



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

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

# ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 21

Volume 21

№ 2

2025

# **Юбилей заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Аркадия Михайловича Голубева**

20 апреля 2025 г. исполняется 85 лет заведующему лабораторией патологии клетки при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР, заместителю главного редактора научно-практического рецензируемого журнала «Общая реаниматология» профессору Аркадию Михайловичу Голубеву.

Уже более 60 лет жизнь Аркадия Михайловича неразрывно связана с научной деятельностью. В 1963 г. он окончил лечебный факультет Астраханского государственного медицинского института. В 1967 г. — защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы по вопросу о морфологических и гистохимических изменениях в миокарде при мертворождаемости и смерти новорожденных детей», а в 1974 г. — докторскую диссертацию на тему «Гистохимия коронарогенных некрозов и токсических повреждений миокарда».

Аркадий Михайлович участвовал в реализации проекта Государственного комитета по науке и технике по созданию кровезаменителя с функцией транспорта кислорода на основе перфторуглеродов, а также в разработке и внедрении новейших медицинских технологий, способствовавших повышению эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Под руководством А. М. Голубева успешно реализованы 3 темы научно-исследовательской работы по государственному заданию, выполнено 7 докторских и 18 кандидатских диссертаций.

В настоящее время Аркадий Михайлович — автор более 300 научных работ, 14 монографий и 11 изобретений, инициатор и организатор многих научных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

Аркадий Михайлович является не только авторитетным патологом, но и высокопрофессиональным организатором науки и здравоохранения. В 1974 г. он был назначен на должность проректора по учебной работе Астраханского государственного медицинского института, а с 1977 по 1984 гг. совмещал эту должность с заведованием кафедрой патологической анатомии.

С 1984 по 1998 гг. А. М. Голубев, работая в должности ректора Дагестанского государственного медицинского института, внес неоценимый вклад в развитие данного вуза, обеспечив международное сотрудничество, интенсивную научную деятельность, качественное обучение, а также улучшение бытовых условий сотрудников и студентов.

С 1998 по 2000 гг. А. М. Голубев работал в должности начальника отдела по работе с регионами Министерства здравоохранения Российской Федерации, а затем заместителя руководителя департамента организации медицинской помощи населению.

С 2000 г. по настоящее время А. М. Голубев является заведующим лабораторией патологии клетки при критических состояниях НИИ общей реаниматологии



им. В. А. Неговского ФНКИЦ РР. Научная деятельность лаборатории осуществляется с использованием современных методов, открывающих новые возможности для морфологических исследований, учетом последних достижений медицинской науки и опорой на фундаментальные принципы общей патологии, что позволяет вносить весомый вклад в результаты исследований общей патологии при критических состояниях.

Научная и организаторская деятельность Аркадия Михайловича отмечена рядом наград и званий: Отличник здравоохранения СССР (1978), Заслуженный деятель науки ДАССР (1995); Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2010), Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2014), Почетная медаль «300 лет РАН» (2024), Почетное звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации» Минобрнауки России (2025).

Высокий профессионализм, преданность науке, оптимизм, тонкое чувство юмора, умение вдохновлять молодое поколение исследователей, внимательное и чуткое отношение к людям, тактичность, доброжелательность и мудрость Аркадия Михайловича восхищают! Сердечно поздравляем Аркадия Михайловича с юбилеем и желаем крепкого здоровья, бодрости духа, новых научных достижений, прекрасного настроения, душевного тепла, и достойных учеников. Мы гордимся, что имеем честь работать с Вами!

Сотрудники редакции журнала «Общая реаниматология» присоединяются к поздравлению юбиляра. А. М. Голубев выступил одним из основателей и учредителей данного журнала. Способствовал его подготовке и вступлению в авторитетные отечественные и международные базы данных, в том числе РИНЦ, RSCI, Scopus, DOAJ, а также список ВАК. Как заместитель главного редактора, Аркадий Михайлович продолжает совершенствовать контент журнала, стремится сделать его интересным и полезным для профессионального круга. Редакция журнала «Общая реаниматология» выражает благодарность Аркадию Михайловичу за работу по развитию журнала, желает и дальше плодотворно совмещать роли автора, рецензента и редактора научных статей!

**С глубоким уважением,  
Коллективы сотрудников Федерального  
научно-клинического центра реаниматологии  
и реабилитологии, редакции журнала  
«Общая реаниматология»**

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ

научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит с 2005 г.

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

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

**Периодичность:** 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

### РЕДАКТОРЫ

**В. В. МОРОЗ**, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)  
**А. Н. КУЗОВЛЕВ**, заместитель главного редактора, д. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)  
**А. М. ГОЛУБЕВ**, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)  
**В. Т. ДОЛГИХ**, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)  
**Д. А. ОСТАПЧЕНКО**, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)  
**В. М. ПИСАРЕВ**, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**С. БАРАМИ**, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)  
**А. Е. БАУТИН**, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)  
**Л. БОССАРТ**, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)  
**Г. А. БОЯРИНОВ**, д. м. н., профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия)  
**Ж.-Л. ВИНСЕНТ**, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)  
**А. В. ГРЕЧКО**, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)  
**Е. В. ГРИГОРЬЕВ**, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

## GENERAL REANIMATOLOGY OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal  
Since 2005

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

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

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

**Founder:**

© «Emergency Medicine» Fund, Moscow, Russia

**Издатель:**

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

**Publisher:**

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

### EDITORS

**Viktor V. MOROZ**, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)  
**Artem N. KUZOVLEV**, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)  
**Arkady M. GOLUBEV**, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)  
**Vladimir T. DOLGIH**, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)  
**Dmitry A. OSTAPCHENKO**, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)  
**Vladimir M. PISAREV**, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

**Soheyl BAHRAMI**, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)  
**Andrey E. BAUTIN**, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)  
**Leo L. BOSSAERT**, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)  
**Gennady A. BOYARINOV**, MD, PhD, DSci, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)  
**Jean-Louis VINCENT**, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)  
**Andrey V. GRECHKO**, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)  
**Evgeny V. GRIGORYEV**, MD, PhD, DSci, Professor, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)  
**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](http://www.aov.ru)

**Контакты с редакцией:**

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

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

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

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

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

Цена свободная

**Подписано в печать:** 21.04.2025

**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 Rehabilitation (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 Rehabilitation (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 Rehabilitation (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 Rehabilitation (Moscow, Russia)

**Artwork:** Natalia V. Golubeva

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

**Printing House:**

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

**Contacts:**

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

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

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

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

**Open Access Journal under a Creative Commons**

**Attribution 4.0 License**

**Subscription:**

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

**Signed for printing:** 21.04.2025

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## CLINICAL STUDIES

Прогнозирование летального исхода  
при Sars-CoV-2-ассоциированной пневмонии  
у пациентов ОРИТ  
*П. Н. Савилов, С. С. Курдюмова,  
С. В. ШUTOVA, С. В. Бучнева, А. В. Баранов*

4 Prediction of Mortality in ICU Patients  
with SARS-CoV-2-Associated Pneumonia  
*Pavel N. Savilov, Sofya S. Kurdyumova,  
Svetlana V. Shutova, Svetlana V. Buchneva,  
Alexander V. Baranov*

Биохимические предикторы исхода  
при печеночной недостаточности  
на фоне синдрома механической желтухи  
*И. В. Мамошина, М. В. Петрова, А. В. Мамошин*

16 Biochemical Predictors of Clinical Outcome  
in Liver Failure Associated with Obstructive Jaundice  
*Irina V. Mamoshina, Marina V. Petrova,  
Andrian V. Mamoshin*

Предикторы неблагоприятного течения  
острых отравлений у детей  
*М. А. Удальцов, К. В. Пшениснoв,  
Ю. С. Александрович, В. А. Казиахмедов,  
В. Е. Ироносов, Г. П. Тихова*

25 Predictors of Adverse Outcomes  
in Acute Poisoning in Children  
*Maxim A. Udaltsov, Konstantin V. Pshenishnov,  
Yuri S. Alexandrovich, Vitaly A. Kaziakhmedov,  
Vyacheslav E. Ironosov, Galina P. Tikhova*

Оксид азота как нефропротектор  
при кардиохирургических вмешательствах  
*А. М. Бойко, Н. О. Каменщичиков,  
Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова,  
Ю. С. Свирко, А. М. Гусакова, Е. Б. Ким,  
Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов*

34 Nitric Oxide as a Nephroprotective Agent  
in Cardiac Surgery  
*Alexander M. Boyko, Nikolai O. Kamenshchikov,  
Yuri K. Podoksenov, Maria L. Dyakova, Yulia S. Svirko,  
Anna M. Gusakova, Elena B. Kim,  
Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov*

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

Интенсивная терапия острой печеночной  
недостаточности в педиатрической практике  
*Г. А. Авакян, Ю. В. Быков, А. Н. Обедин*

42 Intensive Care for Acute Liver Failure  
in Pediatric Practice  
*Georgy A. Avakyan, Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin*

Клиническое применение ксенона  
в субанестетических концентрациях  
*М. Е. Политов, С. В. Подпругина,  
Е. Н. Золотова, П. В. Ногтев, Ю. С. Агакина,  
С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский*

55 Clinical Application of Xenon  
in Subanesthetic Concentrations  
*Mikhail E. Politov, Sofia V. Podprugina,  
Elizaveta N. Zolotova, Pavel V. Nogtev, Yulia S. Agakina,  
Svetlana G. Zhukova, Andrey G. Yavorovskiy*

## ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

## ETHICAL AND LEGAL ISSUES

Этические императивы для согласования  
стандартов констатации смерти мозга  
в США и во всем мире  
*К. Мачадо, Х. Санчес, Б. Д. Саниова,  
М. Дробны, А. Шифф*

68 Ethical Imperatives for Harmonizing Brain Death  
Standards in the United States and Globally  
*Calixto Machado, Jose J. Sanchez,  
Beata Drobna Saniova,  
Michal Drobny, Arthur Schiff*

## Прогнозирование летального исхода при Sars-CoV-2-ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ

П. Н. Савилов<sup>1\*</sup>, С. С. Курдюмова<sup>2</sup>, С. В. Шутова<sup>2</sup>, С. В. Бучнева<sup>1</sup>, А. В. Баранов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тамбовская Центральная районная больница,  
Россия, 392524, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-пригородное, ул. Полевая, д. 4

<sup>2</sup> Медицинский институт Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина,  
Россия, 392000, г. Тамбов, ул. Советская, д. 93

**Для цитирования:** П. Н. Савилов, С. С. Курдюмова, С. В. Шутова, С. В. Бучнева, А. В. Баранов. Прогнозирование летального исхода при Sars-CoV-2-ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2472> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Павел Николаевич Савилов, p\_savilov@mail.ru

### Резюме

**Цель исследования:** определение предикативности отобранных показателей рутинных клинико-лабораторных исследований и их прогностической информативности для моделирования прогноза летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Материал и методы.** Провели ретроспективный выборочный анализ 73 историй болезни по принципу «случай-контроль». Группа сравнения — 20 историй болезни выживших пациентов; основная группа — 53 истории болезней умерших больных, проходивших лечение в январе–феврале 2022 г. Объектом исследования служили лейкоцитарная формула крови, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, сатурация крови (SpO<sub>2</sub>) по данным пульсоксиметрии и нейтрофильный коэффициент (НК) — отношение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов к процентному содержанию сегментоядерных нейтрофилов. Прогностическую информативность выявленных предикторов определяли методом построения кривых операционных характеристик (ROC). Определяли площадь под кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ), чувствительность (Ч), специфичность (Сп) и точку отсечения (ТО) как величину предиктора с наибольшей суммой чувствительности и специфичности.

**Результаты.** Наиболее информативными предикторами летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии оказались: в день госпитализации — содержание ферритина в крови (AUC=0,826; 95% ДИ от 0,717 до 0,905;  $p<0,001$ ,  $TO\leq 0,473$  мг/л; Ч=78%; Сп=75%). В 1-й день нахождения в ОРИТ — содержание гранулоцитов (GRA, AUC=0,711; 95%ДИ от 0,589 до 0,814,  $p<0,002$ ;  $TO>6\times 10^9$ /л; Ч=94%; Сп=75%); НК (AUC=0,713; 95%ДИ от 0,541 до 0,850,  $p<0,016$ ;  $TO>18$ ; Ч=91%; Сп=62%). В последний день нахождения в ОРИТ — СРБ (AUC=0,825; 95%ДИ от 0,522 до 0,973;  $p<0,013$ ,  $TO>14$  мг/л; Ч=75%; Сп=100%); НК (AUC=0,862; 95% ДИ от 0,724 до 0,947;  $p<0,0001$ ,  $TO>16$ ; Ч=94%; Сп=82%); SpO<sub>2</sub> (AUC=0,909; 95% ДИ от 0,819 до 0,963;  $p<0,0001$ ,  $TO\leq 91\%$ ; Ч=77%; Сп=100%); лейкоциты крови (WBC, AUC=0,833; 95%ДИ от 0,725 до 0,912;  $p<0,001$ ,  $TO>12,2\times 10^9$ /л; Ч=80%; Сп=81%). Методом пошагового исключения предложили математическую модель оценки вероятности ( $p$ ) летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии.

**Заключение.** Наибольшую прогностическую ценность для моделирования летального исхода имеет уравнение  $p=1/(1+e^{-z})\times 100\%$ , в котором используются такие рутинные показатели, как ферритин, нейтрофильный коэффициент и величина сатурации. Чувствительность и специфичность модели составили 84,0 и 94,1% соответственно.

**Ключевые слова.** SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония; предикторы летального исхода; модель прогнозирования

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках реализации программы развития Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина «Приоритет-2030».

## Prediction of Mortality in ICU Patients with SARS-CoV-2-Associated Pneumonia

Pavel N. Savilov<sup>1\*</sup>, Sofya S. Kurdyumova<sup>2</sup>, Svetlana V. Shutova<sup>2</sup>,  
Svetlana V. Buchneva<sup>1</sup>, Alexander V. Baranov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tambov Central District Hospital,  
4 Polevaya Str., 392524 Pokrovo-Prigorodnoe, Tambov District, Tambov Region, Russia

<sup>2</sup> Medical Institute, G. R. Derzhavin Tambov State University,  
93 Sovetskaya Str., 392000 Tambov, Russia

### Summary

**Aim:** to determine the predictive value of selected routine clinical and laboratory parameters and to assess their prognostic significance for modeling mortality risk in intensive care unit (ICU) patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

**Materials and Methods.** A retrospective case-control analysis of 73 medical records was performed. The control group included 20 records of surviving patients, while the primary group comprised 53 records of non-survivors treated between January and February 2022. The study parameters included leukocyte differential count, C-reactive protein (CRP), ferritin, blood oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) via pulse oximetry, and the neutrophil ratio (NR) defined as the percentage of band neutrophils divided by the percentage of segmented neutrophils. The prognostic value of identified predictors was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The area under the curve (AUC), 95% confidence interval (CI), sensitivity (Se), specificity (Sp), and cutoff point (CP) were determined, with CP defined as the predictor value yielding the highest sum of sensitivity and specificity.

**Results.** The most informative predictors of mortality in SARS-CoV-2-associated pneumonia were:

On the day of hospital admission: Ferritin levels (AUC=0.826; 95% CI: 0.717–0.905;  $P<0.001$ ,  $\text{CP}\leq 0.473$  mg/L; Se=78%; Sp=75%). On ICU day 1: Granulocyte count (GRA, AUC=0.711; 95% CI: 0.589–0.814;  $P<0.002$ ,  $\text{CP}>6\times 10^9/\text{L}$ ; Se=94%; Sp=75%), NR (AUC=0.713; 95% CI: 0.541–0.850;  $P<0.016$ ,  $\text{CP}>18$ ; Se=91%; Sp=62%). On the final day in ICU: CRP (AUC=0.825; 95% CI: 0.522–0.973;  $P<0.013$ ,  $\text{CP}>14$  mg/L; Se=75%; Sp=100%); NR (AUC=0.862; 95% CI: 0.724–0.947;  $P<0.0001$ ,  $\text{CP}>16$ ; Se=94%; Sp=82%);  $\text{SpO}_2$  (AUC=0.909; 95% CI: 0.819–0.963;  $P<0.0001$ ,  $\text{CP}\leq 91\%$ ; Se=77%; Sp=100%); White blood cell count (WBC, AUC=0.833; 95% CI: 0.725–0.912;  $P<0.001$ ,  $\text{CP}>12.2\times 10^9/\text{L}$ ; Se=80%; Sp=81%). Using a stepwise elimination approach, a mathematical model was proposed for predicting mortality probability ( $P$ ) in SARS-CoV-2-associated pneumonia.

**Conclusion.** The most valuable prognostic model for predicting mortality risk is represented by the equation:  $P=1/(1+e^{-Z})\times 100\%$  using routine laboratory parameters such as ferritin, neutrophil ratio and blood oxygen saturation. The model showed a sensitivity of 84.0% and a specificity of 94.1%.

**Keywords:** SARS-CoV-2-associated pneumonia, mortality predictors, prognostic model

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

**Funding.** The study was conducted as part of the development program of G.R. Derzhavin Tambov State University under the «Priority-2030» initiative.

**Информация об авторах/Information about the authors:**

Павел Николаевич Савилов/Pavel N. Savilov: <http://orcid.org/0000-0003-0506-8939>

Софья Сергеевна Курдюмова/Sofya S. Kurdyumova: <http://orcid.org/0009-0003-4632-2080>

Светлана Владимировна Шутова/Svetlana V. Shutova: <http://orcid.org/0000-0002-4929-7787>

Светлана Владимировна Бучнева/Svetlana V. Buchneva: <http://orcid.org/0009-0007-9375-3165>

Александр Викторович Баранов/Alexander V. Baranov: <http://orcid.org/0000-0002-9978-0048>

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

## Введение

Появление COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, выявило неподготовленность современной медицины противостоять инфекциям подобного рода, несмотря на наличие современных методов лечения [1]. Это предопределило поиск не только новых лекарств [2] и медицинских технологий [3, 4], но и прогностических критериев исхода заболевания. Изучалось влияние коморбидной патологии на выживаемость больных COVID-19 [5, 6], информативность рутинных [7–9] и специфических методов исследования, применяемых в медицине [10, 11]. Делались попытки прогноза внутрибольничной летальности при COVID-19 на основе определения тяжести заболевания [11]. Однако построение математической модели в них базировалось преимущественно на социально-демографических и анамнестических параметрах больного.

В качестве предикторов риска летального исхода при COVID-19 у пациентов, находящихся в отделении реанимации и требующих высоко-поточной вентиляции легких, были предложены возраст, сывороточный альбумин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и D-димер [12]. Однако каждый из этих предикторов анализировался автономно и показал лишь удовлетворительную прогностическую ценность, при этом обобщен-

ный алгоритм прогноза вероятности летального исхода в данном исследовании не был предложен. Ряд исследователей для прогнозирования летального исхода при COVID-19 использовали степень повреждения легких по компьютерной томографии [13], которая вычислялась визуально, а не количественно с помощью программного обеспечения.

Имеются сведения, что значимыми факторами риска летального исхода в зависимости от вида медицинского учреждения (городские, федеральные, частные клиники) могут являться  $\text{pO}_2$ , pH, а также количество примененных в процессе лечения антибактериальных препаратов [14]. Однако прогностическая ценность указанных параметров в них не приводится, а только отношение шансов. При тяжелом течении SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии показана высокая прогностическая информативность концентрации цистатина С в сыворотке крови и моче [15], но метод не входит в перечень рутинных клинико-лабораторных исследований, применяемых в клинике.

В настоящее время разработана нормограмма, основанная на многофакторном анализе предикторов летального исхода у больных COVID-19 в течении 30 суток с момента поступления в стационар. На основании оценки возраста пациентов, сопутствующих заболеваний,

концентрации С-реактивного белка и лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови пациентов при их поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) авторами было получено достаточно высокое прогностическое качество модели ( $AUC=0,811$  [ $0,733-0,874$ ],  $p<0,001$ ) [16]. Однако, не учитывалась динамика показателей лейкоцитарной формулы крови и ферритина в течение госпитализации, что могло бы еще более увеличить точность прогноза. Имеются другие работы, показывающие возможность использования некоторых показателей лейкоцитарной формулы крови в качестве предикторов исходов у больных COVID-19 [17]. При этом авторы не учитывали продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ, степень и характер их кислородной поддержки, в том числе на момент летального исхода, а также связь показателей лейкоцитарной формулы с острофазными белками крови [18]. Исходя из вышеизложенного становится понятной целесообразность дальнейшего поиска возможности использования рутинных показателей крови в качестве прогностических критериев исхода при COVID-19.

Цель исследования — определение предиктивности отобранных показателей рутинных клиничко-лабораторных исследований и их прогностической информативности для моделирования прогноза летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ.

## Материал и методы

Изучили 262 истории болезни пациентов с COVID-19, проходивших лечение в январе-феврале 2022 г. в ОРИТ Тамбовской центральной районной больницы, временно перепрофилированной под ковидный госпиталь.

В исследование отобрали случайным методом 100 историй болезни мужчин и женщин с данной патологией. Определение степени тяжести течения COVID-19 и схема лечения соответствовали актуальной (в указанный период) версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Критерии включения — наличие признаков SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии по данным компьютерной томографии, возраст пациентов старше 18 лет. Критерии исключения — наличие сопутствующих патологий: онкология (в том числе после курса химио- и лучевой терапии накануне госпитализации),  $n=4$ ; системная красная волчанка,  $n=1$ ; ревматоидный артрит,  $n=1$ ; состояние после операции на кишечнике,  $n=2$ . Длительность нахождения пациента в ОР не учитывали.

Дизайн исследования — ретроспективное «случай-контроль», со случайным отбором историй бо-

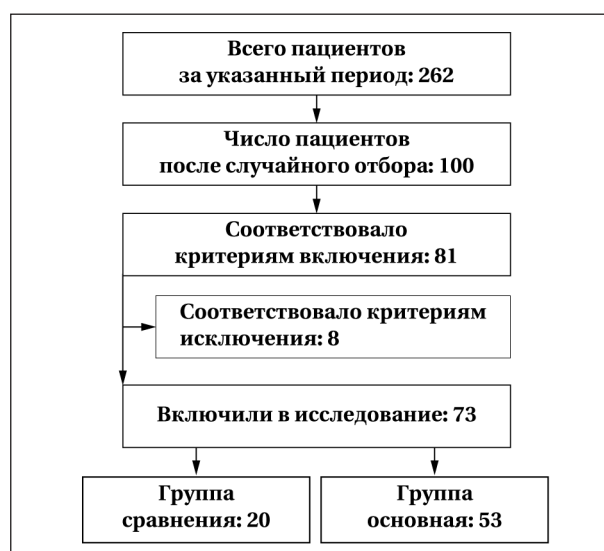


Рис. 1. Схема отбора пациентов для исследования.

лезни. Отобранные истории болезни разделили на две группы. В группу сравнения вошли 20 историй болезни выживших пациентов (10 мужчин и 10 женщин), в основную группу — 53 истории умерших больных (26 мужчин и 27 женщин), находившихся на момент летального исхода в ОРИТ (рис. 1).

О степени вовлечения легочной ткани в патологический процесс судили по данным компьютерной томографии (КТ) на момент госпитализации (табл. 1). В дальнейшем проводили рентгеновский контроль легких в динамике. У всех умерших в ОРИТ пациентов к моменту летального исхода рентгенологически выявляли признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

Показанием для перевода в ОРИТ служило наличие двух из следующих критериев: нарушение сознания, частота дыхания  $>35$ /мин, определяемая пульсоксиметром сатурация ( $SpO_2$ )  $\leq 92\%$ , на фоне оксигенотерапии через носовые катетеры или кислородную маску. При поступлении в ОРИТ больных обеих групп переводили на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) аппаратами «MEKICS MV 2000» (Южная Корея-Белорусь) или ZISLINE MV300 K1.22 (ООО фирма «Тритон-ЭлектроникС», Россия) в режимах CPAP (7–10 см вод. ст.); Pressure Support (14–24 см вод. ст.), с инспираторной фракцией кислорода, как правило, 0,6–1,0. Показаниями к переводу на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) служили: вовлечение на фоне гипоксемии ( $SpO_2 < 92\%$ ) в акт дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, либо присоединения частого глубокого дыхания, усталость пациента, остановка дыхания, нестабильная гемодинамика. Показанием перевода больных в инфекционное отделение из ОРИТ служило исчезновение зависимости пациента от НИВЛ. Это проявлялось способностью пациента на фоне ясного сознания и стабильной гемодинамики сохранять величину  $SpO_2$  не менее 93% на фоне величины  $FiO_2$  не более 40%, PEEP не более 5 см вод. ст., и ЧДД  $< 30$  в мин.

**Таблица 1. Распределение больных по длительности заболевания на момент госпитализации, возрасту и данным компьютерной томографии (КТ) легких (*Me (Q25, Q75)*).**

| Показатели                                             | Значения показателей в группах |                        |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                                                        | Сравнения, <i>n</i> =20        | Основная, <i>n</i> =53 |
| Длительность заболевания на момент госпитализации, дни | 7,0 [5,0; 12,0]                | 7,5 [5,0; 9,0]         |
| Средний возраст, лет                                   | 66 [57; 72]                    | 70 [65; 82]*           |
| КТ 1–2                                                 | 12 (60%)                       | 30 (57%)               |
| КТ 3                                                   | 7 (35%)                        | 12 (22%)               |
| КТ 4                                                   | 1 (5%)                         | 11 (21%)               |

**Примечание.** \* — значимое различие относительно группы сравнения.

Объектом для поиска возможных предикторов риска летального исхода служили рутинные показатели общего анализа (лейкоцитарной формулы) крови, который оценивали на гематологическом анализаторе «Drew 3» (США). Параллельно определяли процентное содержание форм лейкоцитов общепринятым способом — подсчетом в мазке крови под микроскопом. Содержание в крови С-реактивного белка (СРБ) и ферритина определяли на анализаторе «ACCENT-200» (Польша). SpO<sub>2</sub> определяли пульсоксиметром. Для анализа использовали данные, полученные: в день госпитализации в стационар, в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ, а для выживших больных — и в день выписки из стационара.

Для каждого из показателей определяли чувствительность, специфичность и прогностическую точность как предиктора риска летального исхода. Прогностическую информативность выявленных предикторов определяли методом построения кривых операционных характеристик (receiver operating characteristic, ROC). Математическое моделирование вероятности летального исхода осуществляли методом бинарной логистической регрессии, где в качестве предикторов включали параметры, прогностическая точность которых по данным анализа операционных кривых составила более 80%. Валидацию полученной математической модели осуществляли методом построения операционной кривой с определением статистической значимости общей информативности (при AUC достоверно превышающих 0,5), чувствительности и специфичности.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ «Statistica 10.0» (Dell Inc., США) и «MedCalc 12.4» (MedCalc Software, Бельгия). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (по критерию Шапиро–Уилка), данные представили в виде медианы, 25% и 75% квартилей (*Me (Q25; Q75)*). Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых, и критерия Манна–Уитни для независимых групп, оценку взаимосвязей — коэффициента корреляции по Спирману. Различия принимали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при множественных сравнениях — с поправкой Бофферони).

## Результаты

На момент госпитализации больные обеих групп имели одинаковую длительность забо-

левания, однако средний возраст в основной (умершие) группе значимо ( $Z=2,31$ ,  $p=0,021$ ) превышал аналогичный показатель пациентов группы сравнения (выжившие) (табл. 1). При этом выявили статистически значимую положительную корреляцию Спирмена ( $r=0,270$ ,  $p=0,020$ ) между возрастом пациента и летальным исходом при COVID-19, осложнившимся развитием SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией.

В группе умерших больных, находившихся на момент летального исхода на ИВЛ (CMV/VCV; CMV/PCV, FiO<sub>2</sub>>60% при РЕЕР 6–10 см вод. ст.,) в день смерти величина SpO<sub>2</sub> значимо превышала аналогичный показатель дня госпитализации, однако общепринятой нижней границы нормы (95%) она не достигала (табл. 2).

Наибольшую прогностическую ценность (AUC=0,909; 95% ДИ от 0,819 до 0,963,  $p<0,001$ ), как предиктора риска скорого летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, имела величина SpO<sub>2</sub>, определяемая в день их смерти (рис. 2, *a*). При этом нахождение больных с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в момент летального исхода на ИВЛ в режимах CMV/VCV; CMV/PCV при FiO<sub>2</sub>>60%, РЕЕР 6–10 см вод. ст. отразилось на величине точки отсечения, составившей в данном случае 91%. Ниже этого показателя прогностическая точность скорого летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находящихся на ИВЛ, составила 83,8%.

Как видно из табл. 2, на момент госпитализации концентрация СРБ в крови больных обеих групп намного превышала общепринятые показатели нормы (0–3 мг/л), но только в крови выживших больных отметили ее значимое снижение в последний день нахождения в ОРИТ. В этот период у них выявили значимую положительную корреляцию ( $r=0,553$ ,  $p=0,049$ ) между летальным исходом и концентрацией СРБ в крови. Также установили, что вероятность наступления летального исхода при увеличении концентрации СРБ в последний день пребывания в ОРИТ выше 14 мг/л составила 82,1% (рис. 2, *b*).

В день госпитализации и в 1-й день нахождения в ОРИТ содержание ферритина в крови умерших больных было значимо ниже аналогичного показателя у выживших больных, соответственно, на 24 и 17% (табл. 2). В указанные

**Таблица 2. Содержание С-реактивного белка, ферритина в крови и величина сатурации у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (Me (Q25, Q75)).**

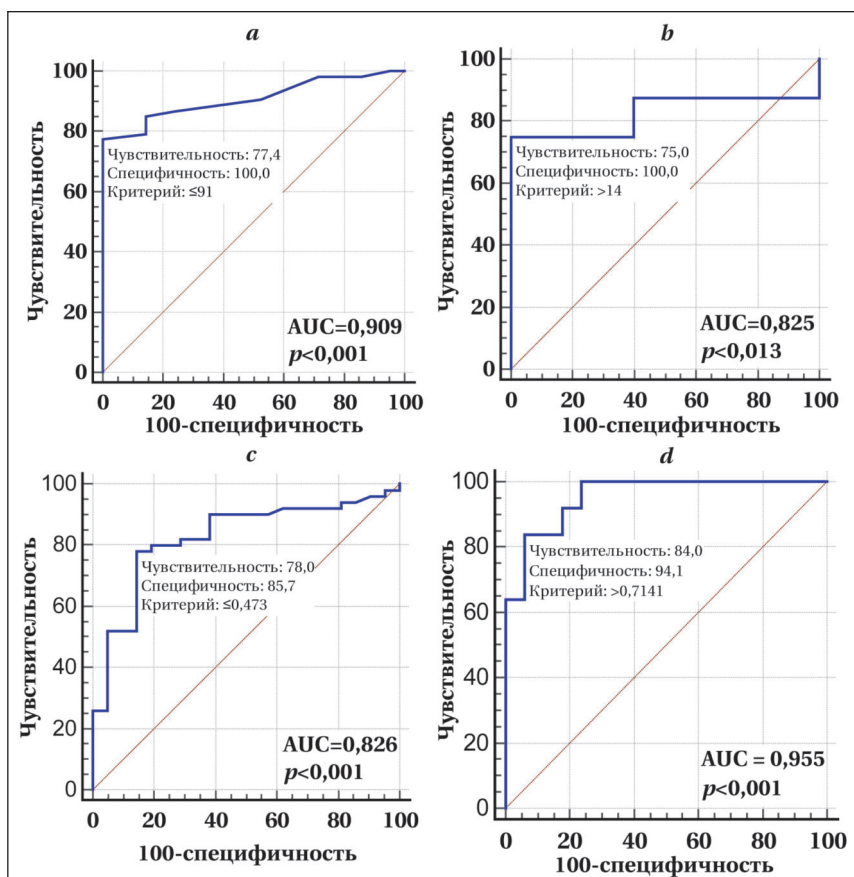
| Показатели                                               | Значения показателей на этапах исследования |                                      |                                   |                                   | <i>p</i> |        |        |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|--------|--------|
|                                                          | День госпитализации (1)                     | 1-й день в ОРИТ (2)                  | Последний день в ОРИТ (3)         | День выписки из больницы (4)      | 1-2      | 1-3    | 1-4    |
| <b>Группа сравнения (выжившие пациенты), <i>n</i>=20</b> |                                             |                                      |                                   |                                   |          |        |        |
| SpO <sub>2</sub>                                         | 86,0<br>(80,0; 87,0)                        | 78,0<br>(74,0; 88,0)                 | 95,0<br>(92,0; 97,0) <sup>#</sup> | 95,0<br>(92,0; 98,0) <sup>#</sup> | 0,084    | <0,001 | <0,001 |
| СРБ, мг/л                                                | 82,00<br>(57,00; 112,00)                    | 112,00<br>(62,00; 140,00)            | 5,00<br>(5,00; 14,00)             | 5,00<br>(5,00; 28,00)             | 0,374    | 0,012  | 0,068  |
| Ферритин, мкг/л                                          | 0,529<br>(0,403; 0,573)                     | 0,509<br>(0,426; 0,601)              | 0,394<br>(0,352; 0,444)           | 0,228<br>(0,228; 0,405)           | 0,176    | 0,068  | 0,109  |
| <b>Основная группа (умершие пациенты), <i>n</i>=53</b>   |                                             |                                      |                                   |                                   |          |        |        |
| SpO <sub>2</sub>                                         | 85,0<br>(80,0; 87,0)                        | 80,0<br>(74,0; 88,0)                 | 88,0<br>(82,0; 91,0) <sup>#</sup> | —                                 | 0,148    | 0,007  | —      |
| СРБ, мг/л                                                | 89,00<br>(50,00; 132,00)                    | 89,50<br>(39,00; 150,50)             | 49,00<br>(11,00; 103,00)          | —                                 | 0,351    | 0,225  | —      |
| Ферритин, мкг/л                                          | 0,401<br>(0,340; 0,465) <sup>*</sup>        | 0,420<br>(0,354; 0,480) <sup>*</sup> | 0,448<br>(0,410; 0,612)           | —                                 | 0,136    | 0,715  | —      |
| <b>Значения <i>p</i> для межгрупповых различий</b>       |                                             |                                      |                                   |                                   |          |        |        |
| SpO <sub>2</sub>                                         | 0,769                                       | 0,636                                | <0,001                            |                                   |          |        |        |
| СРБ, мг/л                                                | 0,875                                       | 0,719                                | 0,057                             |                                   |          |        |        |
| Ферритин, мкг/л                                          | 0,004                                       | 0,015                                | 0,186                             |                                   |          |        |        |

**Примечание.** SpO<sub>2</sub> — величина сатурации по пульсооксиметрии; СРБ — С-реактивный белок. Статистически значимое различие (*p*<0,05): \* — между группами выживших и умерших; # — с показателями дня госпитализации.

дни обнаружили отрицательную корреляцию между концентрацией ферритина в крови и риском летального исхода,  $r=-0,343$ ,  $p=0,003$ ) и  $r=-0,331$ ,  $p=0,014$ , соответственно. Как видно из рис. 2, с, наибольшую прогностическую ценность как предиктора риска летального исхода имела концентрация ферритина в крови на момент госпитализации (AUC=0,826, 95% ДИ от 0,717 до 0,905,  $p<0,001$ ). Точка отсечения —  $\leq 0,473$  мкг/л, т. е. при меньшей концентрации ферритина в крови вероятность летального исхода (прогностическая точность) составила 80,2%.

Как видно из табл. 3, у больных группы сравнения отсутствовали значимые различия абсолютного количества лейкоцитов в исследуемые сроки нахождения в стационаре. Между тем, в основной группе оно повышалось в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ по сравнению с днем госпитализации, соответственно, на 29 и 86% (табл. 3). Причем в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ появлялось значимое (на 52 и 67%, соответственно) отличие данного показателя у умер-

ших пациентов по сравнению с выжившими (табл. 3).



**Рис. 2. Информативность рутинных параметров в прогнозировании вероятности летального исхода больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступивших в ОРИТ.**

**Примечание.** а — сатурация крови в последний день пребывания в ОРИТ; б — концентрация СРБ в крови в последний день пребывания в ОРИТ; с — концентрация ферритина в крови в день госпитализации; д — результат оценки качества логит-модели прогноза.

**Таблица 3. Показатели лейкоцитарной формулы крови пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (Me (Q25, Q75)).**

| Показатели                                               | Значения показателей на этапах исследования |                                 |                                 |                               | <i>p</i> |        |       |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------|--------|-------|
|                                                          | День госпитализации (1)                     | 1-й день реанимации (2)         | Последний день в реанимации (3) | День выписки из больницы (4)  | 1–2      | 1–3    | 1–4   |
| <b>Группа сравнения (выжившие пациенты), <i>n</i>=20</b> |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                        | 6,2 (4,0; 11,7)                             | 7,7 (5,3; 12,8)                 | 9,7 (7,40; 12,2)                | 9,4 (7,30; 10,7)              | 0,109    | 0,095  | 0,191 |
| Лимфоциты                                                |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 1,3 (0,8; 1,9)                              | 0,9 (0,7; 1,5)                  | 0,8 (0,7; 1,3)                  | 1,6 (1,0; 2,1)                | 0,090    | 0,191  | 0,552 |
| %                                                        | 16,6 (10,4; 43,9)                           | 9,5 (7,5; 16,4) <sup>#</sup>    | 10,0 (6,7; 11,5) <sup>#</sup>   | 17,6 (8,8; 21,5)              | 0,004    | 0,006  | 0,079 |
| Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов                 |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 0,5 (0,4; 0,9)                              | 1,1 (0,5; 1,3) <sup>#</sup>     | 1,2 (0,7; 1,4) <sup>#</sup>     | 1,1 (0,7; 1,3)                | 0,006    | 0,008  | 0,014 |
| %                                                        | 8,5 (7,3; 9,4)                              | 9,1 (8,3; 11,0)                 | 10,9 (8,5; 14,5) <sup>#</sup>   | 10,5 (9,4; 13,1) <sup>#</sup> | 0,158    | 0,006  | 0,002 |
| Гранулоциты                                              |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 3,5 (2,2; 9,7)                              | 8,8 (5,4; 10,7) <sup>#</sup>    | 7,9 (5,8; 9,4)                  | 6,0 (5,1; 8,5)                | 0,005    | 0,092  | 0,266 |
| %                                                        | 70,8 (47,3; 81,6)                           | 79,4 (70,9; 83,7)               | 78,2 (70,3; 83,9)               | 70,3 (66,8; 79,4)             | 0,026    | 0,073  | 0,274 |
| Эозинофилы %                                             | 1,0 (1,0; 2,0)                              | 1,0 (1,0; 2,0)                  | 1,0 (1,0; 1,0)                  | 1,0 (1,0; 2,0)                | 0,686    | 0,735  | 0,990 |
| ПЯН %                                                    | 4,0 (2,0; 9,0)                              | 6,0 (6,0; 10,0)                 | 7,0 (6,0; 9,0)                  | 6,0 (6,0; 8,0)                | 0,043    | 0,107  | 0,128 |
| СЯН %                                                    | 63,0 (41,0; 66,0)                           | 65,0 (61,0; 66,0)               | 64,0 (63,0; 67,0)               | 62,5 (58,5; 65,0)             | 0,176    | 0,093  | 0,753 |
| НК                                                       | 0,07 (0,05; 0,16)                           | 0,10 (0,08; 0,16)               | 0,11 (0,09; 0,14)               | 0,11 (0,09; 0,12)             | 0,176    | 0,374  | 0,128 |
| <b>Основная группа (умершие пациенты) <i>n</i>=53</b>    |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                        | 9,1 (5,2; 14,4)                             | 11,7 (7,2; 15,7) <sup>**</sup>  | 16,2 (13,0; 24,7) <sup>**</sup> |                               | 0,001    | <0,001 |       |
| Лимфоциты                                                |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 1,1 (0,8; 1,5)                              | 1,0 (0,8; 1,5)                  | 1,1 (0,8; 1,5)                  |                               | 0,808    | 0,591  |       |
| %                                                        | 10,7 (7,1; 20,2) <sup>*</sup>               | 7,6 (6,8; 11,7) <sup>#</sup>    | 6,4 (4,3; 9,1) <sup>**</sup>    |                               | 0,004    | <0,001 |       |
| Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов                 |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 0,7 (0,4; 1,0)                              | 0,9 (0,6; 1,4) <sup>#</sup>     | 1,4 (0,9; 2,2) <sup>**</sup>    |                               | 0,001    | <0,001 |       |
| %                                                        | 7,0 (4,4; 9,3) <sup>*</sup>                 | 7,7 (5,5; 9,9) <sup>#</sup>     | 7,5 (5,8; 10,9) <sup>*</sup>    |                               | 0,005    | 0,123  |       |
| Гранулоциты                                              |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 7,4 (4,6; 12,6) <sup>*</sup>                | 10,4 (6,3; 14,7) <sup>**</sup>  | 13,6 (10,4; 21,6) <sup>**</sup> |                               | 0,001    | <0,001 |       |
| %                                                        | 81,3 (70,2; 86,7) <sup>*</sup>              | 82,8 (78,6; 86,7) <sup>*</sup>  | 85,6 (81,1; 88,5) <sup>**</sup> |                               | 0,055    | 0,011  |       |
| Эозинофилы %                                             | 2,00 (1,00; 2,00)                           | 2,00 (1,00; 2,00)               | 1,00 (1,00; 2,00)               |                               | 0,950    | 0,068  |       |
| ПЯН %                                                    | 7,0 (4,0; 9,5)                              | 9,5 (6,0; 17,0)                 | 12,0 (8,0; 20,0) <sup>**</sup>  |                               | 0,030    | 0,014  |       |
| СЯН %                                                    | 63,5 (59,0; 65,0)                           | 63,0 (57,0; 65,0)               | 59,0 (53,0; 63,0) <sup>*</sup>  |                               | 0,726    | 0,890  |       |
| НК                                                       | 0,11 (0,07; 0,16)                           | 0,18 (0,09; 0,30) <sup>**</sup> | 0,21 (0,16; 0,39) <sup>**</sup> |                               | 0,016    | 0,012  |       |
| <b>Значения <i>p</i> для межгрупповых различий</b>       |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                        | 0,057                                       | 0,046                           | <0,001                          |                               |          |        |       |
| Лимфоциты                                                |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 0,476                                       | 0,794                           | 0,228                           |                               |          |        |       |
| %                                                        | 0,015                                       | 0,172                           | 0,002                           |                               |          |        |       |
| Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов                 |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 0,376                                       | 0,886                           | 0,215                           |                               |          |        |       |
| %                                                        | 0,027                                       | 0,099                           | 0,004                           |                               |          |        |       |
| Гранулоциты                                              |                                             |                                 |                                 |                               |          |        |       |
| $\times 10^9/\text{л}$                                   | 0,016                                       | 0,032                           | <0,001                          |                               |          |        |       |
| %                                                        | 0,007                                       | 0,038                           | <0,001                          |                               |          |        |       |
| Эозинофилы %                                             | 0,683                                       | 0,175                           | 0,736                           |                               |          |        |       |
| ПЯН %                                                    | 0,131                                       | 0,060                           | 0,001                           |                               |          |        |       |
| СЯН %                                                    | 0,709                                       | 0,076                           | 0,011                           |                               |          |        |       |
| НК                                                       | 0,356                                       | 0,043                           | <0,001                          |                               |          |        |       |

**Примечание.** Для табл. 3–5: ПЯН — относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов; СЯН — относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов; НК — нейтрофильный коэффициент. Статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ): \* — межгрупповое; # — с показателями дня госпитализации.

Выявили значимую положительную корреляцию у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией между летальным исходом и содержанием лейкоцитов в крови на 1-й и последний дни пребывания в ОРИТ,  $p=0,045$  и  $p<0,0001$ , соответственно. На момент госпитализации фиксировали снижение процентного содержания лимфоцитов относительно нормы (25–50%) в обеих группах, а в основной группе оно было значимо (на 36%) ниже, чем в группе сравнения (табл. 3). В 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ значимое снижение относи-

тельного содержания лимфоцитов (%) по сравнению с днем госпитализации отметили в обеих группах больных (табл. 2). Однако, в крови умерших больных этот показатель в последний день нахождения в ОРИТ был на 36% ниже, чем у выживших в аналогичный период (табл. 3).

