



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 22

Volume 22

№ 1

2026

ПРОФЕССОРУ ДЖУРАБАЮ МАРИФБАЕВИЧУ САБИРОВУ 80 ЛЕТ

1 января 2026 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Джурабая Марифбаевича Сабирова, доктора медицинских наук, почетного профессора кафедры анестезиологии и реаниматологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, председателя ассоциации Анестезиологов и реаниматологов Республики Узбекистан.

Джурабай Марифбаевич Сабиров родился в Ташкентской области Узбекской ССР.

В 1968 г. он успешно окончил Ташкентский государственный медицинский институт. После окончания института работал врачом-анестезиологом Каракалпакского Республиканского противотуберкулезного диспансера. С 1970 г. по 1973 г. — врачом-анестезиологом городской клинической больницы № 1 города Ташкента.

С сентября 1973 г. трудовая деятельность профессора Д. М. Сабирова связана с Ташкентским институтом усовершенствования врачей (ТашИУВ), где он уже более 40 лет органично совмещает врачебную, педагогическую и научную работу.

На кафедре анестезиологии и реаниматологии ТашИУВ в 1973–1975 гг. Джурабай Марифбетович прошел клиническую ординатуру под руководством профессора А. С. Зарзар. С 1975 г. по 1976 г. работал старшим лаборантом, а с 1976 г. по 1989 г. — ассистентом этой кафедры.

В 1983 г. Д. М. Сабиров защитил кандидатскую, а в 1990 г. — докторскую диссертацию по теме «Анестезия при оперативных вмешательствах у больных гипертонической болезнью, нефрогенной и эндокринной гипертензией». В 1991 г. ему было присвоено ученое звание «профессор».

В 1989 г. по инициативе Д. М. Сабирова в ТашИУВ была организована кафедра «Скорой и неотложной медицинской помощи». Создание специализированной кафедры, которую он возглавил в качестве заведующего, способствовало повышению квалификации врачей службы скорой помощи, что является существенным фактором успеха в дальнейшем лечении больных на госпитальном этапе.

Благодаря хорошо поставленной учебно-методической и научной работе, кафедра за короткий срок обрела широкую известность среди врачей скорой помощи не только в Республике Узбекистан, но и за ее пределами.

В 1992 г. произошло объединение кафедры анестезиологии-реаниматологии и кафедры скорой



и неотложной медицинской помощи. Профессор Д. М. Сабиров стал заведующим кафедры анестезиологии и реаниматологии (1992–2025 гг.), созданной на основе этого объединения. В этом же году профессор Джурабай Марифбетович был назначен проректором по научной работе ТашИУВ, а с 1997 по 2017 гг. являлся ректором Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников (ТашИУВ). На этих постах еще больше раскрылись организаторские способности профессора Д. М. Сабирова. Под его руководством продолжается учебно-методическая работа, осуществляется научный поиск решения проблем в таких областях, как анестезия при сопутствующих заболеваниях, интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности, реанимация и интенсивная терапия при острых отравлениях.

Будучи заведующим кафедрой анестезиологии и реаниматологии на протяжении 33 лет, председателем Специализированного Совета по защите докторских диссертаций, членом редакционных коллегий и советов журналов «Вестник экстренной медицины», «Общая реаниматология», «Неврология», являясь педагогом и ученым, Джурабай Марифбетович всегда оставался блестящим врачом с широкой эрудицией, энциклопедическими знаниями и точным клиническим мышлением.

Коллектив редакции журнала «Общая реаниматология» присоединяется к поздравлениям профессора Джурабая Марифбетовича и желает юбиляру крепкого здоровья, долгих, плодотворных и счастливых лет жизни!

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ OBŠAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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

Периодичность: 6 раз в год

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



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

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

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

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

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., профессор, 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, Академик РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации (г. Москва, Россия)

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

EDITORS

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

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, Professor, 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, Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

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-Салюте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)
К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)
С. С. ПЕТРИКОВ, Академик 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. Я. ЯДГАРОВ, рецензент методов статистической обработки данных, к. м. н., НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
П. А. ПОЛЯКОВ, рецензент методов статистической обработки данных, НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
О. Н. СЫТНИК, переводчик и библиограф, к. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
Н. В. ГОЛУБЕВА, ответственный секретарь, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

Оригинал-макет: Н. В. Голубева
Верстка: С. В. Шишков
Типография: отпечатано в ООО «Авансед солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. www.aov.ru
Контакты с редакцией:
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.
Тел.: +7-495-694-17-73.
E-mail: journal_or@mail.ru;
сайт: www.reanimatology.com
Доступ к контенту: открытый под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.
Цена свободная
Подписано в печать: 13.02.2026

Agzam Sh. ZHUMADILOV, MD, Professor, National Coordination Center for Emergency Medicine (Astana, Kazakhstan)
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. Vladimirsky 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. PERPELITSA, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)
Sergey S. PETRIKOV, DSci, Professor, 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 Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, PhD, MD with advanced diploma in computer science, I.V. Pryanikov Scientific Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)
Petr A. POLYAKOV, Statistical Data Reviewer, I.V. Pryanikov Scientific Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)
Oksana N. SYTNIK, Translator and Bibliographer, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)
Natalya V. GOLUBEVA, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva
Page-proof: Sergey V. Shishkov
Printing House:
Printed at LLC «Advanced Solutions». 19, Leninsky prospekt, build. 1, Moscow, 119071. www.aov.ru
Contacts:
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia.
Tel. +7-495-694-17-73.
E-mail: journal_or@mail.ru;
Web: www.reanimatology.com
Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Subscription:
Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»
Signed for printing: 13.02.2026

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

Влияние предоперационной подготовки гелий-кислородной смесью на частоту легочных осложнений у пациентов с ХОБЛ и раком легкого
А. П. Лянгазов, М. В. Габитов, Ю. В. Скрипкин, И. В. Молчанов, О. А. Гребенчиков

4 The Effect of Preoperative Preparation with Helium-Oxygen Mixture on the Incidence of Pulmonary Complications in Patients with COPD and Lung Cancer
Alexey P. Lyangazov, Mikhail V. Gabitov, Yuri V. Skripkin, Igor V. Molchanov, Oleg A. Grebenchikov

Зависимость течения гнойно-деструктивных заболеваний легких от генетического полиморфизма *OLR1*, кодирующего рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1
Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, А. В. Ильичёв, В. М. Писарев

14 Polymorphism of *OLR1* Gene Encoding Oxidized LDL Receptor LOX-1 Modifies the Course of Necrotizing Pulmonary Infection
Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Alexander V. Ilyichev, Vladimir M. Pisarev

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование
Е. А. Боева, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, И. Ф. Острейков, Е. А. Спиридонова, И. А. Рыжков

26 Argon-Oxygen Mixture as a Multisystem Therapy after Circulatory Arrest: an Experimental Study
Ekaterina A. Boeva, Sergey N. Kalabushev, Lidia A. Varnakova, Maxim A. Lyubomudrov, Zoya I. Tsokolaeva, Artem N. Kuzovlev, Victor V. Moroz, Ivan F. Ostreykov, Elena A. Spiridonova, Ivan A. Ryzhkov

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Сравнение эффективности алтеплазы и фортеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта: ретроспективное когортное исследование
А. Р. Авидзба, В. А. Саскин, А. М. Никонов, А. Хуссейн, М. Ю. Киров

41 Comparison of Alteplase and Forteplase Efficacy in Reperfusion Therapy of Ischemic Stroke: a Retrospective Cohort Study
Alexey R. Avidzba, Vitaliy A. Saskin, Anton M. Nikonov, Ayyaz Hussain, Mikhail Y. Kirov

Применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при астматическом статусе: клинические наблюдения
А. И. Шахова, А. Д. Душкин, В. А. Чернышев, Е. В. Филимонова, И. П. Белоглазова, Д. П. Павлов, Г. Н. Арболишвили, М. А. Лысенко

49 Use of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Status Asthmaticus: Case Reports
Aleksandra I. Shakhova, Alexander D. Dushkin, Vladimir A. Chernyshev, Elena V. Filimonova, Irina P. Beloglazova, Denis P. Pavlov, Georgy N. Arbolishvili, Maryana A. Lysenko

Радиочастотная абляция при лечении рецидивирующих желудочковых тахикардий с применением ЭКМО: клинические наблюдения
И. Ю. Шолин, Д. Д. Устинов, Д. Г. Киселев, И. Л. Ильич, М. Б. Раимов, М. В. Кецаало, А. С. Шилова

56 ECMO-Assisted Radiofrequency Ablation for Recurrent Ventricular Tachycardia: Case Series
Ivan Y. Sholin, Dulustaan D. Ustinov, Dmitry G. Kiselev, Ilya L. Ilyich, Murat B. Raimov, Mikhail V. Ketskalov, Alexandra S. Shilova

ОБЗОРЫ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

REVIEWS & SHORT COMMUNICATIONS

Критические состояния, обусловленные фенотиазинами: краткий обзор
Д. Е. Шумейко

64 Phenothiazine-Related Critical Conditions: a Mini-Review
Denis E. Shumeyko

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» в 2025 г.

70 Index of Authors and Papers Published in the Journal «General Reanimatology» in 2025

Влияние предоперационной подготовки гелий-кислородной смесью на частоту легочных осложнений у пациентов с ХОБЛ и раком легкого

А. П. Лянгазов¹, М. В. Габитов^{1*}, Ю. В. Скрипкин², И. В. Молчанов¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

Для цитирования: А. П. Лянгазов, М. В. Габитов, Ю. В. Скрипкин, И. В. Молчанов, О. А. Гребенчиков. Влияние предоперационной подготовки гелий-кислородной смесью на частоту легочных осложнений у пациентов с ХОБЛ и раком легкого. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 4–13. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2606> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Валерьевич Габитов, mgabitov@fnkcr.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние гелий-кислородной смеси на предикторы послеоперационных легочных осложнений у онкологических больных с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Провели одноцентровое проспективное клиническое исследование с историческим контролем. В исследование включили 208 пациентов, из них 104 в группе, получавших ингаляции гелий-кислородной смесью (70% гелия и 30% кислорода) на протяжении предоперационного периода (группа Нe) и 104 в группе исторического контроля (группа К). Учитывая риск систематической ошибки, связанный с конфаундерами, провели анализ соответствия на основе псевдорандомизации в соотношении один к одному для корректировки несбалансированных основных характеристик групп. Для разработки оценок псевдорандомизации использовали логистическую регрессию. Для подбора пар использовали метод ближайшего соседа 1:1, допуск соответствия (калипер) = 0,1. После проведения псевдорандомизации в каждую группу включили по 87 пациентов, с адекватным балансом по всем ковариатам. Для выявления факторов, ассоциированных с риском развития послеоперационных легочных осложнений, провели многофакторный логистический регрессионный анализ.

Результаты. В группе Нe наблюдали статистически значимое улучшение ряда функциональных показателей по сравнению с группой К. Значения показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, модиф. индекса Тиффно в группе Нe стали значимо выше ($p=0,0009$; $p=0,0115$; $p=0,014$, соответственно). Газообменные показатели (PaO₂, PaCO₂, pH, SpO₂) улучшились ($p=0,0006$; $p=0,004$; $p=0,0097$; $p=0,001$, соответственно). Показатели тестов на гипоксическую устойчивость также были значимо выше в группе Нe (проба Штанге на задержку дыхания после глубокого вдоха, $p=0,016$; проба Сабразе (Генча) на задержку дыхания после полного выдоха, $p=0,024$). На основании анализа послеоперационных показателей выявили преимущество группы Нe по ряду критически значимых клинических исходов. На финальном этапе пошагового отбора в модель риска развития послеоперационных легочных осложнений включили три независимых предиктора: SpO₂, пробу Сабразе (Генча) и длительность послеоперационной ИВЛ. Качество модели было высоким: процент правильно классифицированных случаев составил 92,2%, согласие по критерию Хосмера–Лемешоу — $p=0,933$, общая значимость модели — $p<0,0001$.

Заключение. Выполнили первое клиническое исследование, которое показало важность предоперационной подготовки с использованием гелий-кислородной смеси у онкологических больных с хронической обструктивной болезнью легких и выявило предикторы легочных осложнений в торакальной хирургии.

Ключевые слова: предикторы легочных осложнений; гелий-кислородная смесь; гелиокс; хроническая обструктивная болезнь легких; рак легких

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Preoperative Preparation with Helium-Oxygen Mixture on the Incidence of Pulmonary Complications in Patients with COPD and Lung Cancer

Alexey P. Lyangazov¹, Mikhail V. Gabitov^{1*}, Yuri V. Skripkin²,
Igor V. Molchanov¹, Oleg A. Grebenchikov¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
Ministry of Education and Science of Russia,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

Summary

Aim of the study. To study the effect of helium-oxygen mixture on predictors of postoperative pulmonary complications in cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. A single-center prospective clinical study with historical control included 208 patients, among them 104 patients received helium-oxygen mixture inhalations (70% helium and 30% oxygen) in the preoperative period (He group) and 104 patients were the historical control group (Ctrl group). Given the risk of bias associated with confounders, we conducted a one-to-one matching analysis based on pseudo-randomization to adjust for the unbalanced baseline characteristics of the groups. We used logistic regression to develop the pseudo-randomization estimates. We used the nearest neighbor matching 1:1 with a caliper of 0.1 to achieve better similarity among matched pairs. After pseudo-randomization, we included 87 patients in each group, ensuring adequate balance across all covariates. A multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors associated with the risk of postoperative pulmonary complications.

Results. In the He group, there was a statistically significant improvement in a number of functional parameters compared to the Ctrl group. FEV1, FVC, mod. Tiffno index values in the He group increased significantly ($p=0,0009$; $p=0,0115$; $p=0,014$, respectively), gas exchange parameters (PaO_2 , PaCO_2 , pH, SpO_2) improved ($p=0,0006$; $p=0,004$; $p=0,0097$; $p=0,001$, respectively). Hypoxia tolerance tests also showed significantly greater values in the He group (Stange test, $p=0,016$; Sabrazes (Gench) post-exhalation breath-holding test, $p=0,024$). Analysis of postoperative parameters showed significant advantage of the He group over the control group in terms of critically important clinical outcomes. At the final stage of stepwise selection, three independent predictors were included in the risk model for postoperative pulmonary complications: SpO_2 , the breath-holding test, and the duration of postoperative mechanical ventilation. The quality of the model was high, with a correctly classified case rate of 92.2%, a Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit statistic of $p=0,933$, and a total model significance of $p<0,000$.

Conclusion. We performed the first clinical study that showed the importance of preoperative preparation using a helium-oxygen mixture in cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease and identified predictors of pulmonary complications after thoracic surgery.

Keywords: predictors of pulmonary complications; helium-oxygen mixture; Heliox; chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Алексей Петрович Лянгазов/Alexey P. Lyangazov: <https://orcid.org/0009-0008-5998-9067>

Михаил Валерьевич Габитов/Mikhail V. Gabitov: <https://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Юрий Вольдемарович Скрипкин/Yuri V. Skripkin: <https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>

Игорь Владимирович Молчанов/Igor V. Molchanov: <https://orcid.org/0000-0001-8520-9468>

Олег Александрович Гребенчиков/Oleg A. Grebenchikov: <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

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

Введение

Рак легких — одна из распространенных причин заболеваемости и смертности, связанных с онкологией, которая является открытой проблемой в системе здравоохранения. Ежегодно в мире регистрируется более 2 млн случаев различных видов злокачественных новообразований легочной ткани, таких как аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, нейроэндокринная карцинома и карциноид [1].

Лобэктомия и пульмонэктомия — основные варианты операций при раке легких. По данным большинства авторов, у пациентов с ограниченными функциональными резервами целесообразно рассмотреть уменьшения объема оперативного вмешательства, включая сокращение объема резекции легочной ткани и ограниченную лимфодиссекцию. Подобный подход является общепринятым при метастатическом поражении легких, однако он сохраняет свою актуальность и в случаях первичного рака легкого, особенно у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью [2].

