных для каждого автора (e-library/РИНЦ, при наличии — ORCID, Scopus, WoS ResearcherID) — текст всех разделов статьи — таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием — библиографию — информацию о конфликте интересов — информацию о финансировании исследования — благодарности (по желанию авторов) — вклад авторов (желательно)
Объем статьи	Оригинальная статья: — около 40 000 знаков с пробелами Краткое сообщение: — не более 2500 слов Обзор, мета-анализ: — 25000–40000 знаков с пробелами
Информация на титульной странице	
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 редакцией	Полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона
Структура текста статьи и библиография	
Резюме	150–280 слов. Разделы: масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение
Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме)	1–3 тезиса (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 2 Обзор — до 8
Ссылки	Новизна: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет Количество: оригинальная статья — 25–40 краткое сообщение — 10–25 обзор — 80–120 Стил: см. раздел «Оформление библиографии»

ПАРАМЕТРЫ	ИНСТРУКЦИИ
Форматирование	
Шрифт	Times New Roman, 12 Выделение разделов — жирный 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
Примечание	
Если статья принята к публикации	Необходимо: 1. Согласовать с редакцией условие перевода статьи на английский/русский язык. 2. Предоставить отдельные файлы рисунков и фото в форматах: графики, диаграммы — Excel; рисунки и фотографии — jpeg.
Разрешение при сканировании	Рисунки и другие изображения с использованием линий — 1200 dpi; Фотография, лучевое изображение — не менее 300 dpi; Фотография, лучевое изображение с текстом — не менее 600 dpi.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

приглашаем вас принять участие
в IV Научно-образовательной конференции

Медицина и инновации-2025: от фундаментальной науки к гибридным биотехнологиям в клинической практике

3–4 марта 2025 г.
10.00–17.00 МСК

Информация о научных организаторах
и темы докладов представлены на страницах конференции:

<https://fnkrr.ru/edu/>
http://mc.msu.ru/specialist/calendar_of_events/detail/?ELEMENT_ID=7747

Формат участия в конференции: гибридный (очный и онлайн).

Очная площадка проведения: Институт высшего и дополнительного образования Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Онлайн площадка проведения: www.kontur.ru

Регистрация онлайн-участников: <https://fnkrr.ru/edu/>

Инструмент обратной связи: «Чат трансляция».

Участие для слушателей бесплатно при любом формате.

Контакты по организационным вопросам участия в конференции:

Секретариат: тел. +7 (495) 547-13-07, +7 (903) 122-92-80

Эл. почта: edu@fnkrr.ru, a.atlaskirov@fnkrr.ru

Техническая служба поддержки трансляции, эл. почта:
talk-help@skbkontur.ru

Организации, осуществляющие информационную поддержку проведения конференции:

- Российское профессорское Собрание
- Комитет по биоэтике Комиссии по делам ЮНЕСКО в Российской Федерации
- Международный Медицинский Университет Интегративных, Антивозрастных Биотехнологий

С уважением,
Секретариат конференции



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

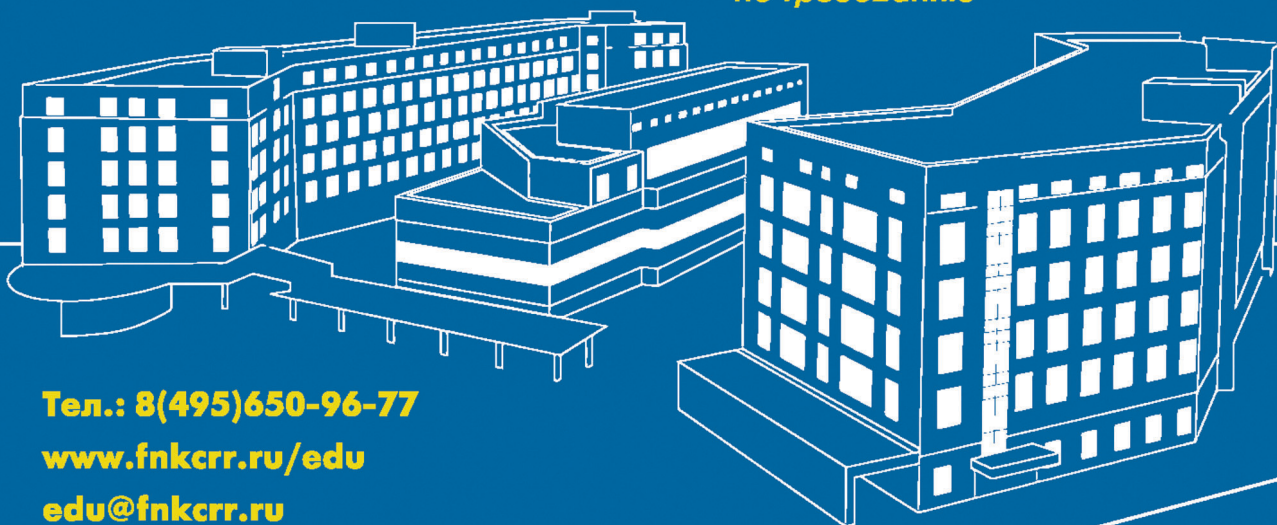
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkcr.ru/edu
edu@fnkcr.ru