Как видно из табл. 3, на момент госпитализации абсолютное содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток (МЭБ) в крови умерших больных практически не отличалось от такового у выживших (табл. 3). В 1-й день нахождения в ОРИТ у боль-

ных обеих групп регистрировали его значимое увеличение по сравнению с днем госпитализации, МЭБ оставалось повышенным и в последний день их пребывания в ОРИТ (табл. 3). Однако в последний день пребывания в ОРИТ абсолютная величина МЭБ у умерших значимо (на 17%) превышала аналогичный показатель у выживших больных (табл. 3).

Величина МЭБ % имела совсем другую динамику. У выживших больных она увеличивалась в последний день нахождения в ОРИТ и в день выписки относительно дня госпитализации, тогда как у умерших — в указанные дни наблюдений не менялась (табл. 3).

Как видно из табл. 2, абсолютное содержание гранулоцитов в крови умерших больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в день госпитализации значимо (на 105%) превышало аналогичный показатель выживших больных в указанный период наблюдений. В 1-й день нахождения в ОРИТ отметили увеличение концентрации гранулоцитов в крови по сравнению с днем госпитализации у выживших и умерших больных, соответственно, на 151 и 40%. В крови умерших больных количество гранулоцитов в последний день пребывания в ОРИТ значимо превышало аналогичный показатель дня госпитализации (табл. 3). По сравнению с группой выживших больных, в основной группе количество гранулоцитов в крови в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ было увеличено, соответственно, на 17 и 52% (табл. 3). Выявили положительную корреляцию между летальным исходом и количеством гранулоцитов в крови на момент госпитализации, в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ, соответственно,  $r=0,287$ ,  $p=0,015$ ,  $r=0,259$ ,  $p=0,031$  и  $r=0,552$ ,  $p<0,0001$ . Что касается процентного содержания гранулоцитов в крови, то в день госпитализации, 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ его величина у умерших больных значимо превышала аналогичный показатель выживших, соответственно на 18, 5 и 10% (табл. 3). Относительно дня госпитализации величина процентного содержания гранулоцитов практически не изменилась у выживших, тогда как у умерших в последний день нахождения в ОРИТ она увеличилась (табл. 3).

В последний день нахождения в ОРИТ процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови умерших больных превышало аналогичный показатель дня госпитализации на 71% (табл. 2). Вместе с тем содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови умерших больных в последний день пребывания в ОРИТ было значимо (на 8%) снижено (табл. 3).

Динамика изменения процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных

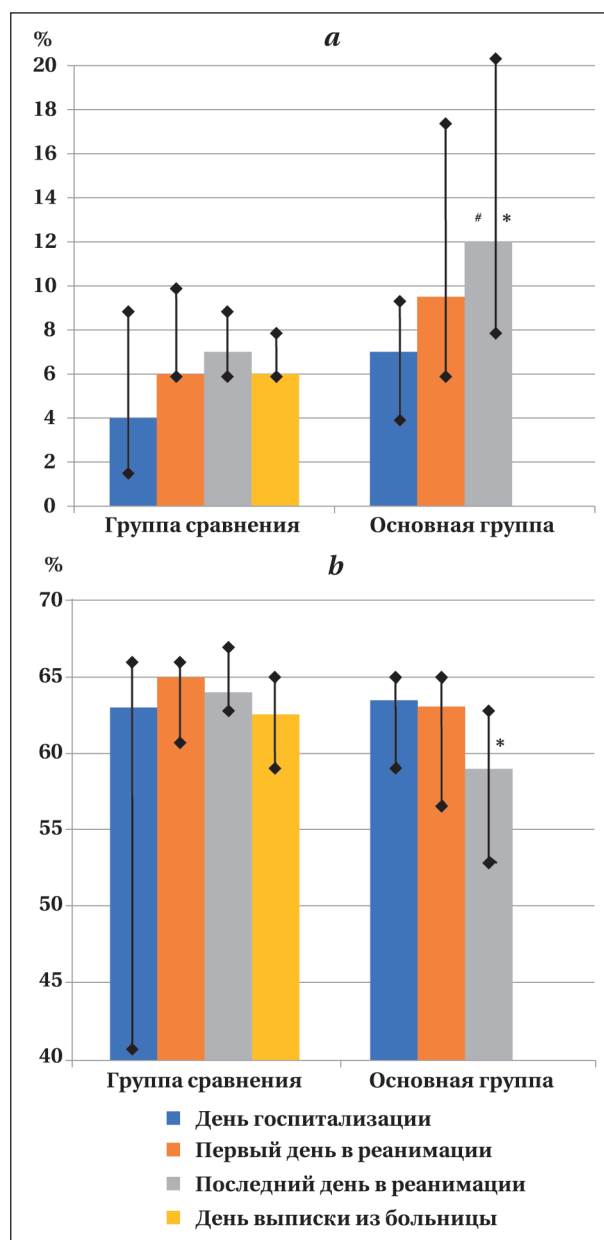


Рис. 3. Динамика процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (а) и сегментоядерных нейтрофилов (б) в крови пациентов ОРИТ.

Примечание. Статистически значимое различие ( $p<0,05$ ): \* — межгрупповое; # — с показателями дня госпитализации. Вертикальные линии — диапазон Q25–Q75.

нейтрофилов в крови больных основной группы (рис. 3) показывает, что формирование так называемых «нейтрофильных ножниц» (значимое снижение в крови % сегментоядерных при одновременном увеличении % палочкоядерных нейтрофилов) наиболее отчетливо проявлялось в день летального исхода, т. е. в последний день их пребывания в ОРИТ.

Из всех показателей лейкоцитарной формулы наибольшую прогностическую ценность, как предиктора риска летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии имел нейтрофильный коэффициент (отношение про-

**Таблица 4. Результаты оценки прогностической ценности показателей лейкоцитарной формулы (по ROC анализу) прогнозирования вероятности летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находившихся в ОРИТ.**

| Параметры                                                              | Площадь под кривой ROC (AUC) | ДИ 95%            | Значение $p$ (площадь=0,5) | Чувствительность, % | Специфичность, % | Прогностическая точность, % | Точка отсечения |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>1-й день в ОРИТ</b>                                                 |                              |                   |                            |                     |                  |                             |                 |
| Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$                                    | 0,711                        | от 0,589 до 0,814 | 0,002                      | 93,7                | 42,9             | 79,3                        | >6              |
| НК                                                                     | 0,713                        | от 0,541 до 0,850 | 0,016                      | 50                  | 90,9             | 61,6                        | >0,18           |
| <b>Последний день в ОРИТ (день смерти у пациентов основной группы)</b> |                              |                   |                            |                     |                  |                             |                 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                                      | 0,833                        | от 0,725 до 0,912 | 0,001                      | 79,6                | 81               | 79,9                        | >12,2           |
| Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$                                    | 0,848                        | от 0,742 до 0,923 | <0,0001                    | 71,4                | 90,5             | 76,8                        | >11,3           |
| ПЯН %                                                                  | 0,830                        | от 0,687 до 0,926 | <0,0001                    | 66,7                | 88,2             | 72,8                        | >10             |
| НК                                                                     | 0,862                        | от 0,724 до 0,947 | <0,0001                    | 77,8                | 94,1             | 82,4                        | >0,16           |

**Таблица 5. Показатели прогностической модели вероятности летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступивших в отделение ОРИТ.**

| Переменная                               | Регрессионный коэффициент (В) | Среднеквадратичная ошибка | $p$   | Отношение шансов |
|------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------|------------------|
| Ферритин (мкг/л) в день госпитализации   | -0,951                        | 4,992                     | 0,849 | 0,386            |
| SpO <sub>2</sub> в последний день в ОРИТ | -0,493                        | 0,192                     | 0,010 | 287,3            |
| НК в последний день в ОРИТ               | 24,081                        | 10,979                    | 0,028 | 0,611            |
| Константа                                | 41,477                        | 15,848                    | 0,009 |                  |

центного содержания палочкоядерных к аналогичному показателю сегментоядерных нейтрофилов) (табл. 4). Он выступал таковым как в 1-й, так и последний дни нахождения в ОРИТ. С приближением летального исхода его ценность как предиктора возрастала, на что указывало повышение его прогностической точности с 61,6 до 82,4%.

Согласно представленным результатам ROC-анализа (рис. 2, *a-c*, табл. 4), каждый из признаков обладает хорошей или удовлетворительной прогностической информативностью. Несмотря на то, что многие параметры имели статистически значимую информативность ( $p \leq 0,05$ ), использование только одного из критериев как предиктора риска летального исхода является нецелесообразным по причине весьма далекой от 100% прогностической точности. Поэтому создали единую математическую модель, включающую оценку нескольких показателей одновременно (табл. 5).

Два из трех предикторов определяли характеристики пациента «в последний день нахождения в ОРИТ». Так как это определение было возможно только в при ретроспективном анализе, в клинической практике целесообразно рассчитывать вероятность летального исхода ежедневно, с указанием значений клинико-лабораторных характеристик, соответствующих дню расчета.

Согласно проведенным расчетам, уравнение для оценки вероятности ( $p$ ) летального исхода выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где  $z = 41,477 - 0,951 \times X_1 + 24,081 \times X_2 - 0,493 \times X_3$ ,

где  $X_1$  — содержание в крови ферритина (мкг/л) при госпитализации пациента

в день госпитализации;  $X_2$  — значение нейтрофильного коэффициента в период нахождения в отделении ОРИТ (в день расчета);  $X_3$  — величина сатурации (%) в период нахождения в отделении ОРИТ (в день расчета). Полученная математическая модель описывает 86,3% экспериментальных значений ( $R^2 = 0,863$ ), а правильность предсказания составила 85,7%.

В логит-регрессии предсказываемые значения для зависимой переменной  $\geq 0$  и  $\leq 100$  при любых значениях независимых переменных. При  $u > 0,5$  принимается, что существует высокая вероятность летального исхода. Математическую модель валидизировали путем анализа операционной кривой для прогнозируемых значений (рис. 2, *d*). Построенная математическая модель обладала значительной прогностической информативностью для выявления риска летального исхода: чувствительность составила 84,0%, специфичность — 94,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,955,  $Z = 16,1$  ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Отсутствие значимого различия величины SpO<sub>2</sub> у больных обеих групп на момент госпитализации и в первый день пребывания в ОРИТ (табл. 1) указывает на подобную степень нарушений оксигенирующей функции легких в указанные сроки наблюдений. Между тем у больных основной группы проводимое лечение, включая респираторную поддержку методом ИВЛ в режимах CMV/VCV; CMV/PCV, FiO<sub>2</sub> > 60% при РЕЕР 6–10 см вод. ст., оказалось не в состоянии предотвратить прогрессирование патологического процесса в легких, что являлось причиной летального исхода.

Согласно актам патологоанатомического вскрытия, у умерших основной группы были выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения легких с массивным отложением фибрина в просветах альвеол и фиброзом межальвеолярных перегородок. По данным литературы [16], указанные изменения характеризуют прогрессирование воспалительного процесса в легочной ткани при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. Вероятно, это является одной из причин того, что на момент летального исхода величина  $SpO_2$  хотя и превышала аналогичный показатель дня госпитализации, но не достигала нижней границы нормы (табл. 2). Прогрессирование воспалительного процесса в легких у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, связанное с присоединением вторичной бактериальной инфекции, могло лежать в основе развития у них рефрактерной гипоксемии, которая наблюдается у больных, находящихся на ИВЛ при развитии у них респираторного дистресс-синдрома, когда изменение режимов вентиляции не приводит к ее устранению [19]. О его наличии у больных основной группы косвенно указывает неспособность респираторной поддержки, указанными выше режимами ИВЛ, нормализовать величину  $SpO_2$  (табл. 1).

Одним из маркеров интенсивности воспалительного процесса в организме выступает увеличение в крови содержания СРБ, биологическая роль которого заключается в том, что, являясь типичным предвестником растворимых паттерн-распознающих рецепторов, связывающих молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью — DAMP (danger-associated molecular patterns), он способствует формированию воспалительной и иммунной реактивности организма [20]. Одним из основных стимуляторов образования СРБ является провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) [20], принимающей активное участие в повреждении легких при COVID-19 [21]. Поэтому высокое содержание СРБ в крови больных основной группы на момент летального исхода не только косвенно указывает на сохранение к этому сроку активного воспалительного процесса в легких, несмотря на проводимое лечение, но и на повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6.

Являясь опсонизирующим протоантителом с определенной лигандной специфичностью, СРБ после связывания с бактериальными (PAMP, pathogen-associated molecular patterns) и некоторыми эндогенными DAMP молекулярными паттернами, инициирует как классический, так и альтернативный (в меньшей степени) пути активации комплемента [20]. Общеизвестно,

что активация системы комплемента, которая является одним из звеньев неспецифической иммунной системы организма млекопитающих, сформировавшихся в процессе эволюции как реакция на внедрение инфекционного агента [22]. Поэтому есть все основания рассматривать увеличение концентрации СРБ в крови больных COVID-19 как признак присоединения вторичной бактериальной инфекции.

В настоящее время отсутствует единый взгляд на роль гиперферритинемии в патогенезе COVID-19 [23, 24]. В частности, нет ответа на вопрос, является ли ферритин при COVID-19 продуктом развивающейся воспалительной реакции или патогенетическим медиатором [24]. Одни исследователи обнаружили связь между летальностью и быстрым (до 1 000 мкг/л и выше) повышением уровня ферритина в крови [24]. Другие констатировали, что восстановление газообменной функции легких при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в процессе курсового применения гипербарической оксигенации сопровождалось снижением степени гиперферритинемии, но полной нормализации содержания ферритина в крови не происходило [25].

Разноречивые данные о роли ферритина при COVID-19 связаны с особым строением его белковой молекулы: наличием легкой (L) и тяжелой (H) цепей, где только субъединица H обладает окислительно-восстановительными свойствами. Количественные пропорции L и H цепей, образующих ферритин, различаются в зависимости от состояния гомеостаза и типа ткани, что сказывается на функциональной активности данного белка [26].

Наши исследования выявили высокую вероятность летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией при содержании ферритина в крови на момент госпитализации  $\leq 0,473$  мкг/л. Создается впечатление, что в отличие от группы сравнения, у больных основной группы имела место задержка развития гиперферритинемии, как ответной реакции организма на повреждение легких вирусом SARS-CoV-2. В результате повышался риск летального исхода при прогрессировании SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии.

Поскольку степень лейкоцитоза отражает интенсивность воспалительного процесса в организме [21], то обнаруженное у больных основной группы нарастание лейкоцитоза (табл. 2) позволяет предполагать присоединение вторичной бактериальной инфекции, детерминирующей прогрессирование воспалительного процесса в легких. В пользу этого указывает доминирование в лейкоцитарном пуле крови клеток гранулоцитарного ряда, что являлось причиной развития относительной лимфоци-

топении. Обнаруженное прогрессирующее снижение процентного содержания лимфоцитов у больных основной группы, находящихся в ОРИТ (табл. 2), может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак летального исхода. В пользу этого суждения указывает отрицательная корреляция между летальным исходом и процентным содержанием лимфоцитов как в день госпитализации, так и в последний день нахождения в ОРИТ,  $r=-0,288$ ,  $p=0,014$  и  $r=-0,378$ ,  $p=0,001$ , соответственно.

Что касается самих гранулоцитов, то здесь следует отметить прогрессирование у больных основной группы нейтрофилии за счет увеличения содержания в крови молодых форм нейтрофилов, происходившее на фоне снижения содержания в крови сегментоядерных клеток — «нейтрофильные ножницы» (табл. 2). Данный биологический феномен следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак риска летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. Неслучайно у больных основной группы в последний день нахождения в ОРИТ выявили положительную корреляцию,  $r=0,508$ ,  $p<0,001$  между летальным исходом и процентным содержанием палочкоядерных нейтрофилов, а также отрицательную корреляцию,  $r=-0,387$ ,  $p=0,010$  между летальным исходом и процентным содержанием в крови сегментоядерных нейтрофилов.

Следует отметить, что увеличение содержания нейтрофилов в крови ассоциировалось с неблагоприятным исходом и у больных при гнойно-деструктивных заболеваниях легких, как перенесших, так и не перенесших COVID, хотя при раздельном исследовании выяснилось, что значимой эта ассоциация была только у вторых [27]. Судя по данным, авторы исследовали общее число циркулирующих нейтрофилов крови, не принимая во внимание процентное содержание в ней палочкоядерных и сегментоядерных клеток. Между тем, наши исследования показали, что изменение соотношения этих клеток, выраженное нейтрофильным коэффициентом, может выступать в качестве предиктора летального исхода уже в 1-й день госпитализации больного SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонией в ОРИТ. По мере приближения летального исхода прогностическая ценность нейтрофильного коэффициента возрастала (табл. 3).

Разбирая механизм формирования прогностической ценности нейтрофильного коэффициента как предиктора летального исхода, следует предположить нарушение ответной реакции организма на бактериальную инфекцию в условиях поражения организма SARS-CoV-2, что проявляется неконтролируемым образо-

ванием клетками костного мозга нейтрофилов. Реагируя на микробный агент повышенным образованием свободных радикалов и цитокинов не только для уничтожения микробов в фагосомах, но и выделяя их в окружающую среду, эти клетки будут повреждать и окружающие их ткани, в том числе и сосудистой стенки [27]. Как следствие, разрушение гликокаликса клеточной поверхности и увеличение проницаемости гистогематического барьера [28] приводит к развитию отека и патологическим отложениям белков крови (того же фибриногена) в легочном интерстиции [16]. Повреждение эндотелия легочных капилляров, приводит к нарушению антитромбоцитарной активности сосудистого эндотелия и развитию микротромбозов [29], в т. ч. при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [16].

**Ограничение исследования.** Возможности применения результатов данного исследования ограничены тем, что авторы осуществляли случайный отбор пациентов (random sampling) на малом объеме выборки, что снижает качество доказательств. Кроме того, применение критериев включения и исключения осуществлялось после случайного отбора историй болезни, что дополнительно снижает качество исследования. Ограничением работы также является отсутствие внутренней кросс-валидации или внешней валидации для подтверждения качества модели.

## Заключение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что такие рутинные показатели крови как, СРБ, ферритин, абсолютное содержание лейкоцитов, гранулоцитов, процентное содержание гранулоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, являющиеся общепринятыми маркерами воспалительного процесса в организме, а также нейтрофильный коэффициент и величина сатурации, определяемая пульсоксиметром могут быть использованы для оценки риска неблагоприятного исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступающих или находящихся в ОРИТ.

При этом установили определенную связь каждого из этих показателей с конкретным временем нахождения пациента в стационаре (день госпитализации, 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ).

Однако наибольшую прогностическую ценность имеет математическая модель, в которой одновременно учитываются такие рутинные показатели крови, как ферритин, нейтрофильный коэффициент и величина сатурации. Чувствительность и специфичность данной математической модели в отношении предсказания неблагоприятного исхода у больных SARS-CoV-2-

ассоциированной пневмонией, находящихся в отделении ОРИТ, составили соответственно, 84,0 и 94,1%, соответственно.

Что касается вопроса о том, насколько предлагаемая математическая модель прогно-

зирования риска летального исхода, специфична для SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, то ответ на него могут дать исследования по ее применению при воспалительных повреждениях легких, вызванных другими патогенами.

## Литература

1. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Моисеев С. В., Авдеев С. Н., Яворовский А. Г., Бровко М. Ю., Умбетова К. Т., с соавт. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 3: 25–36. Glybochko P. V., Fomin V. V., Moiseev S. V., Avdeev S. N., Yavorovskiy A. G., Brovko M. Yu., Umbetova K. T., et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical Pharmacology and Therapy = Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2020; 3: 25–36. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
2. Жукова О. В., Каграманян И. Н., Хохлов А. Л. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методов атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020; 8 (5): 316–324. Zhukova O. V., Kagramanyan I. N., Khokhlov A. L. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attribute-based statistic methods and analysis of drug interactions. *Pharmacy and Pharmacology = Farmatsiya i Farmakologiya*. 2020; 8 (4): 316–324. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324.
3. Savilov P. N. On the possibility of using hyperbaric oxygenation in the treatment of SARS-CoV-2-infected patients. *Danish Scientific Journal*. 2020; 1 (36): 43–49.
4. Henry B. M., Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020; 58: 27–28. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.011. PMID: 32279018.
5. Шепетько М. М., Искров И. А., Лендина И. Ю., Стома И. О. Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021; 18 (1): 27–34. Shepetkova M. M., Iskrov I. A., Lendina I. Yu., Stoma I. O. Predictors of adverse COVID-19 outcomes in patients with oncohematological diseases. *Health and Environmental Issues = Problemy Zdorovya i Ekologii*. 2021; 18 (1): 27–34. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-4.
6. Kahathuduwa C. N., Dhanasekara C. S., Chin S. H. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.20050476.
7. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Еришов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. Khadzhieva M. B., Gracheva A. S., Ershov A. V., Chursinova Yu. V., Stepanov V. A., Avdeikina L. S., Grebenchikov O. A., et al. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31 (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
8. Салухов В. В., Гуляев Н. И., Дорохина Е. В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет*. 2020; (21): 230–237. Salukhov V. V., Gulyaev N. I., Dorokhina E. V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormone therapy in covid-associated lung damage. *Medical Council = Meditsinskiy Sovet*. 2020; (21): 230–237. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-23.
9. Ulu M., Kaya M., Tunc Y., Yildirim H., Halici A., Coskun A. Mortality prediction in the emergency service intensive care patients with possible COVID-19: a retrospective cross-sectional study. *Ann Crit Care*. 2024; 4: 157–166. DOI: 10.21320/1818-474X-2024-4-157-166.
10. Талько А. В., Невзорова В. А., Ермолицкая М. З., Бондарева Ж. В. Возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023; 88: 50–58. Talko A. V., Nevzorova V. A., Ermolitskaya M. Z., Bondareva Zh. V. The possibilities of data mining methods for assessing the outcomes of COVID-19 in patients with diseases of the blood system. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration = Bulletin Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2023; 88: 50–58. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-50-5.
11. Rubio-Rivas M., Mora-Luján J. M., Formiga F., Arévalo-Cañás C., Ramos J. M. L., Villalba García M. V., Fonseca Aizpuru E. M., et al. WHO ordinal scale and inflammation risk categories in COVID-19. Comparative study of the severity scales. *J Gen Intern Med*. 2022; 37 (8): 1980–1987. DOI: 10.1007/s11606-022-07511-7. PMID: 35396659.
12. Popadic V., Klasnja S. I., Milic N., Rajovic N., Aleksic A., Milenkovic M., Crnokrak B., et al. Predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients demanding high oxygen flow: a thin line between inflammation, cytokine storm, and coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 6648199. DOI: 10.1155/2021/6648199. PMID: 33968298.
13. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020; 60 (11): 35–41. Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareev Yu. V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Cardiology = Kardiologiya*. 2020; 60 (11): 35–41. (In Russ.).
14. Аврамов А. А., Иванов Е. В., Мелехов А. В., Мензулин Р. С., Никифорчин А. И. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 20–27. Avramov A. A., Ivanov E. V., Melekhov A. V., Menzulin R. S., Nikiforchin A. I. Risk factors for COVID-19 adverse outcome in ICU settings of various types repurposed hospitals. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 20–27. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-20-27.
15. Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 4–11. Korabelnikov D. I., Magomedaliyev M. O., Khoroshilov S. E. Prognostic value of cystatin C as a predictor of adverse outcome in severe pneumonia associated with COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 4–11. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-4-11.
16. Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К.,

- Чаус Н. И., с соавт. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (1): 6–17. Kuzovlev A. N., Ermokhina L. V., Melnikova N. S., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Kadantseva K. K., Chaush N. I., et al. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2022; 19 (1): 6–17. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
17. Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Хавинсон В. Х., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Фефелова Е. В., Казанцева Л. С. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65 (4): 34–41. Kuznik B. I., Smolyakov Yu. N., Khavinson V. H., Shapovalov K. G., Lukyanov S. A., Fefelova E. V., Kazantseva L. S. Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2021; 65 (4): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.34-41.
  18. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. *Архив патологии*. 2020; 82 (5): 5–15. Rybakova M. G., Karev V. E., Kuznetsova I. A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Russian Journal of Archive of Pathology = Arkhiv Patologii*. 2020; 82 (5): 5–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2020820515.
  19. Vutha A. K., Patenaude R., Cole A., Kumar R., Kheir J. N., Polizzotti B. D. A microfluidic device for real-time on-demand intravenous oxygen delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022; 119 (13): e2115276119. DOI: 10.1073/pnas.2115276119. PMID: 35312360.
  20. Гусев Е. Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение *Уральский медицинский журнал*. 2014; 1 (115): 113–121. Gusev E. Y. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural Medical Journal = Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*. (In Russ.).
  21. Giamarellos-Bourboulis E. J., Netea M. G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677.
  22. Гусев У. Ю., Черешнев В. А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 4: 3–14. Gusev U. Yu., Chereshev V. A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 1. General characteristics of the process. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2012; 4: 3–14. (In Russ.).
  23. Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34 (10): e3618. DOI: 10.1002/jcla.23618. PMID: 33078400.
  24. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (4): 20–28. Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V., Ginzburg A. M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (4): 20–28. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
  25. Струк Ю. В., Савилов П. Н., Якушева О. А., Вахтина Е. Б., Ефремова О. Ю., Первеева И. М., Вериковская А. В. Применение гипербарической оксигенации у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Морская медицина*. 2023; 9 (2): 56–67. Struk Yu. V., Savilov P. N., Yakusheva O. A., Vakhtina E. B., Efremova O. Yu., Perveeva I. M., Verikovskaya A. V. Application of hyperbaric oxygenation in patients with a new coronavirus infection COVID-19: prospective study. *Marine Medicine = Morskaya Meditsina*. 2023; 9 (2): 56–67. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2023-9-2-56-67.
  26. Кузнецов И. А., Потиевская В. И., Качанов И. В., Куравлёва О. О. Роль ферритина в биологических средах человека. *Современные проблемы науки и образования* (электронный журнал). 2017; 5. Kuznetsov I. A., Potievskaya V. I., Kachanov I. V., Kuravleva O. O. The role of ferritin in human biological environments. *Current Problems of Science and Education = Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. (electronic journal). 2017; 5. (In Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
  27. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Вязьмина М. Д., Мороз В. В., Кузовлев А. Н., Писарев В. М. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 14–28. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Vyazmina M. D., Moroz V. V., Kuzovlev A. N., Pisarev V. M. Prognostic markers of acute suppurative lung disease. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 14–28. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.
  28. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170. PMID: 36629024.
  29. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Линькова Н. С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51 (4): 51–63. Kuznik B. I., Havinson V. H., Linkova N. S. COVID-19: impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Successes of Physiological Sciences = Uspekhi Physiologicheskikh Nauk*. 2020; 51 (4): 51–63. (In Russ.). DOI: 10.31857/S030-117982-0040037

Поступила 17.05.2024  
Принята 24.12.2024  
Принята в печать 24.03.2025

# Биохимические предикторы исхода при печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи

И. В. Мамошина<sup>1\*</sup>, М. В. Петрова<sup>2,3</sup>, А. В. Мамошин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Орловская областная клиническая больница,  
Россия, 302028, Орловская область, г. Орел, Бульвар Победы, д. 10

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

<sup>3</sup> Медицинский институт Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России,  
Россия, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

**Для цитирования:** И. В. Мамошина, М. В. Петрова, А. В. Мамошин. Биохимические предикторы исхода при печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 16–24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2541> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Ирина Валерьевна Мамошина, mamoshina@mail.ru

## Резюме

Актуальность изучения предикторов неблагоприятного исхода печеночной недостаточности обусловлена стремительным увеличением числа пациентов с механической желтухой (МЖ) и отсутствием унифицированных диагностических критериев оценки функционального состояния печени.

**Цель исследования.** Изучить динамику показателей биомаркеров повреждения печени при печеночной недостаточности на фоне МЖ.

**Материал и методы.** Провели наблюдательное проспективное когортное исследование биологических маркеров повреждения печени (белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени, гиалуроновая кислота) в сыворотке крови пациентов с печеночной недостаточностью на фоне МЖ доброкачественного генеза. В исследование включили 53 пациента после выполнения декомпрессии желчевыводящих путей. По динамике течения патологического процесса пациентов разделили на две группы: с благоприятным (1-я группа,  $n=27$ ) и неблагоприятным исходом (2-я группа,  $n=26$ ). Группу сравнения представили 25 здоровыми донорами. Содержание биомаркеров в сыворотке крови оценивали в день поступления, на 3-и, 7-е и 11-е сут после декомпрессионного вмешательства. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки эмпирических данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 22. Статистический анализ включал двухфакторный анализ Фридмана,  $H$ -критерий Краскела–Уоллеса,  $U$ -критерий Манна–Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова–Смирнова. Статистически значимые результаты учитывали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При госпитализации медианные значения исследуемых биомаркеров в обеих группах были заметно выше, чем в группе сравнения. В группе 1 наблюдали статистически значимое снижение концентрации всех биомаркеров в процессе лечения ( $p=0,01$  — белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени;  $p=0,03$  — гиалуроновая кислота). В группе 2 значимо снижалась только концентрация белка L-FABP ( $p=0,04$ ). Чувствительность и специфичность в прогнозировании исхода заболевания для L-FABP составили 89,2–92,3% и 88,9–96,3%, для 5-нуклеотидазы — 53,8–69,2% и 81,5–85,2%, для аргиназы — 57,7–76,9% и 77,8–88,9%, для гиалуроновой кислоты — 38,5–46,2% и 74,1–81,5% соответственно.

**Заключение.** Среди исследованных биологических маркеров наиболее высокой специфичностью и чувствительностью в отношении исхода при печеночной недостаточности на фоне МЖ обладает белок L-FABP, другие биомаркеры продемонстрировали менее значимые результаты.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, печеночная недостаточность, биомаркеры повреждения печени; L-FABP; 5-нуклеотидаза; аргиназа печени; гиалуроновая кислота

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Предварительные результаты были опубликованы в сборнике тезисов: И. В. Мамошина, М. В. Петрова. Молекулярные маркеры как предикторы печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи. XXIV Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». Москва, 11–12 ноября 2022 г. Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, 2022; 152–153.

## Biochemical Predictors of Clinical Outcome in Liver Failure Associated with Obstructive Jaundice

Irina V. Mamoshina<sup>1\*</sup>, Marina V. Petrova<sup>2,3</sup>, Andrian V. Mamoshin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oryol Regional Clinical Hospital  
10 Pobedy Boulevard, Oryol, 302028 Oryol Region, Russia

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

<sup>3</sup> Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia,  
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., 115093 Moscow, Russia

## Summary

The study of predictors of adverse outcomes in liver failure is driven by the rapid increase in patients with obstructive jaundice (OJ) and the lack of standardized diagnostic criteria for assessing liver functional status.

**Aim.** To investigate the changes of liver injury biomarkers in liver failure associated with OJ.

**Materials and Methods.** A prospective observational cohort study was conducted on serum biomarkers of liver injury — L-FABP protein, 5'-nucleotidase, liver arginase, and hyaluronic acid — in patients with liver failure due to benign OJ. The study included 53 patients who underwent biliary decompression. Based on the course of disease, patients were divided into two groups: those with favorable outcomes (group 1,  $N=27$ ) and those with unfavorable outcomes (group 2,  $N=26$ ). A control group consisted of 25 healthy donors. Serum biomarker levels were assessed on admission and on days 3, 7 and 11 post-decompression. The study used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22, including Friedman two-way analysis, Kruskal–Wallis  $H$  test, Mann–Whitney  $U$  test, and two-sample Kolmogorov–Smirnov test, with significance set at  $P<0.05$ .

**Results.** At hospital admission, median biomarker levels were significantly higher in both patient groups than in the comparison group. Group 1 showed a statistically significant decrease in all biomarkers during treatment ( $P=0.01$  for L-FABP, 5'-nucleotidase, liver arginase;  $P=0.03$  for hyaluronic acid). In group 2, only L-FABP levels decreased significantly ( $P=0.04$ ). Sensitivity and specificity for predicting disease outcome were 89.2–92.3% and 88.9–96.3% for L-FABP, 53.8–69.2% and 81.5–85.2% for 5'-nucleotidase, 57.7–76.9% and 77.8–88.9% for arginase, and 38.5–46.2% and 74.1–81.5% for hyaluronic acid, respectively.

**Conclusion.** Among the studied biomarkers, L-FABP showed the highest specificity and sensitivity values for prediction of outcome in liver failure associated with OJ, while other biomarkers demonstrated less significant results.

**Keywords:** obstructive jaundice; liver failure; biomarkers of liver injury; L-FABP; 5'-nucleotidase; liver arginase; hyaluronic acid

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The authors report no conflict of interest. Preliminary results have been published in the conference proceedings: I. V. Mamoshina, M. V. Petrova. Molecular markers as predictors of liver failure in obstructive jaundice syndrome. XXIV All-Russia Conference with International Participation «Life Support in Critical Conditions». Moscow, November 11–12, 2002. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 2022; 152–153.

### Информация об авторах/Information about the authors:

Ирина Валерьевна Мамошина/Irina V. Mamoshina: <http://orcid.org/0000-0003-2150-3662>

Марина Владимировна Петрова/Marina V. Petrova: <http://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

Андрей Валерьевич Мамошин/Andrian V. Mamoshin: <http://orcid.org/0000-0003-1787-5156>

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

## Введение

В последние годы наблюдается стремительное увеличение числа пациентов с синдромом механической желтухи (МЖ) (12–25,2%) и печеночной недостаточностью (ПН) на фоне патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны [1, 2]. Спектр этиологических факторов синдрома МЖ в 50% случаев представлен холедохолитиазом, в 40% — новообразованиями желчных протоков, большого сосочка двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и желчного пузыря, в 10% — стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, стриктурами желчных протоков или их атрезией, холангитом, панкреатитом, опухолями печени [1–3]. Исходная тяжесть МЖ и развитие ПН обуславливают уровень показателя летальности, достигающий 20–40% [2, 4]. Развитие эндогенной интоксикации и ПН являются основными причинами летального исхода у больных с данной патологией [1, 4, 5]. Нарушение функционального состояния печени при МЖ приводит к развитию и прогрессированию ПН

практически у всех пациентов, при этом ее ранняя диагностика затруднена. Однако именно выраженность нарушения функционального состояния печени во многом определяет результаты лечения пациентов с МЖ [1, 2].

Клинические данные с оценкой интенсивности и длительности МЖ, показателей лабораторных и инструментальных методов исследования лежат в основе современных диагностических критериев ПН при МЖ. Множественные прогностические шкалы и системы оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции при различной патологии, среди всего спектра биохимических параметров, основаны на изменении фракций билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы [6–8]. Однако согласно результатам ряда исследований, вышеуказанные критерии оценки функциональных резервов печени, не всегда отражают степень тяжести ПН или дают косвенную ориентировочную оценку, что

диктует необходимость поиска дополнительных критериев объективной оценки развития данного осложнения, дополняющих стандартные диагностические методики, у больных с МЖ [9].

Ряд исследователей подчеркивают важную роль поиска и применения биологических маркеров повреждения печени, которые могут быть использованы на разных стадиях заболевания [10]. Прогностически значимый маркер должен обладать высокой топической диагностикой, специфичностью и чувствительностью, прогностической способностью в отношении исхода патологического процесса, возможностью динамического контроля [11,12]. В частности, такие биологические маркеры как печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (белок L-FABP), 5-нуклеотидаза (5-НТ), аргиназа печени, гиалуриновая кислота (ГК) целесообразно рассматривать как доклинические показатели, отражающие развитие функциональной недостаточности печени, представляющие важную информацию о ключевых патоморфологических изменениях паренхимы печени, обладающие топической диагностикой, специфичностью и чувствительностью [11, 12]. Однако, несмотря на значительное число потенциальных биологических маркеров, исследуемых при ПН, применение их при синдроме МЖ дискуссионно, их клиническая оценка требует накопления опыта и более масштабных исследований.

Цель исследования — изучить динамику изменения показателей биомаркеров повреждения печени у пациентов с различными исходами ПН на фоне МЖ.

## Материал и методы

Провели наблюдательное проспективное когортное исследование количественной оценки содержания биологических маркеров повреждения печени (белок L-FABP, 5-нуклеотидаза, аргиназа печени, гиалуриновая кислота) в сыворотке крови пациентов с ПН на фоне МЖ доброкачественного генеза методом иммуноферментного анализа. Исследуемые пациенты находились на стационарном лечении в отделении анестезиологии и реанимации БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» с июня 2019 г. по март 2021 г. Исследование было одобрено Этическим комитетом Российского университета дружбы народов (протокол заседания №14 от 21 мая 2019 года). В исследование включили 53 пациента в возрасте от 35 до 75 лет. Мужчин — 26 (49%), женщин — 27 (51%).

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие ПН на фоне МЖ средней и тяжелой степени тяжести (соответственно, классы В и С по

классификации Э.И. Гальперина и соавт., 2012) доброкачественного генеза;

— выполненная декомпрессия желчевыводящих путей.

Критериями исключения из исследования являлись:

— наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;

— хронические воспалительные заболевания печени;

— МЖ легкой степени (класса А);

— отказ пациента от участия в исследовании;

— хирургические осложнения, связанные с оперативным вмешательством (массивное кровотечение и геморрагический шок);

— невозможность оценки факторов, включенных в исследование.

В зависимости от динамики течения патологического процесса и исхода пациентов разделили на две группы: группа 1 — с благоприятным исходом (достигшие клинической стабилизации и выписанные из стационара,  $n=27$ ) и группа 2 — с неблагоприятным исходом (не достигшие клинической стабилизации, с летальным исходом в стационаре,  $n=26$ ) (табл. 1).

Структура летальности во 2-й группе выглядела следующим образом: в 15% случаев ( $n=4$ ) неблагоприятный исход имел место в ближайшем послеоперационном периоде (первые 5 дней после хирургического вмешательства), в 85% случаев ( $n=22$ ) — в раннем послеоперационном периоде (с 5-го по 21-й день). Патологические и морфологические процессы при ПН на фоне МЖ, несмотря на декомпрессию желчевыводящих путей, провоцировали местные и системные осложнения, включающие коагулопатию, почечную дисфункцию, системную гипотензию, что по мере прогрессирования привело к полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу.

У включенных в исследование пациентов МЖ была обусловлена доброкачественной стриктурой желчевыводящих путей (5,5%) и желчнокаменной болезнью (95,5%).

Диагноз «синдром механической желтухи» устанавливали на основании клинических и анамnestических данных в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов, утвержденными Министерством здравоохранения РФ в 2018 г.

Число пациентов с тяжестью МЖ, соответствующей классу В (средняя степень тяжести заболевания), равнялось 23 (43,4%), классу С (тяжелая степень) — 30 (56,6%).

Тяжесть ПН оценивали по классификации В.Д. Федорова, В.А. Вишневого (2004 г.). Кроме того, проводили оценку тяжести состояния при поступлении в стационар по шкале APACHE II. В день поступления, на 3-и, 7-е и 11-е сут после декомпрессионного вмешательства проводили оценку по шкале MELD, Child-Turcotte-Pugh; вероятность развития полиорганной недостаточности для всех пациентов

**Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп,  $n$  (%) либо  $Me$  [IQR].**

| Данные                                            | Значения показателей в группах |                   | $p$   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------|
|                                                   | 1-я, $n=27$                    | 2-я, $n=26$       |       |
| Возраст пациентов, лет ср. ар. (минимум–максимум) | 63,5 (37–85)                   | 61,9 (35–88)      | 0,2   |
| Мужчины/женщины                                   | 14/13 (51,9/48,1)              | 12/14 (48,3/51,7) | >0,05 |
| SOFA, баллы                                       | 7,4 [4–9]                      | 8,8 [6–10]        | >0,05 |
| APACHE II, баллы                                  | 20,1 [9–32]                    | 21,8 [12–32]      | >0,05 |

**Примечание.** IQR — интерквартильный размах.

определяли по шкале SOFA в вышеуказанных точках исследования.

Сопутствующую соматическую патологию оценивали по индексу Чарлсона, выявили 12 (22,6%) пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, 5 (9,4%) — с заболеваниями периферических сосудов, 6 (11,3%) — с язвенной болезнью в анамнезе, 4 (7,5%) — с тяжелым поражением бронхо-легочной системы, 11 (20,8%) — с сахарным диабетом. Индекс коморбидности Чарлсона в среднем составил  $7,5 \pm 2,4$  баллов в группе с благоприятным исходом и  $8,7 \pm 1,9$  баллов в группе с неблагоприятным исходом; его показатели колебались от 6 до 16 баллов.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по гендерной принадлежности ( $p > 0,05$ ) и возрасту ( $p = 0,2$ ), не имели также статистически значимых различий по основным оценочным шкалам на этапе вступления в исследование: APACHE II ( $p > 0,05$ ), SOFA ( $p > 0,05$ ) и индексу коморбидности Чарлсона.

Терапию пациентам, госпитализированным по поводу гипербилирубинемии на фоне обструкции желчевыводящих путей, проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов, утвержденными Министерством здравоохранения РФ в 2018 г., которые включают консервативную и хирургическую тактику.

При проведении консервативной терапии учитывали следующие аспекты — необходимость обезболивания, проведения дезинтоксикации, устранения последствий холестаза, печеночно-почечной недостаточности, эрозий и острых язв желудочно-кишечного тракта, холангита. Использовали инфузионно-дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы, антибиотики при наличии признаков системной воспалительной реакции (эмпирически до получения результатов бактериологического исследования, далее — коррекция), адекватную нутриционную поддержку.

Хирургическая тактика включала этапный подход. Всем пациентам в 1-е сут госпитализации выполняли минимально инвазивное вмешательство, направленное на ретро- или антеградную декомпрессию желчевыводящих путей с целью купирования МЖ и восстановление оттока желчи в двенадцатиперстную кишку или наружное желчеотведение, что в ряде случаев (26,49%) явилось окончательным методом лечения. Второй этап, выполняемый после постепенного устранения синдрома МЖ (гипербилирубинемии) и нормализации функций органов и систем — это окончательное (в том числе, радикальное)

оперативное вмешательство (27,51%). В 85% случаев окончательным вариантом лечения пациентов с конкрементами желчных протоков являлся эндоскопический ретроградный транспапиллярный метод, при отсутствии возможности или неэффективности выполнения которого, в 15% случаев, прибегали к иным способам освобождения желчных протоков от конкрементов: холедохолитотомии из минилапаротомного доступа, лапароскопической холедохолитотомии или классической холедохолитотомии через лапаротомный доступ. При доброкачественных стриктурах желчных путей окончательным вариантом лечения являлись методы эндоскопической коррекции (70%) и реконструктивно-пластические оперативные пособия на желчевыводящих путях (30%).

Для определения концентрации биологических маркеров использовали следующие реактивы: для белка L-FABP — HBT L-FABP ELISA («БиоХимМак», Россия), для 5-НТ — HBT 5-НТ-I ELISA («БиоХимМак», Россия), для аргиназы — HBT Arginase-I ELISA («БиоХимМак», Россия), для ГК — HBT ГК-I ELISA («БиоХимМак», Россия). Все исследования выполнили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immunomat TM. Определение содержания биомаркеров повреждения печени при синдроме МЖ в сыворотке крови выполняли при поступлении в стационар, на 3-и, 7-е и 11-е сут госпитализации.

Группа сравнения была представлена практически здоровыми донорами-добровольцами ( $n=25$ ). Полученные у здоровых добровольцев значения исследуемых показателей рассматривали как условную норму при отсутствии патологии печени.