Нередко хирургический доступ требует одноплеменной ИВЛ, что может увеличивать мертвое пространство и внутрилегочный шунт,

вызывая тем самым гипоксемию у пациентов с низким респираторным резервом. Традиционные методы, включая увеличение ПДКВ, пикового давления и плато, могут ухудшить оксигенацию и механику дыхания, особенно у больных с ХОБЛ. Кроме того, торакальные операции сопряжены с такими послеоперационными осложнениями как альвеолярно-плевральная фистула, пневмония и ОРДС [3, 4]. Частота летальных исходов при резекции легких по поводу рака по данным некоторых авторов достигает 6% [5].

Существует несколько факторов, имеющих прямую и косвенную связь с риском негативных исходов лечения. К ним относятся пациент-зависимые ($\text{ASA} \geq \text{III}$) и операционно-анестезиологические ($\text{ARISCAT} \geq 26$) критерии. Отказ от курения положительно влияет на респираторный статус пациентов при комплексной предоперационной подготовке. По данным исследования LAS VEGAS, количество легочных осложнений не различалось между курящими и некурящими больными в послеоперационном периоде, однако частота дыхательной недостаточности у курящих была статистически значимо выше (5,1 и 3,0%, соответственно) [6].

В настоящее время хорошо известны традиционные предикторы послеоперационных легочных осложнений, такие как возраст, объем резекции легких, исходные показатели функции внешнего дыхания. Однако большинство существующих моделей являются статичными и не учитывают потенциал предоперационной оптимизации респираторного статуса. По данным исследования М. Ф. Берри и соавт. [7] известно, что предиктивная значимость функциональных легочных тестов в отношении послеоперационных легочных осложнений у пациентов с дыхательной недостаточностью зависит от хирургического доступа: статистически значимая корреляция была выявлена только при торакотомическом доступе, но отсутствовала при видео-торакоскопическом варианте. В недавнем исследовании Д. Альмквиста и соавт. [8] было показано, что ОФВ₁ и диффузионная способность легких не обладали прогностической ценностью в отношении показателей выживаемости у пациентов после резекции легких на ранних стадиях злокачественного заболевания. При этом эти же функциональные тесты достоверно коррелировали с продолжительностью госпитализации.

Тест с задержкой дыхания был введен в практику в 1902 г. Ж.-Э. Сабразе (Jean-Émile Sabrazès, 1867–1943), который установил, что нормальная продолжительность апноэ составляет 20–25 сек, а сокращение времени до 5–10 сек связано с различными патологиями, такими как недостаточность митрального клапана. Позднее, В. А. Штанге (1856–1918) рекомендовал этот тест, как «лучший показатель состояния сердца пациента при проведении операций под общим наркозом» [9].

Благородные газы представляют собой перспективное направление в терапии критических состояний [10]. Ксенон и аргон обладают органопротекторными свойствами в условиях *in vitro* и *in vivo*, а исследования криптона находятся только в начале экспериментального пути [11–13].

Гелий — одноатомный благородный газ, обладающий более низкой молекулярной массой по сравнению с двухатомным азотом ($M_r \text{ He} = 4,0 \text{ а. е. м. vs } M_r \text{ N}_2 = 28,0 \text{ а. е. м.}$). Закон Грэма (Thomas Graham, 1805–1869), известный как закон об относительной скорости прохождения вещества через мембрану гласит, что скорость истечения газа обратно пропорциональна квадратному корню его массовой плотности [14]. Следовательно, замена азота на гелий в дыхательной смеси, приведет к более активному проникновению кислорода через альвеолы в кровь, что может быть полезным для больных с нарушениями газообмена.

Гелиокс (смесь гелия и кислорода) применяется в медицинских целях с 1934 г., когда Альван Барах впервые описал собственные исследования применения препарата у пациентов с бронхиальной астмой и обструкцией верхних дыхательных путей [15]. Доминирующая область клинического применения гелиокса в настоящее время связана с респираторными заболеваниями, тогда как его потенциальные эффекты на другие физиологические системы (ЦНС, кровообращение, иммунитет) остаются предметом доклинических исследований [15–21].

По данным систематического обзора и метаанализа (Р. Е. Лахин и соавт., 2022), применение гелиокса в составе традиционной респираторной терапии при острой пневмонии улучшает оксигенацию, снижает уровень острофазовых ферментов, но не влияет на длительность нахождения пациентов в реанимации, частоту перевода на ИВЛ и летальность за период стационарного лечения [22].

Предотвращение респираторных осложнений является базовым принципом ведения периоперационного периода в торакальной анестезиологии. Поиск лучшей стратегии и тактики ведения пациентов может привести к снижению летальности, приоткрыв путь к решению данной проблемы. На сегодняшний день нет работ, посвященных влиянию гелиокса на качество профилактики легочных осложнений в периоперационном периоде.

Цель исследования — изучить влияние гелий-кислородной смеси на предикторы послеоперационных легочных осложнений у онкологических больных с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

Провели одноцентровое проспективное клиническое исследование с историческим контролем. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом Пермской краевой клинической больницы, № 42 от 31.03.2023.

В рамках исследования провели анализ двух временных когорт. Ретроспективную часть сформировали из пациентов, соответствующих критериям включения, которые получали лечение в период с 01.11.2022 по 31.10.2023. Проспективную когорту набирали в период с 15.01.2024 по 15.06.2025. Для исключения временного перекрытия и потенциального смещения данных между когортами установили буферный интервал (ноябрь — декабрь 2023 г.).

Учитывая риск систематической ошибки, связанной с конфаундерами (confounding bias), свойственный ретроспективным исследованиям, провели анализ соответствия на основе псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) в соотношении один к одному для корректировки несбалансированных

основных характеристик групп. Для разработки оценок псевдорандомизации использовали логистическую регрессию. Для подбора пар использовали метод ближайшего соседа 1:1 (допуск соответствия [калипер] = 0,1). Данное значение калипера позволило достичь удовлетворительного баланса между группами $SMD < 0,1$. В качестве ковариат включили возраст, пол, индекс коморбидности Чарлсона, показатели пробы Штанге, PaO_2 , ФЖЕЛ, ОФВ₁, ХОБЛ. Оценили сбалансированность ковариат между группами, рассчитав и визуализировав с помощью love plot стандартизованные средние разности (standardized mean differences, SMDs), применяя пороговое значение $SMD \leq 0,1$ в качестве критерия успеха.

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный диагноз рак легкого (немелкоклеточный рак);
- наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ I–III ст.);
- возраст от 40 до 75 лет;
- плановое хирургическое вмешательство (лобэктомия, билобэктомия, пульмонэктомия);
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- тяжелая сопутствующая соматическая патология (декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность, тяжелая почечная или печеночная дисфункция);
- острые инфекционные заболевания в предоперационном периоде;
- отсутствие информированного согласия пациента;
- неполные клинико-лабораторные данные, препятствующие корректному анализу (например, отсутствие данных спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ), газового состава артериальной крови (PaO_2 , $PaCO_2$, pH, SpO_2), функциональных проб на задержку дыхания после глубокого вдоха и после полного выдоха (проб Штанге и Сабразе (Генча), соответственно) или основных демографических и клинических характеристик (возраст, стадия ХОБЛ, индекс коморбидности Чарлсона), необходимых для проведения статистического анализа и сопоставления групп).

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам проводили комплексное диагностическое обследование. В случаях выявления хронической дыхательной недостаточности осуществляли коррекцию вентиляционных нарушений под динамическим наблюдением пульмонолога. В ходе предоперационной подготовки пациенты обеих групп получали лечение в соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями для больных ХОБЛ и раком легкого, планирующих торакальное хирургическое вмешательство. Подготовка включала базисную медикаментозную терапию (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды по показаниям), дыхательную гимнастику,

коррекцию нутритивного статуса и обучение технике откашливания при необходимости.

Предоперационная подготовка в группе Не.

Дыхательную газовую смесь 70% гелия и 30% кислорода «Гелиокс 70/30» подогревали до 70°C и осуществляли процедуру ингаляции в течение 10 мин. После кратковременной паузы продолжительностью 4 мин повторяли процедуру. Через 6–8 ч осуществляли второй сеанс 2-х ингаляций в том же режиме. Данную схему ингаляции осуществляли на протяжении 5–7 дней предоперационного периода.

Предоперационная подготовка в группе К.

Ингаляцию гелий-кислородной смесью не проводили. Результаты предоперационной подготовки оценивали по показателям сердечно-сосудистой и дыхательной системы, включая анализы газового состава крови и полученные данные спирометрии, электрокардиографии и эхокардиографии.

Критерии эффективности предоперационной подготовки:

- Улучшение самочувствия пациента;
- Уменьшение выраженности дыхательных нарушений (снижение одышки, диспноэ);
- Улучшение газового состава артериальной крови (повышение $pO_2 > 80$ мм рт. ст., снижение $pCO_2 > 45$ мм рт. ст., $P/F > 300$ мм рт. ст.);
- Улучшение показателей спирометрии ОФВ₁ $> 70\%$, ФЖЕЛ, модиф. индекса Тиффно;
- Улучшение показателей функциональных проб (приrost проб Штанге > 30 сек, Сабразе (Генча) > 20 сек).

Готовность пациента к оперативному вмешательству по поводу рака легких или необходимость продления предоперационной подготовки определяли на основании динамики клинического состояния, результатов лабораторных и инструментальных исследований, с последующим коллегиальным обсуждением.

Все оперативные вмешательства по поводу рака легких выполняли в условиях сочетанной анестезии: ингаляционная низкочеточная анестезия на основе десфлурана и эпидуральная анестезия ропивакаином [23, 24]. ИВЛ с протективными режимами проводили наркозно-дыхательным аппаратом Datex-Ohmeda Avance S/5. Расширенный интраоперационный мониторинг включал следующие параметры: пульс, ЧСС, неинвазивное АД, концентрация десфлурана, CO_2 и O_2 на вдохе и выдохе, температура тела, глубина анестезии (Conox, Fresenius Kabi). Перед ушиванием торакотомной раны выполняли анестезию корня легкого и межреберную блокаду. После операции, в зависимости от тяжести состояния, больных переводили в палату интенсивной терапии или реанимацию.

Статистические методы. Данные анализировали с использованием табличного процессора «Microsoft Office Excel 2019». Количественные данные описали в формате $Me [Q1; Q3]$, где Me — медианное значение, $Q1$ — первый квартиль (25-й процентиль)

и Q3 — третий квартиль (75-й процентиль). Соответствие полученных данных нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Распределение большей части количественных не связанных переменных значительно отличалось от нормального, поэтому межгрупповые различия оценивали с использованием непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Частотные переменные в несвязанных группах сравнивали с помощью критерия χ^2 , либо точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода была менее 10%).

Для оценки степени влияния предикторов на исход того или иного события применяли характеристику отношение шансов (ОШ). Для оценки значимости предикторов развития того или иного события (пневмония, летальный исход) применяли многофакторный и однофакторный анализ на основе логистической регрессии, а также ROC-анализ чувствительности и специфичности предикторов. Многофакторный анализ проводили пошаговым методом с критериями включения при $p < 0,05$ и исключения при $p > 0,1$. Для определения оптимальной точки отсечения (связанный критерий) в ROC-анализе использовали критерий Юдена. Критический двусторонний уровень значимости p установили на уровне 0,05. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1 Armonk, NY: IBM Corp), а также MedCalc (MedCalc Software Ltd version 20.305, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

Результаты

Всего оценили 238 пациентов. После проверки по критериям отбора из исследования исключили 30 пациента по следующим причинам: наличие тяжелой сопутствующей патологии ($n=10$), отказ от участия в исследовании ($n=8$) и неполные данные ($n=12$). Таким образом, в исследование включили 208 пациентов, которых распределили на две группы: группу Не (получавшие ингаляции гелий-кислородной

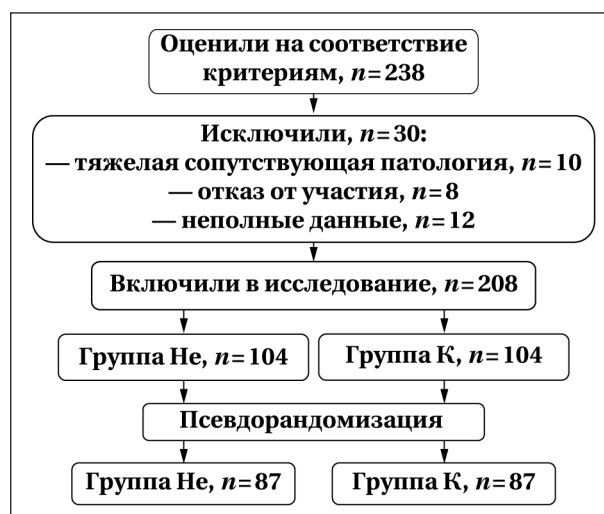


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование.

смесью, $n=104$) и группу К (исторический контроль, $n=104$). После проведения псевдорандомизации в финальный анализ включили по 87 пациентов в каждой группе с адекватным балансом по всем ковариатам (рис. 1, табл. 1).

После проведения предоперационной подготовки в группе Не наблюдали статистически значимое улучшение ряда функциональных показателей по сравнению с группой К (табл. 2). ОФВ₁, ФЖЕЛ, модиф. индекс Тиффно в группе Не стали значимо выше. Газообменные показатели (PaO₂, PaCO₂, pH, SpO₂) улучшились. Тесты на гипоксическую устойчивость (пробы Штанге, Сабразе (Генча)) также демонстрировали статистически значимый прирост показателей в группе Не.

Анализ послеоперационных показателей продемонстрировал преимущество группы Не по ряду критически значимых клинических исходов (табл. 3). В группе Не по сравнению с группой К длительность ИВЛ была меньше: 4 [0–7] ч vs 5 [0–9] ч ($p=0,032$); лактат через 12 ч после операции был ниже: 1,9 [0,5–2,3] vs

Таблица 1. Характеристика пациентов.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------|-------|
| | Не, $n=87$ | К, $n=87$ | |
| Возраст, лет | 56 [47–64] | 56 [44,5–67,5] | 0,720 |
| Пол (муж.), % | 90 | 90 | н/п |
| Масса тела, кг | 65 [62–71,5] | 68 [63–73] | 0,053 |
| ИМТ | 22 [21–23] | 22 [20–23] | 0,669 |
| Стадия ХОБЛ I, % | 32 | 29 | 0,674 |
| Стадия ХОБЛ II, % | 54 | 54 | 1,000 |
| Стадия ХОБЛ III, % | 14 | 17 | 0,592 |
| Индекс коморбидности Чарлсона, баллы | 9 [6–10] | 8 [6–10] | 0,804 |
| ОФВ ₁ , % от должного | 71 [27–82] | 67 [30–83] | 0,618 |
| ФЖЕЛ, л | 4,24 [3,46–4,66] | 4,28 [3,65–4,68] | 0,851 |
| Модиф. индекс Тиффно (Генслера) | 0,62 [0,58–0,71] | 0,6 [0,57–0,71] | 0,263 |
| Проба Штанге, сек | 34 [25–45] | 33 [25–45,5] | 0,777 |
| Проба Сабразе (Генча), сек | 20 [13–24] | 19 [12–25] | 0,647 |
| PaO ₂ , мм рт. ст. | 78 [73,5–80] | 77 [74–80] | 0,655 |
| PaCO ₂ , мм рт. ст. | 43 [40–47] | 44 [40–48] | 0,434 |
| pH | 7,39 [7,38–7,41] | 7,39 [7,37–7,41] | 0,789 |
| SpO ₂ , % | 95 [93–96] | 96 [93–96] | 0,603 |

Таблица 2. Функциональные показатели внешнего дыхания и газообмена после предоперационной подготовки пациентов исследуемых групп.

| Показатели | Значения показателей в группах | | | | p |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------|------------------|-----------|--------|
| | He, n=87 | | K, n=87 | | |
| | Me [Q1; Q3] | 95% ДИ | Me [Q1; Q3] | 95% ДИ | |
| ОФВ ₁ , % от должного | 81 [33–89] | 77–87 | 69 [30–85] | 62–73 | 0,0009 |
| ФЖЕЛ, л | 4,65 [3,78–5] | 4,55–4,72 | 4,34 [3,7–4] | 4,08–4,50 | 0,0115 |
| Модиф. индекс Тиффно | 0,67 [0,64–0] | 0,65–0,68 | 0,63 [0,59–0] | 0,61–0,64 | 0,014 |
| Проба Штанге, сек | 40 [30–54,5] | 35–45 | 35 [26–48] | 33–38 | 0,016 |
| Проба Сабразе (Генча), сек | 24 [15–29] | 19–24 | 19 [12,5–25] | 16–22 | 0,024 |
| РаО ₂ , мм рт. ст. | 84 [80–84] | 84–84 | 80 [80–84] | 80–84 | 0,0006 |
| РаСО ₂ , мм рт. ст. | 40 [38–43] | 39–41 | 42 [38–46] | 40–43 | 0,004 |
| pH | 7,42 [7,41–7,44] | 7,41–7,43 | 7,41 [7,39–7,43] | 7,40–7,42 | 0,0097 |
| SpO ₂ , % | 97 [91–97] | 97–97 | 96 [91–97] | 95–97 | 0,001 |

Таблица 3. Послеоперационные показатели и осложнения у пациентов исследуемых групп.

| Показатели | Значения показателей в группах | | p |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------|---------|
| | He | K | |
| Частота пульмонэктомии | 9% | 8% | 0,817 |
| Частота билобэктомии | 3% | 4% | 0,725 |
| Частота лобэктомии | 37% | 38% | 0,894 |
| Шкала риска п/о ДН | 39 [22–39] | 34 [22–39] | 0,387 |
| Длительность п/о ИВЛ | 4 [0–7] | 5 [0–9] | 0,032 |
| Лактат 6 ч п/о, ммоль/л | 2,5 [0,7–3,3] | 2,7 [0,7–3,2] | 0,871 |
| Лактат 12 ч п/о, ммоль/л | 1,9 [0,5–2,3] | 2,3 [0,5–3,1] | 0,002 |
| Индекс Р/Е мм рт. ст. через 1 ч | 330 [279–370] | 331 [281–360] | 0,508 |
| Индекс Р/Е (через 3 ч) | 344 [321–380] | 341 [315–361] | 0,323 |
| Индекс Р/Е (через 6 ч) | 395 [395–395] | 373 [327–385] | <0,0001 |
| Индекс Р/Е (через 12 ч) | 398 [398–400] | 381 [357–397] | <0,0001 |
| Длительность пребывания в ОРИТ, сут | 1 [0–2] | 2 [1–4] | <0,0001 |
| Длительность госпитализации, сут | 21 [18–25] | 23 [19–28] | 0,006 |
| Пневмония, сл. | 1 | 3 | 0,060 |
| Дыхательная недостаточность, сл. | 3 | 13 | 0,019 |
| Ателектаз, сл. | 1 | 4 | 0,029 |
| Бронхоспазм, сл. | 1 | 0 | 0,500 |
| ОРДС, сл. | 1 | 3 | 0,060 |
| Все легочные осложнения, сл. | 9 | 23 | 0,006 |
| ОИМ, сл. | 1 | 2 | 0,123 |
| ТЭЛА, сл. | 1 | 2 | 0,123 |
| ОНМК, сл. | 0 | 0 | н/п |
| Тяж. НРС, сл. | 4 | 6 | 0,001 |
| Остановка кровообращения, сл. | 1 | 2 | 0,123 |
| Все внелегочные осложнения, сл. | 7 | 12 | 0,226 |
| Госпитальная летальность, % | 1,15 | 2,30 | 0,123 |

2,3 [0,5–3,1] ммоль/л ($p=0,002$); индекс Р/Е был выше через 6 ч (395 [395–395] vs 373 [327–385] мм рт. ст., $p<0,0001$) и через 12 ч (398 [398–400] vs 381 [357–397] мм рт. ст., $p<0,0001$), что отражало улучшение оксигенирующей функции легких. Длительность пребывания в ОРИТ была короче в группе He по сравнению с группой K: 1 [0–2] vs 2 [1–4] сут ($p<0,0001$). Общая продолжительность госпитализации также была меньше в группе He, чем в группе K: 21 [18–25] vs 23 [19–28] сут ($p=0,006$). Частота легочных осложнений в группе He была значительно ниже, чем в группе K: дыхательная недостаточность — 3 vs 13 случаев ($p=0,019$), ателектаз — 1 vs 4 ($p=0,029$), общее число легочных осложнений — 9 vs 23 ($p=0,006$). Внелегочные осложнения и летальность статистически значимо между группами не различались ($p>0,05$).

Далее провели однофакторный анализ факторов риска легочных осложнений путем

однофакторной логистической регрессии. Выявили ряд статистически значимых предикторов (табл. 4, белые строки).

Таким образом, значимыми факторами риска развития легочных осложнений служили как предоперационные (особенно показатели внешнего дыхания, газообмена и насыщения кислородом), так и ранние послеоперационные параметры.

Многофакторный логистический регрессионный анализ провели для выявления факторов, ассоциированных с повышенным риском развития послеоперационных легочных осложнений (табл. 5).

На финальном этапе пошагового отбора в модель включили два предоперационных прогностических параметра (SpO₂ и пробу Сабразе (Генча)) и один ранний послеоперационный маркер/фактор риска (длительность ИВЛ):

- SpO₂ после подготовки: повышение насыщения кислородом крови ассоциировалось

со снижением риска осложнений (коэффициент = -0,09; $p=0,0004$; ОШ = 0,41; 95% ДИ: 0,27–0,63);

- проба Сабразе (Генча) после подготовки: уменьшение продолжительности задержки дыхания на выдохе повышало риск осложнений (коэффициент = 0,2; $p=0,0001$; ОШ = 1,22; 95% ДИ: 1,09–1,36);

- продолжительность послеоперационной ИВЛ: удлинение времени ИВЛ увеличивало вероятность развития легочных осложнений (коэффициент = 0,35; $p=0,0005$; ОШ = 1,41; 95% ДИ: 1,16–1,72).

Качество итоговой модели было высоким: процент правильно классифицированных случаев составил 92,2%, согласие по критерию Хосмера–Лемешоу — $p=0,933$, общая значимость модели — $p < 0,0001$.

Следует отметить, что в итоговую модель не вошли такие переменные, как возраст, пол, тип операции, индекс коморбидности Чарлсона, показатели ФЖЕЛ, PaO_2 , $PaCO_2$ после подготовки, а также принадлежность к группе сравнения, что подтверждает независимость выявленных факторов от базовых клинико-демографических характеристик.

Для оценки дискриминационной способности факторов выполнили ROC-анализ значимых предикторов легочных осложнений (табл. 6).

Факторы с удовлетворительным и хорошим качеством модели:

- $ОФВ_1$ после подготовки: AUC = 0,813 (95% ДИ: 0,753–0,863), чувствительность — 74,07%, специфичность — 77,35%;

- SpO_2 после подготовки: AUC = 0,814 (95% ДИ: 0,747–0,870), чувствительность — 88,24%, специфичность — 68,00%;

- модифицированный индекс Тиффно после подготовки: AUC = 0,803; чувствительность — 94,12%, специфичность — 59,33%;

- длительность послеоперационной ИВЛ: AUC = 0,750; чувствительность — 76,47%, специфичность — 83,33%.

Обсуждение

Снижение кардио-респираторных осложнений у пациентов с сочетанной патологией (рак легкого и ХОБЛ) в ходе операции является крайне актуальной проблемой, решение которой

Таблица 4. Значимость факторов риска легочных осложнений.

| Показатели | ОШ | 95% ДИ | p |
|--|---------|-----------------|----------|
| Исходные | | | |
| Возраст | 0,98 | 0,94–1,23 | 0,320 |
| Пол (муж.) | 1,11 | 0,23–5,33 | 0,898 |
| ИМТ | 0,92 | 0,61–1,38 | 0,696 |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 0,98 | 0,78–1,38 | 0,681 |
| ОФВ ₁ , % от должного | 0,95 | 0,92–0,98 | 0,0007 |
| ФЖЕЛ, л | 0,48 | 0,27–0,86 | 0,014 |
| Проба Штанге | 0,95 | 0,91–0,99 | 0,029 |
| Проба Сабразе (Генча) | 1,0 | 0,94–1,08 | 0,787 |
| PaO_2 | 0,88 | 0,82–0,93 | 0,004 |
| $PaCO_2$ | 1,19 | 1,08–1,33 | 0,0006 |
| pH | 1,38E-9 | 1,48E-14–0,0001 | 0,0016 |
| SpO_2 | 0,65 | 0,52–0,82 | 0,0002 |
| После предоперационной подготовки | | | |
| Группа Не | 2,74 | 0,92–8,17 | 0,058 |
| ОФВ ₁ , % от должного | 0,93 | 0,91–0,97 | 0,0001 |
| ФЖЕЛ, л | 0,48 | 0,27–0,86 | 0,014 |
| Модиф. индекс Тиффно | 1,38E-9 | 1,48E-14–0,0001 | < 0,0001 |
| Проба Штанге | 0,95 | 0,91–0,99 | 0,02 |
| Проба Сабразе (Генча) | 1,01 | 0,95–1,06 | 0,79 |
| PaO_2 | 0,89 | 0,80–0,98 | 0,02 |
| $PaCO_2$ | 1,24 | 1,12–1,38 | 0,0003 |
| pH | 1,38E-9 | 1,48E-14–0,0001 | 0,013 |
| SpO_2 | 0,59 | 0,46–0,76 | < 0,0001 |
| Послеоперационные | | | |
| Пулumonэктомия | 2,0 | 0,59–6,74 | 0,28 |
| Билобэктомия | 4,82 | 1,30–17,82 | 0,03 |
| Лобэктомия | 3,71 | 1,32–10,44 | 0,016 |
| Шкала риска п/о ДН | 1,07 | 0,99–1,16 | 0,054 |
| Длит. п/о ИВЛ | 1,33 | 1,14–1,56 | 0,0001 |
| Лактат 6 ч п/о | 1,61 | 0,89–2,91 | 0,095 |
| Лактат 12 ч п/о | 2,55 | 1,35–4,82 | 0,002 |

требует создания соответствующих стандартов лечения [25, 26]. К числу значимых рисков послеоперационной дыхательной недостаточности относятся несколько факторов, таких как продолжительность хирургического вмешательства свыше 3 ч, экстренность, локализация опухоли в грудной клетке и высокая степень травматичности (Методические рекомендации ФАР, 2022). Негативное воздействие ИВЛ и интраоперационных факторов может приводить к серьезным изменениям респираторной биомеханики на всех этапах анестезиологического обеспечения [27].

Гелий, благодаря своей низкой плотности, снижает сопротивляемость дыхательных путей, улучшая вентиляцию и газообмен. В группе с подготовкой гелий-кислородной смесью на-

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа.

| Показатели | Коэффициент | p | ОШ корр. | 95% ДИ |
|--|-------------|----------|----------|-----------|
| SpO_2 после подг. | -0,09 | 0,0004 | 0,41 | 0,27–0,63 |
| Проба Сабразе (Генча) после подг. | 0,2 | 0,0001 | 1,22 | 1,09–1,36 |
| Длит. п/о ИВЛ | 0,35 | 0,0005 | 1,41 | 1,16–1,72 |
| Константа | 75,06 | 0,0001 | | |
| Общая оценка качества модели | | < 0,0001 | | |
| Процент правильно классифицированных случаев | | | | 92,2% |
| Критерий согласия Хосмера–Лемешоу | | | | $p=0,933$ |

Примечание. Здесь и в табл. 6: AUC > 0,9 — отличное качество модели; AUC > 0,8 — хорошее качество модели; AUC > 0,7 — удовлетворительное качество модели.

Таблица 6. ROC-анализ значимых предикторов легочных осложнений.

| Показатели | AUC | 95% ДИ | Связанный критерий | Чувствительность | 95% ДИ | Специфичность | 95% ДИ |
|--|-------|-------------|--------------------|------------------|------------|---------------|-----------|
| Исходные | | | | | | | |
| ОФВ ₁ , % от должного | 0,767 | 0,695–0,829 | ≤ 47 | 47,06 | 23,0–72,2 | 92,00 | 86,4–95,8 |
| ФЖЕЛ, л | 0,677 | 0,600–0,747 | ≤ 4,04 | 70,59 | 44,0–89,7 | 68,00 | 59,9–75,4 |
| Проба Штанге | 0,649 | 0,572–0,722 | ≤ 46 | 100,00 | 80,5–100,0 | 26,67 | 19,8–34,5 |
| PaO ₂ | 0,672 | 0,596–0,743 | ≤ 72 | 47,06 | 23,0–72,2 | 85,33 | 78,6–90,6 |
| PaCO ₂ | 0,711 | 0,636–0,778 | > 46 | 58,82 | 32,9–81,6 | 74,00 | 66,2–80,8 |
| pH | 0,751 | 0,678–0,814 | ≤ 7,38 | 76,47 | 50,1–93,2 | 64,67 | 56,5–72,3 |
| SpO ₂ | 0,767 | 0,696–0,829 | ≤ 93 | 70,59 | 44,0–89,7 | 76,67 | 69,1–83,2 |
| После предоперационной подготовки | | | | | | | |
| ОФВ ₁ , % от должного | 0,813 | 0,753–0,863 | ≤ 61 | 70,59 | 44,0–89,7 | 78,00 | 70,5–84,3 |
| ФЖЕЛ | 0,680 | 0,603–0,750 | ≤ 4,08 | 70,59 | 44,0–89,7 | 71,33 | 63,4–78,4 |
| Модиф. индекс Тиффно | 0,803 | 0,734–0,860 | ≤ 0,64 | 94,12 | 71,3–99,9 | 59,33 | 51,0–67,3 |
| Проба Штанге | 0,667 | 0,589–0,737 | ≤ 36 | 76,47 | 50,1–93,2 | 54,67 | 46,3–62,8 |
| PaO ₂ | 0,627 | 0,549–0,701 | ≤ 80 | 58,82 | 32,9–81,6 | 65,33 | 57,1–72,9 |
| PaCO ₂ | 0,715 | 0,640–0,782 | > 39 | 82,35 | 56,6–96,2 | 47,33 | 39,1–55,6 |
| pH | 0,701 | 0,626–0,770 | ≤ 7,4 | 58,82 | 32,9–81,6 | 73,33 | 65,5–80,2 |
| SpO ₂ | 0,814 | 0,747–0,870 | ≤ 95 | 88,24 | 63,6–98,5 | 68,00 | 59,9–75,4 |
| Послеоперационные | | | | | | | |
| Длит. п/о ИВЛ | 0,750 | 0,677–0,813 | > 8 | 76,47 | 50,1–93,2 | 83,33 | 76,4–88,9 |
| Лактат 12 ч п/о | 0,698 | 0,623–0,767 | > 2,3 | 52,94 | 27,8–77,0 | 70,67 | 62,7–77,8 |

блюдали статистически значимое улучшение функциональных показателей у пациентов: ОФВ₁ увеличился до 81% (против 69% в группе Контроль, $p=0,0009$), SpO₂ достиг 97% ($p=0,001$), а индекс Тиффно улучшился до 0,67 ($p=0,014$). Это подтверждает эффективность использования гелия для оптимизации дыхательной функции у больных с обструктивной легочной патологией в предоперационном периоде. По нашему мнению, эти показатели могут стать полезным инструментом в стратификации риска.

Полученные данные сопоставимы с исследованием Ф. Жолье и соавт. [28], где в результате многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, оценивающего эффективность гелиокса у больных с ХОБЛ, было показано, что гелий-кислородная смесь уменьшала респираторный ацидоз, снижала одышку и выраженность энцефалопатии.

Определение газового состава артериальной крови остается золотым стандартом в оценке газообмена у больных с ХОБЛ в стадии обострения. Применение гелиокса привело к улучшению таких параметров, как PaO₂, PaCO₂ и pH, что свидетельствует о значимой коррекции вентиляционно-перфузионного дисбаланса в группе He. Улучшение показателей оксигенации и тканевой перфузии позволило снизить риск полиорганной дисфункции и частоту легочных осложнений. Это не могло не отразиться на сокращении длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ у пациентов группы He. По данным исследования Л. В. Шогеновой [29], применение гелий-кислородной смеси в сочетании с оксидом азота и молекулярным водородом также приводило к снижению гиперкапнии и гипоксемии, увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению клинического состояния больных с ХОБЛ.