Размер выборки рассчитали с использованием программного обеспечения PS Power и Sample Size Calculations, версии 3.0.11 для MS Windows. Для возможности исключения нулевой гипотезы с 80% мощностью на уровне  $\alpha=0,05$  минимальный надлежащий размер выборки составил 26 участников в группе. Для статистической обработки эмпирических данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 22. Анализ полученных данных включал оценку статистической значимости различий непараметрическим методом Манна–Уитни с использованием двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Нулевые гипотезы отвергали при значении  $p < 0,05$ . Для разработки прогностических моделей с несколькими предикторами использовали метод логистической регрессии с пошаговым отбором переменных. Также применяли методы, рекомендуемые для малых выборок, двухфакторный непараметрический (ранго-

вый) дисперсионный анализ Фридмана, *H*-критерий Краскела–Уоллеса для непараметрического (рангового) однофакторного дисперсионного анализа. Проверку значимости коэффициентов регрессии осуществляли на основе статистики Вальда. Дополнительным тестом для оценки качества подгонки модели являлся критерий Хосмера–Лемешева. Для сравнения логистических моделей между собой использовали площадь под ROC-кривой. Из прогностических характеристик тестов оценивали только чувствительность и специфичность.

## Результаты

При поступлении в стационар медианное значение концентрации биомаркеров повреждения печени (L-FABP, аргиназа, ГК, 5-НТ) в сыворотке крови у больных обеих групп значительно превышало значения, регистрируемые у здоровых добровольцев в группе сравнения, и было значимо выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й ( $p < 0,05$ ), за исключением ГК ( $p = 0,05$ ) (табл. 2).

Динамику концентрации исследуемых показателей на этапах лечения представили в табл. 3.

На всех этапах, следующих за 1-й точкой исследования, концентрация биомаркеров оставалась значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,05$ ), за исключением концентрации ГК на 3-й и 7-е сут ( $p = 0,09$ ) (табл. 3).

В группе 1 наблюдали статистически значимое последовательное снижение концентрации

большинства биомаркеров к 11-м сут лечения: белок L-FABP, 5-нуклеотидаза ( $p = 0,01$ ); гиалуроновая кислота ( $p = 0,03$ ). Исключение составило повышение концентрации аргиназы печени на 3-й сут относительно значения этого показателя при поступлении в стационар ( $p = 0,01$ ). Однако на 7-е сут концентрация аргиназы стала ниже, чем при поступлении в стационар, и продолжила снижаться к 11-м сут ( $p = 0,01$ ) (табл. 3).

В группе 2 значимо снижалась только концентрация белка L-FABP ( $p = 0,04$ ). Повышение и понижение содержания остальных биомаркеров в период исследования не имело статистической значимости ( $p = 0,39–0,68$ ) (табл. 3).

В конечной точке исследования (на 11-е сут) ни один из показателей не снизился до медианных значений условной нормы как в 1-й, так и во 2-й группе пациентов. Наиболее близкими к значениям условной нормы были медианные значения концентрации белка L-FABP и аргиназы в 1-й группе (группа сравнения vs 1-я группа: 12,90 vs 13,70 нг/мл; 15,40 vs 18,50 нг/мл, соответственно) (табл. 2, 3).

Данные по интегральному показателю «площадь под ROC-кривой (AUC)» для каждого биомаркера в период исследования привели в табл. 4.

Качество предикативности моделей по чувствительности и специфичности имело в зависимости от времени лечения следующие характеристики:

**Таблица 2. Показатели маркеров повреждения печени в группах при поступлении в стационар, Me (Q1–Q3).**

| Показатели                  | Значения показателей в группах |                      |                      | <i>p</i> * |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|------------|
|                             | Сравнения, <i>n</i> =25        | 1-я, <i>n</i> =27    | 2-я, <i>n</i> =26    |            |
| L-FABP, нг/мл               | 12,90 (12,55; 13,50)           | 26,40 (23,30; 34,10) | 56,79 (39,09; 71,12) | 0,01       |
| Аргиназа, нг/мл             | 15,40 (13,60; 16,65)           | 22,40 (21,40; 28,40) | 39,05 (32,85; 50,43) | 0,01       |
| Гиалуроновая кислота, нг/мл | 41,0 (22,0; 69,0)              | 175,0 (86,0; 423,0)  | 290,5 (148,5; 517,0) | 0,05       |
| 5-НТ, МЕ/л                  | 1,56 (1,56; 1,71)              | 25,56 (19,34; 32,21) | 36,60 (26,44; 55,56) | 0,02       |

**Примечание.** Группа сравнения — значения условной нормы. \* — различие между 1-й и 2-й группами.

**Таблица 3. Динамика концентрации маркеров в период исследования.**

| Показатели                           | Группа | Значения показателей на этапах исследования |                      |                      |                      | Значимость динамики, <i>p</i> * |
|--------------------------------------|--------|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
|                                      |        | При поступлении                             | на 3-и сутки         | на 7-е сутки         | на 11-е сутки        |                                 |
| Белок                                |        |                                             |                      |                      |                      |                                 |
| L-FABP, нг/мл                        | 1-я    | 26,40 (23,30; 34,10)                        | 21,40 (17,60; 30,30) | 17,30 (14,90; 20,90) | 13,70 (12,40; 17,60) | 0,01                            |
|                                      | 2-я    | 56,79 (39,09; 71,12)                        | 45,80 (35,68; 78,75) | 46,65 (32,90; 82,38) | 44,15 (27,15; 84,50) | 0,04                            |
| Межгрупповые различия ( <i>p</i> **) |        | 0,01                                        | 0,01                 | 0,01                 | 0,01                 | —                               |
| Аргиназа, нг/мл                      | 1-я    | 22,40 (21,40; 28,40)                        | 22,80 (20,80; 24,90) | 19,90 (17,10; 22,90) | 18,50 (16,40; 20,70) | 0,01                            |
|                                      | 2-я    | 39,05 (32,85; 50,43)                        | 40,60 (34,53; 49,03) | 40,10 (34,43; 49,03) | 41,80 (34,93; 50,70) | 0,68                            |
| Межгрупповые различия ( <i>p</i> **) |        | 0,01                                        | 0,01                 | 0,01                 | 0,01                 | —                               |
| ГК, нг/мл                            | 1-я    | 175,0 (86,0; 423,0)                         | 147,0 (72,0; 286,0)  | 135,0 (54,0; 274,0)  | 110,0 (56,0; 242,0)  | 0,03                            |
|                                      | 2-я    | 290,5 (148,5; 517,0)                        | 256,0 (138,5; 499,5) | 258,5 (130,5; 511,5) | 255,5 (131,5; 462,0) | 0,58                            |
| Межгрупповые различия ( <i>p</i> **) |        | 0,05                                        | 0,15                 | 0,09                 | 0,03                 | —                               |
| 5-НТ, МЕ/л                           | 1-я    | 25,56 (19,34; 32,21)                        | 24,43 (18,85; 30,38) | 22,67 (15,76; 30,08) | 15,90 (13,21; 20,61) | 0,01                            |
|                                      | 2-я    | 36,60 (26,44; 55,56)                        | 34,92 (16,35; 56,02) | 40,55 (24,31; 63,18) | 34,70 (20,31; 63,18) | 0,39                            |
| Межгрупповые различия ( <i>p</i> **) |        | 0,02                                        | 0,02                 | 0,01                 | 0,01                 | —                               |

**Примечание.** Значение *p* согласно: \* — дисперсионному анализу Фридмана; \*\* — двухвыборочному критерию Колмогорова–Смирнова.

Таблица 4. Предикативность биомаркеров по данным ROC-анализа.

| Показатели                       | Площадь под ROC-кривой и [95% ДИ] |                      |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                                  | 1-я группа, n=27                  | 2-я группа, n=26     |
| L-FABP, нг/мл                    |                                   |                      |
| При поступлении                  | 0,994 [0,982; 1,000]              | 1,000                |
| В зависимости от времени лечения | 0,926–0,979 [0,851–1,000]         |                      |
| Аргиназа, нг/мл                  |                                   |                      |
| При поступлении                  | 0,748 [0,612–0,884]               | 0,993 [0,978; 1,000] |
| В зависимости от времени лечения | 0,812–0,886 [0,048–0,063]         |                      |
| Гиалуроновая кислота, нг/мл      |                                   |                      |
| При поступлении                  | 0,868 [0,774; 0,963]              | 0,951 [0,899; 1,000] |
| В зависимости от времени лечения | 0,685–0,687 [0,542–0,829]         |                      |
| 5-НТ, МЕ/л                       |                                   |                      |
| При поступлении                  | 0,970 [0,913; 1,000]              | 0,985 [0,953; 1,000] |
| В зависимости от времени лечения | 0,671–0,781 [0,519–0,911]         |                      |

L-FABP: чувствительность — от 89,2 до 92,3%, специфичность — от 88,9 до 96,3%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне — 21,6–40,0 нг/мл.

Аргиназа: чувствительность — от 57,7 до 76,9%, специфичность — от 77,8 до 88,9% при пороге отсечения 34,0 нг/мл.

ГК: чувствительность — от 38,5 до 46,2%, специфичность — от 74,1 до 81,5%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне. Низкое качество моделей на основе предиктора «ГК» не позволило провести оценку порога отсечения.

5-НТ: чувствительность — от 53,8 до 69,2%, специфичность — от 81,5 до 85,2%, при пороге отсечения 34,4 МЕ/л, оцененном графическим методом.

Наилучшей характеристикой обладала модель с предиктором «содержание L-FABP» (площадь под ROC-кривой 0,926–0,979 [95% ДИ 0,851–1,000]) (рисунок).

### Обсуждение

На сегодняшний день продолжается поиск перспективных лабораторных маркеров, позволяющих объективно оценивать состояние пациентов с ПН на фоне синдрома МЖ и прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода. На наш взгляд, с этой точки зрения целесообразно рассматривать такие биомаркеры повреждения печени, как индикатор тяжести течения ПН на фоне МЖ и неблагоприятного исхода: L-FABP, 5-НТ, аргиназа, ГК.

Так, данные целого ряда исследований свидетельствуют о значимости белка L-FABP при различной патологии печени: при оценке реакции отторжения печени [13], гепатоцеллюлярной карциноме [14–16], алкогольно-индуцированной хронической ПН [17], циррозе печени [14]. Согласно литературным данным, это чувствительный маркер повреждения гепатоцитов *in vivo* и *in vitro* [14–17], в большем объеме локализирующийся в цитоплазме гепатоцитов, в меньшем — в ядре и наружной митохондриальной мембране [13, 14]. Белок L-FABP является

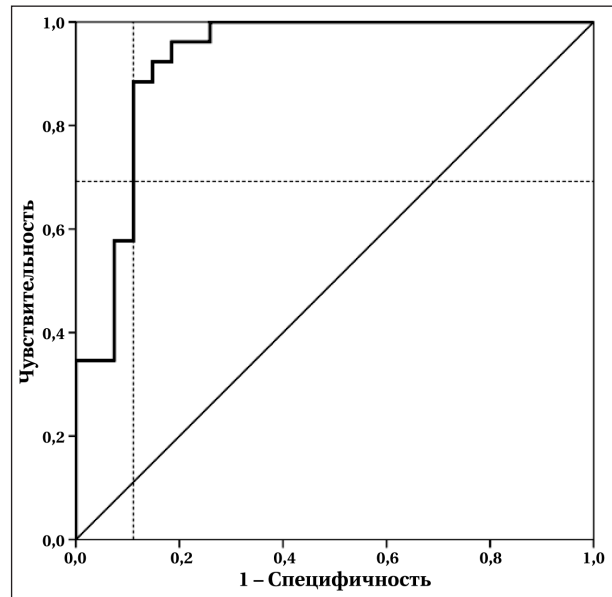


Рис. ROC-кривая логистической модели с предиктором «содержание L-FABP».

представителем семейства относительно небольших (15 кДа) липидов, постоянно экспрессирующихся в печени и имеющих отличительную особенность — наличие  $\beta$ -полости, позволяющей фиксировать желчные кислоты, эйкозаноиды, геммы [16, 18] и транспортировать их к месту окисления в митохондриях [11]. Кроме того, данный биомаркер обладает хорошими диагностическими характеристиками: растворим в цитоплазме, высоко специфичен к печеночной ткани, содержится в высокой концентрации в клетке, имеет низкий молекулярный вес [19]. На фоне лечения показали статистически значимое снижение концентрации белка L-FABP в группе пациентов с благоприятным исходом и сохранение стабильно высоких показателей в группе пациентов с неблагоприятным исходом. Методами логистической регрессии продемонстрировали качество предсказания исхода заболевания у больных с синдромом ПН на фоне МЖ моделями с L-FABP: чувствительность, в зависимости от времени лечения больных в стационаре, находилась

в интервале от 89,2 до 92,3%, специфичность — от 88,9 до 96,3%, точка отсечения варьировала в широком диапазоне 21,6–40,0 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности этого показателя к повреждению печеночной ткани при ПН на фоне синдрома МЖ, что, вероятно, обусловлено его локализацией в большей степени в цитоплазме гепатоцитов и быстрым появлением в кровотоке при их повреждении.

5-НТ — внутренний мембранный гликопротеин [20], относящийся к группе фосфатаз и катализирующий гидролиз нуклеотид-5-фосфатов. В печени 5-НТ представлена в плазматической мембране клеток желчных канальцев, синусах и клетках Купфера [21, 22]. На практике 5-НТ является высокоспецифичным маркером диагностики гепатобилиарной патологии у больных с МЖ и без нее. Холестазы любой этиологии сопровождаются параллельным ростом содержания ЩФ и повышением активности 5-НТ [21]. Это точный маркер первичных или вторичных опухолей печени, гепатобилиарной патологии с обтурацией внутрипеченочных или внепеченочных желчевыводящих путей [13, 23], вирусного гепатита [21, 24], билиарного цирроза (ранняя стадия), беременности (третий триместр), конфликте трансплантат против хозяина [15, 23].

5-НТ, являясь признанным высокоспецифичным маркером патологии печени, в литературных данных не имеет указаний на корреляцию между значениями рассматриваемого биомаркера и степенью тяжести, а также исходом синдрома МЖ. В группе пациентов с неблагоприятным исходом мы выявили значительно большее содержание 5-НТ и незначимое снижение показателя в процессе лечения. Тогда, как в группе с благоприятным исходом концентрация маркера снижалась значимо, однако также не достигала значений условной нормы. Качество предсказания исхода больных с ПН на фоне МЖ моделями с 5-НТ было невысоким с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,671–0,781 [95% ДИ 0,519–0,911]  $p=0,02$ , с чувствительностью, в зависимости от времени лечения больных в стационаре, в интервале от 53,8 до 69,2% и специфичностью 81,5–85,2%, при пороге отсечения, оцененном графическим методом, равном 34,4 МЕ/л.

Аргиназа печени катализирует гидролиз L-аргинина с образованием орнитина и мочевины [25]. Аргиназа имеет две гомеостатические цели: удаление из организма аммиака посредством синтеза мочевины и производство орнитина, предшественника полиаминов и пролинов [25]. Поскольку активность аргиназы в печени выше, чем в других органах, то повышение ее значения в сыворотке крови может

быть специфичным для патологии этого органа. Уровень аргиназы целесообразно рассматривать не только в качестве раннего маркера повреждения печени, но и как показатель окончания процесса повреждения (например, после оперативного вмешательства) [13]. Согласно литературным данным, одновременный рост содержания этого биомаркера и гамма-глутамил-транспептидазы в сыворотке крови может быть весьма информативным в отношении гепатоцеллюлярного повреждения и холестаза [26]. Полученные нами результаты продемонстрировали исходное повышение, а затем стойкое снижение концентрации аргиназы печени с 7-х сут, у пациентов с благоприятным исходом и стабильно высокие значения у пациентов с неблагоприятным исходом. Прогностическая способность моделей с аргиназой по интегральному показателю качества характеризовалась как «хорошая» (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,748 [95% ДИ 0,612–0,884]) при поступлении в стационар и как «очень хорошая» (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,812–0,886 [95% ДИ 0,048–0,063]) к 3-м, 7-м и 11-м сут интенсивной терапии с чувствительностью 57,7–76,9% и специфичностью 77,8–88,9% при пороге отсечения 34,0 нг/мл.

ГК — это гликозаминогликан, высокомолекулярный полисахарид с неразветвленной основной цепью [27]. В норме под воздействием фермента гиалуронидазы синоидальные эндотелиальные клетки экспрессируют специфические рецепторы, которые быстро (в течение 5–6 мин) удаляются из кровотока ГК. Нарушение этого процесса удаления при холестазе нарушается и приводит к возрастанию уровня ГК в сыворотке крови [28]. ГК является индикатором фиброза печени, что может быть значимо при ПН на фоне МЖ, так как для указанной патологии характерна портальная гипертензия, достаточно часто сопровождающаяся холангитом, что в свою очередь ведет к фиброзу печени [13, 29]. В литературных данных указана корреляция между степенью тяжести повреждения печени, выраженной по шкале Чайлда–Пью и концентрацией вышеуказанного показателя [28]. Ряд исследований демонстрируют применение ГК в качестве маркера при диагностике некоторых видов рака, в том числе печени, благодаря его способности связываться с рецепторами CD44 и RHAMM на поверхности клетки [27, 30]. Мы отметили значимое исходное повышение и снижение ГК в процессе лечения у пациентов с благоприятным исходом и стабильно высокие показатели в группе пациентов с неблагоприятным исходом. Прогностическая способность моделей с ГК, при поступлении и на 3-е сут лечения была представлена, в за-

висимости от времени лечения, площадью под ROC-кривой (AUC) 0,685–0,687 [95% ДИ 0,542–0,829]), при чувствительности 38,5–46,2% и специфичности 74,1–81,5%.

## Заключение

Таким образом, в представленном исследовании получили результаты, свидетельствующие

о значимости ряда биологических маркеров в оценке функционального состояния печени на фоне МЖ.

Динамический контроль белка L-FABP в фазе манифестации заболевания предоставляет возможность с наиболее высокой специфичностью и чувствительностью прогнозировать исход при ПН у пациентов с МЖ.

## Литература

1. Кабанов М. Ю., Семенцов К. В., Бояринов Д. Ю., Мянзелин М. Н., Беликова М. Я., Алексеев В. В. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 129–136. Kabanov M. Yu., Sementsov K. V., Boyarinov D. Yu., Myanzelin M. N., Belikova M. Ya., Alekseev V. V. Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice. *Annals of HPB Surgery = Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*. 2021; 26 (2): 129–136. (In Russ.). DOI: 10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-129-136.
2. Винник Ю. С., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В., Воронова Е. А., Козлов В. В., Кириченко А. К. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018; (3): 37–41. Vinnik Yu. S., Pakhomova R. A., Kochetova L. V., Voronova E. A., Kozlov V. V., Kirichenko A. K. Predictors of hepatic insufficiency in obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N. I. Pirogova*. 2018; (3): 37–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41.
3. Fernández J., Bassegoda O., Toapanta D., Bernal W. Acute liver failure: a practical update. *JHEP reports*. 2024; 6 (9): 101131. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101131. PMID: 39170946.
4. Liu J.-J., Sun Y.-M., Xu Y., Mei H.-W., Guo W., Li Z.-L. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg*. 2023; 15 (7): 1262–1276. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262. PMID: 37555128.
5. Sha J., Dong Y., Niu H. A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (15): e15131. DOI: 10.1097/MD.00000000000015131. PMID: 30985679.
6. Tamber S. S., Bansal P., Sharma S., Singh R. B., Sharma R. Biomarkers of liver diseases. *Mol Biol Rep*. 2023; 50 (9): 7815–7823. DOI: 10.1007/s11033-023-08666-0. PMID: 37482588.
7. Mangia A. Biomarkers use and development in hepatology: insights on the latest applications. *Cells*. 2022; 12 (1): 104. DOI: 10.3390/cells12010104. PMID: 36611898.
8. Петрова М. В., Мамошина И. В. Прогнозирование неблагоприятного исхода у больных с печеночной недостаточностью на фоне синдрома механической желтухи: проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 2: 83–93. Petrova M. V., Mamoshina I. V. Predicting an unfavorable outcome in patients with liver failure associated with obstructive jaundice syndrome: a prospective observational study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2024; 2: 83–93. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-2-83-93.
9. Liang Y., Guo G. L., Zhang L. Current and emerging molecular markers of liver diseases: a pathogenic perspective. *Gene expr*. 2022; 21 (1): 9–19. DOI: 10.14218/GEJLR.2022.00010. PMID: 38911667.
10. Власов А. П., Шейранов Н. С., Маркин О. В., Власова Т. И., Муратова Т. А., Рязанцев В. Е., Тимошкин Д. Е., с соавт. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (1): 174–180. Vlasov A. P., Sheyranov N. S., Markin O. V., Vlasova T. I., Muratova T. A., Ryzantsev V. E., Timoshkin D. E., et al. A method for assessing the severity of obstructive jaundice of non-neoplastic origin. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (1): 174–180. (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180.
11. Рузбойзода К. Р., Гулов М. К., Сафарзода А. М., Сафаров Б. И., Халимов Дж. С., Гуломов Л. А., Нуров З. Х. Оптимизация лечения печеночной недостаточности у больных механической желтухой. *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2023; 18 (3): 66–70. Ruziboyzoda K. R., Gulov M. K., Safarzoda A. M., Safarov B. I., Khalimov J. S., Gulomov L. A., Nurov Z. Kh. Optimization of the treatment of liver failure in patients with obstructive jaundice. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center = Vestnik NMCKh im. N. I. Pirogova*. 2023; 18 (3): 66–70. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255\_2023\_18\_3\_66.
12. Семенцов К. В., Бояринов Д. Ю., Мянзелин М. Н., Кошелев Т. Е. Современные подходы к оценке влияния механической желтухи на функциональное состояние печени. *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2024; 19 (1): 110–114. Sementsov K. V., Boyarinov D. Yu., Myanzelin M. N., Koshelev T. E. Modern approaches to the assessment of the impact of mechanical jaundice on the functional state of the liver. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center = Vestnik NMCKh im. N. I. Pirogova*. 2024; 19 (1): 110–114. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255\_2023\_19\_1\_110.
13. Eguchi A., Iwasa M. The role of elevated liver-type fatty acid-binding proteins in liver diseases. *Pharm Res*. 2021; 38 (1): 89–95. DOI: 10.1007/s11095-021-02998-x. PMID: 33534129.
14. Abdulaziz B. A., Abdu S. A., Amin A. M., El Menyawi A. K. A. H., Ahmed A., Khalil M. A., Halim W. A. A. Assessment of liver fatty acid binding protein (L-FABP) as a diagnostic marker in non-alcoholic fatty liver disease. *Open Journal of Gastroenterology*. 2019; 9: 113–124. DOI: 10.4236/ojgas.2019.96014.
15. Gökçen P., Çakmak E., Adali G., Doğan H. O., Yildiz S., Öztürk O., Doğanay H. L., et al. Liver fatty acid binding protein: is it an early diagnostic and prognostic marker in liver damage? *Medical Science and Discovery*. 2021; 8 (4): 213–218. DOI: 10.36472/msd.v8i4.516.
16. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2019. Kamysnikov V. S. Clinical and laboratory diagnostics of liver diseases. 3<sup>rd</sup> ed. M.: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.).
17. Elmes M. W., Prentis L. E., McGoldrick L. L., Giuliano C. J., Sweeney J. M., Joseph O. M., Che J., et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of  $\Delta^9$ -THC. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 7588. DOI: 10.1038/s41598-019-44108-3. PMID: 31110286.

18. Buechler C., Aslanidis C. Role of lipids in pathophysiology, diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020; 1865 (5): 158658. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158658. PMID: 32058031.
19. Kulkarni A. V., Sharma M., Kumar P., Simhadri V., Soumya T. R., Mitnala S., Reddy D. N., et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a predictor of outcome in alcohol-induced acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2021; 11 (2): 201–208. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.07.010. PMID: 33746445.
20. Aimaitijiang M., Wu T.-T., Zheng Y.-Y., Hou X.-G., Yang H., Yang Y., Xie X. Serum 5'-nucleotidase as a novel predictor of adverse clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2024; 25 (1): 17. DOI: 10.31083/j.rcm.2501017. PMID: 39077643.
21. Habib S., Shaikh O. S. Approach to jaundice and abnormal liver function test results. In book: Zakim and Boyer's Hepatology. 7<sup>th</sup> ed: Elsevier; 2018: 99–116. DOI: 10.1016/B978-0-323-37591-7.00007-0.
22. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. *Kishkun A. A. Manual of laboratory diagnostic methods. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)*.
23. Xue X.-M., Liu Y.-Y., Chen X.-M., Tao B.-Y., Liu P., Zhou H.-W., Zhang C., et al. Pan-cancer analysis identifies NT5E as a novel prognostic biomarker on cancer-associated fibroblasts associated with unique tumor microenvironment. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1064032. DOI: 10.3389/fphar.2022.1064032. PMID: 36569293.
24. Галеева Н. В. Активность фермента 5'-нуклеотидазы у больных хроническим гепатитом С с обострением естественного течения болезни и его терапевтическая коррекция. *Практическая Медицина*. 2020; 18 (4): 97–102. *Galeeva N. V. Activity level of 5'-nucleotidase enzyme in patients with chronic hepatitis C with an exacerbation of the disease natural course and its therapeutic correction. Practical Medicine = Prakticheskaya Meditsina*. 2020; 18 (4): 97–102. (In Russ.).
25. Li M., Qin J., Xiong K., Jiang B., Zhang T. Review of arginase as a promising biocatalyst: characteristics, preparation, applications and future challenges. *Crit Rev Biotechnol*. 2022; 42 (5): 651–667. DOI: 10.1080/07388551.2021.1947962. PMID: 34612104.
26. Kaneko J. J., Harvey J. W., Bruss M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6<sup>th</sup> ed: Academic Press; 2008. DOI: 10.1016/B978-012396305-5/50032-4.
27. Al-Khateeb R., Prpic J. Hyaluronic acid: the reason for its variety of physiological and biochemical functional properties. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs*. 2019; 6 (2): 112–159. DOI: 10.2174/2213476X06666190405094637.
28. Younesi S., Parsian H. Diagnostic accuracy of glycoproteins in the assessment of liver fibrosis: a comparison between laminin, fibronectin, and hyaluronic acid. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30 (6): 524–531. DOI: 10.5152/tjg.2019.17339. PMID: 31144658.
29. Chen Z., Ma Y., Cai J., Sun M., Zeng L., Wu F., Zhang Y., et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022; 537: 16–25. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.022. PMID: 36174721.
30. Matsumoto T., Aoki T., Shimizu T., Park K. H., Shiraki T., Sakuraoaka Y., Mori S., Iso Y., et al. Prognostic significance of preoperative hyaluronic acid level in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2022; 24 (4): 525–534. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.09.001. PMID: 34654620.

Поступила 14.12.2025  
 Принята 11.03.2025  
 Принята в печать 24.03.2025

## Предикторы неблагоприятного течения острых отравлений у детей

М. А. Удальцов<sup>1,2</sup>, К. В. Пшенисн<sup>2\*</sup>, Ю. С. Александрович<sup>2</sup>,  
В. А. Казиахмедов<sup>2</sup>, В. Е. Ироносов<sup>2,3</sup>, Г. П. Тихова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера Минздрава России, Россия, 196603, СПб, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68

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

<sup>3</sup> Городская больница №14, Россия, 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9

<sup>4</sup> Петрозаводский государственный университет, Россия, Республика Карелия, 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

**Для цитирования:** М. А. Удальцов, К. В. Пшенисн, Ю. С. Александрович, В. А. Казиахмедов, В. Е. Ироносов, Г. П. Тихова. Предикторы неблагоприятного течения острых отравлений у детей. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 25–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2546> [На русск. и англ.]

**\*Адрес для корреспонденции:** Константин Викторович Пшенисн, Psh\_k@mail.ru

### Резюме

Отравления у детей являются одной из наиболее частых причин госпитализации в стационар и отделения интенсивной терапии (ОРИТ).

**Цель исследования** — выявить предикторы неблагоприятного течения острых отравлений у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ.

**Материалы и методы.** Одноцентровое, обсервационное, ретроспективное исследование. Обследовали 262 ребенка с отравлениями тяжелой степени. Медиана возраста составила 15 [13–16] лет. Всех пациентов распределили на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным течением отравления. В качестве исходов госпитализации изучали длительность ИВЛ, длительность лечения в ОРИТ, наличие осложнений (аспирационный синдром, судороги и др.) и госпитальную летальность.

**Результаты.** Наличие признаков токсического гепатита/панкреатита при поступлении увеличивает вероятность неблагоприятного течения в 4,63 раза, острого почечного повреждения — в 5,32 раза, необходимость проведения ИВЛ — в 14,34 раза, а наличие аспирационной пневмонии — в 19,23 раза. Шок (ОШ=4,35), коагулопатия (ОШ=9,94) и гипокоагуляция (ОШ=29,4), регистрируемые во время лечения в ОРИТ являются наиболее значимыми маркерами, увеличивающими вероятность неблагоприятного течения патологического процесса. Максимальная прогностическая значимость для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями характерна для критериев J. C. Marshall (AUROC=0,894; чувствительность = 87,0%; специфичность = 81,9%). Разработали математическую модель для оценки вероятности неблагоприятного течения острых отравлений у детей, включающую 13 признаков: наличие пневмонии и судорог, потребность в ИВЛ, систолическое и среднее артериальное давление, катехоламиновый индекс, концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, значение pH и глюкозы в крови, величину SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и международное нормализованное отношение (точность прогноза = 0,938; чувствительность = 94,2%; специфичность = 92,5%; AUROC=0,981).

**Закключение.** Угнетение сознания, выраженная гипоксемия, коагулопатия и наличие острой печеночной недостаточности являются основными маркерами тяжести острых отравлений у детей.

**Ключевые слова:** отравления, дети, отделение интенсивной терапии, прогнозирование, исход

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

**Финансовая поддержка.** Исследование провели в рамках научно-исследовательской работы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России без спонсорской поддержки.

## Predictors of Adverse Outcomes in Acute Poisoning in Children

Maxim A. Udaltsov<sup>1,2</sup>, Konstantin V. Pshenisnov<sup>2\*</sup>, Yuri S. Alexandrovich<sup>2</sup>,  
Vitaly A. Kaziakhmedov<sup>2</sup>, Vyacheslav E. Ironosov<sup>2,3</sup>, Galina P. Tikhova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Turner G.I. National Medical Research Center for Children's Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of the Russia, 64–68 Parkovaya Str., Pushkin, 196603 St. Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> City Hospital № 14, 19/9 Kosinova Str., 198099 St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Petrozavodsk State University, 33 Lenina pr., 185910 Petrozavodsk, Karelia Republic, Russia

### Summary

Poisoning is one of the most common causes for hospitalization of pediatric patients, often requiring admission to an intensive care unit (ICU).

**Aim.** To identify predictors of adverse outcomes in children with acute poisoning requiring ICU care.

**Materials and Methods.** A single-center, observational, retrospective study was conducted involving 262 children with severe poisoning. The median age was 15 [13-16] years. Patients were divided into two groups based on the clinical course of the poisoning: favorable and unfavorable. Hospitalization outcomes included duration of mechanical ventilation (MV), length of ICU stay, presence of complications (aspiration syndrome, seizures, etc.), and in-hospital mortality.

**Results.** The presence of toxic hepatitis/pancreatitis on admission increased the odds of adverse outcome by 4.63-fold, acute kidney injury by 5.32-fold, the need for MV by 14.34-fold, and aspiration pneumonia by 19.23-fold. The most significant markers of adverse outcomes during ICU care included shock (odds ratio OR=4.35), coagulopathy (OR=9.94), and hypocoagulation (OR=29.4). For assessing the severity of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children with acute intoxication, the Marshall J. C. criteria showed the highest prognostic value (AUROC=0.894; sensitivity = 87.0%; specificity = 81.9%). A mathematical model was developed to predict the likelihood of adverse outcome in acute poisoning in children. The model includes 13 parameters: presence of pneumonia and seizures, need for MV, systolic and mean arterial pressure, catecholamine index, hemoglobin concentration, red and white blood cell counts, blood pH and glucose levels, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, and international normalized ratio (INR). The model demonstrated high predictive accuracy (accuracy=0.938; sensitivity=94.2%; specificity=92.5%; AUROC=0.981).

**Conclusion.** Impaired consciousness, severe hypoxemia, coagulopathy and acute liver failure are the main markers of severe acute poisoning in children.

**Keywords:** poisoning, children, intensive care unit, prognosis, outcome.

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

**Funding.** The study was conducted as part of a research project at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, without sponsorship.

**Информация об авторах/Information about the authors:**

Максим Андреевич Удальцов/Maxim A. Udaltsov: <http://orcid.org/0000-0003-1054-9702>

Константин Викторович Пшенисннов/Konstantin V. Pshenisnov: <http://orcid.org/0000-0003-1113-5296>

Юрий Станиславович Александрович/Yuri S. Alexandrovich: <http://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Виталий Анварович Казиахмедов/Vitaly A. Kaziakhmedov: <http://orcid.org/0000-0002-7243-2852>

Вячеслав Евгеньевич Ироносов/Vyacheslav E. Ironosov: <http://orcid.org/0000-0002-2723-067X>

Галина Петровна Тихова/Galina P. Tikhova: <http://orcid.org/0000-0003-1128-9666>

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

## Введение

Отравления ядами и лекарственными средствами являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), как во взрослой, так и в педиатрической практике [1–5].

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с экзогенными отравлениями, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии [6–9].

Наиболее часто в педиатрической практике встречаются отравления нейротропными ядами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и лекарственными средствами, влияющими на сердечно-сосудистую систему [10].

Среди нейротропных препаратов чаще всего отмечаются отравления бензодиазепинами, а лидером среди НПВС является парацетамол, который широко используется в педиатрической практике [10, 11].

Отравления наркотическими и психотропными препаратами являются одной из глобальных медико-социальных проблем современного общества [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2021 г. 1 из 17 человек в возрасте от 15 до 64 лет принимал лекарственные препараты, при этом, если в 2011 г. это число составляло 240 млн., то к 2021 г. оно увеличилось

на 23% и достигло 296 млн. человек (5,8% населения планеты в возрасте 15–64 лет) [9].

Ежегодно около 50 000 детей, проживающих в США, поступают в отделения неотложной помощи, в связи с тем, что они случайно проглотили потенциально опасное вещество, при этом около 9000 из них нуждаются в госпитализации. Наиболее частой причиной отравлений у детей до пяти лет, приводящих к летальному исходу, являются опиоиды. Доля отравлений, связанных с их употреблением, неуклонно растет, они стали причиной 52,2% летальных исходов при отравлениях у детей в 2018 г. по сравнению с 24,1% в 2005 г. [10, 12].

Н. Li и соавт. [13] полагают, что число непреднамеренных отравлений у детей в последние годы значительно сократилось, однако это не уменьшило количество смертельных случаев, при этом вероятность летального исхода от отравлений у детей от 0 до 5 лет одинакова, независимо от того, является ли токсическое вещество лекарственным препаратом или нет. С увеличением возраста ребенка вероятность смертельных исходов при отравлениях ядами, которые не относятся к лекарствам значительно увеличивается, при этом в возрасте 6–12 лет отношение шансов составляет 2,38 [95% ДИ=1,58; 3,58], а у детей 13–19 лет — 3,04 [95% ДИ=2,51; 3,69].

Крайнестораживающим обстоятельством является увеличение числа суицидальных попыток с применением лекарственных пре-

паратов, которые явились причиной смертельных отравлений у 40,63% детей 6–12 лет и 48,66% у пациентов 13–19 лет, что особенно характерно для подростков с девиантным поведением. Смертельные исходы отравлений с целью суицида при использовании токсических веществ, не являющихся лекарствами, у детей 13–19 лет, составили 31,15% [13–15].

М. Junuzović и соавт. [16] продемонстрировали, что отравления в качестве метода способа суицида у детей и подростков встречаются в 4% случаев.

В ряде обсервационных исследований были получены аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что лекарственные препараты являются наиболее частой причиной тяжелых отравлений у детей [17–20].

Препараты на основе каннабиса за рубежом остаются наиболее употребляемыми лекарственными средствами, в 2021 г. их принимали 219 млн человек (4,3% взрослого населения мира). Около 60 млн человек использовали опиоиды без медицинских показаний, 31,5 млн из которых употребляли опиаты, которые являются наиболее частой причиной летальных исходов, обусловленных смертельной передозировкой [9, 21, 22].

В ряде недавних публикаций, посвященных острым отравлениям производными каннабиса у детей, авторы делают вывод, что число таких пациентов неуклонно возрастает, что связано с легализацией употребления данных препаратов в ряде стран мира, однако число работ, посвященных лечению данной категории пациентов и информированию членов их семей крайне недостаточно [21–23].

Необходимо отметить и то, что число работ, посвященных оценке исходов острых отравлений тяжелой степени у детей, а также поиску предикторов неблагоприятного течения весьма ограничено, в то время как выявление пациентов группы высокого риска при поступлении в ОРИТ позволило бы значительно улучшить результаты лечения, что и явилось основанием для данного исследования.

Цель исследования — выявить факторы риска и предикторы неблагоприятного течения острых отравлений у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ.

## Материал и методы

Провели одноцентровое, обсервационное, ретроспективное исследование, одобренное локальным Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России (протокол № 19/02 от 17.11.22).

Критерии включения:

1. Возраст от 0 до 18 лет.

2. Наличие отравления тяжелой степени.

3. Угнетение сознания до уровня сопора или комы.

4. Необходимость лечения в ОРИТ.

Критерии исключения:

1. Органическое заболевание ЦНС.
2. Врожденные заболевания обмена веществ.
3. Генетические заболевания.
4. Политравма.

Обследовали 262 ребенка — 148 (56,5%) мальчиков и 114 (43,5%) девочек в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Детской городской клинической больницы №5 им. Н. Ф. Филатова в период с 2022 по 2024 гг. (рис 1).

Отравления тяжелой степени наиболее часто вызывали метадон (24,0%), депримирующие средства (нейролептики, трициклические антидепрессанты, прекурсоры ГОМК, противосудорожные препараты) — 24,0%, этанол (22,0%) и психодислептики (каннабиноиды, амфетамины, спайс, грибы) — 18,0%, прочие средства (12,0%)—миорелаксанты (баклофен, сирдалуд), ЛС, влияющие на ССС (пропафенон, клофеллин, анаприлин, циннаризин), деконгестанты (нафтизин), антигистаминные средства (зиртек, димедрол), антимиометики (драмина, церукал), ЛС, влияющие на реологию крови (трентал), НПВС (парацетамол), местные анестетики (лидокаин, бензокаин), цианид.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование и токсикологическое исследование биологических жидкостей на определение токсиканта (моча, кровь).

Для верификации диагноза «острый респираторный дистресс-синдром» рассчитывали отношение  $SpO_2/FiO_2$  и индекс оксигенации [5]:

$$IO = (MAP \times FiO_2 \times 100\%) / PaO_2.$$

Степень агрессивности катехоламиновой поддержки оценивали с помощью катехоламинового индекса, который рассчитывали по формуле [114]:

Катехоламиновый индекс = дофамин, мкг/кг/мин + добутамин, мкг/кг/мин + адреналин, мкг/кг/мин  $\times 100$  + норадреналин, мкг/кг/мин  $\times 100$ .

В зависимости от особенностей клинико-лабораторного статуса пациентов распределили на две группы: с благоприятным ( $n=116$ ) и неблагоприятным течением отравления ( $n=146$ ). В основу легли семь критериев тяжести: 1) наличие полиорганной дисфункции; 2) наличие судорог; 3) необходимость проведения ИВЛ; 4) коагулопатии (ПТИ  $< 67\%$ ); 5) ацидоз со снижением  $pH < 7,25$ ; 6) концентрация лактата  $> 2,5$  ммоль/л; 7)  $SpO_2/FiO_2 < 300$ . При наличии 5 и более признаков, пациента относили в группу с неблагоприятным течением отравления.

В качестве исходов госпитализации изучали длительность ИВЛ, длительность лечения в ОРИТ, наличие осложнений (аспирационный синдром, судороги и др.) и госпитальную летальность. Первичной конечной точкой исхода была госпитальная леталь-

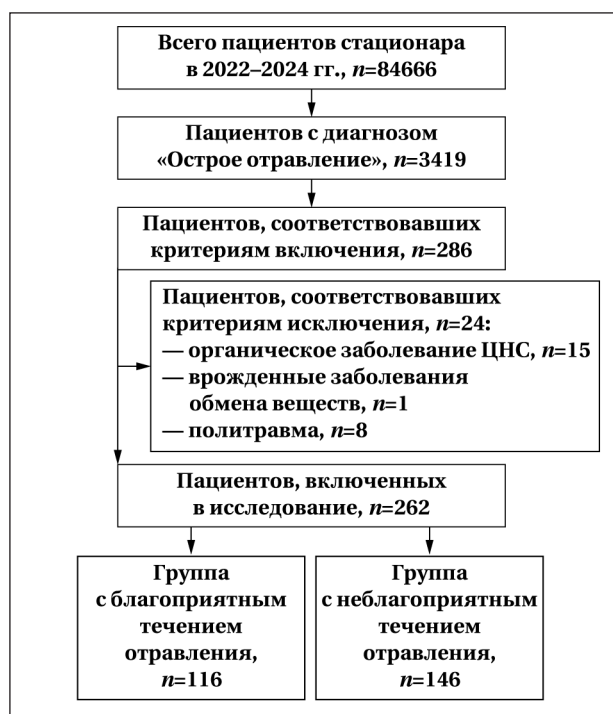


Рис. 1. Схема отбора пациентов.

ность, все остальные исходы рассматривали как вторичные.

**Статистический анализ.** Для проведения исследования получили прямой доступ к электронным медицинским картам через медицинскую информационную систему, все необходимые данные (частотные и количественные) были известны. В процессе анализа использовали методы описательной статистики. Для переменных бинарного и категориального типа рассчитывали абсолютные и относительные частоты, для количественных показателей — медиану и интерквартильный размах ( $Q1-Q3$ ). Статистически значимое отклонение выборочного распределения количественных показателей от нормального закона проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий количественных показателей между двумя группами оценивали с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Связь между переменными количественного и бинарного типа оценивали путем расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Несвязанные выборки при частоте исхода в одной из групп менее 5 сравнивали по частотному параметру, используя точный тест Фишера. Регрессионный анализ и последующая разработка прогностической модели включала методы простой и множественной логистической регрессии, поскольку зависимая переменная отклика имела бинарный тип. Для оптимизации набора предикторов в прогностической модели применяли метод логистической регрессии с пошаговым удалением переменных под контролем значения индекса Акаике ( $\Delta AIC < 0,1$ ). Изначально в модель включили 28 качественных и количественных клиничко-лабо-

раторных признаков (наличие аритмий, систолическое, диастолическое, среднее АД, частота сердечных сокращений и др.). Провели 15 итераций для определения финального множества предикторов. Коллинеарность вероятных предикторов проверяли методами корреляционного анализа в зависимости от типов переменных и их выборочного распределения. Для каждой корреляционной пары использовали один из методов: параметрический коэффициент корреляции Пирсона, непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, непараметрическим коэффициент ассоциации Пирсона. В исходный набор предикторов не включали переменные, имеющие статистически значимые коэффициенты корреляции с несколькими переменными массива данных, превышающие значение 0,5 (25% от общей дисперсии переменной в паре).

Для расчета коэффициентов прогностической модели применяли метод максимального правдоподобия, реализованный в функции *glm* для биномиального распределения и в библиотеке MASS для пошаговой логистической регрессии в программной среде R. Для анализа прогностической значимости показателей клиничко-лабораторного статуса, шкал и полученной модели использовали ROC-анализ с построением ROC-кривых и оценкой качества прогноза по основным показателям — AUROC, точности, чувствительности и специфичности. Для расчета точки отсечения использовали  $J$ -индекс (программное обеспечение «MedCalc»). Для всех используемых статистических критериев, регрессионных и корреляционных коэффициентов и отношений шансов уровень статистической значимости приняли равным  $< 0,05$ . Все проверки статистической значимости проводились в двухстороннем варианте. Вычислительные процедуры простой и множественной регрессии проводили в среде R с использованием специализированных библиотек (MASS, ROCr, meta) и написанием скриптов на языке R. Рис. 2 выполнили в программной среде R с использованием графических функций библиотеки meta.