Согласно исследованию П. Сингх и соавт. [30], предоперационная оценка риска респираторных нарушений может осуществляться посредством проведения пробы Сабразе (Генча). Указанный метод позволял прогнозировать вероятность возникновения гипоксии в раннем послеоперационном периоде у пациентов после хирургических вмешательств на околоносовых пазухах. В результате многофакторного анализа продемонстрировали наличие статистически значимой взаимосвязи между сокращением времени задержки дыхания на выдохе (по данным пробы Сабразе (Генча)) и повышением риска развития легочных осложнений.

Таким образом, для предоперационного прогнозирования клинически значимыми являются параметры SpO₂ и проба Сабразе (Генча). Продолжительность ИВЛ, будучи важным послеоперационным фактором риска, не может быть использована на этапе предоперационного планирования, но является критически важным целевым показателем для профилактики вторичных осложнений в ходе лечения.

В завершении хотелось бы отметить, что применение гелий-кислородной смеси в составе комплексной предоперационной подготовки привело к улучшению функциональных параметров и лабораторных показателей, способствуя снижению послеоперационных респираторных рисков у онкологических больных.

Заключение

Применение гелий-кислородной смеси в рамках предоперационной подготовки у онкологических больных с ХОБЛ, переносящих резекции легкого, приводит к статистически значимому улучшению функциональных респираторных параметров и снижению частоты

послеоперационных легочных осложнений. Низкая сатурация после предоперационной подготовки может быть ассоциирована с повышенным риском осложнений, что подтверждает важность оксигенации в профилактике респираторной дисфункции. Проба Сабразе (Генча), по нашему мнению, коррелирует с риском осложнений, что может отражать снижение резервов дыхательной системы. Увеличение длительности ИВЛ связано с ростом вероятности осложнений, что объясняется риском ба-

ротравмы, ателектазов и вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Выполненное исследование подтверждает, что предоперационная оптимизация респираторной функции снижает частоту послеоперационных легочных осложнений у пациентов с ХОБЛ. Выявленные предикторы могут быть использованы для индивидуального прогнозирования рисков и разработки персонализированных протоколов ведения пациентов.

Литература

1. Thandra K. C., Barsouk A., Saginala K., Aluru J. S., Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol*. 2021; 25: 45–52. DOI: 10.5114/wo.2021.103829. PMID: 33911981.
2. Баксиян Г. А., Завьялов А. А. Актуальность и оправданность сублобарной резекции при раннем периферическом немелкоклеточном раке легкого в эру господства лобэктомии (обзор литературы). *Практическая онкология*. 2023; 24 (2): 185–193. Bakhsyan G. A., Zavyalov A. A. The relevance and justification of sublobar resection in early peripheral non-small cell lung cancer in the era of lobectomy dominance (literature review). *Practical Oncology = Prakticheskaya Onkologiya*. 2023; 24 (2): 185–193. (in Russ.). DOI: 10.31917/2402185.
3. Kim H. J., Cha S. I., Kim C. H., Lee J., Cho J. Y., Lee Y., Kim G. J., Lee D. H. Risk factors of postoperative acute lung injury following lobectomy for nonsmall cell lung cancer. *Medicine*. 2019; 98 (13): e15078. DOI: 10.1097/MD.000000000015078. PMID: 30921242.
4. Clark J. M., Cooke D. T., Brown L. M. Management of complications after lung resection: prolonged air leak and bronchopleural fistula. *Thorac Surg Clin*. 2020; 30 (3): 347–358. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.04.008. PMID: 32593367
5. Roungeris L., Devadze G., Talliou C., Griva P. Prediction of postoperative complications after major lung resection: a literature review. *Anesthesia research*. 2024; 1 (2): 146–156. DOI: 10.3390/anesthres1020014.
6. Dorland G., Saadat W., van Meenen D. M. P., Neto A. S., Hiesmayr M., Hollmann M. W. et al. LAS VEGAS-investigators. Association of preoperative smoking with the occurrence of postoperative pulmonary complications: A post hoc analysis of an observational study in 29 countries. *J Clin Anesth*. 2025; 104: 111856. DOI: 10.1016/j.jclinane.2025.111856. PMID: 40373497.
7. Berry M. F., Villamizar-Ortiz N. R., Tong B. C., Burfeind W. R., Harpole D. H., D'Amico T. A., Onaitis M. W. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89 (4): 1044–105. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2009.12.065. PMID: 20338305.
8. Almqvist D., Khanal N., Smith L., Ganti A. K. Preoperative pulmonary function tests (pfts) and outcomes from resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res*. 2018; 38: 2903–2907. DOI: 10.21873/anticancer.12537 PMID: 29715115.
9. McMechan F. H. The diagnostic and prognostic value of breath-holding test. *Cal State J Med*. 1922; 20 (11): 377–380. PMID: 18738821.
10. Кабиольский И. А., Симоненко С. Д., Сарычева Н. Ю., Дубынин В. А. Терапевтические эффекты инертных газов. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2024; 110 (10): 1582–1601. Kabiolsky I. A., Simonenko S. D., Sarycheva N. Yu., Dubynin V. A. Therapeutic effects of inert gases. *I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology = Rossiyskiy Fiziologicheskij Journal im I. M. Sechenova*. 2024; 110 (10): 1582–1601. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0869813924100033.
11. Политов М. Е., Подпрюгина С. В., Золотова Е. Н., Ногтев П. В., Агакина Ю. С., Жукова С. Г., Яворовский А. Г. Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 55–67. Politov M. E., Podprugina S. V., Zolotova E. N., Nogtev P. V., Agakina Yu. S., Zhukova S. G., Yavorovsky A. G. Clinical application of xenon in subanesthetic concentrations (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (2): 55–67. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-2-2554.
12. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebenchikov O. A. Organoprotective properties of argon (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
13. Антонова В. В., Шумов И. В., Долгих В. Т., Гребенчикова А. А., Габитов М. В., Якупова Э. И., Гребенчиков О. А. Влияние дыхательной смеси криптон-кислород на сигнальные каскады в головном мозге крыс при моделировании фотохимически индуцированного инсульта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 178 (9): 321–327. Antonova V. V., Shumov I. V., Dolgikh V. T., Grebenshchikova A. A., Gabitov M. V., Yakupova E. I., Grebenshchikov O. A. Influence of breathing krypton-oxygen mixture on signaling cascades in the rat brain in the simulation of photoinduced ischemic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine = Biulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2024; 178 (9): 321–327. (in Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2024-178-9-321-327.
14. Szczapa T., Kwapien P., Merritt T. A. Neonatal applications of heliox: a practical review. *Front Pediatr*. 2022; 10: 855050. DOI: 10.3389/fped.2022.855050. PMID: 35359907.
15. Barach A. L. Use of helium as a new therapeutic gas. *Exp Biol Med*. 1934; 32: 462–464. DOI: 10.3181/00379727-32-7724P.
16. Ke H. Progress in the clinical application of heliox. *Med Gas Res*. 2025; 15 (4): 546–547. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-25-00026. PMID: 40300891.
17. Allena N., Penikilapate S., Allu S., Vakde T. Optimizing recovery: heliox therapy for post-extubation stridor management. *Cureus*. 2025; 17 (2): e78740. DOI: 10.7759/cureus.78740. PMID: 40065892.
18. Zhou L., Lin J., Zhuang M., Wang Y., Weng Q., Zhang H. Heliox ventilation in elderly, hypertensive ICU patients improves microcirculation: a randomized controlled study. *J Crit Care*. 2024; 84: 154897. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2024.154897. PMID: 39137689.
19. Moraal I., Sturman N., McGuire T. M., Driel M. L. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 8 (8): CD006822. DOI: 10.1002/14651858.CD006822.pub6. PMID: 34397099.
20. Wigmore T., Stachowski E. A review of the use of heliox in the critically ill. *Crit Care Resusc*. 2006; 8: 64–72. PMID: 16536724.
21. Tassaou D., Joliet P., Roeseler J., Chevrolet J. C. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2000; 28: 2721–2728. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00006. PMID: 10966241.
22. Ляхин Р. Е., Шаповалов П. А., Щёголев А. В., Козлов К. В., Жданов А. Д. Эффективность использования кислородно-гелиевой смеси в интенсивной терапии пневмоний у взрослых пациентов: систематический обзор и метаанализ. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2022; 2: 52–69. Lakhin R. E., Sharovalov P. A., Shchegolev A. V., Kozlov K. V., Zhdanov A. D. Efficacy of using an helium-oxygen mixture in the intensive care of pneumonia in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova* 2022; 2: 52–69. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-52-69.
23. Лихванцев В. В., Ядгаров М. Я., Di Piazza M., Каданцева К. К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 91–104. Likhvantsev V. V., Yadgarov M. Ya., Di Piazza M., Kadantseva K. K. Inhalation vs total intravenous anesthesia: where is the pendulum now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 91–104. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
24. Makito K., Matsuo Y., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Postoperative pulmonary complications of desflurane-versus sevoflurane-based

- general anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma undergoing gastrointestinal cancer surgery: a nationwide retrospective cohort study. *J Anesth.* 2025; 16. DOI: 10.1007/s00540-025-03548-0. PMID: 40668244.
25. Шаймуратов Р. И., Сигал А. М. Влияние хронической обструктивной болезни легких на выживаемость пациентов после хирургического лечения по поводу рака легкого. *PMЖ.* 2025; 1: 17–22. Shaimuratov R. I., Sigal A. M. The effect of chronic obstructive pulmonary disease on the survival rate of patients after surgical treatment for lung cancer. *RMJ.* 2025; 1: 17–22. (in Russ.). DOI: 10.32364/2225-2282-2025-1-4.
 26. Добнер С. Ю., Тузиков С. А., Самцов Е. Н., Дубаков А. В., Добродеев А. Ю. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19 (1): 111–118. Dobner S. Yu., Tuzikov S. A., Samtsov E. N., Dubakov A. V., Dobrodeev A. Yu. Preoperative preparation and postoperative rehabilitation of patients with lung cancer combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Journal of Oncology = Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal* 2020; 19 (1): 111–118. (in Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118.
 27. Заболотских И. Б., Грицан А. И., Киров М. Ю., Кузовлев А. Н., Лебединский К. М., Мазурок В. А., Проценко Д. Н. и др. Perioperative management of patients with respiratory failure: methodological recommendations of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists». *Ann Crit Care = Vestnik Intensiivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2022; 4: 7–23. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-7-23.
 28. Jolliet P, Ouanes-Besbes L., Abroug F, Ben Khelil J., Besbes M., Garnero A. et al. A multi-center randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (7): 871–880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC. PMID: 27736154.
 29. Шогенова Л. В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. *Пульмонология.* 2025; 35 (3): 359–369. Shogenova L. V. Efficacy and safety of the combined use of medical gases in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. *Pulmonology-Pulmonologiya.* 2025; 35 (3): 359–369. (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4653.
 30. Singh P, Bobde S., Singh H. K., Kalra V. Prediction of postoperative pulmonary complications in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery: a cohort study. *J. Clin and Diag Res.* 2023; 17 (11): 12–16. DOI: 10.7860/JCDR/2023/63831.18745.
- Поступила 31.07.2025
Принята 14.01.2026
Публикация онлайн 09.02.2026

Зависимость течения гнойно-деструктивных заболеваний легких от генетического полиморфизма *OLR1*, кодирующего рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1

Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, А. В. Ильичёв, В. М. Писарев*

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

Для цитирования: Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, А. В. Ильичёв, В. М. Писарев. Зависимость течения гнойно-деструктивных заболеваний легких от генетического полиморфизма *OLR1*, кодирующего рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 14–25. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2617> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Владимир Митрофанович Писарев, vpisarev@fnkcr.ru; vpisarev@gmail.com

Резюме

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) развиваются зачастую как осложнения внебольничной пневмонии, в патогенезе которых участвуют клетки иммунной системы. Предотвращение развития жизнеугрожающих осложнений ГДЗЛ требует разработки высокоинформативных биомаркеров. Ранее мы показали, что количественная вариабельность клеток иммунитета может явиться прогностическим биомаркером при ГДЗЛ. Предположили, что варианты генов рецепторов, выявляемых на поверхности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, мигрирующих в ткани легких при инфекционном воспалении, также могут быть предикторами неблагоприятного течения ГДЗЛ. Одним из таких генов-кандидатов является ген *OLR1*, кодирующий рецепторы LOX-1, связывающие окисленные липопротеины низкой плотности OxLDL на поверхности иммунных клеток.

Цель исследования. Определить вклад однонуклеотидного полиморфизма гена *OLR1* в течение ГДЗЛ и количественную изменчивость клеточных показателей иммунитета у пациентов с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии.

Материалы и методы. В исследование включили пациентов ГКБ г. Москвы ($n=216$) с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии в возрасте 18–87 лет. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений, сравнение которых проводили с помощью четырехпольных таблиц сопряженности и критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ).

Результаты. Наиболее частым осложнением внебольничной пневмонии являлись ГДЗЛ. У пациентов с ГДЗЛ и минорным аллелем G *OLR1* rs11053646, кодирующим вариант молекулы LOX-1 167N, течение заболевания реже осложнялось свищом ($p=0,0015$; ТМФ; ОШ=3,55, 95% ДИ: 1,55–8,13; ОР=2,37, 95% ДИ: 1,24–4,50; $n=216$). Однако, в значимость данной ассоциации вносил коррекции перенесенный ранее COVID-19, документально верифицированный имеющимися сведениями в истории болезни о результатах ПЦР. Для пациентов, переболевших COVID-19, данная ассоциация сохранялась ($p=0,0058$; ТМФ; ОШ=7,27, 95% ДИ: 1,54–34,3; ОР=4,28, 95% ДИ: 1,31–16,23; $n=81$), тогда как в группе пациентов, не переболевших COVID-19, эта связь не была статистически значима ($p=0,1065$, ТМФ, $n=135$). Наличие минорного аллеля G *OLR1* rs11053646 «защищало» от более тяжелого течения ГДЗЛ только пациентов, перенесших COVID-19. В ограниченной группе пациентов свищевое осложнение было ассоциировано с концентрацией OxLDL более 100 нг/мл в плазме, с маргинальной значимостью ($p=0,045$; $n=19$).

Заключение. Наличие мажорного генотипа *OLR1* rs11053646 CC являются неблагоприятным маркером течения эмпиемы плевры для пациентов, перенесших COVID-19. Наличие альтернативного аллеля G *OLR1* rs11053646 в генотипе пациентов определяло благоприятное течение ГДЗЛ.

Ключевые слова: гнойно-деструктивные заболевания легких; генетический полиморфизм *OLR1*; рецептор LOX-1; окисленные липопротеины низкой плотности OxLDL; внебольничная пневмония; COVID-19; абсцесс легкого; гангрена легкого; эмпиема плевры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of *OLR1* Gene Encoding Oxidized LDL Receptor LOX-1 Modifies the Course of Necrotizing Pulmonary Infection

Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Alexander V. Ilyichev, Vladimir M. Pisarev*

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

Summary

Necrotizing pulmonary infections (NPI) emerge as severe complications of community-acquired pneumonia (CAP), and immune system cells are involved in their pathogenesis. Highly informative biomarkers are

required to determine high-risk patients to prevent life-threatening complications of NPI. Previously, we have shown that variations in immune cell numbers can be employed as prognostic biomarkers in NPI. We proposed that genetic variants encoding receptors detected on the surface of neutrophils, monocytes, and macrophages migrating to lung tissues during inflammation may predict the unfavorable course of NPI. One of these candidate genes could be the *OLR1* gene, which encodes LOX-1 receptors that bind oxidized low-density lipoproteins oxLDL on the surface of immune and other cells.

The aim of the study. To find out the *OLR1* gene single nucleotide polymorphism contribution to the clinical course of NPIs (pleural empyema) and variability in the number of immune cells in patients with post-CAP NPI.

Materials and methods. The study included patients of the Moscow City Hospital (aged 18–87 years, $n=216$) with NPIs developed after CAP. Categorical data were described by indicating absolute values, which were compared using four-field contingency tables and the χ^2 test with Yates' correction for sample continuity and Fisher's exact test (FET).

Results. NPIs were the most common complication of CAP. In patients with NPI and the minor allele G *OLR1* rs11053646, which encodes the LOX-1 167N variant, the course of the disease was less likely to be complicated by a fistula ($p=0.0015$; exact Fisher test (EFT); OR=3.55, 95% CI: 1.55–8.13; RR=2.37, 95% CI: 1.24–4.50; $n=216$). However, the significance of this association was influenced by previous COVID-19 documented in patient's medical history based on PCR test results. For patients who had been infected with COVID-19, this association persisted ($p=0.0058$; EFT; OR=7.27, 95% CI: 1.54–34.3; RR=4.28, 95% CI: 1.31–16.23; $n=81$), whereas in patients with no PCR test confirmed COVID-19, this association was not statistically significant ($p=0.1065$, EFT, $n=135$). Thus, only post-COVID-19 carriers of the minor allele G *OLR1* rs11053646 were protected from a severe course of NPIs complicated with fistula development. A study in a limited subgroup of patients showed a trend for a fistula development to associate with increased OxLDL plasma concentration of more than 100 ng/ml ($p=0.045$; $n=19$).

Conclusion. Post-COVID-19 carriers of major *OLR1* rs11053646 CC genotype exhibit increased risk for the unfavorable course of NPI (pleural empyema) complicated with fistula. The presence of alternative G allele of *OLR1* rs11053646 in patient genotype associates with favorable course of NPIs.

Keywords: necrotizing pulmonary infections; *OLR1* genetic polymorphism; LOX-1 receptor; oxidized low-density lipoproteins; OxLDL; community-acquired pneumonia; COVID-19; lung abscess; lung gangrene; pleural empyema

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Дмитрий Леонидович Фетлам/Dmitry L. Fetlam: <https://orcid.org/0000-0002-5477-4920>

Анастасия Геннадьевна Чумаченко/Anastasia G. Chumachenko: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2849>

Александр Владимирович Ильичёв/Alexander V. Ilyichev: <https://orcid.org/0000-0003-4675-0766>

Владимир Митрофанович Писарев/Vladimir M. Pisarev: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9846>

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

Введение

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) представляют собой тяжелые патологические процессы, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и последующей деструкцией легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей [1]. В последнее время сформировалась тенденция к увеличению заболеваемости ГДЗЛ. Летальность, несмотря на совершенствование методов лечения, остается высокой и составляет от 5–30%, достигая 70% при гангрене легкого [2, 3]. До 15% подобных пациентов, обращающихся за медицинской помощью, нуждаются в поддержке жизненно важных функций организма [4]. При этом значительную роль в состоянии пациента играют возраст, нутритивный статус, сопутствующие заболевания, состояние систем иммунитета, своевременность таргетной, антибиотико- и поддерживающей терапии [5].

Одним из наиболее частых гнойно-деструктивных заболеваний легких является эмпиема плевры (ЭП), проявляющаяся как скопление гноя или жидкости в плевральной полости с биологическими признаками инфицирования, с вовлечением в воспалительный процесс парие-

тальной и висцеральной плевры, со вторичной компрессией легочной ткани. Около 60% случаев ЭП связаны с первичным легочным процессом как исходом внебольничной пневмонии. Параневмонический выпот и гнойно-деструктивные процессы, осложняющие течение внебольничной пневмонии, являются основными причинами формирования ЭП. У одних пациентов ЭП без развития свища является исходом параневмонического выпота, у других — формируется свищ, что ухудшает течение болезни и прогноз [1, 6].

Раннее прогнозирование осложненного течения ГДЗЛ и его исхода сдерживается отсутствием надежных и высокоинформативных биомаркеров, патогенетически значимых для развития данного патологического процесса, ассоциируемого с иммунными нарушениями. Клетки иммунной системы широко представлены в дыхательных путях, их миграция и накопление в легких существенно зависит от экспрессии рецепторов и хемокинеза. К распространенным рецепторам, выявляемым на поверхности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, относятся рецепторы LOX-1 [7], представляющие собой рецепторы мусорщики класса E. Их проявленность на клеточной поверхности повышается при активации

экспрессии гена рецептора OLR1 в ответ на провоспалительные или проатерогенные факторы [8]. Лигандами рецептора являются молекулы окисленных липопротеинов низкой плотности OxLDL. Представляющие собой рецептор-мусорщик класса E, проявленность которого на клеточной поверхности повышается при активации экспрессии гена рецептора OLR1 в ответ на провоспалительные или проатерогенные факторы [8]. Продукты гена — молекулы LOX-1 участвуют в патогенезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и ишемии/реперфузии [7, 9–11]. Имеются данные о накоплении LOX-1 в легких пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и у мышей с пневмонией [12]. Вклад LOX-1 в контроль воспалительных реакций широк: от стимуляции активности клеток врожденного иммунитета [13] до активации супрессорных клеток миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) [14, 15].

В настоящее время известно, что трансляция гена *ORL1* приводит к экспрессии широкого спектра изоформ белков, состав и количественная представленность которых зависит от альтернативного сплайсинга и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [16].

Альтернативный сплайсинг *ORL1* приводит к появлению трех варианта мРНК LOX-1: транскрипта 1 (*ORL1* NM 002543), транскрипта 2 (*ORL1D4* NM 001172632) и транскрипта 3 (*LOXIN* NM 001172633) [16]. Вариант 1 транскрипта содержит все 6 экзонов и приводит к транскрипции полноразмерного LOX-1 с полной активностью связывания OxLDL. В транскрипте 2 отсутствует экзон 4, поэтому кодируемый белок более короткий [17]. В варианте 3 транскрипта, отсутствие 5 экзона в результате сплайсинга приводит к образованию белка — LOXIN, в котором отсутствуют две трети лектиноподобного домена LOX-1, области, важной для связывания OxLDL. Последняя изоформа играет защитную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с повышенной экспрессией LOX-1 [16].

Другим источником количественного и структурного разнообразия продуктов гена *OLR1* является однонуклеотидный полиморфизм. Мутантные варианты гена *OLR1* ассоциированы с риском острого инфаркта миокарда [18], атеросклероза сонных артерий [19, 20], ишемического инсульта [21, 22], атеросклеротического поражения бедренной и подколенной артерий [23], гипертензии [24], сосудистых осложнений при сахарном диабете [11].

Наиболее изучены ассоциативные связи различных полиморфных вариантов гена *OLR1* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 17, 18]. Одна из трансверсий, с.501 G>C (rs11053646) в экзоне 4, приводит к аминокис-

лотной замене лизина на аспарагин в положении 167 (p.K167N). Обнаружено, что наличие такого аллеля *OLR1* rs11053646 изменяет связывание и утилизацию OxLDL, что повышает риск острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гипертензии у его носителей [21, 25–27].

Значение полиморфизма *OLR1* при заболеваниях легких, в том числе при ГДЗЛ, не изучалось, хотя патогенетическая связь ГДЗЛ с воспалением, клетками иммунной системы свидетельствует в пользу вероятности такой связи [28]. Поскольку поиск молекулярных предикторов течения и исхода жизнеугрожающих состояний легких продолжает оставаться перспективной задачей медицины критических состояний [29–30], целью исследования явилось определение возможного вклада однонуклеотидного полиморфизма гена *OLR1* в течение ГДЗЛ и количественную изменчивость клеточных показателей врожденного и приобретенного иммунитета у пациентов после перенесенной внебольничной пневмонии.

Материал и методы

Характеристика исследования. Выполнили проспективное наблюдательное исследование на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР). Сбор материала проводили в ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ в период с июля 2022 г. по август 2023 г. в отделениях торакальной хирургии, пульмонологии, реанимации и интенсивной терапии, отделении анестезиологии и реанимации.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № 2/22/1 от 26.07.2022 г.).

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие свищевой осложнения. Вторичной конечной точкой — увеличение количества иммунных клеток.

Характеристика исследуемой популяции. Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие ВП или ГДЗЛ (абсцесс легкого без секвестрации, абсцесс легкого с секвестрацией, гангрена легкого, эмпиема плевры без свища/без фистулы, эмпиема плевры со свищом/с фистулой) — у пациента, перенесшего в предыдущие 30 дней внебольничную бактериальную инфекцию;

- возраст от 18 лет;

- наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;

- способность пациента к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ пациента и/или его законных представителей от дальнейшего наблюдения;

- выявление у пациента онкологического заболевания, туберкулеза.

По нашим предварительным данным летальность при ГДЗЛ составила в среднем около 16%; с учетом этого рассчитали размер выборки [28]. По формуле для расчета размера выборки:

$$n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2,$$

где t — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96); Δ — предельно допустимая ошибка (5%); P — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (84%); Q — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (16%); n — составило 206. Для получения значимых статистических различий рассчитанный размер выборки увеличили на 5% до 216 пациентов.

В исследование включили 216 пациентов с ГДЗЛ, развившимися в результате перенесенной в предыдущие 30 дней ВП. В когорту ГДЗЛ вошли пациенты двух групп: ГДЗЛ, как исход парапневмонического выпота без свищевого осложнения (ГДЗЛБС, $n=127$) и ГДЗЛ со свищевым осложнением (ГДЗЛС, $n=89$), как исход абсцесса легкого без секвестрации, абсцесса легкого с секвестрацией и гангрены легкого. Диагноз «ГДЗЛ» выставлялся на основании КТ при поступлении в стационар.

Заключение о перенесенной пациентом инфекции SARS-CoV-2 основывалось на документированных результатах ПЦР-диагностики, независимо от перенесенной даты. Лечение COVID-19 осуществлялось ранее на основе «временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19» по мере их обновления.

Отбор пациентов с ГДЗЛ в исследование представили на рис. 1.

При поступлении в стационар пациентов оценили (табл. 1) по демографическим данным, шкалам оценки коморбидности: CCI (Charlson Comorbidity Index, индекс коморбидности Charlson) [31] и CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, рейтинговая шкала кумулятивной заболеваемости) [32], по наличию СД, а также по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, последовательное определение органной недостаточности), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, оценка тяжести состояния). Оценку выраженности плевральной инфекции проводили с помощью



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

Примечание. ГДЗЛ — гнойно-деструктивные заболевания легких.

специализированной шкалы RAPID (Renal, Age, fluid Purulence, Infection source, Dietary — с учетом показателей функционирования почек (мочевина), возраста, гноя в жидкостях, источника инфекции, содержания альбумина — как фактора, связанного с питанием) [33]. Данная шкала имеет значение для стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЭП.

У мужчин частота развития эмпиемы со свищем оказалась выше, чем у женщин ($p=0,0235$; ТМФ; ОШ=2,09, 95% ДИ: 1,12–3,9; ОР=1,586; 95% ДИ: 1,047–2,4039). Различий в зависимости от возраста ($p=0,394$), наличия СД ($p=1$), оценок по шкалам Charlson ($p=0,694$), CIRS ($p=0,292$), SOFA ($p=0,483$), APACHE II ($p=0,173$) и RAPID ($p=0,218$) не выявили.

При дальнейшем анализе пациентов с ГДЗЛ разделили на две подгруппы: переболевших COVID-19 ($n=81$) и не болевших COVID-19 ($n=135$).

Таблица 1. Демографические показатели, заболеваемость и коморбидность пациентов с ГДЗЛ.

| Показатели | Значения показателей в когортах | | | | |
|--|---------------------------------|------------|------------|-----------------------|--------------------------|
| | Все пациенты | Со свищом | Без свища | Переболевшие COVID-19 | Не переболевшие COVID-19 |
| Возраст, лет, M (IQR) | 54 (40,7–66) | 54 (40–63) | 56 (41–66) | 52 (40–64) | 56 (41–67) |
| Мужчины, n (%) | 151 (70) | 70 (79) | 81 (64) | 57 (70) | 94 (70) |
| Женщины, n (%) | 65 (30) | 19 (21) | 46 (36) | 24 (30) | 41 (30) |
| Значение индекса коморбидности CCI, баллы, M (IQR) | 2 (1–4) | 2 (1–4) | 2 (1–4) | 2 (1–3) | 2 (1–4) |
| Оценка коморбидности по шкале CIRS, баллы, M (IQR) | 10 (7–13) | 10 (8–13) | 10 (7–13) | 10 (7–13) | 10 (7–13) |
| СД, n (%) | 33 (15) | 14 (16) | 19 (15) | 8 (10) | 25 (19) |
| Оценка по шкале SOFA при поступлении, баллы, M (IQR) | 2 (2–2) | 2 (2–3) | 2 (2–2) | 2 (2–2) | 2 (2–2) |
| Оценка по шкале APACHE II при поступлении, баллы, M (IQR) | 5 (3–8) | 5 (3–8) | 5 (3–7) | 5 (3–8) | 5 (3–8) |
| Оценка плевральной инфекции по шкале RAPID, баллы, M (IQR) | 2 (1–3) | 1 (1–2) | 1 (1–2) | 1 (1–2) | 1 (1–2) |

В контрольную группу условно-здоровых доноров включили 155 человек без ВИЧ и вирусных гепатитов.

В группу пациентов с внебольничной пневмонией включили 101 пациента. Средний возраст, *Me* (IQR), составил 66 (47–81) лет, оценка по шкале SOFA в день госпитализации, *Me* (IQR) — 2 (1–4) баллов, оценка по шкале CIRS *Me* (IQR) — 11 (6–16) баллов. Женщины составили 49, 5% когорты.

Лабораторные и инструментальные методы исследования.

а) Клинико-лабораторные параметры:

- Общий анализ крови:
 - кратность проведения: 1-, 3-, 5-, 7-е последние сут госпитализации;
 - пробирки: EDTA K3E/2.7 ml;
 - прибор: ADVIA 2120i.
- Генетически полиморфные маркеры:
 - кратность проведения: 1-е сут госпитализации;

— ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови в объеме 200 мкл с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции.

Аллельные варианты *OLR1* rs11053646 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer — BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) были подобраны и синтезированы в ООО «Евроген» следующие праймеры:

OLR1 1for 5`TACAAGCCTGTCCGTCCTCA-3`
OLR1 2for 5`-GACAAGCACTCTCTTGGCTC-3`
OLR1 2rev 5`-GGCTCATTTAACTGGGAAAAC-3`
OLR1 1rev 5`-ATGCACGTGAGAGAACTAAGG-3`

Количество окисленных липопротеинов низкой плотности (OxLDL) в плазме крови определяли посредством иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA Oxidized Low Density Lipoprotein (Cloud clone Corp, КНР). Медианное содержание OxLDL в плазме пациентов составило, *M*с (IQR) — 88 (80–95) нг/мл.

б) Инструментальные методы исследования:

- КТ органов грудной клетки:
 - кратность проведения: 1-е сут госпитализации;
 - аппарат: компьютерный томограф Siemens SOMATOM Perspective 64, Германия.

Диагноз «ВП» выставляли в первые 48 ч после госпитализации пациентов на основании компьютерной томографии (КТ), диагноз «ГДЗЛ» — на основании КТ при поступлении в стационар.

Протокол ведения пациентов. В течение 2 ч после поступления пациента в стационар выполняли дренирование плевральной полости по Бюлау. После установки дренажа дифференцировали эмпиему плевры без свища (ЭПБС, ГДЗЛБС) и эмпиему плевры со свищом (ЭПС, ГДЗЛС). Наличие сброса воздуха по дренажу свидетельствовало об ЭПС. В торакальном отделении или ОРИТ пациентам проводили инфузионно-корри-

гирующую терапию, антибиотикотерапию согласно стратегии контроля антимикробной терапии, профилактики ТЭО (антикоагулянтная терапия + эластическая компрессия вен нижних конечностей), стресс-язв, адекватное обезбоживание, симптоматическую терапию, респираторную поддержку при необходимости. Лабораторная диагностика: общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма, КЩС. В дальнейшем тактику определяли по эффективности начальной терапии — через 48–72 ч после ее начала. При наличии показаний решали вопрос о проведении видеоторакоскопической санации (ВТС) плевральной полости, проводили оценку эффективности антибиотикотерапии (через 72 ч после ее начала). ВТС проводили под общей анестезией с раздельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой. Однолегочная вентиляция была необходима для полного коллабирования легкого и создания свободного пространства, что позволяло провести тщательное и полное обследование грудной полости.

У пациентов с ЭПС при сохранении сброса воздуха по дренажу принимали решение о временной окклюзии бронхов (установка бронхоблокатора) с целью закрытия бронхоплеврального свища. В дальнейшем удаляли бронхоблокатор и оценивали сброс воздуха по дренажу.