## Результаты

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 15,0 (13,0–16,0) лет. Распределение детей по полу и возрасту представили в табл. 1. Большую часть пациентов (70,0%) составили дети в возрасте от 14 до 18 лет, мальчиков было значительно больше, чем девочек (43,5 vs 26,3%).

При оценке исходов госпитализации установили, что летальность составила всего 0,76% ( $n=2$  в группе пациентов с неблагоприятным течением; при благоприятном течении летальных случаев не было;  $p=0,505$ ).

При неблагоприятном течении острых отравлений время восстановления сознания (21,0 vs 12,2 ч;  $p < 0,001$ ), длительность искусственной вентиляции легких (2,0 vs 0 сут;

**Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу, *n* (%).**

| Возраст, лет | Мальчики   | Девочки    | Всего       |
|--------------|------------|------------|-------------|
| до 1 года    | 1 (0,4)    | 1 (0,4)    | 2 (0,8)     |
| 1–3 года     | 11 (4,2)   | 17 (6,5)   | 28 (11,0)   |
| 3–7          | 11 (4,2)   | 10 (3,8)   | 21 (8,0)    |
| 7–10         | 4 (1,5)    | 1 (0,4)    | 5 (2,0)     |
| 11–14        | 7 (2,7)    | 16 (6,1)   | 23 (9,0)    |
| 14–18        | 114 (43,5) | 69 (26,3)  | 183 (70,0)  |
| Всего        | 148 (56,5) | 114 (43,5) | 262 (100,0) |

**Таблица 2. Клинико-лабораторный статус в 1-е сут лечения в ОРИТ в зависимости от особенностей течения отравления, *n* (%) либо *Me* (*Q1–Q3*).**

| Показатель                                                                | Значение показателей в группах       |                                        | <i>p</i> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------|
|                                                                           | Благоприятное течение, <i>n</i> =116 | Неблагоприятное течение, <i>n</i> =146 |          |
| Возраст, лет                                                              | 15 (4–16)                            | 15 (14–16)                             | 0,001    |
| Мальчики                                                                  | 61 (52,6)                            | 87 (59,6)                              | <0,001   |
| Девочки                                                                   | 55 (47,4)                            | 59 (40,4)                              |          |
| Искусственная вентиляция легких                                           | 8 (6,9)                              | 123 (84,2)                             | <0,001   |
| Острое почечное повреждение в 1-е сут лечения в ОРИТ                      | 3 (2,6)                              | 18 (12,3)                              | 0,004    |
| Токсический гепатит/панкреатит в 1-е сут лечения в ОРИТ                   | 7 (6,0)                              | 33 (22,6)                              | <0,001   |
| Аритмия в 1-е сут лечения в ОРИТ                                          | 13 (11,2)                            | 17 (11,6)                              | 0,952    |
| Пневмония в 1-е сут лечения в ОРИТ                                        | 2 (1,7)                              | 35 (24,0)                              | <0,001   |
| Судороги в 1-е сут лечения в ОРИТ                                         | 7 (6,03)                             | 22 (15,1)                              | 0,021    |
| Судороги в течение всего периода лечения в ОРИТ                           | 7 (6,03)                             | 22 (15,1)                              | 0,021    |
| Гипокоагуляция в течение всего периода лечения в ОРИТ                     | 3 (2,6)                              | 64 (43,8)                              | <0,001   |
| Коагулопатия в течение всего периода лечения в ОРИТ                       | 12 (10,3)                            | 78 (53,4)                              | <0,001   |
| Тромбоцитопения в течение всего периода лечения в ОРИТ                    | 4 (3,4)                              | 20 (13,7)                              | 0,004    |
| Шок в течение всего периода лечения в ОРИТ                                | 6 (5,2)                              | 28 (19,2)                              | <0,001   |
| Анемия в течение всего периода лечения в ОРИТ                             | 5 (4,3)                              | 21 (14,4)                              | 0,006    |
| Острая печеночная недостаточность в течение всего периода лечения в ОРИТ) | 11 (9,5)                             | 43 (29,5)                              | 0,005    |
| Острое почечное повреждение в течение всего периода лечения в ОРИТ        | 6 (5,2)                              | 20 (13,7)                              | 0,022    |
| Оценка по шкале REMOD, баллы                                              | 3 (2–3)                              | 5 (4–7)                                | 0,001    |
| Оценка по шкале PELOD, баллы                                              | 1 (1–1)                              | 11 (2–21)                              | 0,001    |
| Оценка ПОД по критериям Маршалла, баллы                                   | 0 (0–0)                              | 2 (1–3)                                | 0,001    |
| Оценка по шкале pSOFA, баллы                                              | 3 (3–4)                              | 6 (4–7)                                | 0,001    |
| Оценка по ШКГ, баллы                                                      | 8,5 (7–10)                           | 6 (5–9)                                | 0,001    |
| Оценка по шкале Глазго-Питтсбург, баллы                                   | 28 (25,5–29)                         | 20 (15–26)                             | 0,001    |
| Оценка по шкале FOUR, баллы                                               | 12 (11–12)                           | 7 (4–11)                               | 0,001    |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                                         | 11,45 (9,10–14,95)                   | 14,55 (10–21)                          | 0,001    |
| Глюкоза, ммоль/л                                                          | 6,3 (5,5–7,5)                        | 7,2 (6,0–10,7)                         | 0,001    |
| Мочевина, ммоль/л                                                         | 4,1 (3,4–5,0)                        | 4,9 (3,7–5,9)                          | 0,001    |
| Креатинин, мкмоль/л                                                       | 70 (47–82)                           | 80 (61–113)                            | <0,001   |
| Аланинаминотрансфераза, МЕ/л                                              | 15 (13–18)                           | 16 (12–29)                             | 0,042    |
| Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л                                            | 29 (23–34)                           | 37 (27–54,5)                           | <0,001   |
| Креатинфосфокиназа, МЕ/л                                                  | 173,5 (113–276)                      | 204,5 (124–408)                        | 0,044    |
| pH                                                                        | 7,33 (7,30–7,36)                     | 7,26 (7,19–7,33)                       | <0,001   |
| Дефицит оснований, ммоль/л                                                | –3,4 (–5,0–(–1,5))                   | –4,6 (–8,0–(–2,0))                     | <0,001   |
| Лактат, ммоль/л                                                           | 2,2 (1,6–3,3)                        | 3,0 (1,9–5,0)                          | <0,001   |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>                                        | 471 (466–476)                        | 250 (200–330)                          | <0,001   |
| Протромбиновый индекс, %                                                  | 85 (78–93)                           | 75,5 (6,0–83,5)                        | <0,001   |
| МНО                                                                       | 1,17 (1,08–1,23)                     | 1,23 (1,17–1,36)                       | <0,001   |

$p<0,001$ ) и госпитализации в ОРИТ существенно увеличивались (3,2 vs 1,0 сут;  $p<0,001$ ).

При благоприятном течении отравления через тринадцать часов лечения угнетение сознания сохранялось лишь у 25% пациентов, тогда как при неблагоприятном — более чем у 50%. При неблагоприятном течении отравления восстановление сознания через двадцать часов отмечали у 50% детей, однако даже через сорок семь часов в этой группе 25% пациентов оставалось без сознания, в то время как при

гладком течении почти у всех пациентов отмечали восстановление сознания.

При неблагоприятном течении острого отравления отмечали более высокую оценку по всем шкалам полиорганной дисфункции, имел место декомпенсированный ацидоз, выраженный дефицит оснований и гиперлактаемия со снижением отношения SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и увеличением международного нормализованного отношения, все выявленные отличия были статистически значимыми (табл. 2).

**Таблица 3. Прогностическая значимость показателей клинико-лабораторного статуса при оценке вероятности неблагоприятного исхода.**

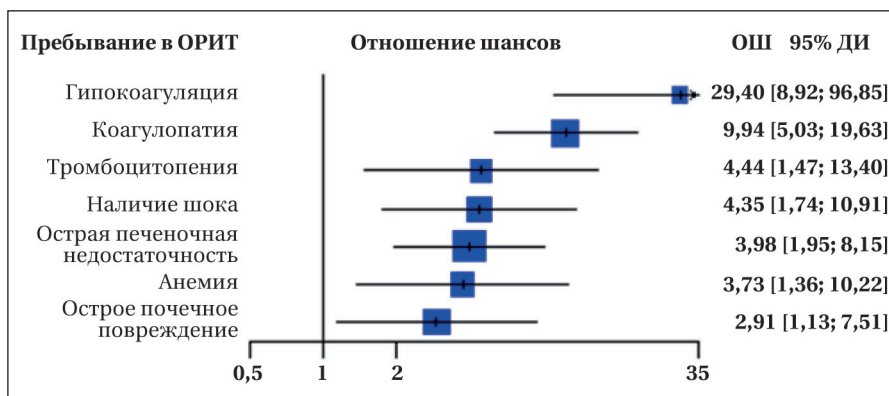
| Показатели                         | Значимость показателей |        |          |                          |                  |               |
|------------------------------------|------------------------|--------|----------|--------------------------|------------------|---------------|
|                                    | Площадь под кривой     | P      | J-индекс | Ассоциированный критерий | Чувствительность | Специфичность |
| FiO <sub>2</sub>                   | 0,852                  | <0,001 | 0,71     | >0,3                     | 70,87            | 100           |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | 0,853                  | <0,001 | 0,69     | <300                     | 69,2             | 100           |
| Индекс оксигенации                 | 0,838                  | <0,001 | 0,54     | >3                       | 64,5             | 88,89         |
| pH                                 | 0,742                  | <0,001 | 0,41     | ≤7,26                    | 53,2             | 87,8          |
| ПТИ, %                             | 0,721                  | <0,001 | 0,33     | ≤69,5                    | 35,0             | 98,1          |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.      | 0,714                  | <0,001 | 0,35     | >52                      | 42,96            | 92,17         |
| МНО                                | 0,697                  | <0,001 | 0,31     | >1,17                    | 74,1             | 57,3          |
| АСТ, МЕ/л                          | 0,682                  | <0,001 | 0,32     | >37                      | 49,3             | 82,9          |
| Креатинин, мкмоль/л                | 0,654                  | <0,001 | 0,26     | >86                      | 45,1             | 81,4          |
| Глюкоза, ммоль/л                   | 0,643                  | <0,001 | 0,26     | >7,6                     | 47,6             | 78,3          |
| Лактат, ммоль/л                    | 0,626                  | <0,001 | 0,24     | >2,5                     | 62,4             | 61,7          |
| Альбумин, г/л                      | 0,578                  | 0,043  | 0,13     | ≤39,4                    | 31,4             | 81,3          |
| Калий, ммоль/л                     | 0,584                  | 0,018  | 0,19     | >4,6                     | 35,3             | 84,4          |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л     | 0,625                  | <0,001 | 0,27     | >15,2                    | 48,6             | 78,5          |

**Примечание.** FiO<sub>2</sub> — содержание кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси; ПТИ — протромбиновый индекс; pCO<sub>2</sub> — напряжение углекислого газа в крови; МНО — международное нормализованное отношение; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

**Таблица 4. Дискриминационная способность шкал полиорганной недостаточности для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями тяжелой степени в первые сутки лечения в ОРИТ.**

| Показатели              | Значимость показателей |        |          |                          |                  |               |
|-------------------------|------------------------|--------|----------|--------------------------|------------------|---------------|
|                         | AUROC                  | P      | J-индекс | Ассоциированный критерий | Чувствительность | Специфичность |
| Критерии J. C. Marshall | 0,894                  | <0,001 | 0,69     | >0                       | 87,0             | 81,9          |
| PELOD                   | 0,831                  | <0,001 | 0,63     | >1                       | 83,6             | 79,3          |
| PEMOD                   | 0,849                  | <0,001 | 0,64     | >3                       | 77,4             | 87,1          |
| pSOFA                   | 0,837                  | <0,001 | 0,59     | >4                       | 65,1             | 93,9          |

**Примечание.** PELOD — Paediatric Logistic Organ Dysfunction (логистическая система органной дисфункции в педиатрии); PEMOD — Pediatric Multiple Organ Dysfunction (шкала полиорганной дисфункции у детей); pSOFA — Paediatric sequential organ failure assessment (педиатрическая шкала последовательной оценки недостаточности органов).

**Рис. 2. Отношение шансов неблагоприятного течения отравления на основании показателей клинико-лабораторного статуса за все время лечения в ОРИТ.**

Методом ROC-анализа оценили прогностическую значимость клинико-лабораторных признаков, представленных в табл. 3, при поступлении в ОРИТ.

Наиболее прогностически значимым среди всех показателей оксигенации оказалось отношение SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, при этом степень выраженности расстройств кислотно-основного состояния в большей степени определялось значением pH, а не концентрацией лактата в крови. Среди метаболических маркеров наибольшей дискриминацион-

ной способностью обладали аспартатаминотрансфераза, креатинин и глюкоза, в то время как альбумин являлся лишь косвенным признаком, отражающим тяжесть состояния.

Максимальная прогностическая значимость для оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у детей с острыми отравлениями была характерна для критериев, предложенных J. C. Marshall (табл. 4).

Наличие признаков токсического гепатита/панкреатита при поступлении увеличивала вероятность неблагоприятного течения острого отравления в 4,55 [95% ДИ: 1,93; 10,71] раза, острого почечного повреждения — в 5,29 [95% ДИ: 1,52; 18,45] раза, необходимость проведения ИВЛ — в 72,19 [95% ДИ: 31,0; 168,1] раза, а наличие аспирационной пневмонии — в 14,14 раза [95% ДИ: 3,32; 60,1] (табл. 5).

Шок (ОШ=4,35; [95% ДИ: 1,74; 10,91]), коагулопатия (ОШ=9,94; [95% ДИ: 5,03; 19,63]) и ги-

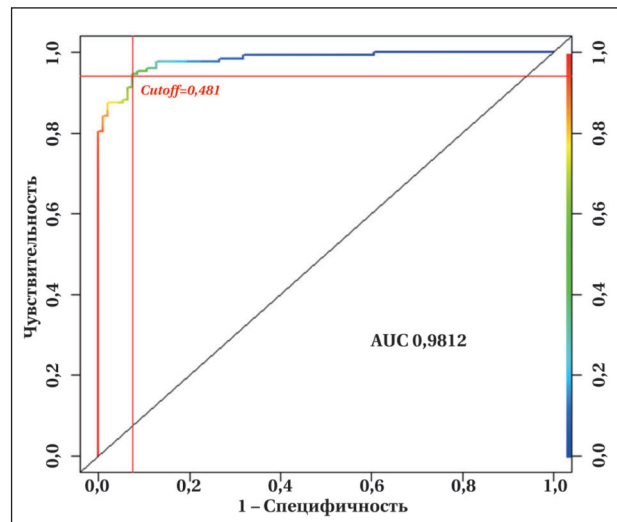
**Таблица 5. Отношение шансов неблагоприятного течения острых отравлений у детей на основании клинико-лабораторного статуса при поступлении в ОРИТ.**

| Показатель                                    | Отношение шансов | 95% ДИ      |
|-----------------------------------------------|------------------|-------------|
| Искусственная вентиляция легких               | 72,19            | 31,0; 168,1 |
| Пневмония                                     | 14,14            | 3,32; 60,1  |
| Острое почечное повреждение                   | 5,29             | 1,52; 18,45 |
| Токсический гепатит/панкреатит                | 4,55             | 1,93; 10,71 |
| Международное нормализованное отношение >1,17 | 3,41             | 2,0; 5,78   |
| Лейкоциты >15,2×10 <sup>9</sup> /л            | 3,36             | 1,95; 5,8   |
| Креатинин >86 мкмоль/л                        | 3,34             | 1,91; 5,82  |
| Глюкоза >7,6 ммоль/л                          | 3,27             | 1,90; 5,64  |
| Калий >4,6 ммоль/л                            | 3,18             | 1,75; 5,76  |
| Лактат >2,5 ммоль/л                           | 2,77             | 1,67; 4,58  |
| Судороги                                      | 2,73             | 1,14; 6,72  |
| Нарушения ритма сердца                        | 1,04             | 0,49; 2,25  |

покоагуляция (ОШ=29,4; [95% ДИ: 8,92; 96,85]), зарегистрированные во время лечения в ОРИТ являлись наиболее значимыми маркерами, отражающими тяжесть состояния и увеличивающими вероятность неблагоприятного течения патологического процесса (рис. 2).

На основании выявленных факторов риска с помощью метода множественной логистической регрессии создали математическую модель для прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений у детей, отражающую клинико-лабораторный статус пациента (табл. 6).

Коэффициенты для переменных рН и МНО указали на 1 единицу измерения. В реальности диапазон изменения этих показателей измеряется в 0,01 единиц измерения, поэтому отношения шансов, рассчитанные на целую единицу, принимают очень большие или очень маленькие значения. Для оценки реального влияния этих показателей на риск тяжелого течения отравления необходимо



**Рис. 3. ROC-кривая прогностической модели неблагоприятного течения отравлений тяжелой степени у детей.**

**Таблица 7. Отношения шансов для реального диапазона изменения рН и международного нормализованного отношения.**

| Показатель         | рН (0,01 ед.) | МНО (0,01 ед.) |
|--------------------|---------------|----------------|
| Коэффициент        | -0,195        | 0,158          |
| Стандартная ошибка | 0,054         | 0,039          |
| z-оценка           | -3,56         | 4,06           |
| P                  | <0,001        | <0,001         |
| Отношение шансов   | 0,82          | 1,17           |
| 95% ДИ-            | 0,74          | 1,09           |
| 95% ДИ+            | 0,92          | 1,27           |

было привести их к допустимым значениям (табл. 7).

Представленная модель обладает следующими характеристиками: порог классификации (Cutoff)=0,481; прогностическая точность = 93,8% [95% ДИ=90,9; 96,7]; чувствительность = 94,2% [95% ДИ=90,4; 98,0]; специфичность = 92,5% [95% ДИ=87,7; 97,3]; AUROC=0,981 (рис. 3).

**Таблица 6. Результаты анализа массива данных с помощью множественной логистической регрессии.**

| Показатели                              | Коэф.  | Станд. ошибка | z-оценка | P      | Скорректированное ОШ | 95%ДИ-  | 95%ДИ+ |
|-----------------------------------------|--------|---------------|----------|--------|----------------------|---------|--------|
| Constanta                               | 143,72 | 43,52         | 3,02     | 0,001  | —                    | —       | —      |
| Потребность в ИВЛ                       | 2,35   | 0,91          | 2,6      | <0,001 | 10,49                | 1,76    | 62,40  |
| Систолическое АД                        | -0,09  | 0,06          | -1,52    | 0,129  | 0,91                 | 0,81    | 1,03   |
| Среднее АД                              | 0,18   | 0,08          | 2,1      | 0,036  | 1,20                 | 1,02    | 1,40   |
| Пневмония                               | 2,88   | 1,8           | 1,61     | 0,106  | 17,81                | 0,53    | 594,90 |
| Судороги                                | 2,02   | 1             | 2,01     | 0,044  | 7,54                 | 1,06    | 53,52  |
| Гемоглобин                              | -0,06  | 0,03          | -1,85    | 0,047  | 0,94                 | 0,89    | 1,00   |
| Эритроциты                              | 1,77   | 0,99          | 1,8      | 0,071  | 5,87                 | 0,84    | 40,87  |
| Лейкоциты                               | -0,11  | 0,06          | -2,08    | 0,037  | 0,90                 | 0,80    | 1,01   |
| Катехоламиновый индекс                  | -0,14  | 0,08          | -1,68    | 0,094  | 0,87                 | 0,74    | 1,02   |
| Глюкоза                                 | 0,29   | 0,14          | 2,01     | 0,045  | 1,34                 | 1,02    | 1,76   |
| рН                                      | -19,58 | 5,49          | -3,56    | <0,001 | —                    | —       | —      |
| SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>      | -0,027 | 0,005         | -5,38    | <0,001 | 0,97                 | 0,96    | 0,98   |
| Международное нормализованное отношение | 15,88  | 3,91          | 4,06     | <0,001 | —                    | 3701,15 | —      |

**Примечание.** ОШ неблагоприятного течения =  $\exp(143,72 + 2,35 \times [\text{Потребность в ИВЛ}] - 0,09 \times [\text{Систолическое АД}] + 0,18 \times [\text{Среднее АД}] + 2,88 \times [\text{Пневмония}] + 2,02 \times [\text{Судороги}] - 0,06 \times [\text{Гемоглобин}] + 1,77 \times [\text{Эритроциты}] - 0,11 \times [\text{Лейкоциты}] - 0,14 \times [\text{Катехоламиновый индекс}] + 0,29 \times [\text{Глюкоза}] - 19,58 \times [\text{рН}] - 0,027 \times [\text{SpO}_2/\text{FiO}_2] + 15,88 \times [\text{Международное нормализованное отношение}])$ .

## Обсуждение

Наиболее частыми осложнениями острых отравлений тяжелой степени у детей являются коагулопатия, токсическое поражение печени и поджелудочной железы, аспирация желудочного содержимого, однако в большинстве случаев отмечается благоприятный исход отравлений, а длительность лечения в стационаре не превышает 7-ми сут. Летальные исходы в представленном исследовании имели место лишь в двух случаях, что соответствует мировым показателям.

Основными маркерами тяжести состояния при поступлении в ОРИТ, свидетельствующими о высокой вероятности развития осложнений, являлись необходимость проведения инвазивной ИВЛ, наличие аспирационной пневмонии, признаки острого повреждения печени и почек.

Обсуждая факторы риска неблагоприятного исхода острых отравлений тяжелой степени у детей, следует отметить, что наиболее значимыми из них являются гипокоагуляция, наличие шока, острой дисфункции печени/печеночной недостаточности и острого повреждения почек, особенно если они возникли в 1-е сут лечения, что сопоставимо с данными других авторов [10, 24–27].

S. T. Chang и соавт. [25] в исследовании у взрослых установили, что острое повреждение почек встречается в 66% случаев при острых отравлениях метанолом, что увеличивает риск внутригоспитальной летальности приблизительно в 20 раз.

Y. Atighi и соавт. [26] продемонстрировали, что у детей с острыми отравлениями метанолом предикторами развития осложнений и неблагоприятного течения являются расстройства дыхания и угнетение сознания тяжелой степени.

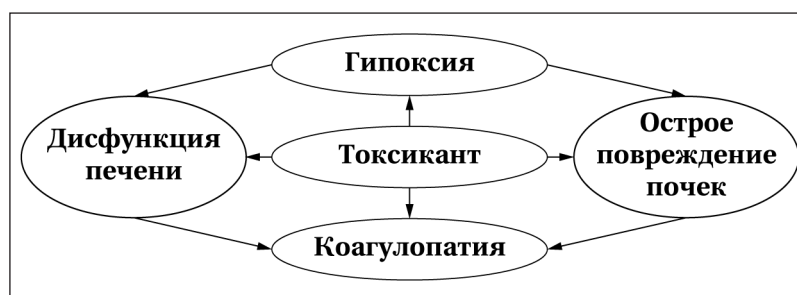


Рис. 4. Тетрада смерти при острых отравлениях у детей (рисунок авторский).

Таким образом, наиболее частой причиной летальных исходов при острых отравлениях у детей являются гипоксия смешанного генеза, острое повреждение печени и почек, что, в свою очередь, приводит к расстройствам гемостаза и развитию коагулопатии, которые, усугубляя тяжесть друг друга, формируют тетраду смерти (рис. 4), сопоставимую с летальной триадой при политравме.

Завершая обсуждение полученных результатов, следует отметить, что максимально ранняя, адекватная, патогенетически обоснованная терапия, направленная на устранение указанных патологических синдромов, позволяет значительно улучшить исход, минимизировать частоту осложнений и фатальных исходов острых отравлений у детей [1, 24, 28–30].

## Заключение

Угнетение сознания, выраженная гипоксемия, коагулопатия, наличие острой печеночной недостаточности и повреждения почек являются основными маркерами тяжести острых отравлений у детей.

Факторами риска неблагоприятного течения острых отравлений у детей являются отношение  $SpO_2/FiO_2 < 300$  (чувствительность 69,2%, специфичность 100%), индекс оксигенации более трех (чувствительность 69,2%, специфичность 100%),  $MNO > 1,17$  (чувствительность 74,1%, специфичность 57,3%) и концентрация лактата более 2,5 ммоль/л (чувствительность 62,4%, специфичность 617,7%).

Математическая модель прогнозирования неблагоприятного течения острых отравлений у детей, включающая в себя тринадцать основных показателей гомеостаза (потребность в ИВЛ, катехоламиновый индекс,  $SpO_2/FiO_2$ , pH, международное нормализованное отношение), отражающих функциональное состояние жизненно важных систем организма, обладает высокой прогностической мощностью (AUROC=0,981; чувствительность 94,2%, специфичность 92,5%) и точностью прогноза (93,8%).

## Литература

1. Александрович Ю. С., Пшениснор К. В., Гордеев В. И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. СПб.: Н-Л; 2014: 976. Alexandrovich Yu. S., Pshenisnov K. V., Gordeev V. I. Intensive care of critical conditions in children. SPb.: N-L; 2014: 976. (in Russ.). ISBN 978-5-94864-164-0.
2. Пшениснор К. В., Александрович Ю. С. Эпидемиология критических состояний у детей мегаполиса. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62 (6): 463–467. Pshenisnov K. V., Alexandrovich Yu. S. Megapolis epidemiology of critical conditions in children. Russ J Anesthesiol Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2017; 62 (6): 463–467. (in Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-6-463-467.
3. Land M. E., Wetzel M., Geller R. J., Kamat P P, Grunwell J. R. Analysis of 207,543 children with acute opioid poisonings from the United States National Poison Data System. Clin Toxicol (Phila). 2020; 58 (8): 829–836. DOI: 10.1080/15563650.2019.1691731. PMID: 31856616.
4. Torrents R., Picot C., Glaizal M., Courne M.-A., Schmitt C., Richard N., Simon N., et al. Child poisonings with methadone in France: a 6-year prospective national survey

- since the availability of capsules in 2008. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53 (8): 819–22. PMID: 26243461.
5. Farah R., Cole R. J., Holstege C. P. Increasing severity of medical outcomes and associated substances in cases reported to United States poison centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 2024; 62 (4): 248–255. DOI: 10.1080/15563650.2024.2337897. PMID: 38634480.
  6. Gholami N., McDonald R., Farnaghi E., Yazdi M. H., Zamani N., Hassanian-Moghaddam H. Fatal outcome in acutely poisoned children with hospitalization: a 10-year retrospective study from Tehran, Iran. *Pediatr Emerg Care*. 2022; 38 (2): e659–e663. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002429. PMID: 33848098.
  7. Corlade-Andrei M., Nedelea P. L., Ionescu T. D., Rosu T. S., Hauta A., Grigorasi G. R., Blaga T., et al. Pediatric emergency department management in acute poisoning—a 2-year retrospective study. *J Pers Med*. 2023; 13 (1): 106. DOI: 10.3390/jpm13010106. PMID: 36675767.
  8. Hemmati M., Tohidi M. R., Mohammadi A., Jahanpour F., Andayeshgar B., Fallah S. Poisoning in children and adolescents in Kermanshah city, Iran. *BMC Pediatr*. 2024; 24 (1): 135. DOI: 10.1186/s12887-024-04631-3. PMID: 38383350.
  9. World Drug Report 2023. Электронный ресурс. [https://www.unodc.org/res/WDR/2023/WDR23\\_Exsum\\_fin\\_DP.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR/2023/WDR23_Exsum_fin_DP.pdf). accessed 26 April 2024.
  10. Berg S. E., McCann S. D. Pediatric toxicology: an updated review. *Pediatr Ann*. 2023; 52 (4): e139–e145. DOI: 10.3928/19382359-20230208-05. PMID: 37036778.
  11. Aleksandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Kaziakhmedov V. A., Lodyagin A. N., Udaltsov M. A., Kozubov M. Y., Storozhuk O. D. Acetaminophen poisoning: a cause of acute liver failure in pediatrics (clinical case). *J Emerg Med Trauma Surg Care*. 2020; 7: 039. DOI: 10.24966/ETS-8798/100039.
  12. American Academy of Pediatrics: 10 ways to prevent poisoning in young children. Электронный ресурс. <https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/health-safety-tips/american-academy-of-pediatrics-offers-tips-on-poison-prevention-in-your-home/>. Accessed 26 April 2024.
  13. Li H., Dodd-Butera T., Beaman M. L., Pritty M. B., Heitritter T. E., Clark R. F. Trends in childhood poison exposures and fatalities: a retrospective secondary data analysis of the 2009–2019 U.S. national poison data system annual reports. *Pediatr Rep*. 2021; 13 (4): 613–623. DOI: 10.3390/pediatric13040073. PMID: 34842797.
  14. Froberg B. A., Morton S. J., Mowry J. B., Rusyniak D. E. Temporal and geospatial trends of adolescent intentional overdoses with suspected suicidal intent reported to a state poison control center. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019; 57 (9): 798–805. DOI: 10.1080/15563650.2018.1554186. PMID: 30696297.
  15. Горьковская И. А., Рождественский В. И., Титова В. В. Суицидальный риск у подростков с девиантным поведением с разным уровнем жизнестойкости. *Педиатр*. 2024; 15 (1): 101–108. Gorkova I. A., Rozhdestvensky V. I., Titova V. V. Suicidal risk in adolescents with deviant behavior with different levels of resilience. *Pediatrician = Pediatr*. 2024; 15 (1): 101–108. (in Russ.). DOI: 10.17816/PED151101-108.
  16. Junuzovic M., Lind K. M. T., Jakobsson U. Child suicides in Sweden, 2000–2018. *Eur J Pediatr*. 2022; 181 (2): 599–607. DOI: 10.1007/s00431-021-04240-7. PMID: 34476611.
  17. Lee J., Fan N.-C., Yao T. C., Hsia S.-H., Lee E.-P., Huang J.-L., Wu H.-P. Clinical spectrum of acute poisoning in children admitted to the pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60 (1): 59–67. DOI: 10.1016/j.pedneo.2018.04.001. PMID: 29748113.
  18. Park J. M. Clinical features of children with drug poisoning in a single emergency department in Goyang, Korea. *Pediatric Emergency Medicine Journal*. 2023; 10 (1): 23–30. DOI: 10.22470/pemj.2022.00619.
  19. Khan M., Solomon F., Izu A., Bengura P., Okudo G., Maroane B., Lala N., et al. The burden of poisoning in children hospitalised at a tertiary-level hospital in South Africa. *Front Public Health*. 2023; 11: 1279036. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1279036. PMID: 37927861.
  20. Alghadeer S., Alrohaimi M., Althiban A., Kalagi N. A., Balkhi B., Khan A. A. The patterns of children poisoning cases in community teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2018; 26 (1): 93–97. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.10.007. PMID: 29379339.
  21. Gaudet L. A., Hogue K., Scott S. D., Hartling L., Elliott S. A. Acute pediatric cannabis intoxication: a scoping review. *J Child Health Care*. 2024; 28 (1): 196–214. DOI: 10.1177/13674935221099158. PMID: 35532228.
  22. Conerney C., Steinmetz F., Wakefield J., Loveridge S. Cannabis and children: risk mitigation strategies for edibles. *Front Psychiatry*. 2024; 15: 1285784. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1285784. PMID: 38380122.
  23. Myran D. T., Tanuseputro P., Auger N., Konikoff L., Talarico R., Finkelstein Y. Pediatric hospitalizations for unintentional cannabis poisonings and all-cause poisonings associated with edible cannabis product legalization and sales in Canada. *JAMA Health Forum*. 2023; 4 (1): e225041. DOI: 10.1001/jamahealthforum.2022.5041. PMID: 36637814.
  24. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н., Коваленко Л. А., Чугунова О. Л. Токсикология в педиатрии. Руководство для врачей. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2023: 336. Luzhnikov E. A., Sukhodolova G. N., Kovalenko L. A., Chugunova O. L. Toxicology in pediatrics. A manual for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2023: 336. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-6576-9, 978-5-9704-7510-2 t.
  25. Chang S.-T., Wang Y.-T., Hou Y.-C., Wang I.-K., Hong H.-H., Weng C.-H., Huang W.-H., et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 205. DOI: 10.1186/s12882-019-1404-0. PMID: 31170938.
  26. Atighi Y., Eizadi-Mood N., Mansourian M., Zamani A., Saf-faei A., Sabzghabae A. M. Predictive factors of treatment outcomes for hospital care in children with acute methadone poisoning. *J Res Pharm Pract*. 2018; 7 (4): 200–204. DOI: 10.4103/jrpp.JRPP\_16\_141. PMID: 30622988.
  27. Паршина Н. В., Данилова Л. А., Дехтярева Н. С. Гиперлактатемия и лактат-ацидоз в практике педиатра. *Педиатр*. 2021; 12 (3): 51–61. Parshina N. V., L. Danilova L. A., Dekhtyareva N. S. Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians. *Pediatrician = Pediatr*. 2021; 12 (3): 51–61. (in Russ.). DOI: 10.17816/PED12351-61.
  28. Маркова И. В., Афанасьев В. В., Цыбульский Э. К. Клиническая токсикология детей и подростков. в 2 томах. СПб.: Специальная литература; 1999: 400. Markova I. V., Afanasyev V. V., Tsybulkin E. K. Clinical toxicology of children and adolescents. in 2 volumes. St. Petersburg: Special literature; 1999: 400. (in Russ.). ISBN 5-89720-006-8.
  29. Александрович Ю., Пшениснгов К. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 59–74. Alexandrovich Yu., Pshenishnov K. Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2014; 10 (3): 59–74. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2014-3-59-74.
  30. Lavonas E. J., Akpunonu P. D., Arens A. M., Babu K. M., Cao D., Hoffman R. S., Hoyte C. O., et al.; American Heart Association. 2023 American Heart Association focused update on the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning: an update to the American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2023; 148 (16): e149–e184. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001161. PMID: 37721023.

Поступила 11.01.2025  
Принята 28.02.2025  
Принята в печать 24.03.2025

## Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах

А. М. Бойко\*, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова, Ю. С. Свирко,  
А. М. Гусакова, Е. Б. Ким, Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов

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

**Для цитирования:** А. М. Бойко, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова, Ю. С. Свирко, А. М. Гусакова, Е. Б. Ким, Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов. Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 34–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2523> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Александр Михайлович Бойко, [boiko.cardio@yandex.ru](mailto:boiko.cardio@yandex.ru)

### Резюме

**Цель.** Изучить эффективность периоперационной доставки NO для снижения частоты острого почечного повреждения (ОПП) при операциях на дуге аорты типа Hemiarh по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста (ЦА).

**Материалы и методы.** Провели простое слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включили 80 пациентов старше 18 лет, которым выполняли операции на дуге аорты типа Hemiarh в условиях гипотермического циркуляторного ареста по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в период 2020–2023 гг. Всех пациентов рандомизировали на две группы в соотношении 1:1: основную (NO-группа, в которой осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm) и сравнения (группа стандартного периоперационного обеспечения, в которой доставку NO не проводили). Оценивали частоту развития ОПП в соответствии с критериями KDIGO (первичная конечная точка исследования). В качестве вторичных конечных точек исследования оценивали биомаркерную панель субклинического почечного повреждения и клинические исходы.

**Результаты.** В послеоперационном периоде у пациентов NO-группы частота развития ОПП составила 25%, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 50% (ОШ=0,26; 95%ДИ 0,10–0,69;  $p=0,036$ ). В NO-группе выявили более низкие концентрации uNGAL ( $p=0,03$ ) и Цистатина С ( $p<0,001$ ) через 4 ч после операции, и сокращение продолжительности нахождения в ОРИТ ( $p=0,03$ ), в сравнении с контрольной группой.

**Заключение.** Периоперационная NO-терапия в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты типа Hemiarh в условиях гипотермического ЦА приводит к снижению частоты острого почечного повреждения, концентраций маркеров почечного повреждения uNGAL и Цистатина С, а также продолжительности нахождения в ОРИТ.

**Ключевые слова:** оксид азота; острое почечное повреждение; нефропротекция; аневризма аорты; циркуляторный арест

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Часть результатов опубликовали в Сборнике тезисов Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024), СПб. 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf> (На русск.).

**Источник финансирования.** Исследование выполнили в рамках темы Фундаментальных научных исследований «Защита органов оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическая поддержка (устройства синтеза и доставки), механизмы реализации защитных эффектов и влияние на клинические исходы» (№ 122123000017-3).

## Nitric Oxide as a Nephroprotective Agent in Cardiac Surgery

Alexander M. Boyko\*, Nikolai O. Kamenshchikov, Yuri K. Podoksenov, Maria L. Dyakova,  
Yulia S. Svirko, Anna M. Gusakova, Elena B. Kim, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov

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

### Summary

**Aim.** To evaluate the efficacy of perioperative nitric oxide (NO) administration in reducing the incidence of acute kidney injury (AKI) during hemiarh surgery for nonsyndromic ascending aortic aneurysms under cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest (HCA).

**Materials and Methods.** A single-blind, prospective, randomized, controlled study included 80 patients older than 18 years who underwent hemiarh aortic surgery with HCA for nonsyndromic ascending aortic

aneurysms between 2020 and 2023. Patients were randomized (1:1) into two groups: the NO group (who received perioperative NO at 80 ppm) and the control group (who received standard perioperative management without NO administration). The primary endpoint was the incidence of AKI according to KDIGO criteria. Secondary endpoints included biomarker levels of subclinical renal injury and clinical outcomes.

**Results.** Postoperatively, the incidence of AKI was 25% in the NO group compared to 50% in the control group (OR=0.26; 95% CI: 0.10–0.69;  $P=0.036$ ). Patients in the NO group had significantly lower levels of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL,  $P=0.03$ ) and cystatin C ( $P<0.001$ ) 4 hours after surgery. In addition, the length of stay in the intensive care unit (ICU) was significantly shorter in the NO group ( $P=0.03$ ) compared to the control group.

**Conclusion.** Perioperative NO therapy at 80 ppm during hemiarch aortic surgery with HCA reduces the incidence of acute kidney injury, lowers the levels of kidney injury biomarkers (uNGAL and cystatin C), and shortens the ICU stay.

**Keywords:** *nitric oxide; acute kidney injury; nephroprotection; aortic aneurysm; circulatory arrest*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. Some results have been published in the Proceedings of the Congress of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists and Russian Forum of Anesthesiologists and Reanimatologists (RFAR-2024), St. Petersburg. 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf> (In Russ.).

**Funding.** The study was conducted as part of the basic research project «Organ Protection with Nitric Oxide in Cardiovascular Surgery: Technological Support (Synthesis and Delivery Devices), Mechanisms of Protective Effects, and Impact on Clinical Outcomes» (No. 122123000017-3).

#### Информация об авторах/Information about the authors:

Александр Михайлович Бойко/Alexander M. Boyko: <http://orcid.org/0000-0002-2408-8874>

Николай Олегович Каменщиков/Nikolai O. Kamenshchikov: <http://orcid.org/0000-0003-4289-4439>

Юрий Кириллович Подоксенов/Yuri K. Podoksenov: <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>

Мария Леонидовна Дьякова/Maria L. Dyakova: <http://orcid.org/0000-0001-9353-7234>

Юлия Станиславовна Свирко/Yulia S. Svirko: <http://orcid.org/0000-0002-2258-3564>

Анна Михайловна Гусакова/Anna M. Gusakova: <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Елена Борисовна Ким/Elena B. Kim: <http://orcid.org/0009-0001-5610-3506>

Дмитрий Сергеевич Панфилов/Dmitry S. Panfilov: <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>

Борис Николаевич Козлов/Boris N. Kozlov: <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

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

## Введение

Возрастающая частота встречаемости патологии восходящей аорты в последнее десятилетие неизбежно требует увеличения количества хирургических вмешательств. Литературные данные свидетельствуют о 9–16 случаях аневризм грудного отдела аорты на 100 000 человек в год [1–3], при этом — в 60% случаев аневризмы диагностируются локализованными в восходящем отделе аорты [4, 5]. Методом выбора при аневризмах грудной аорты является хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) и гипотермического циркуляторного ареста (ЦА) [6]. Однако данный вариант лечения сопровождается рядом серьезных осложнений, такими как стойкий неврологический дефицит, инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность и острое почечное повреждение (ОПП) [7]. ОПП, ассоциированное с реконструктивной хирургией восходящего отдела аорты, является распространенным осложнением с частотой до 77,6% [8–12] и оказывает отрицательное влияние на краткосрочные результаты операции и долгосрочные исходы [13]. Разработка нефропротекторных стратегий в комплексе периперационного обеспечения операций при аневризмах грудной аорты остается актуальной задачей. Оксид азота (NO) является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных

эффектов при повреждении почек, опосредованном ишемией-реперфузией. Применение NO для уменьшения развития ОПП представляется многообещающей методикой [14]. Существующие на настоящий момент данные о возможностях применения NO для обеспечения нефропротекции у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на восходящем отделе аорты в условиях ЦА, отсутствуют [15].

Цель исследования — проверка гипотезы о том, что экзогенный оксид азота при периперационной доставке оказывает нефропротективный эффект при операциях на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического ЦА.

## Материал и методы

Для изучения нефропротективных свойств NO провели одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование (одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол №260 от 2 февраля 2024 г.).

Исследование выполняли на базе лаборатории медицины критических состояний. В исследование включили 80 пациентов, оперированных в период 2020–2023 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие несиндромных аневризм восходящего отдела аорты;
- плановое оперативное лечение в виде реконструктивной операции на дуге аорты типа Hemiarch в условиях ЦА и умеренной гипотермии (30–32°C);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
- потребность в экстренной операции;
- критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении инотропных и вазопрессорных препаратов, вспомогательном кровообращении);
- потребность повторных кардиохирургических вмешательств, расширения объема оперативного вмешательства (реконструкция корня аорты, протезирование грудного отдела аорты по типу «Заможенный хобот слона»);
- противопоказания к применению NO: абсолютные (врожденная и приобретенная метгемоглобинемия) и относительные (геморрагический диатез; внутричерепное кровоизлияние; тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV);
- острая массивная кровопотеря в периоперационном периоде.

Всех пациентов распределили в две группы в количественном соотношении 1:1: основную (NO-группа, в которой осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm,  $n=40$ ) и сравнения (группа стандартного периоперационного обеспечения, в которой доставку NO не проводили,  $n=40$ ). Рандомизацию осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты подготовили до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «NO» либо «Контроль». Утром в день операции один случайно выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Отбор пациентов в исследование представили на рис. 1.

Исключали введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин и/или аминогликозиды).

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу. В премедикацию, которую выполняли всем пациентам при поступлении в операционную, включали: опиоидный анальгетик, антигистаминные препараты и препараты бензодиазепинового ряда. Индукцию анестезии проводили пропофолом (1,5–3,0 мг/кг) и фентанилом (3,0–5,0 мкг/кг). Нейромышечную блокаду достигали назначением пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Для поддержки

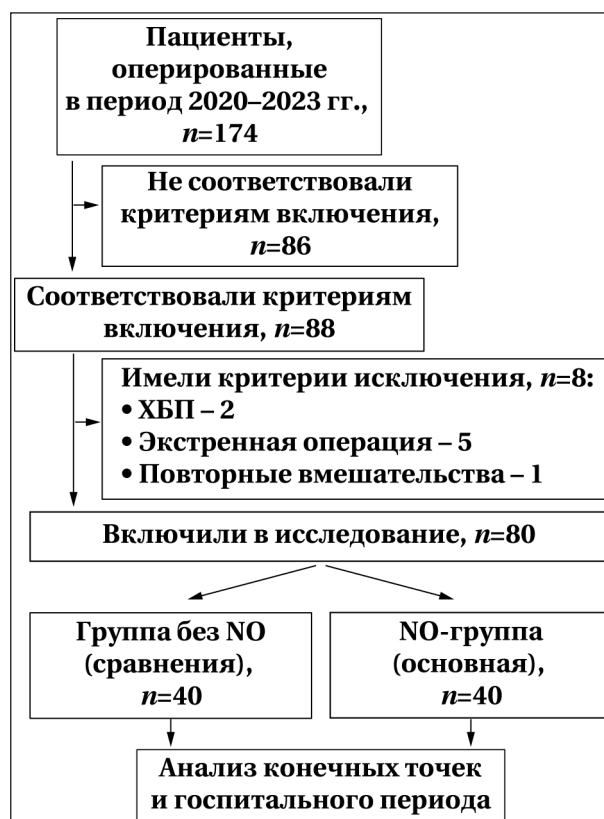


Рис. 1. Блок — схема отбора пациентов в исследование.

анестезии использовали севофлуран 1,9–3,1 об%, во время механической перфузии применяли пропофол (3,0–5,0 мг/кг/ч и фентанил (3–5 мкг/кг/ч).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили на аппарате Primus (Dräger, Германия), в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, с дыхательным объемом 6–7 мл/кг и частотой дыхательных движений 12–14 в 1 мин, FiO<sub>2</sub> — 0,35, и при необходимости — выше, положительным конечно-экспираторным давлением 5 см H<sub>2</sub>O.

Для контроля основных показателей жизнедеятельности проводили стандартный мониторинг: непрерывный анализ ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, пульсоксиметрию, назофарингеальную и ректальную термометрию с помощью монитора Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Инвазивное измерение артериального давления и забор образцов крови для лабораторного анализа газового состава выполняли при катетеризации обеих лучевых (или плечевых) артерий (использовали артериальную канюлю 20G, B Braun, Германия). Для мониторинга ЦВД, проведения инотропной и инфузионно-трансфузионной терапии катетеризировали верхнюю полую вену центральным венозным катетером 12F (Certofix; B Braun, Германия) через правую внутреннюю яремную вену. Глубину седации во время проведения общей анестезии контролировали с помощью BIS-мониторинга и поддерживали индекс в интервале от 60 до 40. Для контроля церебральной оксиметрии (rSO<sub>2</sub>, %) проводили ближ-

неволовую инфракрасную спектроскопию на приборе Invos 5100 (Somanetics Corp.).

Искусственное кровообращение (ИК) проводили в непульсирующем режиме с использованием аппарата фирмы Stockert (Stockert Ins., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами Skipper (Eurosets, Италия). Перфузионный индекс поддерживали на уровне 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Гипокоагуляцию непосредственно перед инициацией ИК обеспечивали введением гепарина в дозе 3 мг/кг под контролем времени активированного свертывания (целевое значение более 450 с). ИК подключали в порядке: «брахиоцефальный ствол — правое предсердие», после чего выполняли «охлаждение» пациента и накладывали зажим на аорту. Проводили селективную фармакоологовую кристаллоидную кардиоплегию раствором «Кустодиол» (GmbH, Германия). Экспозицию кардиоплегическим раствором выдерживали в течение 6–8 мин (согласно рекомендациям производителя). Целевая температура тела в ампуле прямой кишки составляла 30–32 °С. После ее достижения проводили окклюзию аорты дистальнее левой подпочечной артерии, с последующей инициацией гипотермического ЦА с унилатеральной перфузией головного мозга (объемная скорость перфузии 10 мл/кг/мин). Выполняли протезирование грудного отдела аорты типа Hemiarch. После наложения дистального анастомоза ЦА прекращали и начинали согревание в условиях искусственного и параллельного кровообращения. По достижении температуры тела равной 37 °С производили отлучение пациентов от АИК.

Для инактивации действия гепарина вводили раствор протамина сульфата, в соотношении 1:1. Для ингибирования фибринолиза болюсно вводили тра-

нексамовую кислоту в дозе 10 мг/кг с последующей инфузией 1–2 мг/кг/ч до конца операции.

В исследовании использовали образец установки плазмохимического синтеза оксида азота «ТИА-НОКС» («РФЯЦ-ВНИИЭФ», г. Саров, РФ). С его помощью ингаляционно подавали NO в концентрации 80 ppm и контролировали концентрацию NO в линии подачи газо-воздушной смеси. Подачу NO через коннектор с Лuer-адаптером, который встраивали в дыхательный контур, начинали после интубации трахеи и перевода пациентов на ИВЛ. Затем газо-воздушную смесь пропускали через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, для очищения от диоксида азота (NO<sub>2</sub>). Линию забора газов для мониторинга концентрации NO/NO<sub>2</sub> во вдыхаемой смеси встраивали максимально приближенно к пациенту в магистраль вдоха. Кроме ингаляционной подачи NO, осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции в концентрации 80 ppm после начала ИК и достижения расчетной объемной скорости перфузии. Для этого встраивали 2 переходника ¼ дюйма с Лuer-адаптером в магистраль подачи газовой-воздушной смеси: через проксимальный переходник происходила подача NO, через дистальный — забор газов для мониторинга фракционной концентрации NO/NO<sub>2</sub>. Коннектор линии доставки NO с бактериальным фильтром встраивали максимально близко к оксигенатору аппарата ИК. На период гипотермического ЦА подачу NO прекращали (рис. 2).

После отключения аппарата ИК доставку NO продолжали в прежней дозе через модифицированный дыхательный контур на протяжении 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

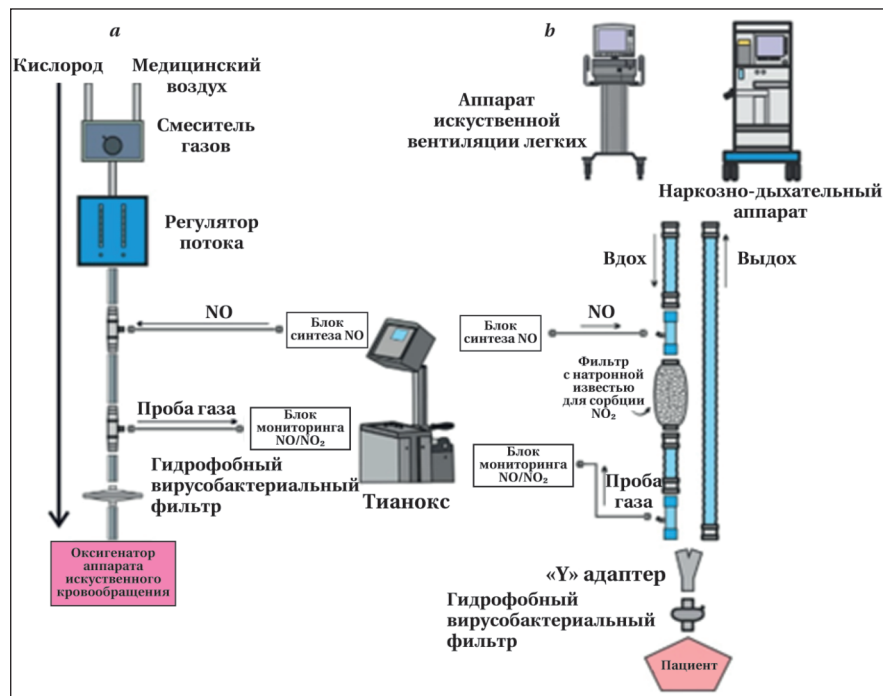


Рис. 2. Схемы доставки оксида азота.

Примечание. a — доставка NO в оксигенатор АИК; b — доставка NO в контур аппарата ИВЛ.

В качестве первичной конечной точки исследования выбрали частоту развития острого почечного повреждения (согласно критериям KDIGO). Вторичными конечными точками являлись: продолжительность ИВЛ, случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на стационарном этапе лечения, сроки нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационарного лечения, а также биохимические маркеры ОПП (uNGAL, Цистатин С) в моче.

Осуществляли контроль и фиксацию таких интраоперационных характеристик, как продолжительность ИК и оперативного вмешательства, а также время сердечного и циркуляторного ареста.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Me [25; 75] или n (%).**

| Показатель                      | Значения показателей в группах |                   | p    |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|------|
|                                 | без NO, n=40                   | NO, n=40          |      |
| Возраст, лет                    | 67 [58; 72]                    | 61 [52; 67]       | 0,06 |
| Мужчины                         | 28 (70)                        | 24 (60)           | 0,35 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 28,4 [26,0; 32,1]              | 29,0 [24,7; 31,1] | 0,54 |
| ФВ ЛЖ, %                        | 64 [61; 68]                    | 63 [58; 68]       | 0,56 |
| ИБС                             | 22 (55)                        | 16 (40)           | 0,18 |
| ПИКС                            | 4 (10)                         | 2 (5)             | 0,67 |
| Артериальная гипертензия        | 36 (90)                        | 30 (75)           | 0,14 |
| Сахарный диабет                 | 3 (7,5)                        | 7 (17,5)          | 0,18 |
| Креатинин, мкмоль/л             | 87,0 [77,5; 95,5]              | 86,0 [74,0; 98,0] | 0,76 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 81,0 [63,5; 92,5]              | 77,0 [64,0; 89,5] | 0,91 |
| Восходящая аорта, мм            | 50,0 [48,0; 54,5]              | 50,0 [48,5; 52,0] | 1    |

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 2. Характеристика периоперационного периода, Me [25; 75] или n (%).**

| Показатель                               | Значения показателей в группах |                | p    |
|------------------------------------------|--------------------------------|----------------|------|
|                                          | без NO, n=40                   | NO, n=40       |      |
| ЦА, мин                                  | 18 [17; 20]                    | 18 [16; 21]    | 0,74 |
| Сердечный арест, мин                     | 101 [81; 135]                  | 99,5 [82; 135] | 0,59 |
| ИК, мин                                  | 140 [115; 166]                 | 125 [105; 162] | 0,20 |
| Продолжительность ОВ, мин                | 360 [310; 370]                 | 320 [285; 380] | 0,15 |
| ОНМК                                     | 0                              | 1 (2,5)        | 0,32 |
| Инфаркт миокарда                         | 1 (2,5)                        | 0              | 0,32 |
| Длительность ИВЛ, ч                      | 12 [7; 18]                     | 11 [7; 15]     | 0,85 |
| Продолжительность нахождения в ОРИТ, сут | 2 [1; 5]                       | 1 [1; 2]       | 0,03 |
| Продолжительность госпитализации, сут    | 20 [15; 28]                    | 19 [14; 22]    | 0,23 |

**Примечание.** ОВ — оперативное вмешательство № ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Диагностику ОПП проводили в соответствии с критериями KDIGO [16]: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr)  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч или повышение Scr  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным уровнем (если это было известно, или предполагали, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или темп диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч. Динамику концентрации Scr отслеживали в течение 7 дней после оперативного вмешательства.

Содержание uNGAL и Цистатин С (маркеры ОПП) — определяли в образцах мочи. Для этого мочу брали после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после конца операции, в последующем — мочу центрифугировали на скорости  $1500 \pm 3$  об/мин в течение 10 мин и замораживали при температуре  $-20$  °С. Определение концентрации uNGAL и Цистатин С выполняли методом иммуноферментного анализа (Nucult Biotech, Uden, Нидерланды) на анализаторе Sunrise (Tecan, Mannedorf, Швейцария).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc, США). Для проверки нормальности распределения переменных использовали тест Шапиро–Уилка. При ненормальном распределении количественные значения выражали в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [25; 75]), категориальные значения выражали в виде n (%). Количественные характеристики анализировали с помощью U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения номинальных показателей в независимых группах использовали точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$ . Различия считали статисти-

чески значимыми при  $p < 0,05$ . Использовали двустороннее p-значение. Расчет размера выборки проводили на основании предварительно проведенного пилотного исследования на 16 пациентах (по 8 пациентов в каждой группе). Частота развития ОПП в NO-группе составила 20%, в группе без донации NO данный показатель составил 50%. Размер каждой выборки при значениях Alpha 0,05, Power goal 0,8 и полученных пропорциях составил 39 пациентов.

## Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Характеристику пациентов представили в табл. 1.

Провели анализ интраоперационных данных и течения раннего послеоперационного периода в исследуемых группах. Группы были сопоставимы по продолжительности ИК, времени оперативного вмешательства, сердечного и циркуляторного ареста (табл. 2).

Частота развития ОПП в NO-группе составила 25%, в группе без донации NO данный показатель составил 50% ( $RR=0,5$ ;  $AR=0,25$ ; 95%ДИ 0,10–0,69;  $p=0,036$ ) [17].

Динамику концентрации креатинина представили на рис. 3.

В NO-группе выявили более низкое содержание uNGAL и Цистатина С через 4 ч после операции в сравнении с группой без донации NO ( $p=0,03$  и  $< 0,001$ , соответственно) (табл. 3).

Различий по частоте случаев ОНМК, инфаркта миокарда, а также длительности ИВЛ и продолжительности нахождения в стационаре

Таблица 3. Концентрации биомаркеров ОПП, определяемых в моче, Me [25; 75].

| Показатель, нг/мл | Значения показателей в группах |                      | p      |
|-------------------|--------------------------------|----------------------|--------|
|                   | без NO, n=40                   | NO, n=40             |        |
| uNGAL             |                                |                      |        |
| исходно           | 1,02 [0,61; 1,34]              | 1,03 [0,76; 1,08]    | 0,76   |
| 4 ч п/о           | 3,52 [2,72; 6,42]              | 1,85 [1,66; 3,82]    | 0,03   |
| Цистатин С        |                                |                      |        |
| исходно           | 1,66 [1,17; 3,90]              | 1,54 [0,58; 3,77]    | 0,84   |
| 4 ч п/о           | 100,79 [80,06; 117,23]         | 45,02 [34,04; 73,41] | <0,001 |

Примечание. uNGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой.

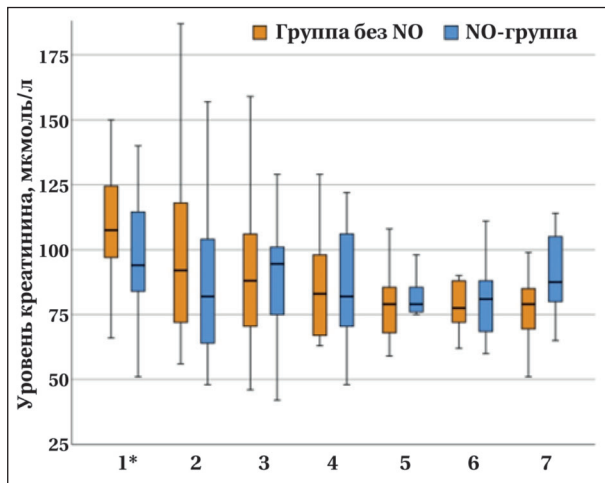


Рис. 3. Динамика концентрации креатинина в сыворотке крови, Me [25; 75].

Примечание. \* —  $p=0,02$ .

не выявили (табл. 2). В NO-группе выявили снижение продолжительности нахождения в ОРИТ,  $p=0,03$  (табл. 2). В ходе проведения исследования превышение допустимого в клинической практике уровня  $\text{NO}_2$  3 ppm зафиксировано не было.

Выявили статистически значимое снижение частоты ОПП в соответствии с критериями KDIGO при периоперационной доставке NO. Ранее проведенные клинические исследования показали, что у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, имеется нарушение гомеостаза эндогенного NO и ассоциированное с гемолизом NO-дефицитное состояние [18, 19]. Устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективным методом нефропротекции, что подтверждается рядом экспериментальных работ [20–24]. J. Wang и соавт. [19] по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% при проведении кардиохирургических операций. Полученные нами результаты соответствуют имеющимся литературным данным [25, 26].

Концентрация uNGAL в моче через 4 ч после операции в NO-группе была ниже, чем у пациентов, не получавших NO ( $p=0,03$ ), что свидетельствует о менее выраженном повреждении

почек. uNGAL считается одним из наиболее изученных биомаркеров ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, позиционируется как «тропониноподобный» биомаркер в лабораторной диагностике ОПП. De Geus и соавт. [27] разработали шкалу повреждения почечных канальцев (CSA-NGAL Score), основанную на экспрессии NGAL в моче или плазме крови. В исследовании E. A. Mostafa и соавт. [28] наблюдалась положительная корреляционная связь между степенью повреждения по CSA-NGAL Score (шкала липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, связанного с кардиохирургическими вмешательствами) и тяжестью ОПП по критериям KDIGO. По результатам мета-анализа, проведенного M. Naase и соавт. [29], NGAL является чувствительным и специфическим биомаркером ОПП, что также подтверждено результатами мета-анализа F. Zhou и соавт. [30]. O. B. Дымова и соавт. [31] при наблюдении пациентов после операций на грудном отделе аорты в условиях ИК также оценили высокую прогностическую ценность данного маркера в плане риска развития ОПП уже через несколько часов после операции. Результаты исследований показывают, что динамика содержания NGAL в моче является не только эффективным маркером ранней диагностики ОПП до утраты экскреторной ренальной функции, но и помогает оценить эффективность проводимой терапии и тяжесть состояния больного [31]. Таким образом, полученные данные указывают на возможность исследования содержания NGAL в моче для диагностики развития ОПП, начиная с раннего послеоперационного периода.

В ходе исследования уровень Цистатина С в моче через 4 ч после операции был также ниже в NO-группе ( $p<0,001$ ), что подтверждает менее выраженное повреждение почек при периоперационной доставке NO. Цистатин С также считается перспективным маркером ОПП. Его уровень отражает изменения СКФ и может быть использован для эффективного прогнозирования ОПП, особенно в сочетании с NGAL [32–34]. По результатам мета-анализа Цистатин С оказался маркером с самым высоким значением AUC при прогнозировании ОПП и продемонстрировал более высокую специфичность относительно других изученных маркеров [35].

Периоперационная донация NO оказывает нефропротективный эффект при операциях на дуге аорты типа Hemiarth в условиях гипотермического ЦА, что подтверждается данными исследования содержания uNGAL и Цистатина С, указывающих на снижение частоты клинически манифестного ОПП и выраженности субклинического ОПП. Полученные результаты имеют практическую значимость, однако, для определения оптимальных концентраций и продолжительности доставки NO для снижения частоты ОПП при проведении операций на дуге аорты типа Hemiarth в условиях гипотермического ЦА рекомендуется проведение дальнейших исследований с расширением объема выборки пациентов.

**Ограничения исследования.** Проведенное исследование является одноцентровым, с относительно небольшим количеством включенных в исследование пациентов, а также отсут-

ствием оценки отдаленных результатов. Локальные протоколы анестезиологического обеспечения, проведения ИК, ЦА, а также особенности хирургической техники и послеоперационного ведения пациентов могли повлиять на результаты. Протокол исследования не был зарегистрирован.

## Заключение

Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты типа Hemiarth в условиях гипотермического циркуляторного ареста оказывает нефропротективный эффект, что подтверждается снижением частоты развития острого почечного повреждения, динамикой содержания в моче маркеров субклинического почечного повреждения (uNGAL и Цистатина С), а также продолжительности нахождения в ОРИТ.

## Литература

1. Clouse W. D., Hallett J. W. Jr, Schaff H. V., Gayari M. M., Ilstrup D. M., Melton L. J. 3<sup>rd</sup>. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998; 280 (22): 1926–1929. DOI: 10.1001/jama.280.22.1926. PMID: 9851478.
2. Olsson C., Thelin S., Ståhle E., Ekblom A., Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006; 114 (24): 2611–2618. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400. PMID: 17145990.
3. Downey R. T., Aron R. A. Thoracic and thoracoabdominal aneurysms: etiology, epidemiology, and natural history. *Anesthesiol Clin*. 2022; 40 (4): 671–683. DOI: 10.1016/j.anclin.2022.08.011. PMID: 36328622.
4. Ortega-Loubon C., Tamayo E., Jorge-Monjas P. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: current updates and perspectives. *J Clin Med*. 2022; 11 (11): 3054. DOI: 10.3390/jcm11113054. PMID: 35683442.
5. Isselbacher E. M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005; 111 (6): 816–828. DOI: 10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A. PMID: 15710776.
6. Zhou Z., Cecchi A. C., Prakash S. K., Milewicz D. M. Risk factors for thoracic aortic dissection. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (10): 1814. DOI: 10.3390/genes13101814. PMID: 36292699.
7. Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Базарбекова Б. А., Сондурев Э. Л., Бойко А. М. Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38 (3): 135–142. Kozlov B. N., Panfilov D. S., Bazarbekova B. A., Sondurev E. L., Boyko A. M. The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine = Sibirskiy Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny*. 2023; 38 (3): 135–142. (in Rus.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-424.
8. Gambardella I., Gaudino M., Lau C., Munjal M., Di Franco A., Ohmes L. B., Hameedi F., et al. Contemporary results of hemiarth replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 52 (2): 333–338. DOI: 10.1093/ejcts/ezx071. PMID: 28387791.
9. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., et al. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 30 (1): 107–112. DOI: 10.1093/icvts/ivz220. PMID: 31501854.
10. Wu H. B., Ma W. G., Zhao H. L., Zheng J., Li J. R., Liu O., Sun L. Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (4): 1126–1132. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.128. PMID: 28523169.
11. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (5): 2590–2598. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.47. PMID: 29997920.
12. Ghincea C. V., Reece T. B., Eldeiry M., Roda G. E., Bronsert M. R., Jarrett M. J., Pal J. D., et al. Predictors of acute kidney injury following aortic arch surgery. *J Surg Res*. 2019; 242: 40–46. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.055. PMID: 31063910.
13. Arnaoutakis G. J., Vallabhajosyula P., Bavaria J. E., Sultan I., Siki M., Naidu S., Milewski R. K., et al. The impact of deep versus moderate hypothermia on postoperative kidney function after elective aortic hemiarth repair. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102 (4): 1313–1321. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.007. PMID: 27318775.
14. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric oxide in cardiac surgery: a review article. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 1085. DOI: 10.3390/biomedicines11041085. PMID: 37189703.
15. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N., Svirko Y. S., Pekarskiy S. E., Evtushenko V. V., Lugovsky V. A., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182. PMID: 32718702.
16. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013; 17 (1): 204. DOI: 10.1186/cc11454. PMID: 23394211.
17. Сборник тезисов Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024), СПб: 2024; 25. Collection of abstracts Congress of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists, Forum of anesthesiologists and reanima-

- tologists of Russia (FARR-2024), SPb: 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf>. (in Russ.).
18. Arellano D. L. Acute kidney injury following cardiothoracic surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019; 31 (3): 407–417. DOI: 10.1016/j.cnc.2019.05.008. PMID: 31351558.
  19. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail.* 2021; 43 (1): 281–290. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1873805. PMID: 33494652.
  20. Minneci P. C., Deans K. J., Zhi H., Yuen P. S., Star R. A., Banks S. M., Schechter A. N., et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest.* 2005; 115 (12): 3409–17. DOI: 10.1172/JCI25040. PMID: 16294219.
  21. Troncy E., Francoeur M., Salazkin I., Yang F., Charbonneau M., Leclerc G., Vinay P., Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth.* 1997; 79 (5): 631–640. DOI: 10.1093/bja/79.5.631. PMID: 9422904.
  22. Ross J. T., Robles A. J., Mazer M. B., Studer A. C., Remy K. E., Callcut R. A. Cell-free hemoglobin in the pathophysiology of trauma: a scoping review. *Crit Care Explor.* 2024; 6 (2): e1052. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001052. PMID: 38352942.
  23. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K., Churilina E. A., Rebrova T. Y., Akhmedov S. D., Maslov L. N., et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines.* 2024; 12 (4): 719. DOI: 10.3390/biomedicines12040719. PMID: 38672075.
  24. Те М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Козлов Б. Н. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2023; 4: 176–184. Те М. А., Камешчиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Козлов Б. Н. The effect of nitric oxide donation on the severity of mitochondrial dysfunction to the renal tissue in cardiopulmonary bypass simulation: an experimental study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2023; 4: 176–184. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184.
  25. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N. O., Bittner E. A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 129. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9. PMID: 31754841.
  26. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2024; 146: 64–74. DOI: 10.1016/j.niox.2024.03.004. PMID: 38556145.
  27. de Geus H. R., Ronco C., Haase M., Jacob L., Lewington A., Vincent J. L. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151 (6): 1476–1481. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.037. PMID: 26952930.
  28. Mostafa E. A., Shahin K. M., El Midany A. A. H., Hassaballa A. S., El-Sokkary I. N., Gamal M. A., Elsaid M. E., et al. Validation of cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin score for prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (2): 272–277. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.05.084. PMID: 34219024.
  29. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020. PMID: 19850388.
  30. Zhou F., Luo Q., Wang L., Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49 (3): 746–755. DOI: 10.1093/ejcts/ezv199. PMID: 26094017.
  31. Дымова О. В., Еременко А. А., Минболатова Н. М. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (UNGAL) в ранней диагностике и прогнозировании острого почечного повреждения, СПОН и исходов лечения у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (5): 347–351. Дымова О. В., Еременко А. А., Минболатова Н. М. The value of neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (UNGAL) in the early diagnosis and prognosis of acute renal injury, MOSF and outcomes in cardiosurgical patients. *Russ J Anesthesiol Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2017; 62 (5): 347–351. (in Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-347-351.
  32. Wen Y., Parikh C. R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021; 58 (5): 354–368. DOI: 10.1080/10408363.2021.1879000. PMID: 33556265.
  33. Schrezenmeier E. V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K. M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219 (3): 554–572. DOI: 10.1111/apha.12764. PMID: 27474473.
  34. Pode Shakked N., de Oliveira M. H. S., Cheruiyot I., Benoit J. L., Plebani M., Lippi G., Benoit S. W., et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem.* 2022; 102: 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006. PMID: 35093314.
  35. Lan H., Liu X., Yang D., Zhang D., Wang L., Hu L. Comparing diagnostic accuracy of biomarkers for acute kidney injury after major surgery: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (40): e35284. DOI: 10.1097/MD.00000000000035284. PMID: 37800811.

Поступила 19.10.2024  
Принята 14.02.2025  
Принята в печать 20.03.2025

## Интенсивная терапия острой печеночной недостаточности в педиатрической практике (обзор)

Г. А. Авакян, Ю. В. Быков\*, А. Н. Обедин

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

**Для цитирования:** Г. А. Авакян, Ю. В. Быков, А. Н. Обедин. Интенсивная терапия острой печеночной недостаточности в педиатрической практике (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 42–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2532> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Юрий Витальевич Быков, [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com)

### Резюме

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — редкий патологический синдром в педиатрической практике, сопровождаемый высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода. Несмотря на большое количество данных о факторах риска и клинических проявлениях, четких алгоритмов интенсивной терапии при ОПН в детском и подростковом возрасте не существует. Врачи — анестезиологи-реаниматологи сталкиваются с большими сложностями в вопросах диагностики и профилактики ОПН.

**Цель обзора.** Рассмотреть основные триггеры, этиология и патогенез, клинические проявления, специфическое и синдромальное лечение при ОПН в практике детской интенсивной терапии.

Выполнили поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, Medscape и Library.ru по поисковым словам: «острая печеночная недостаточность, дети и подростки, печеночная энцефалопатия, отек головного мозга, экстракорпоральные методы, трансплантация печени». Для обзора отобрали 81 источник. Критериями включения работ в обзор были: наличие описания патогенеза ОПН, клинических проявлений, диагностики и лечения в практике детской интенсивной терапии. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по клинике ОПН, диагностике и интенсивной терапии у взрослых пациентов. Описали основные этиологические факторы, клинические проявления ОПН в зависимости от возраста ребенка, а также диагностический арсенал в практике интенсивной терапии у детей и подростков. Осветили основные синдромальные и специфические методы лечения при ОПН в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, с учетом особенностей детского организма.

**Заключение.** Инфекционные и неопределенные причины составляют наиболее распространенную этиологию ОПН, которая приводит к гипераммониемии, воспалительному процессу и гибели гепатоцитов. Основные признаки ОПН у детей зависят от возраста и включают желтуху, боли в животе, тошноту, рвоту, церебральную недостаточность. Специфическая терапия проводится на базе отделения реанимации и интенсивной терапии и включает в себя коррекцию водно-электролитных нарушений, антибактериальную терапию, энтеральное питание. Синдромальное лечение направлено на стабилизацию функции жизненно важных органов, проведение экстракорпоральных методов и трансплантации печени при наличии показаний.

**Ключевые слова:** острая печеночная недостаточность, дети и подростки; печеночная энцефалопатия; отек головного мозга; экстракорпоральные методы; трансплантация печени

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

## Intensive Care for Acute Liver Failure in Pediatric Practice (Review)

Georgy A. Avakyan, Yuri V. Bykov\*, Alexander N. Obedin

Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
310 Mira Str., 355017 Stavropol, Russia

### Summary

Acute liver failure (ALF) is a rare pathologic syndrome in pediatric practice with a high risk of multiple organ failure and death. Despite extensive research on risk factors and clinical manifestations, there are no standardized critical care protocols for ALF in children and adolescents. Anesthesiologists and intensivists face significant challenges in the diagnosis and prevention of ALF.

**The aim of this review** is to analyze the main triggers, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and both specific and supportive treatment approaches for ALF in pediatric intensive care units.

The Cochrane Library, PubMed, Medscape and Library.ru databases were used to conduct a systematic search and analysis of the scientific literature using the keywords «acute liver failure, children and adolescents, hepatic encephalopathy, cerebral edema, extracorporeal methods, liver transplantation». A total of 81 sources

were selected for review. Inclusion criteria were studies that described the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of ALF in the pediatric intensive care unit. Exclusion criteria were studies that focused on the diagnosis and treatment of ALF in adult patients.

This review summarizes the most common etiologic factors and clinical presentations of ALF based on the child's age, as well as the diagnostic tools used in the pediatric intensive care unit. It also focuses on the primary supportive and disease-specific management strategies for ALF in the ICU, taking into account the unique physiological characteristics of pediatric patients.

**Conclusion.** Infectious and idiopathic causes are the most common etiologies of ALF leading to hyperammonemia, inflammatory response, and hepatocyte death. The primary clinical manifestations of ALF in children vary with age and include jaundice, abdominal pain, nausea, vomiting, and encephalopathy. Specific treatment in the intensive care unit focuses on correcting fluid and electrolyte imbalances, administering antibacterial therapy, and providing enteral nutrition. Supportive therapy is aimed at stabilizing vital organ function, implementing extracorporeal treatment methods, and performing liver transplantation when indicated.

**Keywords:** *acute liver failure; children and adolescents; hepatic encephalopathy; cerebral edema; extracorporeal methods; liver transplantation*

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

**Информация об авторах/Information about the authors:**

Георгий Артурович Авакян/Georgy A. Avakyan: <http://orcid.org/0009-0006-7630-5734>

Юрий Витальевич Быков/Yuri V. Bykov: <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Александр Николаевич Обедин/Alexander N. Obedin: <http://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

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

## Введение

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — редкая патология в педиатрической практике, которая может быстро прогрессировать до полиорганной недостаточности и приводить к летальному исходу [1–7]. Она характеризуется острым гепатоцеллюлярным повреждением без предшествующей основной печеночной патологии [1, 2, 8, 9]. Точная заболеваемость ОПН в детском возрасте неизвестна и приблизительно оценивается от 1 до 10 случаев на миллион человек в год во всех возрастных группах (включая взрослых), со смертностью около 5–10% [1, 10–14].

Известно, что ОПН чаще распространена у детей в возрасте от 1 до 5 лет, чем в других педиатрических возрастных группах [15]. У взрослых ОПН характеризуется признаками тяжелой дисфункции печени, включая желтуху и коагулопатию, что сопровождается развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) в течение 8 недель после появления симптомов заболевания печени [1]. Невозможность четко оценить психический статус у детей младшего возраста и точную продолжительность заболевания затрудняет применение определения печеночной недостаточности в педиатрической практике [1, 16].

Общепринятая дефиниция педиатрической ОПН была сформулирована в 1999 г., согласно которой данная патология у детей трактуется как «редкое мультисистемное расстройство, при котором тяжелое нарушение функции печени, с ПЭ или без нее, происходит в сочетании с гепатоцеллюлярным некрозом без обнаружения основного хронического заболевания печени» [2, 13, 17].

Биохимические признаки ОПН у детей должны включать хотя бы один из следующих признаков [1, 4, 10]:

1. международное нормализованное отношение (МНО) >1,5, которое не корректируется приемом витамина К, на фоне проявлений ПЭ;
2. МНО >2,0, которое не корректируется введением витамина К, без проявлений ПЭ;

Интенсивная терапия при этом редком, но сложном синдроме требует тщательной диагностической оценки, наряду с мониторингом, прогнозированием и лечением полиорганной недостаточности, возникающей вторично по отношению к ОПН [1, 6, 8]. Диагностические критерии у детей различаются в зависимости от возраста и клинической картины, поэтому алгоритмы интенсивной терапии при ОПН требуют иного подхода, чем у взрослых [1, 2, 4, 9, 13].

Актуальность данного обзора обусловлена редкой встречаемостью ОПН в практике детской интенсивной терапии и недостаточной информированностью врачей анестезиологов-реаниматологов по вопросам оказания неотложной помощи данному контингенту пациентов.

Цель обзора — рассмотреть основные триггеры, этиологию и патогенез, клинические проявления, специфическое и синдромальное лечение при ОПН в практике детской интенсивной терапии.

## Материал и методы

Выполнили поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, Medscape и Library.ru по поисковым словам: «острая печеночная недостаточность, дети и подростки, печеночная энцефалопатия, отек головного мозга, экстракорпоральные методы, трансплантация печени». При поиске литературных источников, по ключевым словам, нашли 350 работ, опубликованных в зарубежных и отечественных журналах с 2014 по 2024 гг.

Критериями включения работ в обзор были: наличие описания патогенеза, клинических проявле-

ний, диагностики и лечения в практике детской интенсивной терапии. Критерием исключения работ из обзора являлись статьи, содержащие информацию по клинике, диагностике и интенсивной терапии у взрослых пациентов. Для обзора отобрали 81 работу, которые четко отвечали цели данного исследования.

### Этиология и патогенез

ОПН в детском и подростковом возрасте — потенциально смертельное состояние, вызываемое различными триггерами, что затрудняет его точную диагностику и лечение [10, 18]. Этиология ОПН зависит от возраста ребенка, географического места его проживания и социально-экономического статуса страны [17, 19]. Инфекционные причины составляют наиболее распространенную этиологию ОПН в развивающихся странах, тогда как неопределенные причины наиболее характерны для стран Европы и Северной Америки [13, 15, 19–22].

У новорожденных с ОПН следует учитывать такие состояния, как гестационная аллоиммунная болезнь печени, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса и метаболические нарушения [21, 22]. Часто выявляемыми причинами печеночной недостаточности у подростков являются прием лекарственных препаратов (передозировка ацетаминофена служит триггером более 75% случаев ОПН), токсичного гриба *Amanita phalloides*, травяных и пищевых добавок, а также аутоиммунные заболевания [1, 2, 9, 15, 23].

Некоторые причины ОПН специфичны именно для детей: например, метаболические нарушения, такие как тирозинемия 1-го типа, митохондриальные цитопатии, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, генетические заболевания (неонатальный гемохроматоз) [7]. Аутоиммунный гепатит, острый лейкоз, болезнь Вильсона и синдром Рея также являются распространенными причинами ОПН именно у детей [7, 17]. Значительная часть случаев (35–45%) имеет неизвестную этиологию (неопределенная ОПН), особенно среди детей в возрасте 1–5 лет, несмотря на достижения в диагностике [4, 9, 10, 17, 24–27].

На фоне различной этиологии ОПН в детском возрасте имеет общие процессы повреждения и гепатоцеллюлярной регенерации (независимо от триггера): центральную роль здесь играет сочетание врожденных и адаптивных иммунных механизмов [17]. Повреждение отдельного гепатоцита вызывает суммарный результат активации интегрированной реакции на стресс (ISR), увеличение выработки каспазы и NF- $\kappa$ B, а также лигирование Fas [28, 29]. Патофизиологическая последовательность событий, лежащих в основе ОПН, сводится к двум основным механизмам [30]. Первый — развитие гипераммо-

ниемии, так как печень перестает вырабатывать мочевины [30, 31]. Второй механизм обусловлен некрозом гепатоцитов, которые выделяют большое количество деградирующих белков (молекулярные паттерны, связанные с повреждением — DAMP), такие как: фрагменты ДНК и РНК, белки S-100, гиалуронан и пуриновые метаболиты [30]. Этот механизм провоцирует провоспалительную активацию внутрипеченочных макрофагов и приводит к попаданию молекул DAMPs в большой круг кровообращения, что активирует моноциты и макрофаги с дальнейшим высвобождением провоспалительных цитокинов [30]. Избыток DAMP вызывает клинические проявления, напоминающие септический шок, который дополнительно осложняется тяжелой ПЭ и отеком головного мозга (ОГМ) [32].

### Клинические проявления

ОПН клинически у детей проявляется разнообразно и атипично [3]. Симптомы варьируют в зависимости от причины и возраста ребенка [33–35]. Основные признаки у детей включают желтуху, боли в животе, тошноту, рвоту, общую слабость [10, 15]. У новорожденного клиническая картина зависит от этиологии неонатальной печеночной недостаточности, поэтому ранние симптомы неспецифичны и часто связаны только с изменением общего состояния: вялостью, потерей веса и рвотой [33–35]. Желтуха непостоянна, особенно при врожденных нарушениях обмена веществ [33–35]. ПЭ, на которую указывают поведенческие изменения: раздражительность, нарушение режима дневного и ночного сна, может проявляться уже на поздних стадиях и ее особенно трудно диагностировать у новорожденных [33–35]. Судороги свидетельствуют о менингоэнцефалитическом поражении головного мозга или связаны с гипогликемией [33–35]. В период новорожденности на фоне ОПН чаще всего наблюдается гепатомегалия, в то время как спленомегалия и асцит отмечаются редко [33–35].

У детей младшего и старшего возраста обычно выявляется продромальная фаза недомогания, тошнота и анорексия [33–35]. Чаще всего впоследствии развивается желтуха, однако она может и не появиться (особенно если причиной ОПН является нарушение обмена веществ или токсикоз) и клиническая диагностика ОПН значительно усложняется [33–35]. Другие симптомы включают гепатомегалию, асцит и ОГМ [36]. Асцит у детей чаще наблюдается при хронической, а не при ОПН, за исключением синдрома Бадда-Киари [36]. Печеночный запах изо рта может быть не выражен [33, 36]. Коагулопатия является определяющим признаком ОПН [37]. Кровотечение может возникать спонтанно и затрагивать в основном пищеваритель-

**Таблица. Распространенные осложнения ОПН [2].**

| Система                     | Осложнения                                                                                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЦНС                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПЭ;</li> <li>• Повреждение головного мозга (ОГМ)</li> </ul>                                                |
| Кровотворная система        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Коагулопатия;</li> <li>• Апластическая анемия</li> </ul>                                                   |
| ЖКТ                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Асцит;</li> <li>• Желудочно-кишечное кровотечение; Панкреатит</li> </ul>                                   |
| Выделительная система       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиповолемия;</li> <li>• Гепаторенальный синдром</li> </ul>                                                 |
| Метаболическая система      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая концентрация глюкозы, калия, фосфатов;</li> <li>• Нарушения кислотно-основного состояния</li> </ul> |
| Иммунная система            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактериальная инфекция и сепсис</li> </ul>                                                                 |
| Сердечно-сосудистая система | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отек легких</li> <li>• Гиповолемия;</li> <li>• Шок</li> </ul>                                              |

ный тракт [33–35]. Однако клинически значимое кровотечение наблюдается только у <5% пациентов, а спонтанное внутричерепное кровоизлияние диагностируется у <1% детей [37, 38]. Часто наблюдается тяжелая гипогликемия, которая может привести к судорогам [33–35].

ПЭ подразделяется на четыре степени [33]. При 1-й степени наблюдаются изменения в поведении, отсутствие нарушения уровня сознания и инсомния (гиперсомния, бессонница и нарушение цикла сна у новорожденного); при 2-й степени — дезориентация, выраженная сонливость и неадекватное поведение; при 3-й степени ребенок находится в сопоре, со слабой реакцией на болевые и слуховые раздражители; при 4-й степени развивается коматозное состояние и появляется поза декортикации [33]. ПЭ может отсутствовать, несмотря на серьезные нарушения функции печени или развиться в течение нескольких часов, дней или недель после начала ОПН [33–35].

Наиболее распространенной причиной смерти при ОПН является ОГМ, который приводит к внутричерепной гипертензии и ишемическому повреждению головного мозга [37]. Триггерами ОГМ являются гипоксия, системная гипотония, снижение церебрального перфузионного давления, которые возникают из-за повышения концентрации аммиака и выработки глутамина в головном мозге [37]. Патологические зрачковые рефлексy, мышечная ригидность и децеребрационная поза, указывают на появление внутричерепной гипертензии [37]. У детей с ОПН часто повреждаются другие органы и системы, при этом частыми ранними осложнениями являются острое почечное повреждение (ОПП) или острая дыхательная недостаточность (ОДН) [36].

Основные осложнения ОПН у детей и подростков отразили в таблице.

### Диагностика

Все дети с подозрением на ОПН должны быть немедленно обследованы для выявления

ее основной причины, а также оценки повреждения и дисфункции печени [1, 39]. Необходимо собрать полный анамнез с акцентом на появление печеночных симптомов, изменения психического статуса, воздействие инфекционных агентов, переливание крови, использование лекарств и/или семейный анамнез заболеваний печени и аутоиммунных заболеваний [1]. Полное объективное обследование ребенка наряду с тщательной оценкой неврологического статуса имеет жизненно важное значение [1]. Общий анализ крови, абсолютное количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ), с МНО, факторы V и VII, концентрацию сахара в крови, электролиты сыворотки (калий, натрия, кальций и фосфат) необходимо контролировать каждые 12 ч [37, 40]. Обязательно исследуются сывороточный билирубин, АСТ/АЛТ, щелочная фосфатаза, альбумин и глобулин [37, 40]. Общий анализ крови, посев крови и мочи, а также рентгенография органов грудной клетки имеют первостепенное значение при диагностике возможного источника инфекции [37, 39, 40]. Компьютерную томографию головного мозга следует проводить детям с ПЭ 3–4-й степени для исключения внутричерепного кровоизлияния и ОГМ [37]. Необходимо регулярно контролировать клинические и биохимические показатели, пока состояние ребенка не стабилизируется [41]. Показаны:

1. Постоянный мониторинг насыщения гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>).
2. Оценка основных показателей жизнедеятельности (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление — АД) — каждые 4 ч; у гемодинамически нестабильного ребенка — чаще.
3. Ежечасное неврологическое обследование в течение 12 ч, в т. ч. оценка уровня сознания.
4. Контроль электролитов и глюкозы, а также анализ газов артериальной крови.
5. Ежедневные исследования свертываемости крови и общего анализа крови.

6. Ежедневные измерения размеров печени (пальпаторно, ультразвуковое исследование).

7. Контроль холестерина, мочевины, креатинина, кальция и фосфатов два раза в неделю.

### Интенсивная терапия

Лечение ОПН в педиатрической практике является сложной задачей из-за возможного повреждения многих органов и систем, что требует мультидисциплинарного подхода [1]. Решающее значение имеет тесное сотрудничество между анестезиологом-реаниматологом, педиатром, детским гепатологом, неврологом нефрологом и гематологом [1]. Пациентов детского возраста, у которых наблюдаются признаки ухудшения коагулопатии и/или нарушения сознания, необходимо госпитализировать в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где должен проводиться частый неврологический, кардиореспираторный и лабораторный мониторинг, так как ОПН у детей может быстро декомпенсироваться [1, 39, 42]. Ребенка также следует госпитализировать в ОРИТ, если  $\text{MHO} > 1,5$ , и есть признаки, указывающие на ПЭ, но даже если признаков ПЭ нет, но  $\text{MHO} > 4$ , его все равно следует перевести в специализированное отделение [40]. После того, как первоначальная оценка будет проведена, а состояние ребенка стабилизировано, дальнейшее ведение пациента должно осуществляться по пути выявления и лечения основных осложнений [23, 36]. Необходим венозный доступ для внутривенного введения жидкости, поддержании кислотно-основного состояния и нормального содержания электролитов [37, 41]. Следует провести эндотрахеальную интубацию для защиты дыхательных путей (риск аспирации) при угнетении сознания до уровня комы [37].