При отсутствии сброса гнойного отделяемого и воздуха по дренажу оценивали степень расправления легочной ткани, т. е. отсутствие пневмоторакса, после пережатия дренажа с помощью рентгенографии ОГК. При нормализации клинических, лабораторных показателей и пневматизации легочной ткани дренаж удаляли, пациента выписывали из клиники.

Методы статистического анализа полученных результатов. Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Шапиро–Уилка. Показатели, характер распределения которых подчинялся нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае ненормального распределения количественных данных их описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Переменные, характер распределения которых соответствовал нормальному, при условии равенства дисперсий сравнивали в группах с помощью *t*-критерия Стьюдента. При отличии характера распределения от нормального — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни.

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений, сравнение которых проводили с помощью четырехпольных таблиц сопряженности и критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами 95% (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1, IBM Corp., Armonk, NY), при создании графиков динамики, точечных диаграмм и табличного представления — программную платформу «Microsoft Office Excel 2019». ОР рассчитывали с помощью программы MedCalc, версия 11.6.

Результаты

Изучение генетического разнообразия групп пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и ГДЗЛ, а также условно-здоровых доноров по распределению однонуклеотидных полиморфных вариантов rs11053646 гена *OLRI* выявило следующую частоту генотипов: *OLRI* CC — 81%, *OLRI* CG — 17,6%, *OLRI* GG — 1,4%, $n=216$, что соответствовало закону Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,319$, $p=0,572$) и статистически значимо не отличалось от распределения в группе пациентов с ВП (CC — 88,1%, CG — 11,9%, GG — 0%, $\chi^2=0,403$, $p=0,526$, $n=101$), и группе условно-здоровых доноров (CC — 87,8%, CG — 10,9%, GG — 1,3%, $\chi^2=2,7$, $p=0,10$, $n=155$ (рис. 2).

У пациентов с ГДЗЛ и минорным аллелем *OLRI* rs11053646 G (генотипы CG, GG), кодирующим вариант 167N *OLRI*, течение заболевания реже осложнялось свищом ($p=0,0015$; ТМФ; ОШ=3,55, 95% ДИ: 0,12–0,64; ОР=2,37, 95% ДИ: 1,24–4,50; $n=216$; рис. 3, а). Для пациентов, переболевших COVID-19, данная ассоциация сохранялась ($p=0,0058$; ТМФ; ОШ=7,27, 95% ДИ: 1,54–34,3; ОР=4,28, 95% ДИ: 1,31–16,23; $n=81$; рис. 3, б). Среди пациентов, не переболевших COVID-19, закономерность не была значима ($p=0,1065$; ТМФ; $n=135$; рис. 3, в). Таким образом, минорный аллель *OLRI* rs11053646 G защищает от более тяжелого течения ГДЗЛ у пациентов, перенесших COVID-19.

Частота минорных генотипов *OLRI* CG, GG также была выше у пациентов с ГДЗЛ без свища по сравнению с когортой пациентов с внебольничной пневмонией ($p=0,0114$, ТМФ, ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,3–5,4).

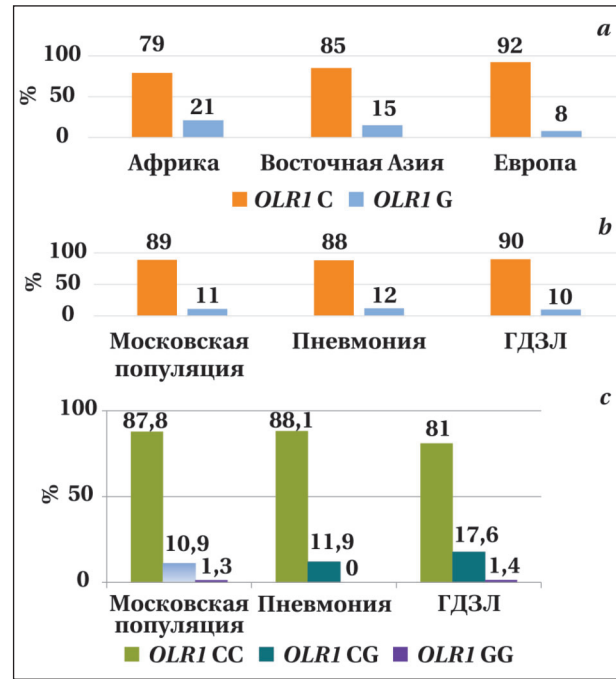


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов *OLRI* rs11053646.

Примечание. Частоты аллелей: а — литературные данные; б — условно-здоровые доноры (московская популяция) и пациенты с ВП и ГДЗЛ. Частоты генотипов: с — условно-здоровые доноры (московская популяция) и пациенты с ВП и ГДЗЛ.

Ранее мы показали, что сниженное содержание лимфоцитов и повышенное количество нейтрофилов и значений ОНЛ значимо ассоциируется с исходом ГДЗЛ [28]. Представляло интерес выяснить, связаны ли два предиктора — генотип *OLRI* и количественные параметры содержания клеток иммунной системы в циркуляции у пациентов с ГДЗЛ. С учетом возможного влияния перенесенного COVID-19 на проявленность связи, при анализе результатов пациентов подразделили в зависимости анамнестических данных, подтвержденных документально результатами ПЦР. Сравнили количество

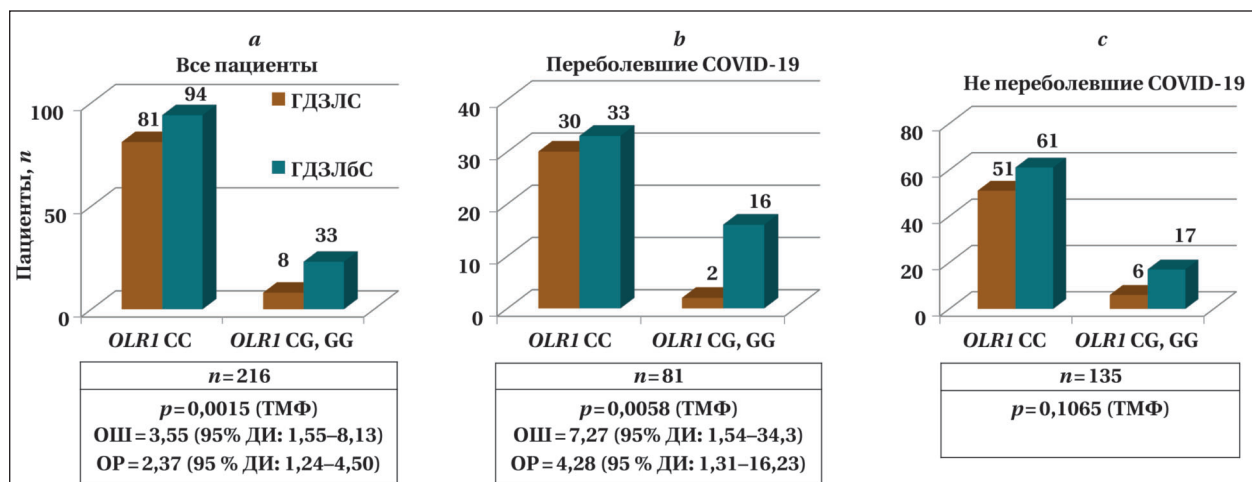


Рис. 3. Частота развития свищевого осложнения в зависимости от аллеля *OLRI* rs11053646.

Таблица 2. Количество нейтрофилов в крови пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ($\times 10^9/\text{л}$).

| ГДЗЛ | Генотип <i>OLRI</i> | COVID-19 в анамнезе | Дни | | | |
|--------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | | | 1-й | | 3-й | |
| ГДЗЛС; M (IQR) | CC | + | 9,2 (6,37–13,6); 89 | — | 7,8 (5,75–11,1); 89 | — |
| | CG/GG | — | — | 10,5 (6,87–16,05); 57 | — | 8,4 (5,85–11,1); 57 |
| ГДЗЛ6С; M (IQR) | CC | + | 8,3 (6–13); 127 | 8,6 (5,82–12,77); 49 | 7,3 (4,8–10,4); 127 | 7 (4,3–9,77); 49 |
| | CG/GG | — | — | 8,2 (6,07–13,3); 78 | — | 7,5 (5–10,67); 78 |
| | CG/GG | + | 9 (6,05–10,3); 127 | 6,6 (4,85–9,55); 49 | 7 (4,87–9,12); 127 | 6,7 (4,35–9,15); 49 |
| | | — | — | 9,3 (6,87–12,5); 78 | — | 7,2 (5–8,95); 78 |
| | | | $p_1=0,920$ | | $p_1=0,491$ | |
| | | | $p_2=0,411$ | | $p_2=0,638$ | |
| | | | $p_3=\text{НД}$ | | $p_3=\text{НД}$ | |
| | | | $p_4=0,185$ | | $p_4=0,649$ | |
| | | | $p_5=0,193$ | | $p_5=0,779$ | |
| | | | $p_6=0,837$ | | $p_6=0,799$ | |

Таблица 3. Количество лимфоцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ($\times 10^9/\text{л}$).

| ГДЗЛ | Генотип <i>OLRI</i> | COVID-19 в анамнезе | Дни | | | |
|--------------------|------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | | | 1-й | | 3-й | |
| ГДЗЛС; M (IQR) | CC | + | 1,7 (1,07–2,22); 89 | — | 1,5 (1–2); 89 | — |
| | CG/GG | — | — | 1,5 (1–2,15); 57 | — | 1,4 (0,9–1,97); 57 |
| ГДЗЛ6С; M (IQR) | CC | + | 1,9 (1,2–2,3); 127 | 2,4 (1,6–2,7); 57 | 1,7 (1,2–2); 127 | 2,2 (1,7–2,6); 57 |
| | CG/GG | — | — | 1,9 (1,1–2,52); 49 | — | 1,5 (1,2–2,05); 49 |
| | CG/GG | + | 1,8 (1,4–2,22); 127 | 1,9 (1,3–2,3); 78 | 1,6 (1,175–2,3); 127 | 1,7 (1,17–2); 78 |
| | | — | — | 2,25 (1,45–2,75); 49 | — | 1,75 (1,35–2,9); 49 |
| | | | 1,6 (1,37–2); 78 | | 1,4 (1,1–1,8); 78 | |
| | | | $p_1=0,239$ | | $p_1=0,031$ | |
| | | | $p_2=0,991$ | | $p_2=0,971$ | |
| | | | $p_3=\text{НД}$ | | $p_3=\text{НД}$ | |
| | | | $p_4=0,164$ | | $p_4=0,116$ | |
| | | | $p_5=0,169$ | | $p_5=0,208$ | |
| | | | $p_6=0,123$ | | $p_6=0,238$ | |

Таблица 4. Количество моноцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ($\times 10^9/\text{л}$).

| ГДЗЛ | Генотип <i>OLRI</i> | COVID-19 в анамнезе | Дни | | | |
|--------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | | | 1-й | | 3-й | |
| ГДЗЛС; M (IQR) | CC | + | 0,8 (0,6–1,1); 89 | — | 0,6 (0,4–0,9); 89 | — |
| | CG/GG | — | — | 0,8 (0,5–1,17); 57 | — | 0,6 (0,4–0,97); 57 |
| ГДЗЛ6С; M (IQR) | CC | + | 1,3 (0,65–1,45); 89 | 1,3 (1,3–1,6); 57 | 0,7 (0,5–1); 127 | 0,95 (0,8–1); 57 |
| | CG/GG | — | — | 0,9 (0,7–1,2); 49 | — | 0,7 (0,5–0,92); 49 |
| | CG/GG | + | 0,8 (0,6–1,02); 127 | 0,9 (0,6–1,3); 78 | 0,6 (0,5–0,7); 127 | 0,7 (0,5–1); 78 |
| | | — | — | 0,8 (0,55–0,95); 49 | — | 0,55 (0,45–0,7); 49 |
| | | | 0,9 (0,67–1,1); 78 | | 0,6 (0,5–0,92); 78 | |
| | | | $p_1=0,194$ | | $p_1=0,469$ | |
| | | | $p_2=0,195$ | | $p_2=0,043$ | |
| | | | $p_3=\text{НД}$ | | $p_3=\text{НД}$ | |
| | | | $p_4=0,010$ | | $p_4=0,172$ | |
| | | | $p_5=0,075$ | | $p_5=0,036$ | |
| | | | $p_6=0,823$ | | $p_6=0,380$ | |

нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и последний дни госпитализации, в том числе — с учетом подтвержденного данными ПЦР перенесенного COVID-19.

Нейтрофилы. Для подгрупп пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 различия в содержании циркулирующих нейтрофилов в первый, на третий, пятый, седьмой и последние дни не обнаружили, независимо от факта перенесенного COVID-19 (табл. 2).

Лимфоциты. Между подгруппами пациентов с ГДЗЛ со свищом и различными генотипами *OLRI* rs11053646 различия по содержанию лимфоцитов на 1-й, 7-й и последние дни госпитализации не обнаружили. Различия в этой группе выявили только на 3-й и 5-й дни госпитализации: у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание лимфоцитов в крови было выше (табл. 3).

У пациентов со свищевым осложнением, не переболевших COVID-19, только на 5-й день выявили количественную разницу лимфоцитов в крови. Таким образом, для пациентов, не пе-

| | | Дни | | | |
|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 5-й | | 7-й | | Последний | |
| 8 (5,1–11,17); 85 | — | 7 (4,65–11,72); 85 | — | 6,1 (4,7–7,9); 85 | — |
| | 8,5 (5,02–11,82); 54 | | 7,4 (4,55–12,62); 54 | | 6,4 (4,7–8,425); 54 |
| 7,8 (4,9–11,5); 85 | — | 6,7 (3,1–10,5); 85 | — | 7,55 (4,8–16,7); 85 | — |
| | 7,4 (4,8–13,8); 54 | | 7,3 (3,07–13,85); 54 | | 5,6 (4,67–21,4); 54 |
| 6,6 (4,47–9,7); 126 | 7,45 (4,1–11,5); 48 | 5,8 (4,25–7); 126 | 7 (4,05–8,2); 48 | 5,5 (3,75–6,82); 126 | 5,3 (3,7–6,45); 48 |
| | 6,6 (4,72–9,60); 78 | | 5,5 (4,25–7); 78 | | 5,6 (3,75–7); 78 |
| 6 (4,17–8,22); 126 | 5,45 (4,3–8,7); 48 | 5 (3,9–6,32); 126 | 5,05 (3,75–6,05); 48 | 4,5 (3,2–5,9); 126 | 5,1 (3,35–5,95); 48 |
| | 6 (4,07–8,22); 78 | | 5 (3,9–7); 78 | | 4 (3,175–5,9); 78 |
| | $p_1=0,884$ | | $p_1=0,738$ | | $p_1=0,372$ |
| | $p_2=0,457$ | | $p_2=0,208$ | | $p_2=0,074$ |
| | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ |
| | $p_4=0,831$ | | $p_4=0,654$ | | $p_4=0,676$ |
| | $p_5=0,432$ | | $p_5=0,177$ | | $p_5=0,634$ |
| | $p_6=0,611$ | | $p_6=0,521$ | | $p_6=0,055$ |

| | | Дни | | | |
|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| 5-й | | 7-й | | Последний | |
| 1,4 (1–1,87); 85 | — | 1,4 (1–1,87); 85 | — | 1,4 (1,02–2,1); 85 | — |
| | 1,3 (0,97–1,8); 54 | | 1,2 (0,8–1,72); 54 | | 1,4 (1,07–2); 54 |
| 1,95 (1,6–3,2); 85 | — | 1,4 (1,1–2,0); 85 | — | 1,45 (1,2–1,8); 85 | — |
| | 2 (1,57–3,35); 54 | | 1,5 (1,07–2,5); 54 | | 1,5 (1,3–2,5); 54 |
| 1,5 (1,2–2); 126 | 1,4 (0,95–1,9); 48 | 1,5 (1,07–2); 126 | 1,5 (1–2); 48 | 1,7 (1,17–2,3); 126 | 1,5 (1,2–1,9); 48 |
| | 1,6 (1,27–2,02); 78 | | 1,7 (1,27–2); 78 | | 1,8 (1,1–2,4); 78 |
| 1,6 (1,17–2,2); 126 | 1,6 (1,15–2,45); 48 | 1,8 (1,37–2,02); 126 | 1,8 (1,5–2,25); 48 | 2 (1,3–2,32); 126 | 2 (1,2–2,55); 48 |
| | 1,6 (1,17–2); 78 | | 1,6 (1,2–2,02); 78 | | 2 (1,37–2,22); 78 |
| | $p_1=0,027$ | | $p_1=0,520$ | | $p_1=0,771$ |
| | $p_2=0,472$ | | $p_2=0,262$ | | $p_2=0,376$ |
| | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ |
| | $p_4=0,019$ | | $p_4=0,270$ | | $p_4=0,456$ |
| | $p_5=0,135$ | | $p_5=0,084$ | | $p_5=0,114$ |
| | $p_6=0,861$ | | $p_6=0,947$ | | $p_6=0,973$ |