### Инфузионная терапия и коррекция электролитных нарушений

Метаболические, электролитные и кислотно-основные нарушения часто встречаются у детей при ОПН и требуют тщательного мониторинга и коррекции [1, 39, 43]. Инфузионная поддержка является обязательным компонентом терапии у пациентов, которым невозможно обеспечить необходимое питание энтеральным путем [44]. Внутривенное введение жидкостей следует начинать с 3/4 от расчетной суточной дозы, чтобы избежать гипергидратации [40, 41, 45]. Избыточная гидратация может вызвать отек легких, асцит и ОГМ, в то время как недостаточная гидратация провоцирует гепatorenальный синдром, острый канальцевый некроз, обострение ПЭ и артериальную гипотензию (АГ) [45]. Сбалансированные кристаллоиды, как правило, являются растворами

выбора при ОПН [44]. Стартовый раствор при стабильной гемодинамике: 10% глюкоза с натрием 0,5–1,0 ммоль/кг и калием 2–3 ммоль/кг [40, 45]. Необходимо избегать применения раствора Рингера лактата, поскольку он усугубляет лактоацидоз, провоцируя ОГМ [40]. Гипогликемия возникает из-за нарушения выработки гликогена и глюконеогенеза, что требует постоянных инфузий глюкозы со скоростью 10–15 мг/кг/мин [37, 39, 45, 46]. Внутривенные растворы липидов могут использоваться в качестве источника калорий, но важно помнить, что жировой обмен у детей может быть нарушен при некоторых патологических состояниях, провоцирующих ОПН (например, митохондриальные заболевания) [47].

Плазменная концентрация натрия, калия, фосфора, кальция и магния часто бывает низкой и требует тщательной коррекции [1]. Гипонатриемия и гипокалиемия могут возникнуть вследствие агрессивной инфузионной терапии, асцита и ОПН при применении диуретиков [1, 39]. Очень важно избегать гипонатриемии, чтобы не спровоцировать усугубления ОГМ [39]. Следует контролировать уровень фосфора в сыворотке крови и корректировать его, поскольку гипофосфатемия может быть выраженной [37, 45, 48].

Тяжелые, симптоматические случаи гипофосфатемии требуют внутривенного введения  $P$ , если сывороточная концентрация данного электролита в сыворотке крови составляет  $< 1,0$  мг/дл (или  $< 0,32$  ммоль/л), препараты должны быть изменены на пероральную форму, когда сывороточная концентрация  $P$  превышает 2,0 мг/дл (или 0,48 ммоль/л).

Обычно используют препараты фосфата натрия и фосфата калия, содержащие эквивалентное содержание фосфата 0,011 г/мл, по следующей схеме [37, 45, 48]:

- при  $P$  сыворотки  $< 1,0$  мг/дл:  
0,6 ммоль/кг в течение 6 ч внутривенно;
- при  $P$  сыворотки 1,0–1,7 мг/дл:  
0,4 ммоль/кг в течение 6 ч внутривенно;
- при  $P$  сыворотки 1,7–2,2 мг/дл:  
0,2 ммоль/кг в течение 6 ч внутривенно.

Часто наблюдаются гипокальциемия и гипомagneмизм, которые также следует компенсировать [39]. В случае гипокальциемии необходимо назначать пероральный кальций в случае легкой гипокальциемии (бессимптомное течение и сывороточный кальций  $> 1,9$  ммоль/л), или вводить глюконат кальция внутривенно в случае тяжелой гипокальциемии (сывороточный кальций  $< 1,9$  ммоль/л) [39]. Гипомagneмизм следует купировать внутривенным введением сульфата магния (25%  $\text{MgSO}_4$ ), назначаемого медленно под клиническим и гемодинамическим контролем. У детей внутривенная доза 25%

MgSO<sub>4</sub> составляет 25–50 мг/кг (0,2–0,4 мЭкв/кг), максимум 2 г за однократное введение в течение 1–5 мин [39].

### Энтеральное питание

ОПН представляет собой катаболическое состояние с отрицательным азотистым балансом и повышенным расходом энергии, в результате чего потребность в калориях у детей увеличивается примерно на 20% [43]. Цели энтерального питания включают потребление достаточного количества калорий для снижения катаболизма, поддержания эугликемии и доставка достаточного количества белка, не провоцируя гипераммониемию [1, 39]. К сожалению, из-за отсутствия рандомизированных клинических исследований (РКИ) не существует четких рекомендаций по нутритивной поддержке при ОПН у детей, большинство алгоритмов по выбору смеси ориентированы на хронические заболевания печени или цирроз печени [1, 49, 50]. По мере возможности следует применять энтеральное питание с использованием смесей с высокой калорийностью (50–80 ккал/кг/сут — для детей старшего возраста; 120–160 ккал/кг/сут — для новорожденных и детей первого года жизни), чтобы избежать введения избыточного количества свободной жидкости, которое может усугубить ОГМ [40, 49, 51]. При выборе ОПН для энтерального питания необходимо рассмотреть такие смеси, как «Нутриэн Гепа» которые содержат среднецепочечные триглицериды, не откладываются в жировой ткани и не аккумулируются в печени [52].

Целевая концентрация глюкозы в крови на фоне энтерального питания должна составлять 110–130 мг/дл [40]. Ребенок должен получать приблизительно 1,5–1,9 г/кг белка ежедневно, а новорожденные с нормальной массой тела — 3,0–3,3 г/кг/сут [40].

### Антибактериальная терапия

Рекомендации по профилактическому использованию антибактериальных препаратов при ОПН у детей и подростков остаются неопределенными [51]. Существует несколько РКИ у взрослых, изучавших роль профилактического применения антибиотиков при ОПН, но их результаты остаются неубедительными [53]. Легкие и почки являются наиболее распространенными очагами бактериальной инфекции, а грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки) и кишечные грамотрицательные палочки — наиболее часто выделяемыми патогенными организмами [54]. Эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия у детей показано при развитии сепсиса и ухудшении ПЭ [37, 51].

## Особенности анестезии и миорелаксации

Седативные и анальгезирующие препараты, а также миорелаксанты являются важными компонентами интенсивной терапии у детей с ОПН в ОРИТ, особенно при их нахождении на ИВЛ [39]. Данных о фармакологических агентах, которые можно использовать для седации и/или анальгезии при ОПН у детей недостаточно, но предпочтение отдается препаратам короткого действия [1, 39]. Применение седативных препаратов у возбужденных детей с ОПН на самостоятельном дыхании необходимо тщательно продумать, учитывая потенциальную пользу от снижения возбуждения с помощью транквилизаторов с параллельным риском ухудшения ПЭ [1, 39]. Бензодиазепины и пропофол могут усугубить ПЭ, усиливая нейротрансмиссию гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге [1, 39]. Кроме того, бензодиазепины могут оказывать длительное седативное действие на фоне нарушения функции печени и их следует избегать [39]. Время восстановления у детей после введения пропофола значительно меньше относительно бензодиазепинов, и пропофол может обеспечить некоторую неврологическую защиту за счет снижения церебрального кровотока и внутричерепного давления [1, 39, 55]. Одновременное применение опиоидных анальгетиков может уменьшить необходимые дозы анестетиков [1, 39]. Предпочтительные наркотические анальгетики с более коротким периодом полувыведения, такие как фентанил или ремифентанил [39]. Если проводится нервно-мышечная блокада, следует избегать введения векурония и рокурония, поскольку они подвергаются метаболизму в печени [56]. Атракурий и цисатракурий являются предпочтительными миорелаксантами для детей с ОПН на ИВЛ, поскольку они имеют короткую продолжительность действия [56].

### Синдромная/симптоматическая терапия. Коррекция нарушения со стороны центральной нервной системы

Церебральная недостаточность является основным предиктором исхода у детей с ОПН [1]. Раннее выявление ухудшения неврологического статуса позволяет своевременно начать интенсивную терапию и минимизировать летальность [1]. Судорожная активность увеличивает потребность головного мозга в кислороде, а у детей с ОПН может усугубить ОГМ [41]. Фенитоин использовался у взрослых с ОПН для купирования судорог, но не было продемонстрировано явных преимуществ его применения в предотвращении ОГМ [37, 41].

## Печеночная энцефалопатия

Ранняя диагностика и интенсивная терапия при ОПН имеют решающее значение для предотвращения возникновения и прогрессирования ПЭ [1, 39]. Необходимо проводить частые неврологические осмотры, минимизировать влияние экзогенных шумовых и болевых факторов [1, 39]. Детям с ПЭ более 2-й степени следует провести эндотрахеальную интубацию для защиты дыхательных путей в связи с нарушением уровня сознания и проведения вспомогательной вентиляции легких [1, 37, 39]. Подъем головного конца кровати на 20–30° помогает улучшить отток спинномозговой жидкости [1, 37, 39]. Лихорадка и озноб могут привести к увеличению внутричерепного давления и их следует немедленно купировать, избегая назначения ацетаминофена, обладающего гепатотоксичностью [1, 39]. Применение таких антибиотиков, как рифаксимин и неомицин, является широко используемой стратегией снижения продукции аммиака при лечении ПЭ, однако РКИ, подтверждающие их эффективность при ОПН у детей, в настоящее время отсутствуют [46, 51]. При ПЭ детям старше 12 лет рифаксимин назначается в дозе 400 мг каждые 8 ч [57]. Для купирования ПЭ лактулоза назначается в дозе 0,3–0,4 мл/кг 3–4 раза/сут перорально или ректально; альтернативно — лактиол 30–40 г/день или натрия бензоат в дозе 250 мг/кг/сут [40]. L-орнитин-L-аспартат (LOLA) и L-орнитинфенилацетат (LOPA), как основные компоненты дезаминирования аммиака, в настоящее время изучаются на предмет их использования в качестве средств, снижающих продукцию аммиака при ОПН [1]. Описаны многообещающие результаты в исследовании у взрослых [51]; однако данных об их использовании при ОПН у детей нет [58].

### Внутричерепная гипертензия и отек головного мозга

Целью купирования внутричерепной гипертензии и ОГМ является снижение внутричерепного давления при сохранении церебрального перфузионного давления (разница между внутричерепным давлением и средним АД), что помогает избежать гипоксического повреждения головного мозга [1]. Осмотические препараты, такие как маннитол (маннит) и гипертонический раствор (ГР) NaCl, являются одними из основных методов лечения ОГМ [1, 37, 59]. Маннитол используется в качестве препарата первой линии для лечения повышенного внутричерепного давления у детей с ОПН [1, 46]. Он действует за счет увеличения осмоляльности сыворотки, что приводит к перемещению воды из нейронов в кровеносное русло [1, 39]. Маннит также снижает вязкость крови, что вызывает сужение со-

судов и снижение объема мозгового кровообращения [39]. Препарат рекомендуется вводить в дозе 0,25–1,0 г/кг внутривенно болюсно, введение можно повторять один или два раза, пока осмоляльность сыворотки остается менее 320 мОсм/л [1, 46]. Использование маннита у детей рекомендуется только при остром повышении внутричерепного давления и его не следует применять с профилактической целью [1, 39]. Большая часть информации об использовании маннитола экстраполируется из литературы для взрослых и не существует РКИ для оценки его эффективности при ОПН в педиатрической практике [1, 39].

Гипертонический раствор (ГР), 3–30%, препарат второго выбора, снижает внутричерепное давление из-за уменьшения содержания воды в головном мозге за счет осмотического эффекта и улучшает мозговой кровоток на фоне уменьшения отека [39, 60, 61]. Преимущества ГР заключаются в повышении осмолярности сыворотки крови без побочных эффектов, связанных с гемодинамикой, наблюдаемых при применении маннита [39]. 3% ГР назначается в дозе 2–6 мл/кг, а затем 0,1–1,0 мл/кг/час (необходимо прекращение введения при достижении концентрации натрия в сыворотке >155 мОсм/л или осмоляльности >360 мОсм/л) [40, 62]. ГР был изучен в качестве терапевтического средства для предотвращения повышения внутричерепного давления у взрослых пациентов с ОПН, однако его применение в качестве препарата для лечения высокого внутричерепного давления при данной патологии у детей не изучалось [39, 63, 64]. Необходимо помнить, что применение ГР связано с электролитными нарушениями, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, ухудшением коагулопатии, тромбозом глубоких вен и повышенным риском кровотечения [61].

### Коррекция нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы

ОПН ассоциируется с повышением концентрации цитокинов и последующей гипердинамической недостаточностью кровообращения [39]. Как правило, у пациентов с ОПН развивается периферическая вазодилатация при низком среднем АД [39]. Первым шагом в лечении относительной гиповолемии должно быть поддержание адекватного внутрисосудистого объема крови за счет назначения инфузионных сред [39]. При массивной кровопотере показано введение компонентов крови [45]. Если после адекватной инфузионной терапии у ребенка сохраняется артериальная гипотензия, следует начать введение сосудосуживающих препаратов [1, 39]. Вазопрессоры показаны для поддержания среднего АД на уровне физиоло-

гической нормы или выше для обеспечения адекватной почечной и церебральной перфузии [37]. У взрослых норадреналин является предпочтительным препаратом, поскольку он эффективнее всего усиливает перфузию периферических органов, сводя к минимуму тахикардию и сохраняя висцеральное кровообращение [51]. Несмотря на отсутствие РКИ на эту тему в педиатрии, можно полагать, что норадреналин является рациональным выбором вазоконстриктора при объемно-рефрактерной гипердинамической недостаточности кровообращения при ОПН для обеспечения адекватного центрального перфузионного давления в педиатрической практике [1, 39, 46]. Вазопрессин и его аналоги можно использовать для усиления эффекта норадреналина у детей, которые не реагируют на комбинацию объемного воздействия и норадреналина (0,0001 ЕД/кг/мин после того, как норадреналин достигнет дозы  $>3$  мкг/кг/мин внутривенно) [1, 40].

Фокусированное ультразвуковое исследование сердца помогает в быстрой оценке функции миокарда (в первую очередь сердечного выброса), диагностики перегрузки жидкостью у детей с гемодинамической нестабильностью. Данный метод можно интегрировать с клинической оценкой для дифференциации этиологии шока, а также для принятия решений относительно введения объема жидкости, использования вазопрессоров, инотропов и других методов лечения [65].

### **Коррекция нарушений со стороны дыхательной системы**

У детей с ОПН может развиваться ОДН вследствие сепсиса, отека легких на фоне перегрузки жидкостью, легочного кровотечения или острого респираторного дистресс-синдрома [1, 37, 39]. Эндотрахеальная интубация и ИВЛ может потребоваться на фоне ОПН при ОДН, вызванной вышеупомянутыми причинами, или для защиты дыхательных путей при прогрессии ПЭ [66]. ИВЛ при ОПН должна быть пневмо — и нейропротективной в условиях повышенного внутричерепного давления [39]. Стандартом лечения детей с повышенным внутричерепным давлением, находящихся на ИВЛ, является поддержание нормокапнии и предотвращение гипоксемии [1]. Рекомендуются применять низкие дыхательные объемы (3–6 мл/кг) и умеренно повышенное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ)  $>6$  см вод. ст. для поддержания нормальной оксигенации крови (сатурация  $>94\%$ ) [39, 40]. Высокое ПДКВ может повысить внутрипеченочное и внутричерепное давление, поэтому следует поддерживать минимально-достаточные значения этого параметра, обес-

печивающего адекватную оксигенацию [5, 40]. Гипервентиляцию можно использовать при неотложной коррекции повышенного внутричерепного давления, которое не купируется маннитолом, однако у детей следует избегать продолжительной гипервентиляции [1, 39].

### **Коррекция нарушений со стороны выделительной системы**

ОПП на фоне ОПН может возникнуть вследствие гиповолемии, острого канальцевого некроза или гепаторенального синдрома [37]. Профилактические меры включают адекватную инфузионную терапию, недопущение перегрузки объемом, сведение к минимуму использования нефротоксичных препаратов или внутривенного контрастирования, а также поддержание необходимого перфузионного давления в почках [1, 67]. Заместительную почечную терапию (ЗПТ) можно рассматривать как важную методику перед трансплантацией печени (ТП) [37]. Критерии применения ЗПТ при ОПН у детей недостаточно определены [68, 69]. Считается, что непрерывная ЗПТ предпочтительнее дискретного гемодиализа у пациентов в критическом состоянии, т. к. позволяет избежать гемодинамической нестабильности и риска повышения внутричерепного давления [1, 37]. Степень нарушения функции почек, метаболические и электролитные нарушения помогают принять решение о назначении ЗПТ у детей и подростков [1]. ОПП обычно разрешается при нормализации функции печени после проведения ЗПТ, или в последующем, после трансплантации печени (ТП) [70–72].

### **Коррекция нарушений со стороны кроветворной системы**

На фоне ОПН печень снижает синтез факторов свертывания (II, V, VII, IX, X), в результате чего появляются нарушения в системе фибринолиза, выявляется нарушение системы гемостаза, [73]. Коррекция нарушений со стороны кроветворной системы проводится по четким показаниям, на основании данных не только стандартной коагулограммы, но и показателей тромбоэластографии или ROTEM [74]. Есть только две ситуации, которые требуют активной коррекции коагулопатии и тромбоцитопении. В случаях острой необходимости мониторинга внутричерепного давления необходима инфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата и тромбоцитов в зависимости от степени нарушения коагуляции. Во-вторых, выраженное активное кровотечение требует коррекции системы коагуляции, в дополнение к местным мерам по борьбе с источником кровотечения [75].

В связи с этим, рутинная коррекция коагулопатии при ОПН у детей не рекомендуется, за исключением случаев явного кровотечения или перед проведением инвазивных процедур [1, 33, 37, 76]. По показаниям можно провести переливание тромбоцитов, СЗП и криопреципитата [33, 37]. СЗП показана при кровотечении у ребенка в дозе 15–20 мл/кг/6 ч или 3–5 мл/кг/ч внутривенно [40]. Однако инфузия СЗП может оказаться недостаточной для коррекции тяжелой коагулопатии и может привести к риску перегрузки объемом [1]. Рекомбинантный фактор VIIa (80 мкг/кг) назначают, когда СЗП не удается скорректировать ПВ и МНО до приемлемого уровня или когда опасна перегрузка объемом [40, 77]. Важно помнить, что введение рекомбинантного фактора VII может вызвать тромбообразование [37]. Переливание тромбоцитов показано, если количество тромбоцитов <50 000/мм<sup>3</sup> и необходимо проведение инвазивной процедуры, или в профилактических целях, если количество тромбоцитов <20 000/мм<sup>3</sup> [40]. Витамин К с целью коррекции коагулопатии вводится в дозе 0,2 мг/кг внутривенно (максимум 10 мг) [33, 40]. Переливание СЗП и/или тромбоцитов имеет недостатки, связанные с повреждением легких и перегрузкой объемом, а также маскирует повышение МНО, которое является прогностическим маркером ОПН [1]. Тромбоэластография лучше подходит для оценки риска кровотечения при ОПН, но она не всегда доступна для рутинного использования у детей и подростков [78].

### **Коррекция нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта**

Рекомендуется назначение H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов или ингибиторов протонной помпы для профилактики вызванных стрессом желудочно-кишечных кровотечений у детей с ОПН находящихся в ОРИТ [1, 33, 37]. Для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений предпочтительно отдается суцральфату (10–15 мг/кг каждые 6 ч перорально) или омепразолу (10 мг/кг 2 раза в день) [33, 40]. Асцит может развиваться у небольшого числа детей с ОПН, диуретиком выбора является спиролактон [66].

### **Специфическое лечение при известной этиологии ОПН**

Детям с известной причиной ОПН, вызванной ацетаминофеном, показан активированный уголь и немедленное введение N-ацетилцистеина (NAC) [37, 40]. Пероральная доза NAC: 140 мг/кг (нагрузочная), затем 70 мг/кг каждые 4 ч для следующих 17 доз [40]. При в/в ведении NAC 150 мг/кг растворяют в 200 мл 5% глюкозы и вводят в течение 15 мин, 50 мг/кг вводят

в течение следующих 4 ч и позже — 100 мг/кг в течение 15 ч [40]. Пациентам с подозрением на отравление *Amanita phalloides* необходимо назначить промывание желудка, активированный уголь и пенициллин-G в дозе 1 г/кг/сут внутривенно [37]. Пациенты с ОПН, ассоциированной с гепатитом А и Е, должны получать поддерживающую терапию, поскольку эффективность конкретных противовирусных препаратов неизвестна [37, 40]. Пациентам с острым или реактивирующим гепатитом В необходимо назначить аналоги нуклеотида (энтекавир или тенофовир) в течение 6 мес. [37, 40]. Детям с подозрением на аутоиммунный гепатит требуется внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 60 мг/сут [37, 40]. Интерферон и рибавирин применяется у пациентов с хроническим гепатитом Е [40]. Дети с герпесным гепатитом или ОПН, вызванной опоясывающей ветряной оспой, должны получать ацикловир (5–10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч) [37]. Больным гепатитом, вызванным цитомегаловирусом, следует вводить ганцикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг каждые 12 ч [37, 40].

### **Экстракорпоральные методы лечения**

Были исследованы различные варианты экстракорпоральных систем поддержки печени у детей с ОПН, чтобы определить, могут ли они оказать ощутимое влияние на клинический исход [45]. Альбуминовый диализ, плазмаферез, биоискусственные системы поддержки печени (клетки гепатобластомы человека) и системы рециркуляции молекулярных абсорбентов (СРМА) продемонстрировали различные результаты [79–81]. Было показано, что у взрослых пациентов с ОПН высокообъемный плазмообмен оказывает положительное влияние за счет удаления гепатотоксичных веществ из крови при одновременном усилении регенерации печени [30, 82]. Доказательств его эффективности для детей с ОПН немного, и, хотя показатели свертываемости крови могут улучшиться, не было доказано, что эта процедура улучшает неврологические исходы или способствует спонтанному выздоровлению [45]. В большинстве случаев РКИ в педиатрии показали, что плазмаферез, иногда в сочетании с другими экстракорпоральными методами лечения, может служить «терапевтическим мостиком» к ТП [83]. Плазмаферез существенно уменьшает полиорганную дисфункцию, ПЭ и увеличивает выживаемость без ТП [72, 84]. Несмотря на теоретические преимущества, СРМА не продемонстрировала существенной пользы при применении ОПН у детей [85]. Есть единичные исследования, где в группе из 20 детей с ОПН, которым прово-

дилось лечение СРМА, биохимические показатели, такие как содержание аммиака, билирубина и креатинина, улучшились, и методика хорошо переносилась [86]. Необходимы РКИ, чтобы определить, получают ли дети значимую пользу от этой методики [45].

## Трансплантация печени

Решение о ТП принимается в экстренном порядке, когда вероятность спонтанного выздоровления у ребенка крайне низка, а также до того, как возникнут какие-либо необратимые неврологические или респираторные нарушения [87]. Повышение содержания аминотрансфераз в сыворотке наряду с прогрессирующим ухудшением коагулопатии указывает на некроз печени и прогрессирование ОПН с вероятной необходимостью ТП [37].

На данный момент для определения показаний к ТП при ОПН у детей и подростков используется «Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD)», которая заменила шкалу Чайлда-Пью [33, 88].

Иногда принятие решения о ТП может занимать от нескольких часов до нескольких дней [89]. Многие центры предпочитают включать пациентов в список, пока продолжается обследование и интенсивное лечение в ОРИТ в течение первых 24–48 ч [89]. До внедрения ТП основным исходом при ОПН был летальный исход с уровнем летальности 70–95% [89]. С момента внедрения ТП при ОПН смертность снизилась до 11% [90]. В настоящее время до 10,3% всех ТП у детей проводятся при ОПН [90]. Учитывая успех ТП от живого донора у педиатрических пациентов с ОПН, этот вариант следует активно рассмат-

ривать в качестве альтернативного варианта лечения для детей, которые включены в список подлежащих трансплантации и находятся на лечении в многопрофильном центре, где возможно применения этого метода [89].

Основным ограничением ТП является нехватка здоровых донорских органов и необходимость пожизненной иммуносупрессии для предотвращения отторжения трансплантата [91]. Трансплантация гепатоцитов (ТГ) является многообещающим альтернативным терапевтическим подходом, позволяющим либо заменить ТП, либо применять методику в качестве «терапии ожидания», пока не появится донорская печень. ТГ включает в себя инфузию и приживление человеческих гепатоцитов, обычно выделенных из органов, непригодных для ТП, в паренхиму печени реципиента для восполнения недостающей печеночной функции собственных клеток [89].

## Заключение

ОПН у детей и подростков — редкий синдром, который не часто попадает в поле зрения врачей анестезиологов-реаниматологов. В связи с этим аспекты интенсивной терапии при ОПН редко обсуждаются и недостаточно совершенствуются, что негативно сказывается на качестве оказания неотложной помощи. Необходимо усилить информированность врачей по особенностям интенсивной терапии при ОПН в педиатрической практике, а также увеличить количество клинических исследований в этом направлении. Нужна разработка новых и перспективных методов лечения ОПН, таких как трансплантация гепатоцитов.

## Литература

- Bhatt H., Rao G. S. Management of acute liver failure: a pediatric perspective. *Curr Pediatr Rep.* 2018; 6 (3): 246–257. DOI: 10.1007/s40124-018-0174-7. PMID: 32288972.
- Mandato C., Vajro P. Pediatric acute liver failure. *Pediatr Rep.* 2023; 15 (3): 426–430. DOI: 10.3390/pediatric15030039. PMID: 37489413.
- Ming H., He Y., Xu H. M. Advancements in the diagnosis and treatment of pediatric acute liver failure. (Chinese). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2024; 26 (2): 194–200. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2309015. PMID: 38436319.
- Deep A., Tissieres P. Editorial: Acute liver failure in children. *Front Pediatr.* 2024; 12: 1402119. DOI: 10.3389/fped.2024.1402119. PMID: 38633329.
- Jagadisan B., Dhawan A. Letter to the Editor: Pediatric acute liver failure management-view from the other side of the pond. *Liver Transpl.* 2023; 29 (6): E9–E10. DOI: 10.1097/LVT.000000000000101. PMID: 36789651.
- Mishra S., Pallavi P. Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr.* 2022; 59 (4): 307–311. PMID: 35410966.
- Coilly A., Samuel D. Paediatric acute liver failure: confirm the outbreak, find the cause and explore the mechanisms. *United European Gastroenterol J.* 2022; 10 (8): 789–790. DOI: 10.1002/ueg2.12306. PMID: 36094884.
- Hegarty R., Thompson R. J. Genetic aetiologies of acute liver failure. *J Inherit Metab Dis.* 2024; 47 (4): 582–597. DOI: 10.1002/jimd.12733. PMID: 38499319.
- Putra J., Ng V. L., Perez-Atayde A. R. Pediatric acute liver failure: a clinicopathological perspective. *Pediatr Dev Pathol.* 2022; 25 (4): 361–379. DOI: 10.1177/10935266211067893. PMID: 35356839.
- Deep A., Alexander E. C., Bulut Y., Fitzpatrick E., Grazioli S., Heaton N., Dhawan A. Advances in medical management of acute liver failure in children: promoting native liver survival. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022; 6 (10): 725–737. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00190-0. PMID: 35931098.
- Kim W. R., Lake J. R., Smith J. M. OPTN/SRTR 2017 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2019; 19 (Suppl 2): 184–283. DOI: 10.1111/ajt.15276. PMID: 30811890.
- Kwong A. J., Ebel N. H., Kim W. R., Lake J. R., Smith J. M., Schladt D. P., Skeans M., et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2022; 22: 204–309. DOI: 10.1111/ajt.16978. PMID: 35266621.
- Kaya S., Ekşi Bozbulut N. Therapeutic plasma exchange in children with acute and acute-on-chronic liver failure: a single-center experience. *Exp Clin Transplant.* 2024; 22 (Suppl 1): 88–95. DOI: 10.6002/ect.MESOT2023.012. PMID: 38385381.
- de Kleine R. H., Lexmond W. S., Buescher G., Sturm E., Kelly D., Lohse A. W., Lenz D., et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children:

- a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Euro Surveill.* 2022; 27(22):200369. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2200369. PMID: 35551705.
15. Kaliciński P., Grenda R., Szymczak M., Pietraszek P., Pawłowska J. Multidisciplinary management of children with acute liver failure — Report on 104 children treated in single center. *Pediatr Transplant.* 2024; 28 (1): e14654. DOI: 10.1111/ptr.14654. PMID: 37983943.
  16. Taylor S. A., Whittington P. F. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl.* 2016; 22 (5): 677–85. DOI: 10.1002/lt.24433. PMID: 26946058.
  17. Mann J. P., Lenz D., Stamatakis Z., Kelly D. Common mechanisms in pediatric acute liver failure. *Trends Mol Med.* 2023; 29 (3): 228–240. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.11.006. PMID: 36496278.
  18. Deep A., Tissieres P. Editorial: Acute liver failure in children. *Front Pediatr.* 2024; 12: 1402119. DOI: 10.3389/fped.2024.1402119. PMID: 38633329.
  19. Amaty P., Kaplavai S. K., Deep A., Sankaranarayanan S., Krupanandan R., Sadasivam K., Ramachandran B. Pediatric acute liver failure: sn experience of a pediatric intensive care unit from resource limited settings. *Front Pediatr.* 2022; 10: 956699. DOI: 10.3389/fped.2022.956699. PMID: 36120651.
  20. Силивончик Н. Н., Гавриленко Д. И. «Острая-на-хроническую» печеночная недостаточность. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2018; 2 (2): 154–159. Silivonchik N. N., Gavrilenko D. I. «Acute-to-chronic» liver failure. *Hepatology and Gastroenterology = Hepatologija i Gastrojenterologija.* 2018; 2 (2): 154–159. (in Russ.)
  21. Kramarov S., Yevtushenko V., Seriakova I., Voronov O., Kyrytsia N., Zakordonets L. V., Shadrin V., et al. A case report of acute liver failure in a child with hepatitis a virus and Epstein-Barr virus coinfection on the background of autoimmune sclerosing cholangitis. *Int Med Case Rep J.* 2024; 17: 801–807. DOI: 10.2147/IMCRJ.S477802. PMID: 39355258.
  22. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A. J., Manns M. P., Krawitt E. L., Vierling J. M., Lohse A. W., Montano-Loza A. J., et al. Autoimmune hepatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18017. DOI: 10.1038/nrdp.2018.17. PMID: 29644994.
  23. Samanta A., Poddar U. Pediatric acute liver failure: current perspective in etiology and management. *Indian J Gastroenterol.* 2024; 43 (2): 349–360. DOI: 10.1007/s12664-024-01520-6. PMID: 38466551.
  24. Lenz D., Jørgensen M. H., Kelly D., Cardinale V., Geerts A., Costa I. G., Fichtner A., et al. Etiology and outcome of adult and pediatric acute liver failure in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023; 77: 115–120. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003777. PMID: 36930963.
  25. Di Giorgio A., Gamba S., Sansotta N., Nicastro E., Colledan M., D'antiga L. Identifying the aetiology of acute liver failure is crucial to impact positively on outcome. *Children.* 2023; 10: 733. DOI: 10.3390/children10040733. PMID: 37189982.
  26. Бакулин И. Г., Абацьева М. П., Белоусова Л. Н., Медведев Ю. В., Немцова Е. Г. Острая печеночная недостаточность — диагностические и прогностические проблемы. *Фарматека.* 2018; 9: 23–29. Bakulin I. G., Abatsieva M. P., Belousova L. N., Medvedev Yu. V., Nemtsova E. G. Acute liver failure — diagnostic and prognostic problems. *Pharmateca = Farmateka.* 2018; 9: 23–29. (in Russ.) DOI: 10.18565/pharmateca.2018.9.18-23.
  27. Alonso E. M., Horslen S. P., Behrens E. M., Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: a research workshop. *Hepatology.* 2017; 65: 1026–1037. DOI: 10.1002/hep.28944. PMID: 27862115.
  28. Schwabe R. F., Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15: 738–752. DOI: 10.1038/s41575-018-0065-y. PMID: 30250076.
  29. Rao J., Zhang C., Wang P., Lu L., Qian X., Qin J., Pan X., et al. C/EBP homologous protein (CHOP) contributes to hepatocyte death via the promotion of ERO1 $\alpha$  signalling in acute liver failure. *Biochem J.* 2015; 466: 369–378. DOI: 10.1042/BJ20140412. PMID: 25387528.
  30. Larsen F. S. Low-volume plasma exchange to treat children with acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2023; 13 (2): 191–192. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.01.015. PMID: 36950484.
  31. Paine C., Pichler R. How we treat hyperammonemia in acute liver failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024; 19 (2): 254–256. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000350. PMID: 37847521.
  32. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2525–2534. DOI: 10.1056/NEJMr1208937. PMID: 24369077.
  33. Интенсивная терапия острой печеночной недостаточности у детей и подростков: учеб. пособие. Быков Ю. В., Обедин А. Н., Волков Е. В., Зинченко О. В., Якуц И. В., Муравьев А. А., Фишер В. В. и др. Ставрополь: Изд-во СтГМУ; 2024: 76. Intensive care of acute liver failure in children and adolescents: a tutorial. Bykov Yu. V., Obedin A. N., Volkov E. V., Zinchenko O. V., Yatsuk I. V., Muravyova A. A., Fisher V. V. et al. Stavropol: Publishing house of StGMU; 2024: 76. (in Russ.)
  34. Shanmugam N. P., Bansal S., Greenough A., Verma A., Dhawan A. Neonatal liver failure: aetiologies and management. State of the art. *Eur J Pediatr.* 2011; 170 (5): 573–581. DOI: 10.1007/s00431-010-1309-1. PMID: 20886352.
  35. Лебединский К. М. Острая печеночноклеточная недостаточность: патогенез и возможности коррекции. *Практическая онкология.* 2024; 25 (2): 102–110. Lebedinsky K. M. Acute hepatocellular failure: pathogenesis and possibilities of correction. *Practical Oncology = Prakticheskaja Onkologija.* 2024; 25 (2): 102–110. (in Russ.) DOI: 10.31917/2502102.
  36. Sabapathy D. G., Desai M. S. Acute liver failure in children. *Pediatr Clin North Am.* 2022; 69 (3): 465–495. DOI: 10.1016/j.pcl.2022.02.003. PMID: 35667757.
  37. Shah N. J., Royer A., John S. Acute liver failure. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29493996.
  38. Abimannane A., Deepthi B., Bhowmick R., Parameswaran N. Clinical profile and outcomes of children with acute liver failure in a tertiary care center in South India: a retrospective study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2024; 27 (1): 43–52. DOI: 10.5223/pghn.2024.27.1.43. PMID: 38249636.
  39. Lutfi R., Abulebda K., Nitu M. E., Molleston J. P., Bozic M. A., Subbarao G. Intensive care management of pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (5): 660–670. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001441. PMID: 27741059.
  40. Kundan M., Gupta T., Sandeep G. Acute liver failure. *Journal of Pediatric Critical Care.* 2019; 6 (5): 67–74. DOI: 10.21304/2019.0605.00535.
  41. Bhatia V., Lodha R. Intensive care management of children with acute liver failure. *Indian J Pediatr.* 2010; 77 (11): 1288–1295. DOI: 10.1007/s12098-010-0167-1. PMID: 20799075.
  42. Lal B. B., Khanna R., Sood V., Alam S., Nagral A., Ravindranath A., Kumar A., et al. Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: consensus recommendations of the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ISPGHAN). *Hepatol Int.* 2024; 18 (5): 1343–1381. DOI: 10.1007/s12072-024-10720-3. PMID: 39212863.
  43. Лукашик С. П., Карпов И. А. Острая печеночная недостаточность у взрослых. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; 21 (1): 46–55.

- Lukashik S. P., Karpov I. A. Acute liver failure in adults. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* = *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija*. 2019; 21 (1): 46–55. (in Russ.).
44. Mekeirele M. M. M., Wilmer A. Fluid Management in Liver Failure. In: Rational use of intravenous fluids in critically ill patients. 2023: 411–425. *SpringerLink*. DOI: 10.1007/978-3-031-42205-8\_21.
  45. Squires J. E., Alonso E. M., Ibrahim S. H., Kasper V., Kehar M., Martinez M., Squires R. H. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022; 74 (1): 138–158. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003268. PMID: 34347674.
  46. Yang X., Liu X., Wang L., Xu J., Wen J. Hypoglycemia on admission in patients with acute on chronic liver failure: a retrospective cohort analyzing the current situation, risk factors, and associations with prognosis. *Ann Palliat Med*. 2023; 12 (1): 163–170. DOI: 10.21037/apm-22-1422. PMID: 36747390.
  47. Zou Y. G., Wang H., Li W. W., Dai D. L. Challenges in pediatric inherited/metabolic liver disease: focus on the disease spectrum, diagnosis and management of relatively common disorders. *World J Gastroenterol*. 2023; 29 (14): 2114–2126. DOI: 10.3748/wjg.v29.i14.2114. PMID: 37122598.
  48. Zechner C., Adams-Huet B., Gregory B., Neyra J. A., Rule J. A., Li X., Rakela J., et al. Hypophosphatemia in acute liver failure of a broad range of etiologies is associated with phosphaturia without kidney damage or phosphatonin elevation. *Transl Res*. 2021; 238: 1–11. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.07.003. PMID: 34298149.
  49. Abenavoli L., Maurizi V., Boccutto L., Di Berardino A., Giotra N., Santori P., Scarcella M. L., et al. Nutritional support in acute liver failure. *Diseases*. 2022; 10 (4): 108. DOI: 10.3390/diseases10040108. PMID: 36412602.
  50. Hasse J. M., DiCecco S. R. Enteral nutrition in chronic liver disease: translating evidence into practice. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30: 474–87. DOI: 10.1177/0884533615591058. PMID: 26113562.
  51. Stravitz R. T., Fontana R. J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J. A., Tujios S., et al. Future directions in acute liver failure. *Hepatology*. 2023; 78 (4): 1266–1289. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000458. PMID: 37183883.
  52. Стец В. В., Половников С. Г., Журавлев А. Г., Шестопалов А. Е. Нутритивно-метаболическая коррекция в интенсивной терапии перитонита. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченка*. 2016; 3 (1): 25–31. Stets V. V., Polovnikov S. G., Zhuravlev A. G., Shestopalov A. E. Nutritional and metabolic correction in intensive care of peritonitis. *Wounds and Wound Infections. The prof. B. M. Kostyuchenok Journal* = *Rany i Ranevye Infekcii. Zhurnal imeni prof. B. M. Kostjuchonka*. 2016; 3 (1): 25–31. (in Russ.).
  53. Karvellas C. J., Cavazos J., Battenhouse H., Durkalski V., Balko J., Sanders C., Leet W. M., et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (11): 1942–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.03.011. PMID: 24674942.
  54. Dong Y., Sun D., Wang Y., Du Q., Zhang Y., Han R., Teng M., et al. Evaluation of the current guidelines for antibacterial therapy strategies in patients with cirrhosis or liver failure. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 23. DOI: 10.1186/s12879-021-07018-2. PMID: 34983426.
  55. Liu C. C., Chen I. W., Liu P. H., Wu J. Y., Liu T. H., Huang P. Y., Yu C. H., et al. Efficacy of propofol-based anesthesia against risk of brain swelling during craniotomy: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Anesth*. 2024; 92: 111306. DOI: 10.1016/j.jclinane.2023.111306.
  56. Shalimar S., Acharya S. K. Management in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 5 (1): 104–115. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.11.005. PMID: 26041950.
  57. Заболотских И. Б., Громова Е. Г., Кузовлев А. Н., Лебединский К. М., Лубнин А. Ю., Осовских В. В., Синьков С. В. с соавт. Периперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; 3: 5–24. Zabolotskikh I. B., Gromova E. G., Kuzovlev A. N., Lebedinsky K. M., Lubnin A. Yu., Osovskikh V. V., Sinkov S. V., et al. Perioperative management of patients with concomitant liver diseases. Guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* = *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022; 3: 5–24. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220315.
  58. Lee W. M., Stravitz T. R., Fontana R. J. Safety and tolerability of Ornithine Phenylacetate to lower ammonia in Acute Liver Failure: Preliminary report of the STOP-ALF Trial. *Hepatology*. 2015; 62 (suppl): 319A.
  59. Бойко А. В., Лукашевич Н. В. Механизмы развития и медикаментозная терапия отека головного мозга при спонтанном внутримозговом кровоизлиянии. *Медицинские новости*. 2022; (7): 42–45. Boyko A. V., Lukashevich N. V. Mechanisms of development and drug therapy of cerebral edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Medical News* = *Medicinskie Novosti*. 2022; (7): 42–45. (in Russ.).
  60. Диабетический кетоацидоз в педиатрической практике: учеб. пособие. Быков Ю. В., Обедин А. Н., Волков Е. В., Зинченко О. В., Яцук И. В., Муравьева А. А., Фишер В. В. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2023: 60. Diabetic ketoacidosis in pediatric practice: textbook. Bykov Yu. V., Obedin A. N., Volkov E. V., Zinchenko O. V., Yatsuk I. V., Muravyova A. A., Fisher V. V. Stavropol: Publishing house of StGMU; 2023: 60. (in Russ.).
  61. Mason A., Malik A., Gingles J. G. Hypertonic fluids. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 31194351.
  62. Webster D. L., Fei L., Falcone R. A., Kaplan J. M. Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *J Crit Care*. 2015; 30: 1267–1271. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.07.022. PMID: 26307005.
  63. Tujios S., Stravitz R. T., Lee W. M. Management of acute liver failure: update 2022. *Semin Liver Dis*. 2022; 42 (3): 362–378. DOI: 10.1055/s-0042-1755274. PMID: 36001996.
  64. Kochanek P. M., Carney N., Adelson P. D., Ashwal S., Bell M. J., Bratton S., Carson S., et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents—second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13 (suppl 1): S1–82. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31823f435c. PMID: 22217782.
  65. Burton L., Bhargava V., Kong M. Point-of-care ultrasound in the pediatric intensive care unit. *Front Pediatr*. 2022; 9: 830160. DOI: 10.3389/fped.2021.830160. PMID: 35178366.
  66. Fernández J., Bassegoda O., Toapanta D., Bernal W. Acute liver failure: a practical update. *JHEP Rep*. 2024; 6 (9): 101131. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101131. PMID: 39170946.
  67. Leventhal T. M., Liu K. D. What a nephrologist needs to know about acute liver failure. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22 (5): 376–381. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.06.006. PMID: 26311599.
  68. Cardoso F. S., Gottfried M., Tujios S., Olson J. C., Karvellas C. J. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology*. 2018; 67 (2): 711–720. DOI: 10.1002/hep.29488. PMID: 28859230.
  69. Jalanko H., Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)*. 2014; 29 (5): 805–814. DOI: 10.1007/s00467-013-2487-7. PMID: 23644898.

70. Nadim M. K., Sung R. S., Davis C. L., Andreoni K. A., Biggins S. W., Danovitch G. M., Feng S., et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant.* 2012; 12 (11): 2901–2908. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04190.x. PMID: 22822723.
71. 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: 262. DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z. PMID: 30360755.
72. Vo L. T., Do V. C., Trinh T. H., Vu T., Nguyen T. T. Combined therapeutic plasma exchange and continuous renal replacement therapy in children with Dengue-associated acute liver failure and shock syndrome: single-center cohort from Vietnam. *Pediatr Crit Care Med.* 2023; 24 (10): 818–828. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003304. PMID: 37310173.
73. Кабанов М. Ю., Семенов К. В., Бояринов Д. Ю., Мянзелин М. Н., Беликова М. Я., Алексеев В. В. Трудности оценки тяжести дисфункции печени при механической желтухе. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 129–136. Kabanov M. Yu., Sementsov K. V., Boyarinov D. Yu., Myanzelin M. N., Belikova M. Ya., Alekseev V. V. Difficulties in assessing the severity of liver dysfunction for obstructive jaundice. *Annals of HPB Surgery = Annaly` Khirurgicheskoy Gepatologii.* 2021; 26 (2): 129–136. (in Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2021-2-129-136.
74. Kim A., Niu B., Woreta T., Chen P. H. Clinical considerations of coagulopathy in acute liver failure. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8 (4): 407–413. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00058. PMID: 33447524.
75. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017; 66 (5): 1047–1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003. PMID: 28417882.
76. Заболотских И. Б., Проценко Д. Н. (ред.). Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2-х томах Т. II. 2-е издание, переработанное и дополненное М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 1072. Zabolotskikh I. B., Protchenko D. N. (eds.). Intensive care: National guidelines: in 2 volumes, vol. II. 2<sup>nd</sup> edition, revised and expanded Moscow: GEOTAR-Media; 2020: 1072. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-5018-5.
77. Pan J. J., Fontana R. J. CAQ Corner: acute liver failure management and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2022; 28 (10): 1664–1673. DOI: 10.1002/lt.26503. PMID: 35574981.
78. Agarwal B., Wright G., Gatt A., Riddell A., Vemala V., Mallett S., Chowdary P., et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012; 57 (4): 780–786. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.020. PMID: 22735303.
79. Zoica B. S., Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1119–1128. DOI: 10.1007/s00467-020-04613-4. PMID: 32500250.
80. Jain V., Dhawan A. Extracorporeal liver support systems in paediatric liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 855–863. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001500. PMID: 28248208.
81. Ибадов Р. А., Исмаилов Е. Л., Ибрагимов С. Х. Применение экстракорпоральных систем протезирования функций печени при острой декомпенсированной печеночной недостаточности. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (4): 12–21. Ibadov R. A., Ismailov Ye. L., Ibragimov S. Kh. The use of extracorporeal liver support systems in acute decompensated liver failure. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (4): 12–21. (in Russ&Eng.). DOI: 15360/1813-9779-2021-4-12-21.
82. Кутенов Д. Е., Пасечник И. Н., Сальников П. С. Возможности экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2014; 2: 55–58. Kutenov D. E., Pasechnik I. N., Salnikov P. S. The opportunities for extracorporeal treatment of liver failure. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova.* 2014; 2: 55–58. (in Russ.).
83. Alikan A. A., Srivaths P., Himes R. W., Pekkuksen N. T., Lam F., Nguyen N., Miloh T., et al. Hybrid extracorporeal therapies as a bridge to pediatric liver transplantation. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19: e342–9. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001546. PMID: 29652753.
84. Larsen F. S., Schmidt L. E., Bernsmeier C. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 64: 69–78. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.018. PMID: 26325537.
85. Hanish S. I., Stein D. M., Scalea J. R., Essien E. O., Thurman P., Hutson W. R., Bartlett S. T., et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure. *Ann Surg.* 2017; 266: 677–684. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002361. PMID: 28692474.
86. Lexmond W. S., Van Dael C. M., Scheenstra R., Goorhuis J. F., Sieders E., Verkade H. J., Van Rheeën P. F., et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015; 21: 369–80. DOI: 10.1002/lt.24037. PMID: 25366362.
87. Alnagar A. M., Hakeem A. R., Daradka K., Kyrana E., Methga M., Palaniswamy K., Rajwal S., et al. Long-term outcomes of pediatric liver transplantation in acute liver failure vs end-stage chronic liver disease: a retrospective observational study. *World J Transplant.* 2023; 13 (3): 96–106. DOI: 10.5500/wjt.v13.i3.96. PMID: 36968135.
88. Венцловайта Н. Д., Ефремова Н. А., Горячева Л. Г., Герасимова О. А. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения. *Детские инфекции.* 2020; 19 (2): 52–57. Venslovayte N. D., Efremova N. A., Goriacheva L. G., Gerasimova O. A. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Children Infections = Detskie Infekcii.* 2020; 19 (2): 52–57. (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.
89. Bartlett J. M., Yanni G., Kwon Y., Emamaullee J. Pediatric acute liver failure: reexamining key clinical features, current management, and research prospects. *Liver Transpl.* 2022; 28 (11): 1776–1784. DOI: 10.1002/lt.26500. PMID: 35557028.
90. Kim W. R., Lake J. R., Smith J. M., Skeans M. A., Schladt D. P., Edwards E. B., Harper A. M., et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2017; 17: 174–251. DOI: 10.1111/ajt.14126. PMID: 28052604.
91. Nulty J., Anand H., Dhawan A. Human hepatocyte transplantation: three decades of clinical experience and future perspective. *Stem Cells Transl Med.* 2024; 13 (3): 204–218. DOI: 10.1093/stcltm/szad084. PMID: 38103170.

Поступила 21.11.2024  
 Принята 25.02.2025  
 Принята в печать 25.02.2025

## Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор)

М. Е. Политов\*, С. В. Подпругина, Е. Н. Золотова,  
П. В. Ногтев, Ю. С. Агакина, С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский

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

**Для цитирования:** М. Е. Политов, С. В. Подпругина, Е. Н. Золотова, П. В. Ногтев, Ю. С. Агакина, С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский. Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 55–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2554> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Михаил Евгеньевич Политов, [politov.mikhail@gmail.com](mailto:politov.mikhail@gmail.com)

### Резюме

Ксенон считается наиболее безопасным общим анестетиком, обладающим органопротективными свойствами. В субанестетических дозах он рассматривается как перспективное терапевтическое средство в различных областях медицины.

**Цель обзора** — систематизация научных данных о возможностях терапевтического применения ксенона, направленного на защиту систем и органов, вне контекста анестезиологического обеспечения хирургических операций и периоперационной аналгезии.

Поиск публикаций проводили в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLIBRARY.RU с августа по сентябрь 2024 г. Отобрали 33 публикации о клиническом применении ингаляционного ксенона для терапевтических целей за 2002–2023 гг., среди которых 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 8 проспективных контролируемых, 2 проспективных сравнительных, 6 проспективных неконтролируемых исследований и 2 клинических наблюдения. Еще 32 публикации использовали при обсуждении различных аспектов, связанных с темой обзора.

**Заключение.** Анализ литературы показал, что ингаляционный ксенон в субанестетических дозировках обладает потенциалом нейропротекции, кардиопротекции, лечения пациентов с аддитивными и невротическими расстройствами, онкологическими и легочными патологическими состояниями. Несмотря на некоторые многообещающие результаты, число РКИ остается ограниченным, а существующие работы имеют методологические ограничения, небольшие выборки и высокий риск систематических ошибок. Для окончательных выводов о клинической эффективности и безопасности ингаляционного применения ксенона требуется дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** ксенон; ингаляции ксенона; терапевтическое применение ксенона; нейропротекция; инсульт; черепно-мозговая травма; кардиопротекция; инфаркт миокарда; абстинентный синдром; невротические расстройства; онкология; хронический болевой синдром; органопротекция

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

## Clinical Application of Xenon in Subanesthetic Concentrations (Review)

Mikhail E. Politov\*, Sofia V. Podprugina, Elizaveta N. Zolotova, Pavel V. Nogtev,  
Yulia S. Agakina, Svetlana G. Zhukova, Andrey G. Yavorovsky

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

### Summary

Xenon is considered to be the safest general anesthetic agent with organ-protective properties. In subanesthetic doses, it is recognized as a promising therapeutic agent in various medical fields.

**The aim of this review** was to systematically summarize scientific data on the potential therapeutic use of xenon for organ system protection outside the context of anesthetic support during surgery and perioperative analgesia.

Publications were searched in the databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, and eLIBRARY.RU from August to September 2024. A total of 33 publications on the clinical use of inhaled xenon for therapeutic purposes from 2002 to 2023 were selected, including 12 randomized controlled trials (RCTs), 8 prospective controlled studies, 2 prospective comparative studies, 6 prospective uncontrolled studies, and 2 clinical observations. An additional 32 publications were used to discuss various aspects related to the topic of the review.

**Conclusion.** The literature review showed that inhaled xenon at subanesthetic doses has potential neuroprotective, cardioprotective, and therapeutic effects for the treatment of addictive and neurotic disorders, as well as oncologic and pulmonary conditions. Despite some promising results, the number of RCTs remains

limited, and the existing studies have methodological limitations, small sample sizes, and a high risk of systematic error. Definitive conclusions regarding the clinical efficacy and safety of inhaled xenon require further large-scale randomized trials.

**Keywords:** *xenon; xenon inhalation; therapeutic use of xenon; neuroprotection; stroke; traumatic brain injury; cardioprotection; myocardial infarction; withdrawal syndrome; neurotic disorders; oncology; chronic pain syndrome; organ protection*

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

#### Информация об авторах/Information about the authors:

Михаил Евгеньевич Политов/Mikhail E. Politov: <http://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

София Владимировна Подпругина/Sofia V. Podprugina: <http://orcid.org/0009-0002-9614-7877>

Елизавета Николаевна Золотова/Elizaveta N. Zolotova: <http://orcid.org/0000-0002-1608-6131>

Павел Владимирович Ногтев/Pavel V. Nogtev: <http://orcid.org/0000-0002-5553-0880>

Юлия Сергеевна Агакина/Yulia S. Agakina: <http://orcid.org/0000-0002-3556-2703>

Светлана Григорьевна Жукова/Svetlana G. Zhukova: <http://orcid.org/0000-0001-5468-3183>

Андрей Георгиевич Яворовский/Andrey G. Yavorovsky: <http://orcid.org/0000-0001-5103-0304>

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

## Введение

Ксенон используется в анестезиологии с конца XX в. Он не подвергается метаболизму и элиминирован в неизменном виде при дыхании. При анестезии ксеноном отмечается более быстрая индукция и пробуждение, отсутствие респираторной, почечной и печеночной токсичности, а также менее выраженные гемодинамические изменения в сравнении с другими (ингаляционными и внутривенными) анестетиками [1–4]. Тщательное изучение ксенона выявило его способность защищать органы от повреждений.

В крупных систематических обзорах [5–7] описаны основные механизмы органопротективного действия ксенона:

Ингибирование глутаматных рецепторов (NMDA, AMPA и каинатных), что предотвращает эксайтотоксическое повреждение при ишемии-реперфузии.

Активация калиевых каналов (TREK-1, KATP), приводящая к снижению возбудимости нейронов и оказывающая нейропротективный эффект.

Активация сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK, RISK и SAFE, способствующих уменьшению апоптоза и повреждений миокарда.

Регуляция транскрипционных факторов (CREB, HIF-1 $\alpha$ ), усиливающих экспрессию защитных и антиапоптотических генов.

Модуляция серотониновой, холинергической и дофаминовой систем, что объясняет влияние на анестезию и психоэмоциональное состояние.

Изученные механизмы воздействия и данные экспериментальных работ позволяют рассматривать ксенон не только в качестве общего анестетика, но и как самостоятельное лекарственное средство, подавляющее процессы повреждения тканей, обеспечивающее аналгезию, влияющее на психоэмоциональный фон и, при использовании в субанестетических дозировках, относительно безопасное.

Цель обзора — систематизация научных данных о возможностях терапевтического применения ксенона, направленного на органопroteкцию различных систем организма.

## Материал и методы

Поиск литературы проводили в международных и российских базах научных публикаций: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLIBRARY.RU. Поисковые запросы сформировали в период с 01.08.2024 по 01.09.2024 и включили комбинации ключевых слов: «xenon therapy», «xenon inhalation», «subanesthetic xenon», «ксенон терапия», «субанестетические дозы ксенона», «ингаляции ксенона», а также дополнительные термины, характеризующие конкретные области применения ксенона, такие как «neuroprotection», «cardioprotection», «pain management», «oncology», «lung diseases», «нейропротекция», «кардиопротекция», «онкология».

Отбор источников осуществляли по следующим критериям: публикации должны были представлять собой оригинальные клинические исследования, посвященные изучению терапевтических эффектов ингаляционного применения ксенона в субанестетических концентрациях. Исключали статьи, рассматривающие использование ксенона исключительно в качестве анестетика, а также обзоры и экспериментальные (доклинические) работы. Дополнительно проводили ручной поиск по спискам литературы отобранных публикаций и семантический поиск с использованием моделей искусственного интеллекта (Semantic Scholar, Research Rabbit, нейропоиск на eLIBRARY.RU), что позволило выявить дополнительные источники, соответствующие заданным критериям.

В результате отбора в обзор включили 65 публикаций. Из них 33 — о клиническом применении ингаляционного ксенона для терапевтических целей за 2002–2023 гг., в том числе 12 РКИ, 8 проспективных контролируемых, 2 проспективных сравнительных, 6 проспективных неконтролируемых исследований и 2 клинических наблюдения (таблица). Еще 32 публикации использовали при обсуждении различных аспектов, связанных с темой обзора.

## Терапевтическое применение ксенона с целью нейропротекции

В крупных систематических обзорах и мета-анализах доклинических исследований [5, 8, 9], ксенон продемонстрировал значительный нейропротективный эффект на различных моделях острого повреждения головного мозга, включая остановку кровообращения, черепно-мозговую травму и инсульт. Наиболее выраженное улучшение краткосрочных и долгосрочных неврологических исходов наблюдалось при назначении ксенона после повреждающего воздействия (посткондиционирование), даже при отсроченном начале терапии (до 2–3 ч после ишемического повреждения головного мозга). В этих работах нейропротективный эффект носил дозозависимый характер: при высоких концентрациях (50–75%) он был более выражен, чем при низких (15–37,5%).

Влияние ксенона на церебральную перфузию — важный аспект его безопасного применения при церебральных повреждениях. Исследования показали дозозависимое повышение внутричерепного давления при ингаляции ксенона [10, 11]. У пациентов с исходно повышенным внутричерепным давлением применение высоких концентраций ксенона может сопровождаться снижением церебральной перфузии. При этом применение субанестетических доз (30–32%) не вызывало клинически значимых изменений мозгового кровотока [12] и внутричерепного давления [13].

Первые исследования нейропротективных свойств ксенона проводились финскими учеными у пациентов с постгипоксической энцефалопатией после внегоспитальной остановки кровообращения, авторы оценивали его влияние на сердечно-сосудистую систему [14, 15] и ЦНС [16].

В РКИ R. Laitio и соавт. (XeHypotheCA Trial) [16] изучали влияние ксенона на повреждение белого вещества мозга у 110 пациентов в коме после остановки сердца. Группа ксенона ( $n=55$ ) получала ингаляцию 40% ксенона с гипотермией (33°C), контрольная группа ( $n=55$ ) — только гипотермию в течение 24 ч. Глобальный фракционный анизотропный коэффициент был выше в группе ксенона на 3,8% (95% ДИ 1,1–6,4%), что указывает на меньшее повреждение белого вещества мозга. Клинические исходы между группами значимо не различались, 6-месячная летальность составила 27,7% против 34,5% в группе контроля ( $p=0,053$ ).

Для подтверждения эффективности метода авторами начато многоцентровое исследование XePONCAS (NCT03176186, clinicaltrials.gov) с участием 1436 пациентов.

Сочетанное влияние ингаляции ксенона с гипотермией также исследовалось при по-

вреждении головного мозга у новорожденных. Небольшие исследования D. Azzopardi ( $n=14$ ) [17] и J. Dingley и соавт. ( $n=14$ ) [18] продемонстрировали, что ингаляционное введение ксенона в концентрации 30–50% эффективно купирует судорожную активность головного мозга, однако при резком прекращении терапии может отмечаться возобновление судорожного синдрома. При медленной отмене ксенона (в течение 40 мин) у младенцев не наблюдалось возобновления эпилептической активности [18]. Схожий антиконвульсантный эффект описан в клиническом наблюдении у ребенка 5 лет с суперрефрактерным эпилептическим статусом [19].

Для дальнейшей оценки нейропротективных свойств ксенона D. Azzopardi и соавт. выполнил РКИ с двумя параллельными группами [20]. В исследование было включено 92 новорожденных (36–43 нед. гестации) с признаками тяжелой энцефалопатии и аномальной активностью на ЭЭГ. Сравнивались группы умеренной гипотермии ( $n=46$ ) и гипотермии с ингаляцией 30% ксеноном в течение 24 ч ( $n=46$ ). Различий повреждений мозга по данным МРТ между группами не выявляли. Авторы заключили, что отсроченное введение ксенона с гипотермией не снижает нейрональное повреждение, возможно из-за позднего начала терапии (медиана времени начала составила 10,0 ч после рождения) и высокой тяжести исходного церебрального повреждения.

В пилотном РКИ О. А. Гребенчикова и соавт. [21] изучали эффект кратковременной седации ксеноном при остром ишемическом инсульте. Включались пациенты на ИВЛ с оценкой <12 баллов по ШКГ, FOUR <13 баллов и тяжестью инсульта по NIHSS >15 баллов. Сразу после интубации трахеи пациенты основной группы получали 6-часовую седацию ингаляционным ксеноном (40%), контрольной — пропофол.

На момент поступления уровень сознания по ШКГ составлял 10 (10; 11) в группе ксенона и 10,5 (9; 12) в контрольной ( $p=0,721$ ). Существенные различия появились к 8-м сут: 13 (11; 15) против 7 (6; 8) баллов ( $p=0,026$ ). По шкале FOUR отличия отмечались уже на 2-е сут: 14 (12; 15) против 12 (10; 13) ( $p=0,038$ ), на 8-е сут — 14 (13; 15) против 8 (7; 8) ( $p=0,026$ ). Неврологический дефицит по NIHSS к 8-м сут был ниже в группе ксенона — 24 (12; 27) против 34 (34; 34) ( $p=0,007$ ).

Концентрация маркера повреждения нейронов S100b в группе ксенона снизилась с 0,188 (0,172; 0,201) до 0,098 (0,075; 0,116) нг/мл, тогда как в контрольной группе увеличилась с 0,196 (0,158; 0,213) до 0,396 (0,368; 0,418) нг/мл, что к 8-м сут составило четырехкратное повышение ( $p=0,007$ ).

Недостатками публикации [21] являются отсутствие данных о сроках госпитализации, проведении тромболитической терапии или тромбоэкстракции, сопутствующих заболеваниях и их межгрупповом сравнении. Это повышает риск систематической ошибки и снижает достоверность выводов о влиянии ксенона.

В РКИ А. И. Шпичко и соавт. [22, 23] изучали влияние ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания и спастическую активность у пациентов с хроническим нарушением сознания (вегетативное состояние или состояние минимального сознания) после тяжелой ЧМТ [22]. Также анализировалась динамика биомаркеров нейровоспаления, нейронального повреждения и нейрогенеза [23]. В группе воздействия ( $n=12$ ) проводили 30-минутные сеансы ингаляции 30% ксенона в течение 7 дней; в группе контроля ( $n=12$ ) использовали кислородно-воздушную смесь.

На 3-и сут в группе воздействия отмечалось снижение маркеров воспаления (IL-6 и AGP), хотя эффект не был статистически значимым. Вероятно, это связано с относительно низким уровнем нейровоспаления на этапе хронического нарушения сознания (обычно спустя 28 дней после ЧМТ). В подтверждение этому в обеих группах уровень S100b был низким ( $<0,005$  пг/мл).

При этом в группе ксенона было обнаружено значительное повышение концентрации BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — 0,1271 (0,046; 0,2695) пг/мл против 0,054 (0,021; 0,093) пг/мл в группе контроля ( $p=0,04$ ), что может указывать на активацию регенерации нейронов [23].

Сознание оценивалось по шкале CRS-R (Coma Recovery Scale — Revised) [24]. В группе контроля баллы изменились незначительно: 8 (6; 10) до 9 (7; 11) ( $p>0,05$ ). В группе ксенона наблюдалась положительная динамика: с 9 (7; 10) до 15 (12; 17) ( $p=0,021$ ), отличия от контроля были значимыми ( $p=0,038$ ). На спастическую активность терапия ксеноном существенного влияния не оказала, хотя во время сеансов наблюдалось кратковременное снижение тонуса [22].

Если рассматривать вопрос, связанный с влиянием ксеноновой анестезии на частоту когнитивных нарушений, то метаанализ Y.-S. Yang и соавт. [25] не выявил значимых преимуществ в снижении частоты послеоперационных нейрокогнитивных расстройств, хотя авторы отметили необходимость дополнительных исследований.

Таким образом, можно предположить, что в острой фазе повреждения мозга ксенон снижает нейровоспаление и возбудимость нейронов, что уменьшает риск распространенной церебральной деполяризации [26], а в более позднем периоде его действие направлено на по-

давление апоптоза и активацию процессов восстановления нейронов [8]. Нейропротекторные свойства ксенона представляются перспективными, однако имеющихся данных недостаточно для формулирования окончательных выводов. Ожидается, что дальнейшие исследования, такие как XePONCAS, предоставят более полную картину. Кроме того, ведется крупное исследование применения ксенона у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (Xe-SAH [27]), предварительные результаты которого ожидаются к 2027 г. Эти исследования могут существенно расширить понимание терапевтического потенциала ксенона в нейропротекции.

### Терапевтическое применение ксенона с целью кардиопротекции

Эффекты ксенона относительно уменьшения зоны ишемического повреждения миокарда были показаны в различных экспериментальных моделях: применение ксенона проводило к значительному уменьшению размеров зоны некроза кардиомиоцитов [5]. В этих работах также использовались субанестетические концентрации, с учетом высоких значений минимальной альвеолярной концентрации (МАК) у экспериментальных животных (свиньи  $\approx 119\%$  [28], крысы  $\approx 161\%$ , мыши  $\approx 95\%$  [29]).

В работе О. Arola и соавт. [14] изучалось влияние ингаляции ксенона на сердечно-сосудистую систему у пациентов в бессознательном состоянии после внебольничной остановки кровообращения. В РКИ пациентам группы воздействия ( $n=16$ ) проводили ингаляции ксеноном (47%, 25,5 ч) в сочетании с гипотермией, в контрольной группе ( $n=20$ ) — только гипотермию. Частота серьезных нежелательных явлений, включая внутрибольничную летальность, эпиплептический статус и острое повреждение почек, была сопоставима в обеих группах. В группе ксенона отмечалось снижение потребности в норэпинефрине (2,95 мг против 5,30 мг,  $p=0,06$ ) и ЧСС ( $p=0,04$ ). Прирост тропонина Т за 72 ч был ниже в группе ксенона: 0,08 против 0,62 мкг/л в группе изолированной гипотермии (медианная разница  $-0,52$  мкг/л, 95% ДИ от  $-1,72$  до  $-0,06$  мкг/л,  $p=0,04$ ).

В дальнейшем эти результаты были подтверждены тем же коллективом авторов в более крупном ( $n=110$ ) исследовании XeHypotheCA, описанном выше [16]. Помимо оценки изменений в веществе головного мозга, авторы исследовали влияние ксенона на ишемическое повреждение миокарда [15]. В группе, где проводилась ингаляция 40% ксенона в течение 24 ч отмечалось значительное снижение концентрации тропонина через 72 ч в сравнении с конт-

рольной группой (скорректированная средняя разница 0,66; 95% ДИ: -1,16 до -0,16;  $p=0,01$ ). Эффект ксенона на изменение концентрации тропонина-Т был независим от основного лечения (чрескожного коронарного вмешательства). Нарастание концентрации тропонина-Т от исходного до значений в каждой временной точке было значимым предиктором 6-месячной летальности в обеих группах.

В дальнейшем, используя тот же протокол воздействия ксеноном и гипотермией у пациентов с внебольничной остановкой кровообращения, А. Saraste и соавт. [30] выполнили оценку эхокардиографических изменений через 24 ч воздействия. В группе ксенона ( $n=17$ ) отмечалась более высокая фракция выброса левого желудочка в сравнении с контрольной группой ( $n=21$ ), составив  $50\pm 10\%$  против  $42\pm 10\%$ ,  $p=0,014$ . Глобальная продольная систолическая деформация также была более значимой в группе ксенона ( $-14,4\pm 4,0\%$  против  $-10,5\pm 4,0\%$ ,  $p=0,006$ ). Длительная ингаляция ксенона способствовала улучшению продольной деформации в неинфарктированных сегментах миокарда. Не отмечалось существенных различий изменений диастолической функции между группами.

Таким образом, ингаляция ксенона в сочетании с гипотермией была связана с меньшим миокардиальным повреждением [14, 15] и более выраженным улучшением систолической функции левого желудочка по сравнению с одной только гипотермией у пациентов, перенесших внебольничную остановку сердца [30].

В исследовании И. В. Молчанова и соавт. [31] изучалось влияние ингаляций ксенона на течение острого коронарного синдрома (ОКС). Основную группу составили 20 пациентов (16 с ОИМ, 4 с нестабильной стенокардией), получавших помимо стандартной терапии ингаляции ксеноном (25–50%, 20–40 мин.). Группу контроля составили 15 пациентов (11 с ОИМ, 4 с нестабильной стенокардией). Курс ингаляций составил 3–5 дней. Ингаляции не влияли на АД и ЧСС. По данным неинвазивного мониторинга гемодинамики (биоимпеданс) на последнем сеансе отмечался прирост сердечного индекса с  $2,90\pm 0,6$  до  $3,25\pm 0,9$  л/мин/м<sup>2</sup>, снижение ОПСС с  $1389,5\pm 158,2$  до  $1290,2\pm 149,1$  дин·сек/см<sup>-5</sup>·м<sup>2</sup>. По ЭХО-КГ наблюдалось снижение СДЛА с  $33,41\pm 3,22$  до  $29,84\pm 1,69$  мм рт. ст. ( $p<0,05$ ). Авторы отметили более выраженное снижение концентрации маркеров повреждения миокарда на 3-и сут заболевания и снижение характерной гиперкоагуляции по данным тромбозаграфии у пациентов исследуемой группы. К недостаткам исследования относятся его наблюдательный характер, отсутствие оценки гемодинамики в контрольной группе и межгруппового

сравнения маркеров повреждения миокарда. Также не учитывалось влияние стандартной антикоагулянтной терапии на показатели гемостаза. Эти ограничения затрудняют оценку терапевтической эффективности метода в данной работе.

В исследовании В. И. Потиевской и соавт. [32] изучалось влияние ингаляции ксенона на сердечно-сосудистую систему. Существенных изменений на ЭКГ, включая длительность интервала QTc и процессы реполяризации, не выявлено. Увеличение QTc наблюдалось только в контрольной группе. Нарушений ритма также не зафиксировано. Анализ гемодинамических параметров показал схожее клинически незначимое снижение систолического и диастолического АД в обеих группах, без влияния на ЧСС.

Что касается кардиопротективных эффектов ксенона в рамках анестезии, то по данным крупного РКИ ( $n=492$ ) J. Nofland и соавт. [33] анестезия ксеноном показала сопоставимый с севофлураном и более выраженный, чем у пропофола, кардиопротективный эффект при аортокоронарном шунтировании, однако клиническая значимость этих различий остается неясной.

В итоге стоит отметить, что терапия ксеноном является безопасной для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, она может быть полезной за счет снижения реперфузионного повреждения миокарда и противовоспалительных эффектов, но требуются дальнейшие РКИ с оценкой влияния на клинические исходы.

## Применение ксенона в лечении аддитивных расстройств

В работах, посвященных интенсивной терапии тяжелого алкогольного и наркотического абстинентного синдрома, отражены органопротективные свойства ксенона. Так, С. А. Наумов и соавт. [34] продемонстрировали, что ингаляции ксенона снижают уровень кортизола (с  $504,9\pm 35,4$  до  $409,6\pm 40,0$  нмоль/л) и соматотропного гормона (с  $7,15\pm 0,72$  до  $1,75\pm 0,9$  нг/мл), отмечается стабилизация уровня глюкозы в крови, что свидетельствует об антистрессовом эффекте. Дополнительно наблюдалось улучшение функции печени, подтвержденное снижением активности ферментов АСТ и АЛТ. О. В. Стрепетова [35] отметила, что при алкогольной интоксикации средней и тяжелой степени ингаляции ксенона не только способствовали уменьшению гиперактивной формы делирия и его продолжительности ( $6,1\pm 0,7$  дней против  $8,7\pm 2,1$  дней в контрольной группе,  $p=0,018$ ), но и привели к сокращению длительности ИВЛ. Кроме того, у пациентов, получавших ксенон, снижалась потребность в вазопрессорах и кардиотониках ( $p=0,003$ ).

В нескольких работах выявлено более быстрое восстановление когнитивных функций при применении ксенона, что отражает его церебропротективные свойства [36–38], в работе Б. Д. Цыганкова отмечена тенденция к нормализации церебральной гемодинамики [39] у пациентов, проходивших курс ксенонотерапии. Применение ксенона в качестве компонента интенсивной терапии тяжелого абстинентного синдрома сопровождалось снижением потребности в анксиолитиках и нейролептиках, способствовало снижению риска побочных эффектов стандартной терапии (нейролепсия, избыточная седация, ортостатические расстройства и т. д.) [39], при этом отмечалось значительное снижение уровня депрессии [36].

Согласно литературным данным, ксенон при аддитивных расстройствах может играть роль не только в качестве органопротективного средства, но и, блокируя NMDA-рецепторы, воздействовать на нейротрансмиттерные системы мозга, участвующие в формировании зависимого поведения [40]. Так, в исследованиях С. А. Шамова [36, 37] показано, что ингаляции ксенона не только ускоряют редукцию психопатологических симптомов у пациентов с наркотической и алкогольной зависимостью, но и способствуют снижению патологического влечения к алкоголю и наркотикам. В этих работах ксенонотерапия способствовала исчезновению галлюцинаций, редуцированию бреда и нормализации сна. Пациенты отмечали снижение боли, раздражительности, тревоги и тремора. Авторы отмечают, что к 6–10 сеансу ксенонотерапии у всех пациентов ( $n=80$ ) прекращалось влечение к наркотику, а в группе контроля ( $n=35$ ) влечение, к 11–15-му дню, сохранялось у 71,4% пациентов [34]. Более быстрая редукция влечения к алкоголю, восстановление сна, снижение тревоги и нормализация настроения в группе ксенона, по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ), отмечена также в работе А. В. Кузнецова и соавт. [39].

Хотя авторы исследований отражают эффективность ксенона при опиийной и алкогольной зависимости [34–39, 41], при подробном анализе выявляется ряд методологических ограничений (отсутствие рандомизации, сравнения групп, детального анализа размера эффекта), снижающих достоверность сделанных выводов. Требуются дополнительные РКИ более высокого качества.

### **Применение ксенона в лечении невротических расстройств**

Невротические расстройства характеризуются хроническими и рецидивирующими проявлениями тревоги, стресса и эмоциональной нестабильности. Лекарственные препараты,

используемые для их лечения (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотические средства), обладают нежелательными эффектами, поэтому интерес вызывает применение альтернативных методов, в том числе ксенонотерапии.

В исследовании А. Dobrovolsky и соавт. [42] изучалась эффективность ксенона при паническом расстройстве (ПР). Пациенты были разделены на группы: с ПР ( $n=42$ ) и с ПР и сопутствующими психическими расстройствами ( $n=39$ ), основную долю которых составляла депрессия. Всем пациентам проводились ингаляции ксенона (15–30%) — 6–7 процедур. Авторы отметили в обеих группах исходно высокий уровень тревоги (72,7 и 64,1) по шкале SAS, через месяц оценка составила 36,5 и 46,8 баллов соответственно, эффект снижения тревоги сохранялся на том же уровне при оценке через 6 мес. При оценке тревоги по HADS\_T исходно «клинически выраженная тревога» (17,7 и 19,0 баллов) к концу лечения достигла нормы. При оценке депрессии по HADS\_D частота регистрации «клинической депрессии» в группе 2 снизилась с 92,3 до 46,2%. Субъективно 52,4% пациентов первой и 12,8% второй группы отметили улучшение по Шкале общего клинического впечатления (CGI). Авторы отмечают, что для определения места ксенона в лечении панического расстройства необходимы дополнительные РКИ, сравнивающие ксенонотерапию с традиционными психотропными препаратами.

В исследовании Т. С. Сабининой и соавт. [43] изучался эффект ксенона при лечении 7 детей с тяжелой травмой (5 после теракта, 2 с укусами собак), имевших некупируемую боль и острое стрессовое расстройство (ОСР). Ингаляции ксеноно-кислородной смеси (15–30%) проводились на 13–14 сут по 15–20 мин., курсом 3–12 процедур. Во время ингаляций было отмечено снижение BIS-индекса с 95,5 до 86,5 ЕД, показателей по шкале Ramsay с 5,5 до 2,7 баллов, интенсивности боли с 4,1 до 1,1 баллов ( $p<0,05$ ). После 2 сеансов вдвое сократился прием анальгетиков. Для купирования боли требовалось 5 сеансов, фантомных болей — 12, нарушений сна — 3. Авторы делают вывод о высокой эффективности ксенонотерапии с целью купирования стойкого болевого синдрома и ОСР при тяжелой травме у детей, но, к сожалению, не проводилось сравнения с группой стандартной терапии, в связи с чем невозможно оценить размер эффекта.

Ранняя терапия ОСР необходима для предотвращения развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), который диагностируется, если симптомы сохраняются более 4 нед. после травматического события. Симптомы ПТСР могут длиться месяцы или даже годы и включают в себя повторные воспоминания о событии, избегание напоминаний о травме,

негативные изменения мышления и настроения, а также повышенную возбудимость [44].

В исследовании Т. В. Игошиной и соавт. [45–47] изучалась эффективность ксенонотерапии при невротических расстройствах у 40 мужчин (30–42 лет) с экстремальными профессиями. Контрольная группа ( $n=20$ ) получала стандартную терапию (психотерапия, физиотерапия, ноотропы, антидепрессанты, бензодиазепины). В экспериментальной группе ( $n=20$ ) дополнительно проводили 10 сеансов ингаляции ксенона (20–30%, 10–30 мин.). В группе воздействия отмечалось восстановление альфа-ритма ЭЭГ и снижение медленноволновой активности, указывающее на нормализацию мозговых функций. Наблюдалось достоверное снижение показателей по шкалам оценки соматических жалоб (GBB) на 66%, тревоги (HARS) — на 70% и депрессии (BDI) — на 55% по сравнению с исходными показателями ( $p<0,05$ ). В контрольной группе улучшение было менее выраженным — 35, 26 и 30%, соответственно. Субъективное улучшение пациенты отмечали после 3–4 процедуры.

В исследовании Ф. М. Шветского с соавт. [48] изучалось влияние ксенонотерапии на стресс у врачей анестезиологов-реаниматологов после ночного дежурства ( $n=30$ ). После 3-минутной ингаляции 30% смеси ксенона отмечалось снижение уровня тревожности по тесту Спилберга: у 50% врачей со средним уровнем тревожности — с  $37,5\pm1,4$  до  $30,0\pm2,3$  баллов ( $p<0,05$ ), у 17% с высоким уровнем — с  $45,0\pm2,2$  до  $39,0\pm1,4$  баллов. Выявлялись значимые изменения параметров variability ритма сердца (увеличение SDNN, RMSSD, pNN50), отражающие повышение парасимпатической активности. Значимых изменений концентрации гормонов стресса после ксенонотерапии не наблюдалось из-за их изначально невысокого уровня.

Экспериментальные данные [49] и проведенные клинические исследования отражают возможности применения ксенонотерапии в лечении панических, стрессовых и посттравматических расстройств, тревоги и депрессии, но отсутствие РКИ, посвященных этой тематике, ограничивает выводы об эффективности ксенона.

### Терапевтическое применение ксенона в онкологии

Улучшению качества жизни онкологических больных, особенно в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, способствует «поддерживающая терапия», направленная на профилактику и лечение болевого синдрома, тошноты и рвоты, желудочно-кишечных осложнений, психоэмоциональной коррекции и т. д. Применение ксенона может способство-

вать расширению возможностей поддерживающей терапии.

Эффекты ксенона при токсическом действии химиопрепаратов изучались Л. Л. Николаевым с коллегами [50]. Пациентки с раком молочной железы, получавшие высокодозную химиотерапию, были разделены на две группы. Контрольной группе ( $n=36$ ) назначалась стандартная терапия с антиэметиками. Основной группе ( $n=40$ ) дополнительно проводились ингаляции ксенона в концентрации 30% на протяжении курсов химиотерапии. В группе ксенона острая рвота наблюдалась у 5% больных против 16–47% в контрольной ( $p<0,001$ ). Частота отсроченной рвоты различалась только на 4-м курсе (45 против 58%,  $p<0,001$ ). Рвота ожидания была реже у получающих ксенон — 22% против 72% ( $p<0,001$ ). Большинство пациенток основной группы отметили отсутствие влияния тошноты и рвоты на повседневную жизнь по опроснику FLIE ( $p<0,001$ ). Общее состояние по шкале Карновского составило 94% в основной группе и 67% — в контрольной.

Ю. С. Сидоренко и соавт. [51] изучали влияние ингаляций ксенона на проявления посткастрационного синдрома (ПКС). ПКС развивается у женщин после хирургической или медикаментозной кастрации из-за снижения уровня эстрогенов и проявляется раздражительностью, депрессией и тревожностью. Исследование включало 30 пациенток репродуктивного возраста ( $39,4\pm3,7$  лет) с местно-распространенным раком шейки матки. С третьих суток после экстирпации матки проводился пятидневный курс ингаляций ксенона с повышением концентрации от 15–16 до 20–22% и уменьшением экспозиции с 20 до 10 мин. ЭЭГ показала нормализацию корковой активности мозга. Нейропсихологическое тестирование выявило снижение тревожности, утомляемости, улучшение сна и работоспособности у 82–98% пациенток.

Схожее влияние ксенона на психоэмоциональное состояние пациенток с впервые выявленным раком молочной железы отражено в исследовании Д. А. Розенко и соавт. [52]. После мастэктомии пациенткам основной группы ( $n=30$ ) проводились пятидневные ингаляции ксенона. Контрольная группа ( $n=30$ ) получала стандартную терапию. На десятые сутки по опросникам ESAS и MOS-SF-36 в группе ксенона отмечалось улучшение самочувствия в 2,6 раза, снижение подавленности в 2,3 раза, тревожности в 1,9 раза ( $p<0,05$ ). Показатели физического ( $89,2\pm2,2\%$ ) и психического здоровья ( $81,2\pm3,2\%$ ) были достоверно выше, чем в группе контроля ( $70,7\pm1,7$  и  $75,3\pm1,5\%$ ,  $p<0,05$ ). ЭЭГ показала снижение мощности бета-ритма, увеличение медленных ритмов и прирост альфа-ритма, что

указывало на снижение психологической напряженности.

Высокий анальгетический потенциал ксенона позволяет использовать его при болезненных процедурах, не требующих глубокой седации (например, эндоскопических и стоматологических вмешательствах) [53, 54]. Стоит рассматривать ингаляционный ксенон как перспективный компонент мультимодальной анальгезии. Так, в описанной выше работе Т. С. Сабининой [43], ингаляции ксенона способствовали купированию стойкого болевого синдрома у пациентов с тяжелой травмой.

Влияние ксенона на качество обезболивания у онкологических пациентов изучено в работах В. И. Потиевской [55, 32, 56]. В РКИ 2021 [55] и 2023 гг. [56] исследовали его влияние на острую послеоперационную боль. Пациентам после абдоминальных онкохирургических вмешательств ( $n=31$ ) проводились ингаляции 25±5% смеси ксенона в течение 10 мин. Группа плацебо ( $n=29$ ) получала 50% кислород. Выявлялось снижение интенсивности боли по ВАШ сразу после ингаляции и через 30 мин. у 90,3% ( $p<0,01$ ) и 80,6% ( $p<0,05$ ) пациентов против 37,9 и 27,4% соответственно в группе плацебо. Продолжительность анальгезии была выше в группе ксенона: 5 (4–8,75) ч против 1 (0–3) ч,  $p=0,0003$ . По данным электронейростимуляции отмечалось увеличение болевого порога сразу после ингаляции ( $p<0,01$ ) и через 30 мин. после нее ( $p<0,05$ ). Пупиллометрия выявила корреляции между активностью вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома, что указывало на модулирующее влияние ксенотерапии.

Важную роль в формировании хронического болевого синдрома играют воспалительные процессы и сенситизация нейронов центральной нервной системы, проявляющиеся их повышенной чувствительностью и возбудимостью [57]. В исследовании на добровольцах [58] показано, что ксенон подавляет усиление активности в сенсомоторных и инсулярных областях мозга, наблюдаемое при повторной болевой стимуляции, таким образом препятствуя процессу формирования хронической боли.

Так, в РКИ В. И. Потиевской и соавт. [32] было включено 95 онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. В группе воздействия ( $n=48$ ) проводилось 7 сеансов ингаляции 50% смеси ксенона. Фиксировалось статистически значимое снижение боли по НОШ с 50 (40; 60) до 40 (25; 50) баллов ( $p<0,05$ ), тогда как в контрольной группе изменений не наблюдалось.

Более крупное исследование использования ксенона при хронической боли проведено Г. Р. Абузаровой и соавт. [59]. В РКИ включили

131 онкологического пациента с хроническим болевым синдромом средней и высокой интенсивности. Группа исследования ( $n=66$ ) получала стандартную терапию и 30-минутные ингаляции 50% ксенона в течение 7 дней. Через 30 мин. после ингаляции медиана снижения боли по НОШ в основной группе составила 19,0 мм, а в группе плацебо — 4,0 мм ( $p<0,001$ ). Через 2 нед. после курса различия сохранялись: 15,00 мм против 0,00 мм, соответственно ( $p<0,001$ ). Отмечалось снижение суточной дозы тиамазола с  $210,9\pm31,3$  до  $150,1\pm28,3$  мг в основной группе. Нежелательные явления легкой степени наблюдались у 7 пациентов (5,3%), преимущественно тошнота/рвота — у 5, на головокружение, повышенную сонливость и боль пожаловался 1 пациент.

Таким образом, применение ксенона в комплексном лечении онкологических пациентов потенциально способствует повышению качества жизни за счет уменьшения проявлений тошноты и рвоты при проведении химиотерапии, коррекции психоэмоционального состояния, острой боли при лечении хронического болевого синдрома, однако требуется больше работ, посвященных этим вопросам. Потенциальная стимуляция гемопоэза [60] и описанные органопротективные свойства ксенона могут снизить повреждающие эффекты лучевой и химиотерапии, однако это также требует дополнительного изучения.

### Терапевтическое применение ксенона при легочной патологии

Ксенон — наиболее плотный из газов, его ингаляции могут повышать сопротивление дыхательных путей, однако исследование у добровольцев не выявило влияния высококонцентрированной смеси ксенона с кислородом на податливость респираторной системы и транспульмональный градиент [61]. В связи с этим ингаляции ксенона относительно безопасны и могут быть рассмотрены в качестве терапевтического средства при различной воспалительной патологии легких, но могут усугубить течение заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией.

К сожалению, проведенных РКИ в этой области нет. В. В. Удут и соавт. [62] описали применение курса ксенотерапии у пациента с ОРДС при COVID-19. После ингаляций 70% ксеноном в течение 5 дней отмечено снижение ЧСС, ЧДД и увеличение  $SpO_2$ . Лабораторно наблюдалось снижение маркеров воспаления: С-реактивного белка со 102,1 до 11,37 мг/л, D-димера с 620 до 460 нг/мл, лейкоцитов с 14 до  $6,4\times10^9$ /л. По данным КТ площадь повреждения легких уменьшилась с 45 до 15%. Дальнейшие

исследования этих авторов на экспериментальных моделях выявили механизмы действия ксенона: противовоспалительный, ангиопротективный эффекты, коррекция гемостаза и восстановление активности сурфактанта [63–65].

### Заключение

Анализ литературы показывает, что ингаляционное применение ксенона обладает значительным терапевтическим потенциалом в различных областях медицины, включая нейропротекцию, кардиопротекцию, онкологию и даже легочную патологию, лечение аддитивных и невротических расстройств (таблица). Однако, несмотря на то, что первые клинические исследования ксенона появились более 30 лет назад, текущее количество публикаций высокого качества, основанных на рандомизиро-

ванных контролируемых исследованиях (РКИ), остается ограниченным. На данный момент проведено всего 12 РКИ и 8 проспективных контролируемых исследований (без указаний на рандомизацию), охватывающих различные медицинские направления. При этом многие из них характеризуются небольшими объемами выборки и высоким риском систематической ошибки. Это ограничивает возможность делать окончательные выводы о клинической эффективности метода. Для более полной оценки силы терапевтического эффекта ксенона, его влияния на долгосрочные клинические исходы требуются дальнейшие крупномасштабные рандомизированные клинические испытания, результаты которых могут существенно расширить наши представления о возможностях ксеноно-терапии.