| | | Дни | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 5-й | | 7-й | | Последний | |
| 0,5 (0,4–0,8); 85 | — | 0,5 (0,4–0,7); 85 | — | 0,6 (0,4–0,7); 85 | — |
| | 0,5 (0,4–0,62); 54 | | 0,5 (0,4–0,7); 54 | | 0,6 (0,37–0,7); 54 |
| 0,95 (0,6–1,1); 85 | — | 0,5 (0,5–0,8); 85 | — | 0,8 (0,3–0,9); 85 | — |
| | 1 (0,82–1,1); 54 | | 0,5 (0,5–0,85); 54 | | 0,8 (0,27–0,97); 54 |
| 0,6 (0,4–0,8); 126 | 0,6 (0,4–0,85); 48 | 0,6 (0,5–0,8); 126 | 0,6 (0,4–0,8); 48 | 0,6 (0,475–0,7); 126 | 0,6 (0,4–0,7); 48 |
| | 0,6 (0,4–0,7); 78 | | 0,6 (0,5–0,72); 78 | | 0,6 (0,5–0,8); 78 |
| 0,6 (0,37–0,7); 126 | 0,6 (0,4–0,7); 48 | 0,5 (0,4–0,62); 126 | 0,55 (0,45–0,6); 48 | 0,5 (0,3–0,6); 126 | 0,5 (0,35–0,55); 48 |
| | 0,6 (0,37–0,72); 78 | | 0,5 (0,3–0,7); 78 | | 0,5 (0,3–0,6); 78 |
| | $p_1=0,010$ | | $p_1=0,668$ | | $p_1=0,332$ |
| | $p_2=0,775$ | | $p_2=0,090$ | | $p_2=0,030$ |
| | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ | | $p_3=НД$ |
| | $p_4=0,009$ | | $p_4=0,502$ | | $p_4=0,483$ |
| | $p_5=0,599$ | | $p_5=0,743$ | | $p_5=0,238$ |
| | $p_6=0,908$ | | $p_6=0,068$ | | $p_6=0,0089$ |

реболевших COVID-19, количество лимфоцитов у носителей минорного аллеля G *OLRI* было выше, чем у пациентов мажорного генотипа *OLRI* CC. Для пациентов со свищевым осложнением, перенесших COVID-19, учитывая малое количество носителей минорного аллеля *OLRI* G, расчет не проводили. При использовании поправки Бонферрони (оценке на основании значений нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) значимость различий не сохранилась.

Для подгрупп пациентов с ГДЗЛ без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 содержание лимфоцитов во все дни госпитали-

зации не различалось, в том числе — при анализе в зависимости от факта перенесенного COVID-19 (табл. 3).

Моноциты. Количество моноцитов в подгруппе пациентов, переболевших COVID-19, с ГДЗЛ со свищом и различными генотипами *OLRI* rs11053646 на 1-й, 3-й, 7-й и последние дни госпитализации было одинаковым. На 5-й день госпитализации у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание моноцитов в крови было значимо выше.

В подгруппе пациентов со свищевым осложнением, не переболевших COVID-19, на 3-й, 7-й

и последние дни госпитализации разницы по количеству моноцитов в крови не обнаружили. В 1-й и на 5-й дни выявили разницу между пациентами разных генотипов по содержанию моноцитов в крови: у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание моноцитов в крови было значимо выше, чем у носителей генотипа CC.

Далее, сравнили количество моноцитов в подгруппе пациентов с ГДЗЛ без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646, имеющих COVID-19 в анамнезе. Для пациентов, переболевших COVID-19 на 1-й, 5-й, 7-й и последние дни госпитализации разницы по количеству моноцитов в крови не выявили. Однако на 3-й день обнаружили различия: у носителей минорного аллеля *OLRI* G по сравнению с пациентами мажорного генотипа *OLRI* CC количество моноцитов было значимо ниже. У пациентов, не переболевших COVID-19, содержание моноцитов в крови не различались (табл. 4).

С учетом ранее полученных сведений о возможном вкладе гена *OLRI* в течение осложнений пневмонии, в ограниченном количестве образцов плазмы пациентов, перенесших COVID-19 ($n = 19$), определяли содержание OxLDL. Относительно высокое содержание OxLDL (более 100 нг/мл), ассоциировалось с наличием свищевого осложнения ($p = 0,0445$; ТМФ; ОШ = Infinity; ОР = 1,62, 95% ДИ = 1,05–2,49; $n = 19$, рис. 4).

Обсуждение

Рассмотрели генетические маркеры, прогнозирующие течение ГДЗЛ. Показали, что минорный аллель *OLRI* G (rs11053646) «защищает» от развития свищевых осложнений у пациентов с ГДЗЛ. Так как распределение частот генотипов *OLRI* не отличалось от распределения в здоровой популяции и среди пациентов с внебольничной пневмонией, аллель *OLRI* G rs11053646 участвует в контроле течения инфекционного заболевания легких, а именно — на стадии развития свищевого осложнения пневмонии.

Исследовали также вклад однонуклеотидной замены *OLRI* rs11053646, при которой трансверсия с.501 G>C в экзоне 4 кодирующей цепи гена приводит к замене аминокислоты лизина на аспарагин в положении 167 (р.К167N, рис. 5) рецептора LOX-1. Единичные работы указывают на повышение риска развития атеросклероза, ОИМ, ишемического инсульта, артериальной гипертензии для носителей минорных генотипов *OLRI* (rs11053646) [22, 26, 27].

Как видно на рис. 2, имеется тенденция к увеличению частоты минорного аллеля G *OLRI* rs11053646 в африканской популяции, по сравнению с европейской: в европейской по-

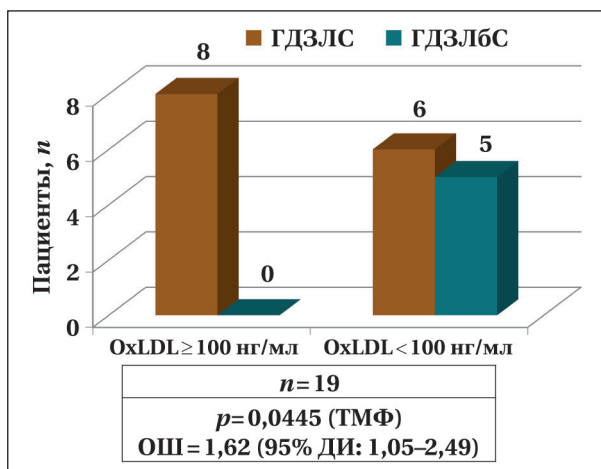


Рис. 4. Содержание OxLDL в плазме пациентов с ГДЗЛ в зависимости от наличия свищевого осложнения (фистулы).

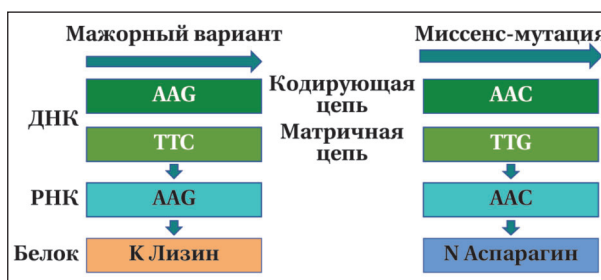


Рис. 5. Однонуклеотидная замена *OLRI* rs11053646 (авторский рисунок).

пуляции носители мажорного генотипа составляют 92%, в африканской — 78% [34]. Частота инфекционных заболеваний в Африке повышена [35]. Можно предположить, что более высокая распространенность минорного аллеля *OLRI* G в африканской популяции носит адаптационный характер вследствие более высокой частоты инфекционных заболеваний. Возможно, наличие минорной мутации *OLRI* и, соответственно, носительство генотипов CG, GG обеспечило лучшую защиту от инфекций за счет более результативных иммунных механизмов, препятствующих развитию жизнеугрожающих гнойных осложнений и других инфекций, фатальных в условиях недостатка лекарственных средств или несвоевременного лечения. Именно такие могут быть фактором отбора, способствующего накоплению «защитного» минорного аллеля в популяции.

Своеобразной «платой» за это эволюционное преимущество могло стать увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, характерное для данных генотипов. Имеющиеся данные подтверждают, что в макрофагах человека наличие минорной мутации G, способствующей замене Lys167Asn приводило к снижению степени связывания лиганда рецептора LOX-1 — OxLDL и ингибции активированных этим лигандом

киназа ERK1/2 [36] — финальных молекул провоспалительного сигнального пути RAS-ERK1/2 в цитоплазме, активирующих в ядре транскрипционные факторы генов (включая NFκB), контролирующие процессы воспаления. Таким образом, патогенез менее тяжелой формы гнойного осложнения пневмонии (без формирования свища), ассоциированной с минорным вариантом *OLRI* с заменой Lys167Asn, может быть связан с предрасположенностью к развитию менее интенсивной воспалительной реакции в легких, не приводящей к развитию структурно-морфологических нарушений и длительного гнойного процесса с увеличенной вероятностью жизнеугрожающего состояния — сепсиса, включая септический шок.

Стоит отметить, что дополнительный вклад в патогенез развития ГДЗЛ в зависимости от генотипа *OLRI* могли внести супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells — MDSC), которые играют одну из ключевых ролей в течении и исходе инфекционных осложнений критических состояний включая сепсис [14, 15, 27, 37]. Генерация MDSC происходит в результате персистирующей стимуляции предшественников миелоидных клеток в костном мозгу вследствие затяжной или хронической инфекции, хронического воспаления, онкологического заболевания. Относительно слабые, но постоянные сигналы индуцируют стойкий миелопоэз с выходом в кровотоки незрелых миелоидных клеток, с их последующим созреванием в MDSC [38, 39]. Основной функциональной характеристикой таких клеток является их мощная способность подавлять различные типы иммунных реакций, осуществляемая разными механизмами [14, 40–42].

Различают не менее двух субпопуляций — гранулоцитарные, или полиморфноядерные MDSC (G-MDSC, или PMN-MDSC, соответственно) и моноцитарные MDSC (M-MDSC). Хотя MDSC участвуют в подавлении активности различных клеток иммунной системы, основными мишенями MDSC являются Т-клетки. M-MDSC и PMN-MDSC используют разные механизмы иммуносупрессии. M-MDSC подавляют ответы Т-клеток как антиген-специфическим, так и неспецифическим образом, используя механизмы, связанные с продукцией NO и цитокинов. PMN-MDSC способны подавлять функциональную активность взаимодействующих клеток иммунной системы преимущественно антиген-специфическим образом, вызывая толерантность Т-клеток вследствие модификации их клеточных рецепторов при взаимодействии с MDSC, продуцирующими радикалы пероксинитрита, а также аргиназу и простагландины [43, 44].

Установлено, что рецептор LOX-1 играет роль в генерации PMN-MDSC [45], а зависимые от ERK1/2 сигнальные механизмы обеспечивают накопление этой субпопуляции в организме [46]. Возможная связь с патогенезом ГДЗЛ подкрепляется сведениями о накоплении MDSC при плевральной эффузии, предшествующей развитию ЭП [47]. Возможно, что ожидаемая сниженная активность MDSC у носителей минорного варианта *OLRI* приведет к меньшей иммуносупрессии и большей результативности функционирования систем врожденного и адаптивного иммунитета, что проявится в условиях высокой вероятности развития инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Роль PMN-MDSC в развитии ИСМП и вклад MDSC в подавление активности Т-клеточного иммунитета против жизнеугрожающего возбудителя ИСМП — гипервирулентной *K. pneumoniae* был продемонстрирован в работах F. Uhel и соавт. [48] и Q. Xu и соавт. [49], соответственно.

Следует отметить, что у пациентов с мажорным генотипом СС содержание лимфоцитов оказались ниже, чем у носителей минорного аллеля, хотя статистическая значимость была маргинальна и выявлялась только на 5-й день госпитализации, можно предположить, что у носителей мажорного генотипа СС выше риск сниженной способности к развитию клеточных и гуморальных реакций адаптивного иммунитета, в том числе после пронесенного COVID-19 [50, 51]. Приведенные результаты свидетельствуют в пользу большего потенциала развития результативного противoinфекционного иммунитета у пациентов — носителей минорной мутации G *OLRI* вследствие большего содержания лимфоцитов в крови и снижению риска развития персистирующей или хронической воспалительной реакции, предрасполагающей к более тяжелому течению инфекции. Возможно, что именно более интенсивные ERK-зависимые сигнальные механизмы, иницируемые у носителей мажорного варианта гена *OLRI* — СС взаимодействием циркулирующим OxLDL с рецептором LOX-1, определяют высокий риск развития свища.

Следует отметить, что ассоциация мажорного варианта СС с развитием свища при ЭП была значимой только в группе пациентов, перенесших COVID-19. Возможно, увеличение риска развития свищевого осложнения после перенесенного COVID-19 связано как с увеличенным содержанием лиганда OxLDL, так и с наличием аллельного варианта гена *OLRI*, обеспечивающего более частое взаимодействие лиганд-рецептор, в сочетании с нарушением функций легких и иммунной системы, как последствий COVID-19.

На ограниченной выборке показали, что увеличение содержания Ox-LDL связано с развитием свищевого осложнения. Возможно, использование ингибиторов PCSK9 в отношении пациентов с ГДЗЛ имеет потенциал.

Несмотря на незначительный размер группы и маргинальный характер статистический значимости, полученные результаты выявили тенденцию к ассоциации высокого содержания OxLDL в плазме и фактического развития свища. Это подтверждает целесообразность продолжения исследований по определению предиктивной информативности содержания в плазме лиганда LOX-1 у пациентов с ГДЗЛ.

Не исключено, что именно комплементарные маркеры — генетический вариант *OLR1* и высокая концентрация лиганда продукта гена — рецептора LOX-1 в комбинации могут стать наиболее информативными предикторами риска неблагоприятного течения ЭП и использоваться с целью подбора оптимальных методов персонализированного лечения.

Литература

1. Корьмасов Е. А., Яблонский П. К., Жестков К. Г., Соколович Е. Г., Мотус И. Я., Лищенко В. В., Скрябин С. А. Нагноительные заболевания легких: национальные клинические рекомендации Ассоциация Торакальных Хирургов России. URL: http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_ПРОЕКТ_.pdf (дата обращения 01.02.2025). Korymasov E. A., Yablonsky P. K., Zhestkov K. G., Sokolovich E. G., Motus I. Ya., Lishhenko V. V., Skryabin S. A. Suppurative lung diseases: National clinical guidelines of the Association of Thoracic Surgeons of Russia. (in Russ.). URL: http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_ПРОЕКТ_.pdf (accessed on 01.02.2025).
2. Garvia V, Paul M. Empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Stüben B. O., Pitzko G. A., Reeh M., Melling N., Izbicki J. R., Bachmann K., Tachezy M. Intrathoracic vacuum therapy for the therapy of pleural empyema—a systematic review and analysis of the literature. *J Thorac Dis*. 2023; 15 (2): 780–790. DOI: 10.21037/jtd-22-1188. PMID: 36910103.
4. Hassan M., Patel S., Sadaka A. S., Bedawi E. O., Corcoran J. P., Porcel J. M. Recent insights into the management of pleural infection. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3415–3429. DOI: 10.2147/IJGM.S292705. PMID: 34290522.
5. Iguina M. M., Danckers M. Thoracic empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. Sabbula B. R., Rammoohan G., Athavale A., Akella J. Lung abscess. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32310380.
7. Kattoor A. J., Goel A., Mehta J. L. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (7): 218. DOI: 10.3390/antiox8070218. PMID: 31336709.
8. Orekhov A. N. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2018; 29 (4): 279–284. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000525. PMID: 29746302.
9. von Hundelshausen P., Schmitt M. M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis—clinical applications. *Front Physiol*. 2014; 5: 294. DOI: 10.3389/fphys.2014.00294. PMID: 25152735.
10. Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (10): 107–112. Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V. Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology = Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2024; 29 (10): 107–112. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6080.
11. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Писарев В. М. Значение окисленных липопротеинов низкой плотности и их рецепторов LOX-1 при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;

Ограничением нашего исследования является отсутствие зарегистрированного протокола исследования.