**Таблица. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.**

| Исследование                                                      | Дизайн*                                | Диагноз                                                 | Воздействие                                | Основные эффекты ксенона                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Терапевтическое применение ксенона с целью нейропротекции</b>  |                                        |                                                         |                                            |                                                                                                                        |
| Azzopardi D., 2013 [17]                                           | Проспективное неконтролируемое, $n=14$ | Перинатальная энцефалопатия                             | 30% ксенона, 24 ч                          | Антиконвульсантный эффект                                                                                              |
| Dingley J., 2014 [18]                                             | Проспективное неконтролируемое, $n=14$ | Перинатальная энцефалопатия                             | 25–50% ксенона, 3–18 ч                     | Антиконвульсантный эффект                                                                                              |
| Azzopardi D., 2016 [20]                                           | РКИ, $n=92$                            | Перинатальная энцефалопатия                             | 30% ксенона, 24 ч                          | Не оказал значимого влияния на повреждение мозга                                                                       |
| Laitio R., 2016 (XeHypotheCA Trial) [16]                          | РКИ, $n=110$                           | Внегоспитальная остановка кровообращения                | 40% ксенона, 24 ч                          | Снижение повреждения белого вещества мозга, 6-месячная летальность ниже ( $p=0,053$ )                                  |
| Лазарев В. В., 2019 [19]                                          | Клинический случай, $n=1$              | Рефрактерный эпилептический статус                      | 60% ксенона                                | Антиконвульсантный эффект                                                                                              |
| Гребенчиков О. А., 2022 [21]                                      | РКИ, $n=24$                            | Ишемический инсульт                                     | 40% ксенона, 6 ч                           | Улучшение сознания (ШКГ, FOUR), снижение неврологического дефицита (NIHSS)                                             |
| Шпичко А. И., 2023 [22, 23]                                       | РКИ, $n=24$                            | Хроническое нарушение сознания, последствия тяжелой ЧМТ | 30% ксенона, 30 мин., 7 дней               | Восстановление сознания (CRS-R), повышение BDNF (маркер нейрональной регенерации)                                      |
| <b>Терапевтическое применение ксенона с целью кардиопротекции</b> |                                        |                                                         |                                            |                                                                                                                        |
| Молчанов И. В., 2012 [31]                                         | Проспективное контролируемое**, $n=35$ | ОКС                                                     | 25–50% ксенона, 20–40 мин., 3–5 сут        | Снижение маркеров повреждения миокарда, улучшение гемодинамики                                                         |
| Arola O., 2013 [14]                                               | РКИ, $n=36$                            | Внегоспитальная остановка кровообращения                | 40% ксенона, 24 ч                          | Снижение тропонина Т через 72 ч                                                                                        |
| Arola O., 2017 (XeHypotheCA Trial) [15]                           | РКИ, $n=110$                           | Внегоспитальная остановка кровообращения                | 40% ксенона, 24 ч                          | Снижение тропонина Т через 72 ч                                                                                        |
| Saraste A., 2021 [30]                                             | РКИ, $n=38$                            | Внегоспитальная остановка кровообращения                | 40% ксенона, 24 ч                          | Увеличение фракции выброса ЛЖ, улучшение систолической деформации                                                      |
| <b>Применение ксенона в лечении аддитивных расстройств.</b>       |                                        |                                                         |                                            |                                                                                                                        |
| Наумов С. А., 2002 [34]                                           | Проспективное сравнительное, $n=30$    | Опийная наркомания, острый абстинентный синдром         | 50% ксенона, 2–3 мин., 17 сеансов (7 дней) | Снижение кортизола, СТГ, глюкозы, активности аминотрансфераз; повышение ТТГ и тироксина; купирование абстиненции       |
| Шамов С. А., 2006 [36]                                            | Проспективное контролируемое, $n=80$   | Опийный абстинентный синдром                            | 50% ксенона, 40 мин., 9–10 сеансов         | Обезболивание, снижение аффективных, астенических и поведенческих расстройств, улучшение психоэмоционального состояния |

**Продолжение табл. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.**

| Исследование                                                  | Дизайн*                                      | Диагноз                                                                                    | Воздействие                                                                  | Основные эффекты ксенона                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Шамов С. А., 2007 [37]                                        | Проспективное контролируемое, <i>n</i> =101  | Острая энцефалопатия у пациентов с зависимостью от ПАВ                                     | 50% ксенона, 7–10 сеансов, 5 дней                                            | Быстрая редукция психических и соматовегетативных нарушений, отсутствие негативного влияния на гемодинамику и дыхание                                                                                   |
| Кузнецов А. В., 2007 [41]                                     | Проспективное контролируемое, <i>n</i> =138  | Алкогольный абстинентный синдром                                                           | Субанестетические дозы ксенона, частота сеансов определялась по симптоматике | Снижение влечения к алкоголю, более ранняя редукция симптомов абстиненции, улучшение когнитивных функций                                                                                                |
| Цыганков Б. Д., 2013 [39]                                     | Проспективное контролируемое, <i>n</i> =120  | Алкогольная и опиоидная зависимость, абстинентный синдром, энцефалопатии различного генеза | 33% ксенона (Хе: О <sub>2</sub> =1:2), 5–7 мин., 7–12 сеансов, 5 дней        | Снижение тревожности, депрессии, когнитивных расстройств, улучшение показателей ЭЭГ и РЭГ, нормализация церебральной гемодинамики, снижение потребности в наркотических анальгетиках и транквилизаторах |
| Уткин С. И., 2014 [38]                                        | Проспективное сравнительное, <i>n</i> =78    | Опийный абстинентный синдром                                                               | 25% ксенона, 10 сут по 20 мин.                                               | Снижение выраженности абстинентных симптомов, отсутствие психофармакологических побочных эффектов                                                                                                       |
| Стрепетова О. В., 2014 [35]                                   | Проспективное контролируемое, <i>n</i> =137  | Алкогольные расстройства: абстинентный синдром, делирий, кома                              | 25–30% ксенона, 10–15 мин, 6 дней                                            | Уменьшение доз седативных препаратов, снижение частоты осложнений (делирий, кома), ускоренное восстановление сознания, улучшение когнитивных функций                                                    |
| <b>Применение ксенона в лечении невротических расстройств</b> |                                              |                                                                                            |                                                                              |                                                                                                                                                                                                         |
| Игошина Т. В., 2013–2014 [45, 46]                             | Проспективное контролируемое, <i>n</i> =40   | Невротические расстройства у лиц опасных профессий                                         | 20–30% ксенона, 10–30 мин., 10 сеансов                                       | Снижение тревоги, депрессии, улучшение ЭЭГ-показателей                                                                                                                                                  |
| Шветский Ф. М., 2016 [48]                                     | Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =30 | Хронический стресс и утомление у врачей анестезиологов-реаниматологов                      | 70% ксенона, 3 мин., поток 3,5–5,5 л/мин                                     | Снижение уровня тревожности, улучшение показателей вариабельности сердечного ритма, увеличение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, улучшение качества сна                              |
| Добровольский А., 2017 [42]                                   | Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =81 | Паническое расстройство                                                                    | 15–30% ксенона, 6–7 сеансов                                                  | Снижение тревоги по шкалам SAS, HADS-T                                                                                                                                                                  |
| Сабина Т. С., 2019 [43]                                       | Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =7  | Тяжелая травма, острое стрессовое расстройство, стойкий болевой синдром                    | 15–30% ксенона, 15–20 мин., курс 3–12 сеансов                                | Снижение острой боли, улучшение сна, редукция ОЦР, купирование фантомных болей, нормализация психоэмоционального состояния                                                                              |
| <b>Терапевтическое применение ксенона в онкологии</b>         |                                              |                                                                                            |                                                                              |                                                                                                                                                                                                         |
| Николаев Л. Л., 2014 [50]                                     | РКИ, <i>n</i> =76                            | Рак молочной железы, химиотерапия                                                          | 30% ксенона, 30–40 мин. во время сеансов химиотерапии                        | Снижение частоты острой тошноты и рвоты, снижение рвоты ожидания, улучшение качества жизни                                                                                                              |
| Сидоренко Ю. С., 2019 [51]                                    | Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =30 | Рак шейки матки, посткастрационный синдром                                                 | 12–22% ксенона, 10–20 мин., 5 процедур через день                            | Нормализация по данным ЭЭГ, снижение тревожности, депрессии, утомляемости, улучшение сна, аппетита, работоспособности, повышение активности и оптимизма                                                 |
| Розенко Д. А., 2021 [52]                                      | РКИ, <i>n</i> =60                            | Рак молочной железы, хирургическое лечение                                                 | 15–22% ксенона, 10–25 мин., 5 процедур                                       | Снижение подавленности, тревожности, слабости, нарушений сна; нормализация ЭЭГ                                                                                                                          |
| Потиевская В. И., 2022 [32]                                   | РКИ, <i>n</i> =95                            | Хронический болевой синдром у онкологических пациентов                                     | 50% ксенона, 8–10 мин., 7 сеансов                                            | Снижение интенсивности хронической боли, отсутствие значимого влияния на сердечно-сосудистую систему                                                                                                    |
| Потиевская В. И., 2021, 2023 [55, 56]                         | РКИ, <i>n</i> =60                            | Острая послеоперационная боль у онкологических пациентов                                   | 25% ксенона, 10 мин.                                                         | Снижение интенсивности боли по ВАШ, увеличение порога болевой чувствительности, уменьшение потребности в анальгетиках                                                                                   |

## Продолжение табл. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.

| Исследование                                                     | Дизайн*                 | Диагноз                                           | Воздействие                                    | Основные эффекты ксенона                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Абузарова Г. Р., 2020 [59]                                       | РКИ, n=131              | Хроническая боль у онкологических пациентов       | 50% ксенона, 8–9 мин., 7 процедур              | Снижение интенсивности хронической боли, снижение суточной потребности в трамадоле и НПВП                                                                               |
| <b>Терапевтическое применение ксенона при легочной патологии</b> |                         |                                                   |                                                |                                                                                                                                                                         |
| Удуд В. В., 2021 [62]                                            | Клинический случай, n=1 | ОДН и нейро-психическое расстройство при COVID-19 | 70% ксенона, 1 мин., 1 раз в день, курс 5 дней | Увеличение сатурации, снижение одышки, нормализация дыхательного ритма, уменьшение тревожности, депрессии и бессонницы, улучшение структуры легочной ткани по данным КТ |

**Примечание.** \* — во многих публикациях не указан дизайн, в таком случае тип исследования указали на основе описания исследования; \*\* — в исследовании описана группа сравнения, но не проведено межгрупповое сравнение по основным контрольным точкам.

## Литература

- Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97 (20): e10758. DOI: 10.1097/MD.00000000000010758. PMID: 29768360.
- Law L. S. C., Lo E. A. G., Gan T. J. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg.* 2016; 122 (3): 678. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750.
- Hou B., Li F., Ou S., Yang L., Zhou S. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2016; 29: 65–74. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.10.018. PMID: 26897451.
- Лисиценко И. А., Гусаров В. Г. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 45–58.
- De Deken J., Rex S., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. The Efficacy of Noble Gases in the Attenuation of Ischemia Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (9): e886–e896. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001717. PMID: 27071065.
- McGuigan S., Marie D. J., O'Bryan L. J., Flores F. J., Evered L., Silbert B., Scott D. A. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1225191. DOI: 10.3389/fnins.2023.1225191.
- Anna R., Rolf R., Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *ICMx*. 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000.
- Liang M., Ahmad F., Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2022; 129 (2): 200–218. DOI: 10.1016/j.bja.2022.04.016. PMID: 35688658.
- Ершов А. В., Крюков И. А., Антонова В. В., Баева А. А. Влияние ксенона на активность глико-ген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 60–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2274>
- Рылова А. В., Беляев А. Ю., Лубнин А. Ю. Влияние ксенона на мозговой кровоток у нейрохирургических пациентов без внутричерепной гипертензии. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; (4): 4–9.
- Рылова А. В., Гаврилов А. Г., Лубнин А. Ю., Потапов А. А. Внутричерепное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов во время анестезии ксеноном. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (4): 19–25.
- Васильев С. В., Владимиров С. А. Критерии безопасности воздействия субнаркозных доз ксенона на церебральную гемодинамику у пациентов с ишемическими поражениями ЦНС. *J. Siberian Med. Sci.* 2014; (6): 41.
- Marion D. W., Crosby K. The Effect of Stable Xenon on ICP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11 (2): 347–350. DOI: 10.1038/jcbfm.1991.69. PMID: 1997507.
- Arola O. J., Laitio R. M., Roine R. O., Grönlund J., Saraste A., Pietilä M., Airaksinen J., Perttilä J., Scheinin H., Olkkola K. T., Maze M., Laitio T. T. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2116–2124. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a4337. PMID: 23896830.
- Arola O., Saraste A., Laitio R., Airaksinen J., Hynninen M., Bäcklund M., Ylikoski E., Wennervirta J., Pietilä M., Roine R. O., Harjola V. P., Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Scheinin H., Maze M., Vahlberg T., Laitio T. Inhaled xenon attenuates myocardial damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the xe-hypotheca trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (21): 2652–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1088. PMID: 29169472.
- Laitio R., Hynninen M., Arola O., Virtanen S., Parkkola R., Saunavaara J., Roine R. O., Grönlund J., Ylikoski E., Wennervirta J., Bäcklund M., Silvasti P., Nukarinen E., Tiainen M., Saraste A., Pietilä M., Airaksinen J., Valanne L., Martola J., Silvennoinen H., Scheinin H., Harjola V. P., Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Inkinen O., Olkkola K. T., Maze M., Vahlberg T., Laitio T. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (11): 1120. DOI: 10.1001/jama.2016.1933. PMID: 26978207.
- Azzopardi D., Robertson N. J., Kapetanakis A., Griffiths J., Rennie J. M., Mathieson S. R., Edwards A. D. Anticonvulsant effect of xenon on neonatal asphyxial seizures. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98 (5): F437–F439. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303786. PMID: 23572341.
- Dingley J., Tooley J., Liu X., Scull-Brown E., Elstad M., Chakkarapani E., Sabir H., Thoresen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014; 133 (5): 809–818. DOI: 10.1542/peds.2013-0787. PMID: 24777219.
- Lazarev V. V., Golubev B. I., Brusov G. P., Tsylin L. E. Xenon in the treatment of super-refractory status epilepticus. Case report. *Ann. Crit. Care*. 2019; (4): 123–127. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-123-127.
- Azzopardi D., Robertson N. J., Bainbridge A., Cady E., Charles-Edwards G., Deierl A., Fagiolo G., Franks N. P., Griffiths J., Hajnal J., Juszczak E., Kapetanakis B., Linsell L., Maze M., Omar O., Strohm B., Tusor N., Edwards A. D. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe):

- a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (2): 145–153. DOI: 10.1016/s1474-4422 (15)00347-6. PMID: 26708675.
21. Гребенчиков О. А., Евсеев А. К., Кулабухов В. В., Кузовлев А. Н., Петриков С. С., Рамазанов Г. Р., Хусаинов Ш. Ж., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Шпичко А. И. Нейропротективные эффекты интальационной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 561–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572.
  22. Шпичко А. И., Кузовлев А. Н., Черпаков Р. А., Шпичко Н. П., Гребенчиков О. А., Евсеев А. К., Шабанов А. К., Петриков С. С. Новая стратегия лечения пациентов с длительным нарушением сознания с применением ксенона. Проспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 592–599. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-592-599.
  23. Шпичко А. И., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Гребенчиков О. А. Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления. Проспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023; 12 (2): 250–258. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258.
  24. Mochalova E. G., Legostaeva L. A., Zimin A. A., Yusupova D. G., Sergeev D. V., Ryabinkina Y. V., Bodien Y., Suponeva N. A., Piradov M. A. The Russian version of Coma Recovery Scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2018; 118 (3): 25. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-3. PMID: 29798977.
  25. Yang Y. S., Wu S. H., Chen W. C., Pei M. Q., Liu Y. B., Liu C. Y., Lin S., He H. F. Effects of xenon anesthesia on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2023; 23 (1): 366. DOI: 10.1186/s12871-023-02316-5. PMID: 37946114.
  26. Белкин А. А., Зислин Б. Д., Аврамченко А. А., Алашеев А. М., Сельский Д. В., Громов В. С., Доманский Д. С., Инюшкин С. Н., Поченко Д. В., Рудник Е. И., Солдатов А. С. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейрореаниматологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; (2): 4–8.
  27. Laaksonen M., Rinne J., Rahi M., Posti J. P., Laitio R., Kivelev J., Saarenpää I., Laukka D., Frösen J., Ronkainen A., Bendel S., Långsjö J., Ala-Peijari M., Saunavaara J., Parkkola R., Nyman M., Martikainen I. K., Dickens A. M., Rinne J., Valtonen M., Saari T. I., Koivisto T., Bendel P., Roine T., Saraste A., Vahlberg T., Tanttari J., Laitio T. Effect of xenon on brain injury, neurological outcome, and survival in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage — study protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2023; 24 (1): 417. DOI: 10.1186/s13063-023-07432-8. PMID: 37337295.
  28. Hecker K. E., Horn N., Baumert J. H., Reyle-Hahn S. M., Heussen N., Rossaint R. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon in intubated swine. *Br. J. Anaesth.* 2004; 92 (3): 421–424. DOI: 10.1093/bja/ae077. PMID: 14742330.
  29. Koblin D. D., Fang Z., Eger E. I., Laster M. J., Gong D., Ionescu P., Halsey M. J., Trudell J. R. Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics). *Anesth. Analg.* 1998; 87 (2): 419–424. DOI: 10.1213/00000539-199808000-00035.
  30. Saraste A., Ballo H., Arola O., Laitio R., Airaksinen J., Hynninen M., Bäcklund M., Ylikoski E., Wennervirta J., Pietilä M., Roine R. O., Harjola V. P., Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Scheinin H., Maze M., Vahlberg T., Laitio T. Effect of Inhaled Xenon on Cardiac Function in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest—A Substudy of the Xenon in Combination With Hypothermia After Cardiac Arrest Trial. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (8): e0502. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000502. PMID: 34345828.
  31. Молчанов И. В., Потиевская В. И., Пулина Н. Н., Шебзухова Е. Х. Лечение больных с острым коронарным синдромом ингаляциями ксенона. *ДокторПу.* 2012; 10 (78): 35–40.
  32. Potievskaya V. I., Abuzarova G. R., Sarmanaeva R. R., Loboda A. V., Potievskiy M. B., Kuznetsov S. V., Kaprin A. D. Effect of xenon-oxygen inhalations on functional status of cardiovascular system in oncological patients suffering chronic pain syndrome. *Issled Prakt Med (Print).* 2022; 9 (3): 52–66. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-4.
  33. Hofland J., Ouattara A., Fellahi J. L., Gruenewald M., Hazebroucq J., Ecoffey C., Joseph P., Heringlake M., Steib A., Coburn M., Amour J., Rozec B., Liefde I., Meybohm P., Preckel B., Hanouz J. L., Tritapepe L., Tonner P., Benhaoua H., Roesner J. P., Bein B. Effect of xenon anesthesia compared to sevoflurane and total intravenous anesthesia for coronary artery bypass graft surgery on postoperative cardiac troponin release. *Anesthesiology.* 2017; 127 (6): 918–933. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001873.
  34. Наумов С. А., Шписман М. Н., Наумов А. В., Лукинов А. В., Тулицын М. В., Вовк С. М. Роль ксенона в лечении опиной наркомании. *Вопросы наркологии*. 2002; (6): 13–17.
  35. Стрелетова О. В. Успешный опыт применения ксенона в комплексе интенсивного лечения алкогольных расстройств. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 7 (62): 88–94.
  36. Шапов С. А., Цыганков Б. Д., Доненко В. Е., Клячин А. И., Тюнева А. И. Использование ксенона для купирования острого абстинентного синдрома при лечении больных наркотической зависимостью. *Наркология*. 2006; 5 (6): 46–52.
  37. Шапов С. А., Давлетов Л. А., Цыганков Д. Б., Шуляк Ю. А. Применение ксенона в комплексном лечении психических и соматоневрологических расстройств при острой энцефалопатии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. *Наркология*. 2007; 6 (1): 38–44.
  38. Уткин С. И., Атамуратов И. Б., Винникова М. А., Захаров М. В., Деревлев Н. Н., Литвинская И. И., Вишневский С. А., Потапов А. В., Потапов С. В. Ксенон в терапии опиоидного абстинентного синдрома. *Вопросы наркологии*. 2014; (4): 13–28.
  39. Tzigankov B. D., Shamov S. A., Rykhletskiy P. Z., Davletov L. A. The possibilities of xenon application in complex therapy of psycho-pathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russ. Med. J.* 2013; 19 (4): 11–14. DOI: 10.17816/rmj38066.
  40. Fluyau D., Revadigar N., Pierre C. G. Clinical benefits and risks of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to treat severe opioid use disorder: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2020; 208: 107845. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107845. PMID: 31978670.
  41. Кузнецов А. В., Шапов С. А., Цыганков Д. Б. Опыт применения лечебного ксенонового наркоза в комплексной терапии больных алкогольной зависимостью в период абстинентных и постабстинентных расстройств. *Российский медицинский журнал*. 2007; (6): 19–22.
  42. Dobrovolsky A., Ichim T. E., Ma D., Kesari S., Bogin V. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 137. DOI: 10.1186/s12967-017-1237-1. PMID: 28610592.
  43. Sabinina T. S., Bagaev V. G., Amcheslavsky V. G., et al. First experience with xenon in treatment of severe trauma in children. *Medicinskij alfavit.* 2019; 2 (31): 41–45. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-31 (406)-41-45.
  44. Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П., Радионова Д. С. Основные подходы к диагностике и терапии посттравматического стрессового расстройства. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2022; 56 (4): 107–111. DOI: 10.31363/2313-7053-2022-4-107-111.
  45. Игошина Т. В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субна-

- котических доз ксенона в условиях санатория. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013; (4): 37–42.
46. Игошина Т. В., Котровская Т. И., Бубеев Ю. А., Счастливцева Д. В., Потапов А. В. Применение ингаляции субнаркологических доз ксенона в санаторном лечении посттравматических стрессовых расстройств. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014; 48 (5): 58–63.
  47. Бубеев Ю. А., Игошина Т. В., Котровская Т. И. Коррекция связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий в условиях клинического санатория. *Экстремальная деятельность человека*. 2016; (3): 25–30.
  48. Шветский Ф. М., Потиевская В. И., Смольников П. В., Чижов А. Я. Коррекция функционального состояния врачей анестезиологов-реаниматологов ингаляциями ксенона. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2016; (4): 96–104.
  49. Стряпко Н. В., Сазонтова Т. Г., Потиевская В. И., Хайруллина А. А., Вдовина И. Б., Куликов А. Н., Архипенко Ю. В., Молчанов И. В. Адаптационный эффект многократного применения ксенона. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 50–56.
  50. Николаев Л. Л., Петрова М. В., Болихова Н. А., Добровольская Н. Ю., Потапов А. В. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; (57): 6–9.
  51. Сидоренко Ю. С., Кит О. И., Попова Н. Н., Арапова Ю. Ю., Шихлярова А. И., Моисеенко Т. И., Меньшенина А. П., Ващенко Л. Н., Росторгуев Э. Е., Попов И. А., Гончарова А. С. Роль ЦИС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонотерапии. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (5): 708–714.
  52. Розенко Д. А., Шихлярова А. И., Ващенко Л. Н., Попова Н. Н., Арапова Ю. Ю., Арджа А. Ю., Коробов А. А. Нейропсихологические особенности пациенток репродуктивного возраста с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения с применением ксенон-кислородной терапии. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (3): 10–20.  
DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-1.
  53. Потиевская В. И., Шветский Ф. М. Процедура седация ксеноном при диагностической эзофагогастродуоденоскопии. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; (4): 42–46.
  54. Давыдова Н. С., Наумов С. А., Костромитина Г. Г., Соболева Г. В., Еремич В. С., Рабинович С. А., Бабилов А. С. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике. *Поликлиника*. 2013; (5–2): 48–51.
  55. Potievskaya V. I., Shvetskiy F. M., Sidorov D. V., Lozhkin M. V., Potievskiy M. B., Abuzarova G. R., Sarmanaeva R. R., Kuznetsov S. V., Alekseeva G. S. Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study. *Ann. Crit. Care*. 2021; (3): 140–150.  
DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
  56. Potievskaya V. I., Shvetskiy F. M., Varchenko N. N., Gankin K. A., Potievskiy M. B., Alekseeva G. S., Khorovyan A. M. Effect of xenon-oxygen inhalations on psychovegetative component of pain syndrome after abdominal surgery in cancer patients. *Russ. J. Anaesthesiol. Reanimatol.* 2023; (4): 56.  
DOI: 10.17116/anaesthesiology202304156.
  57. Овечкин А. М. Хронический послеоперационный болевой синдром — подводный камень современной хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (1): 5–18.
  58. Adolph O., Köster S., Georgieff M., Bäder S., Föhr K. J., Kammer T., Herrnberger B., Grön G. Xenon-induced changes in CNS sensitization to pain. *NeuroImage*. 2010; 49 (1): 720–730.  
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.034. PMID: 19703572.
  59. Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Сарманаева Р. Р., Кузнецов С. В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2020; (4): 48–57.
  60. Stoppe C., Ney J., Brenke M., Goetzenich A., Emontzpohl C., Schälte G., Grottko O., Moeller M., Rossaint R., Coburn M. Sub-anesthetic Xenon Increases Erythropoietin Levels in Humans: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med.* 2016; 46 (11): 1753–1766.  
DOI: 10.1007/s40279-016-0505-1. PMID: 26939898.
  61. Schaefer M. S., Treschan T. A., Gauch J., Neukirchen M., Kienbaum P. Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs. *Br. J. Anaesth.* 2018; 120 (6): 1394–1400.  
DOI: 10.1016/j.bja.2018.02.064. PMID: 29793604.
  62. Uduv V. V., Naumov S. A., Evtushenko D. N., Uduv E. V., Naumov S. S., Zyuz'kov G. N. A case of xenon inhalation therapy for respiratory failure and neuropsychiatric disorders associated with COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 1517.  
DOI: 10.17179/excli2021-4316. PMID: 34924901.
  63. Uduv V. V., Naumov S. A., Uduv E. V., Naumov S. S., Evtushenko D. N., Chumakova O. N., Zyuz'kov G. N. Mechanisms of the Effects of Short-Term Inhalations of Xe and O<sub>2</sub> Gas Mixture in the Rehabilitation of Post-COVID Ventilation Failure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 172 (3): 364–367.  
DOI: 10.1007/s10517-022-05393-7. PMID: 35001305.
  64. Evtushenko D. N., Fateev A. V., Naumov S. A., Uduv E. V., Naumov S. S., Uduv V. V. Xenon-Induced Recovery of Functional Activity of Pulmonary Surfactant (In Silico Study). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023; 176 (2): 260–267.  
DOI: 10.1007/s10517-024-06006-1. PMID: 38194069.
  65. Fedorova E. P., Filonova M. V., Churin A. A., Sandrikina L. A., Fomina T. I., Neupokoeva O. V., Shepeleva N. V., Nikiforov P. E., Naumov S. A., Uduv E. V., Naumov S. S., Uduv V. V. Effect of Xe/O<sub>2</sub> Inhalation on Hemostasis in Experimental Thromboplastin Pneumonitis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024; 176 (6): 731–735.  
DOI: 10.1007/s10517-024-06098-9. PMID: 38904932.

Поступила 06.02.2025  
Принята 14.03.2025  
Принята в печать 28.03.2025

## Ethical Imperatives for Harmonizing Brain Death Standards in the United States and Globally

Calixto Machado<sup>1\*</sup>, Jose J. Sanchez<sup>2</sup>, Beata Drobna Saniova<sup>3</sup>, Michal Drobny<sup>3</sup>, Arthur Schiff<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Better Call Agency,  
1545 NW 15<sup>th</sup> Street Road, Miami, FL 33125, USA

<sup>3</sup> Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava,  
Jessenius Faculty of Medicine and University Hospital in Martin,  
2 Kollarova Str., 03659 Martin, Slovak Republic

<sup>4</sup> Northside Hospital Gwinnett,  
500 Medical Center Blvd, Suite 350, Lawrenceville, GA 30046, USA

**For citation:** Calixto Machado, Jose J. Sanchez, Beata Drobna Saniova, Michal Drobny, Arthur Schiff. Ethical Imperatives for Harmonizing Brain Death Standards in the United States and Globally. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2025; 21 (2): 67–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-27-02> [In Engl.]

\*Correspondence to: Calixto Machado, cmachado180652@gmail.com

### Summary

The determination of brain death/death by neurological criteria (BD/DNC) is a critical medical and legal process. The Uniform Determination of Death Act (UDDA) provides a legal framework, yet significant state-by-state inconsistencies persist in its interpretation and implementation. These disparities create ethical concerns related to justice, patient autonomy, informed consent, and public trust in medical determinations of death.

This paper argues for urgently harmonizing BD/DNC criteria across the United States and globally to uphold ethical medical practice, ensure consistency in end-of-life care, and preserve public confidence in the organ donation system.

Ethical considerations are examined, including fairness in healthcare access, respect for religious and cultural beliefs, and the implications for organ procurement policies. The call for national and international standardization aligns with bioethical principles and medical best practices, aiming to reinforce ethical and legal integrity in BD/DNC determination.

**Keywords:** brain death; death by neurological criteria; medical ethics; justice; public trust; legal standards; global health policy; organ donation; informed consent

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

## Этические императивы для согласования стандартов констатации смерти мозга в США и во всем мире

К. Мачадо<sup>1\*</sup>, Х. Санчес<sup>2</sup>, Б. Д. Саниова<sup>3</sup>, М. Дробны<sup>3</sup>, А. Шифф<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Агентство Better Call,  
США, 33125, Флорида, Майами, Северо-западная 15-я ул. Роуд, 1545

<sup>3</sup> Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, Братиславский университет им. Коменского,  
медицинский факультет им. Ессениуса и Университетская клиника в Мартине,  
Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

<sup>4</sup> Больница Нортсайд Гвиннетт,  
США, 30046, Джорджия, Лоуренсвилл, бульвар Медицинского центра, д. 500, каб. 350

### Резюме

Определение смерти мозга/смерти по неврологическим критериям (СМ/СНК) является важнейшим медицинским и юридическим процессом. Закон о единообразном определении смерти (The Uniform Determination of Death Act, UDDA) обеспечивает правовую основу для этого процесса, однако в разных штатах сохраняются значительные расхождения в его интерпретации и применении. Эти различия порождают этические проблемы, связанные с правосудием, самостоятельностью пациента, информированным согласием и доверием общества к врачебной констатации смерти.

В данной статье приводятся аргументы в пользу срочного согласования критериев СМ/СНК в США и во всем мире для соблюдения этических норм в медицинской практике, обеспечения непрерывности в медицинском уходе в конце жизни и сохранения общественного доверия к системе донорства органов.

Рассматриваются этические аспекты, включая справедливость доступа к медицинским услугам, уважение религиозных и культурных убеждений, а также последствия для политики получения органов. Призыв к стандартизации на национальном и международном уровнях согласуется с принципами биоэтики и передовой медицинской практикой, направленными на укрепление этической и правовой целостности при определении СМ/СНК.

**Ключевые слова:** смерть мозга; смерть по неврологическим критериям; медицинская этика; правосудие; общественное доверие; правовые стандарты; глобальная политика здравоохранения; донорство органов; информированное согласие

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

**Information about the authors:**

Machado Calixto: <https://orcid.org/0000-0002-0539-5844>

Saniova Drobna Beata: <https://orcid.org/0000-0002-0833-9493>

Drobný Michal: <https://orcid.org/0000-0001-9312-558X>

## Introduction

Brain death/death by neurological criteria (BD/DNC), as defined by the UDDA, requires the irreversible cessation of all brain functions, including the brainstem. However, state-level variability in BD/DNC determination has created inconsistencies that undermine the ethical foundation of death determination. These inconsistencies result in unequal treatment of patients based on geographical location, affecting their legal status and eligibility for organ donation. Furthermore, international standards for BD/DNC vary widely, further complicating the definition and acceptance of brain death [1–10].

This paper explores this fragmentation's ethical dilemmas and calls for standardized national and global guidelines.

### Challenges in Brain Death Diagnosis

The diagnosis of BD/DNC relies on clinical assessments that evaluate the absence of brainstem reflexes, irreversible coma, and the inability to breathe independently. Additional confirmatory tests, such as cerebral blood flow studies or electroencephalography, may be used when inconclusive clinical exams. However, discrepancies exist in how these tests are applied across jurisdictions, contributing to ethical and legal uncertainties [6, 11–13].

**Some key challenges in BD/DNC diagnosis include:**

- Variability in required clinical examinations and confirmatory tests between states and countries.
- Differences in physician training and expertise in BD determination.
- Ethical concerns regarding misdiagnosis, particularly in patients with complex neurological conditions.
- Religious and cultural objections to BD that further complicate standardization efforts.

**Ethical Issues in BD/DNC Determination [8, 9, 14–17]**

1. **Justice and Equity** — The principle of justice demands that all patients be treated equally, yet current BD/DNC criteria vary by state and country. Patients and families in different jurisdictions may receive different determinations of death, leading to inequities in care and access to organ transplantation.

2. **Autonomy and Informed Consent** — Many families struggle with BD diagnoses, particularly when state laws and hospital policies differ. Lack of

uniform communication and inconsistent criteria compromise informed consent, leaving families uncertain about their loved one's medical status.

3. **Public Trust and Legitimacy** — Public confidence in BD/DNC is critical, particularly in organ donation. The presence of varying state and international criteria risks eroding trust in medical professionals and the ethical integrity of brain death determinations, potentially impacting organ donation rates.

4. **Religious and Cultural Considerations** — Ethical concerns arise when diverse religious and cultural beliefs are not uniformly considered in BD/DNC protocols. The lack of a standardized approach can lead to unnecessary conflicts between medical teams and families who dispute BD determinations on cultural or religious grounds.

5. **Legal and Policy Implications** — The legal definition of death should be coherent and consistently applied. The variation among states and countries challenges the credibility of BD as a legal and medical standard, opening the door for legal disputes and further ethical ambiguities.

The Need for National and Global Standardization: Harmonizing BD/DNC standards across all U.S. states and internationally is an ethical imperative to protect patients, families, and the medical community. National and global guidelines should ensure that BD determination is scientifically rigorous, ethically justified, and legally enforceable [18–22].

### Key recommendations include:

- Adoption of a single, national BD/DNC standard to ensure consistency in death determination across U.S. states.
- Development of international BD/DNC guidelines under organizations such as the World Health Organization (WHO) to facilitate global alignment on BD criteria.
- Strengthening communication and transparency in BD diagnoses to improve public trust.
- Considering cultural and religious perspectives in BD determinations to uphold ethical inclusivity.
- Enhancing medical education and physician training to ensure accurate and ethical BD diagnoses worldwide.

## Discussion

The ethical necessity of standardizing BD/DNC criteria extends beyond national borders. Countries

such as Japan, Israel, and some Muslim-majority nations have different approaches to BD due to cultural, religious, or legal reasons — this global diversity challenges medical professionals and policymakers seeking a unified approach. The absence of universal BD standards complicates international organ donation efforts, raises ethical dilemmas regarding patient rights, and fuels skepticism toward BD determinations. The global medical community must engage in interdisciplinary discussions to achieve greater harmonization of BD/DNC policies, ensuring ethical and legal consistency across borders [19, 21, 23–25].

## References

1. Allemang B., Patton M., Greer K., Pinston K., Farias M., Schofield K., Samuuel S., et al. Development of the Strengths, Skills, and Goals Matrix: a tool for facilitating strengths-based adolescent and young adult engagement in research. *Res Involv Engagem*. 2023; 9 (1): 89. DOI: 10.1186/s40900-023-00502-w.
2. Berkowitz I. D., Garret J. Should the brain death exam with apnea test require surrogate informed consent? No. The U. D. DA revision series. *Neurology*. 2023; 101 (5): 218–220. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207343. PMID: 37429709.
3. Barnes E., Greer D. Inconsistency in brain death determination should not be tolerated. *AMA J Ethics*. 2020; 22 (12): E1027–1032. DOI: 10.1001/amajethics.2020.1027. PMID: 33419503.
4. Lewis A., Kirschen M. P., Greer D. M. Author response: pediatric and adult brain death/death by neurologic criteria consensus guideline: report of the AAN Guidelines Subcommittee, AAP, CNS, and SCCM. *Neurology*. 2024; 102 (9): e209370. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209370. PMID: 38648607.
5. Bernat J. L. Author response: challenges to brain death in revising the uniform determination of Death Act: the UDDA revision series. *Neurology*. 2024; 102 (1): e208045. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208045. PMID: 38165387.
6. Machado C. Reader response: challenges to brain death in revising the uniform determination of death act: the UDDA revision series. *Neurology*. 2024; 102 (1): e208044. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208044. PMID: 38165388.
7. Machado C. Reader response: What is the ideal brain criterion of death? Nonclinical considerations: the UDDA revision series. *Neurology*. 2024; 102 (9): e209286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209286. PMID: 38621220.
8. Landau D., Kirschen M. P., Greer D., Lewis A. States do not delineate the «Accepted Medical Standards» for brain death/death by neurologic criteria determination. *Neurocrit Care*. 2025. DOI: 10.1007/s12028-024-02209-6. PMID: 39849222.
9. Johnson L. S. M. Philosophical, medical, and legal controversies about brain death. Elements in bioethics and neuroethics. Cambridge University Press; 2024: 84. DOI: 10.1017/9781009323352
10. Kowalski K., Marscholke J., Nowakowska-Kotas M., Budrewicz S. The impact of clinical education on knowledge and attitudes towards brain death among Polish medical students — a cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2023; 23 (1): 669. DOI: 10.1186/s12909-023-04637-y. PMID: 37710211.
11. Junga A., Kockwelp P., Valkov D., Schulze H., Bozdere P., Hätscher O., Ahrens H., et al. Teach the unteachable with a virtual reality (VR) brain death scenario — 800 students and 3 years of experience. *Perspect Med Educ*. 2025; 14 (1): 44–54. DOI: 10.5334/pme.1427. PMID: 39897616.
12. Amiri M., Fisher P. M., Raimondo E., Sitaros A., Hribljan M. C., Othman M. H., Zibrandtsen I., et al. Multimodal prediction of residual consciousness in the intensive care unit: the CONNECT-ME study. *Brain*. 2023; 146 (1): 50–64. DOI: 10.1093/brain/awac335. PMID: 36097353.
13. Taran S., Gros P., Gofton T., Boyd G., Briard J. M., Chassé M., Singh J. M. The reticular activating system: a narrative review of discovery, evolving understanding, and relevance to current formulations of brain death. *Can J Anaesth*. 2023; 70 (4): 788–795. DOI: 10.1007/s12630-023-02421-6. PMID: 37155119.
14. Rizk A. A., Farhani N., Shankar J. Computed tomography perfusion for the diagnosis of brain death: a technical review. *Can J Neurol Sci*. 2024; 51 (2): 173–178. DOI: 10.1017/cjn.2023.242. PMID: 37462465.
15. Murphy N. B., Shemie S. D., Capron A., Truong R. D., Nakagawa T., Healey A., Gofton T., et al. Advancing the scientific basis for determining death in controlled organ donation after circulatory determination of death. *Transplantation*. 2024; 108 (11): 2197–2208. DOI: 10.1097/TP.00000000000005002. PMID: 38637919.
16. Diaz-Cobacho G., Molina-Perez A., Rodriguez-Arias D. Death pluralism: a proposal. *Philos Ethics Humanit Med*. 2023; 18 (1): 10. DOI: 10.1186/s13010-023-00139-3. PMID: 37528432.
17. Eisenberg L. R. Disputes over diagnosing death: is it ethical to test for death by neurologic criteria over parental objection? *Am J Bioeth*. 2023; 23 (1): 86–87. DOI: 10.1080/15265161.2023.2146408. PMID: 36594995.
18. Lewis A. Should the revised uniform determination of death act address objections to the use of neurologic criteria to declare death? *Neurocrit Care*. 2022; 37 (2): 377–385. DOI: 10.1007/s12028-022-01567-3. PMID: 35854082.
19. Lewis A., Kitamura E. The intersection of neurology and religion: a survey of hospital chaplains on death by neurologic criteria. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (2): 322–334. DOI: 10.1007/s12028-021-01252-x. PMID: 34195896.
20. Afif I. N., Goldberg A. J., Zhao H., O'Shaughnessy G. D., Kling S. M., Nathan H. M., Hasz R. D., et al. Formal training improves resident understanding and communication regarding brain death/death by neurologic criteria. *J Surg Educ*. 2022; 79 (1): 198–205. DOI: 10.1016/j.jsurg.2021.08.018. PMID: 34507909.
21. Lewis A., Kitamura E., Padela A. I. Allied Muslim healthcare professional perspectives on death by neurologic criteria. *Neurocrit Care* 2020; 33 (2): 347–357. DOI: 10.1007/s12028-020-01019-w. PMID: 32556858.
22. Lewis A. A Survey of multid denominational rabbis on death by neurologic criteria. *Neurocrit Care*. 2019; 31 (2): 411–418. DOI: 10.1007/s12028-019-00742-3. PMID: 31218638.

23. Atabekov T. A., Sazonova S. I., Khlynin M. S., Muslimova E. F., Krivolapov S. N., Kurlov I. O., Rebrova T. Yu., et al. Predictors of appropriate therapies delivered by the implantable cardioverter-defibrillator in patients with coronary artery disease during long-term period. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024; 40 (9): 1863–1874.  
DOI: 10.1007/s10554-024-03172-1. PMID: 38963590.
24. Damaiyanti M., Amir H., Cahyani D. D., Alhidayat N. S., Afrianti N., Rahmiati C., Hastuti H., et al. Improving caregiver preparedness in the care transition of stroke patients: a scoping review. *J Med Life*. 2023; 16 (12): 1723–1731.  
DOI: 10.25122/jml-2023-0142. PMID: 38585525.
25. Ferhatoglu M. F., Ferhatoglu S. Y. A Holistic assessment of organ transplantation activities, scientific productivity on brain death in Islamic countries, and comparison of the outcomes with the United Nations Development statistics. *J Relig Health*. 2021; 60 (2): 774–786.  
DOI: 10.1007/s10943-020-01157-7. PMID: 33415604.

Received 27.02.2025

Accepted 18.03.2025

Принята в печать 25.03.2025

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

# NobiliXe®

КОМПЛЕКС ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
КСЕНОНОВЫЙ

ИнертГаз  
Медикал

Единственная в мире **автоматическая** станция для проведения терапевтических процедур медицинским ксеноном с целью лечения острых и хронических болевых синдромов, обезболивания, лечебных и диагностических манипуляций



## Свойства ксенона:

- ▶ Не является химически синтезированным веществом
- ▶ Без запаха, без вкуса, не раздражает дыхательные пути
- ▶ Не обладает ни общей, ни специфической токсичностью
- ▶ Не подвергается метаболизму в организме, полностью выводится через легкие
- ▶ Оказывает быстрое терапевтическое воздействие на организм
- ▶ В терапевтических, субнаркозных концентрациях обладает анальгетическим, анксиолитическим, нейро- и кардиопротективным эффектами
- ▶ Не вызывает аллергических реакций и совместим с любыми фармпрепаратами
- ▶ Внесён ВАДА в список запрещённых препаратов в связи с его доказанным влиянием на функциональные резервы организма и повышением толерантности к физическим нагрузкам
- ▶ Вызывает у пациента приятные ощущения после процедуры

## КсенОкс® 50

- ▶ Первый в мире **терапевтический** препарат на основе ксенона и кислорода
- ▶ Может применяться врачами **любой** специальности для анальгезии
- ▶ Совместим с имеющимся оборудованием для проведения ингаляций ксенон-кислородными газовыми смесями
  - ▶ Относится к группе ATX N02 - **Анальгетики**

## Показания к применению:

- ▶ Терапия острой и хронической боли умеренной и сильной интенсивности
- ▶ Анальгезия у онкологических пациентов при хроническом болевом синдроме средней и тяжелой степени

ingasgroup.ru  
+7 495 123 45 91  
+7 906 711 00 55  
sales@ingasgroup.ru