Заключение

Носительство аллеля С гена *OLR1* rs11053646 в гомозиготной форме (генотип СС) является неблагоприятным маркером течения ГДЗЛ для пациентов, перенесших COVID-19. Наличие минорного аллеля G *OLR1* rs11053646 (генотипы СG, GG), напротив, защищает от развития свищевого осложнения. Содержание OxLDL ≥ 100 нг/мл обладает потенциалом предиктивного маркера более тяжелого течения ГДЗЛ с развитием свищевого осложнения.

Примечание. По результатам полученных данных получен патент РФ «Способ прогнозирования свищевого осложнения при гнойном заболевании легких» № 2 845 356 С1, рег.18.08.2025, приоритет 19.12.2024 (авторы: Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Фетлам Д. Л., Гречко А. В.).

- 27 (6): 589–597. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Pisarev V. M. The significance of oxidized low-density lipoproteins and receptors LOX-1 in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus = Sakharniy Diabet*. 2024; 27 (6): 589–597. (in Russ.). DOI: 10.14341/DM13203.
2. Korkmaz F. T., Shenoy A. T., Symer E. M., Baird L. A., Odom C. V., Arafa E. I., Dimbo E. L., et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 attenuates pneumonia-induced lung injury. *JCI Insight*. 2022; 7 (23): e149955. DOI: 10.1172/jci.insight.149955. PMID: 36264633.
3. Sun X., Fu X., Xu S., Qiu P., Lv Z., Cui M., Qiang Zhang Q., et al. *OLR1* is a prognostic factor and correlated with immune infiltration in breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2021; 101 (Pt B): 108275. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108275. PMID: 34688153.
4. Cui J., Cai W., Lin J., Zhang L., Miao Y., Xu Y., Zhao W. Monocytic myeloid-derived suppressor cells as an immune indicator of early diagnosis and prognosis in patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2024; 24 (1): 399. DOI: 10.1186/s12879-024-09290-4. PMID: 38609858.
5. Ruan W. S., Feng M. X., Xu J., Xu Y. G., Song C. Y., Lin L. Y., Li L., et al. Early activation of myeloid-derived suppressor cells participate in sepsis-induced immune suppression via PD-L1/PD-1 axis. *Front Immunol*. 2020; 11: 1299. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01299. PMID: 32719675.
6. Rizzacasa B., Morini E., Pucci S., Murdocca M., Novelli G., Amati F. LOX-1 and its splice variants: a new challenge for atherosclerosis and cancer-targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (2): 290. DOI: 10.3390/ijms18020290. PMID: 28146073.
7. Morini E., Rizzacasa B., Pucci S., Polidoro C., Ferrè F., Caporossi D., Citterich M. H., et al. The human rs1050286 polymorphism alters LOX-1 expression through modifying miR-24 binding. *J Cell Mol Med*. 2016; 20 (1): 181–187. DOI: 10.1111/jcmm.12716. PMID: 26542080.
8. Salehipour P., Rezagholizadeh F., Mahdiannasser M., Kazerani R., Modarressi M. H. Association of *OLR1* gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021; 50 (2): 334–343. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.015. PMID: 33524863.
9. Wang L., Yanuck D., Beecham A., Gardener H., Slijfer S., Blanton S. H., Sacco R. L., et al. A candidate gene study revealed sex-specific association between the *OLR1* gene and carotid plaque. *Stroke*. 2011; 42 (3): 588–92. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596841. PMID: 21257822.
10. Predazzi I. M., Norata G. D., Vecchione L., Garlaschelli K., Amati F., Grigore L., Cutuli L., et al. Association between *OLR1* K167N SNP and intima media thickness of the common carotid artery in the general population. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31086. DOI: 10.1371/journal.pone.0031086. PMID: 22347434.
11. Au A., Griffiths L. R., Cheng K. K., Wee Kooi C., Irene W. L. The Influence of *OLR1* and *PCSK9* gene polymorphisms on ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 18224. DOI: 10.1038/srep18224. PMID: 26666837.

22. Alharbi K. K., Ali Khan I., Alotaibi M. A., Saud Aloyaid A., Al-Basheer H.A., Alghamdi N. A., Al-Baradie R. S., et al. Molecular genetic studies in Saudi population; identified variants from GWAS and meta-analysis in stroke. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 25 (1): 83–89. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.08.014. PMID: 29379361.
23. Arslan C., Bayoglu B., Tel C., Cengiz M., Dirican A., Besirli K. Upregulation of OLR1 and IL17A genes and their association with blood glucose and lipid levels in femoropopliteal artery disease. *Exp Ther Med.* 2017; 13 (3): 1160–1168. DOI: 10.3892/etm.2017.4081. PMID: 28450958.
24. Hou X. W., Yang R. Q., Zhong Y. G., Gao W., Sun S. P., Wang N. F. G501C polymorphism of the oxidized LDL receptor gene is associated with albuminuria in Chinese essential hypertension patients. *Genet Mol Res.* 2011; 10 (4). DOI: 10.4238/2011. PMID: 21968806.
25. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (21): 12906. DOI: 10.3390/ijms232112906. PMID: 36361701.
26. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (7): 1254–1274. DOI: 10.1093/cvr/cvz338. PMID: 31834409.
27. O'Keefe G.E., Wu Y., Mirabadi N., Apodaca M., Qui Q., Morishima C. A pilot study assessing the utility of quantitative myeloid-derived suppressor cell measurements in detecting posttraumatic infection. *Crit Care Explor.* 2025; 7 (3): e1228. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001228. PMID: 40100961.
28. 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.
29. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of *AGTR1* promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
30. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Данилов А. В., Кузовлев А. Н., Гречко А. В., Писарев В. М. Эритроцитарный индекс RDW как маркер прогноза течения и исхода эмпиемы плевры, развившейся после пневмонии: проспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2024; 3: 125–138. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Danilov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Pisarev V. M. Red cell distribution width index as prognostic marker of the course and outcome of pleural empyema developing after pneumonia: a prospective cohort study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2024; 3: 125–138. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-125-138.
31. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681 (87)90171-8. PMID: 3558716.
32. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968; 16 (5): 622–626. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x. PMID: 5646906.
33. Rahman N. M., Kahan B. C., Miller R. E., Gleeson F. V., Nunn A. J., Maskell N. A. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest.* 2014; 145 (4): 848–855. DOI: 10.1378/chest.13-1558. PMID: 24264558.
34. The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research. Accessed 28.05.2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
35. Talisuna A. O., Okiro E. A., Yahaya A. A., Stephen M., Bonkoumou B., Musa E. O., Minkoulou E. M., et al. Spatial and temporal distribution of infectious disease epidemics, disasters and other potential public health emergencies in the World Health Organisation Africa region, 2016–2018. *Global Health.* 2020; 16 (1): 9. DOI: 10.1186/s12992-019-0540-4. PMID: 31941554.
36. Biocca S., Falconi M., Filesi I., Baldini F., Vecchione L., Mango R., Romeo F., et al. Functional analysis and molecular dynamics simulation of LOX-1 K167N polymorphism reveal alteration of receptor activity. *PLoS One.* 2009; 4: e4648. DOI: 10.1371/journal.pone.0004648. PMID: 19247493.
37. Padovani C. M., Yin K. Immunosuppression in sepsis: biomarkers and specialized pro-resolving mediators. *Biomedicines.* 2024; 12 (1): 175. DOI: 10.3390/biomedicines12010175. PMID: 38255280.
38. Gabrilovich D. I. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5 (1): 3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297. PMID: 28052991.
39. Bronte V., Brandau S., Chen S.-H., Colombo M. P., Frey A. B., Greten T. E., Mandruzzato S., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 2016; 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150. PMID: 27381735.
40. Coudereau R., Waeckel L., Cour M., Rimmele T., Pescarmona R., Fabri A., Jallades L., et al. Emergence of immunosuppressive LOX-1+ PMN-MDSC in septic shock and severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Leukoc Biol.* 2022; 111 (2): 489–496. DOI: 10.1002/JLB.4COVBCR0321-129R. PMID: 33909917.
41. Condamine T., Dominguez G. A., Youn J. L., Kossenkov A. V., Mony S., Alicea-Torres K., Tsyganov E., et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Sci Immunol.* 2016; 1 (2): aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. PMID: 28417112.
42. Cassetta L., Bruderek K., Skrzeczynska-Moncznik J., Osiecka O., Hu X., Rundgren I. M., Lin A., et al. Differential expansion of circulating human MDSC subsets in patients with cancer, infection and inflammation. *J Immunother Cancer.* 2020; 8 (2): e001223. DOI: 10.1136/jitc-2020-001223. PMID: 32907925.
43. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol.* 2018; 19 (2): 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x. PMID: 29348500.
44. Nagaraj S., Gupta K., Pisarev V., Kinarsky L., Sherman S., Kang L., Herber D. L., et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. *Nat Med.* 2007; 13 (7): 828–835. DOI: 10.1038/nm1609. PMID: 17603493.
45. Coudereau R., Waeckel L., Cour M., Rimmele T., Pescarmona R., Fabri A., Jallades L., et al. Emergence of immunosuppressive LOX-1+ PMN-MDSC in septic shock and severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Leukoc Biol.* 2022; 111 (2): 489–496. DOI: 10.1002/JLB.4COVBCR0321-129R. PMID: 33909917.
46. Shi H., Qin Y., Tian Y., Wang J., Wang Y., Wang Z., Lv J. Interleukin-1beta triggers the expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cell subset dependent on Erk1/2 activation. *Immunobiol.* 2022; 227 (1): 152165. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152165. PMID: 34936966.
47. Kim E. S., Islam J., Lee H. J., Seong S. Y., Youn J. L., Kwon B. S., Kim S. J., et al. Myeloid-derived suppressor cells in pleural effusion as a diagnostic marker for early discrimination of pulmonary tuberculosis from pneumonia. *Front Immunol.* 2024; 15: 1390327. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1390327. PMID: 38742106.
48. Uhel F., Azzaoui I., Grégoire M., Pangault C., Dulong J., Tadié J. M., Gacouin A., et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (3): 315–327. DOI: 10.1164/rccm.201606-1143OC. PMID: 28146645.
49. Xu Q., Liu X., Heng H., Wang H., Chen K., Chan E. W., Yang G., et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibits T-cell-based defense against *Klebsiella pneumoniae* infection via IDO1 production. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (3): e1012979. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012979. PMID: 40096073.
50. Cilloniz C., Peroni H. J., Gabarrús A., García-Vidal C., Pericàs J. M., Bermejo-Martin J., Torres A. Lymphopenia is associated with poor outcomes of patients with community-acquired pneumonia and sepsis. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8 (6): ofab169. DOI: 10.1093/ofid/ofab169. PMID: 34189165.
51. Ruiz L. A., Serrano L., Pérez S., Castro S., Urrutia A., Uranga A., Artaraz A., et al. Impact of severe lymphopenia on the early prediction of clinical outcome in hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Infection.* 2023; 51 (5): 1319–1327. DOI: 10.1007/s15010-023-01984-2. PMID: 36694093.

Поступила 01.09.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 30.01.2026

Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование

Е. А. Боева*, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, И. Ф. Острейков, Е. А. Спиридонова, И. А. Рыжков

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

Для цитирования: Е. А. Боева, С. Н. Калабушев, Л. А. Варнакова, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, И. Ф. Острейков, Е. А. Спиридонова, И. А. Рыжков. Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 26–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2618> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Екатерина Александровна Боева, eboeva@fnkcr.ru

Резюме

Остановка кровообращения остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Даже при успешной реанимации прогноз пациентов зачастую неблагоприятен из-за постреанимационного синдрома, включающего церебральную гипоксию, дисфункцию миокарда, нарушения микроциркуляции, коагуляции и системное воспаление. Аргон, инертный благородный газ, обладает нейропротекторными, кардиопротекторными свойствами, что делает его перспективным кандидатом при терапии в раннем постреанимационном периоде.

Цель исследования: оценить органопротекторные свойства аргон-кислородной смеси при его ингаляции в раннем постреанимационном периоде в течение 2-х ч после асфиксической остановки кровообращения у крыс.

Материалы и методы. Провели проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на крысах-самцах линии Wistar ($n=43$) с использованием модели асфиксической остановки кровообращения. Животных разделили на три группы: ложнооперированные (ЛО, $n=12$), остановка кровообращения с реанимацией (ОК, $n=13$) и остановка кровообращения с реанимацией и двухчасовой ингаляцией аргон-кислородной смеси 70%/30% в постреанимационном периоде (ОК + iAr, $n=18$). Оценивали показатели гемодинамики, микроциркуляции, газового состава крови, коагуляции (низкочастотная пьезотромбоэластография), неврологического статуса и биомаркеры повреждения органов. Провели иммуногистохимическое исследование экспрессии Beclin-1 и caspase-3.

Результаты. Ингаляция аргона не оказывала существенного влияния на системную гемодинамику, однако сопровождалась улучшением тканевой оксигенации и метаболизма: снижением лактата крови ($p=0,043$), повышением индекса оксигенации r/F ($p=0,001$), стабилизацией вариабельности микроциркуляции (Kv, σ). В легких, миокарде и гиппокампе выявили статистически значимое повышение экспрессии белка Beclin-1, отражающее активацию аутофагии. В группе ОК + iAr отметили улучшение неврологического статуса по сравнению с ОК ($p=0,02$), снижение нейронспецифической энolahзы в сыворотке ($p=0,011$) и уменьшение числа caspase-3-позитивных клеток ($p=0,011$), что свидетельствовало о снижении апоптоза и повреждения нервной ткани. Аргон оказывал умеренное антикоагуляционное и антиагрегантное действие (снижение показателей максимальной плотности сгустка — МА и интенсивности коагуляционного драйва — ИКД) при сохранении нормальных процессов ретракции и лизиса сгустка. Электрофизиологические показатели сердца (QRS, QTc) изменялись в пределах физиологической нормы, что указывало на отсутствие проаритмогенного эффекта аргона.

Заключение. Ранняя ингаляция аргон-кислородной смеси после остановки кровообращения оказывает мультисистемное протекторное действие: улучшает оксигенацию и микроциркуляцию, способствует активации аутофагических механизмов в жизненно важных органах, снижает выраженность нейронального повреждения, умеренно модулирует свертывание крови. Аргон может рассматриваться как перспективное терапевтическое средство при постреанимационном синдроме. Необходимы дальнейшие исследования для оценки молекулярных механизмов действия аргона и отдаленных исходов при его применении.

Ключевые слова: аргон-кислородная смесь; остановка кровообращения; постреанимационный синдром; нейропротекция; кардиопротекция; аутофагия; Beclin-1; микроциркуляция; коагуляция; апоптоз; нейронспецифическая энolahза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Argon-Oxygen Mixture as a Multisystem Therapy after Circulatory Arrest: an Experimental Study

Ekaterina A. Boeva*, Sergey N. Kalabushev, Lidia A. Varnakova,
Maxim A. Lyubomudrov, Zoya I. Tsokolaeva, Artem N. Kuzovlev,
Victor V. Moroz, Ivan F. Ostreykov, Elena A. Spiridonova, Ivan A. Ryzhkov

Summary

Cardiac arrest remains one of the leading causes of death worldwide. Even with successful resuscitation, patient outcomes are often poor due to post-resuscitation syndrome, which includes cerebral hypoxia, myocardial dysfunction, microcirculatory disorders, coagulation abnormalities, and systemic inflammation. Argon, an inert noble gas, has neuroprotective and cardioprotective properties, making it a promising candidate for early post-resuscitation therapy.

The aim of the study was to evaluate the organoprotective properties of an argon-oxygen mixture when inhaled in the early post-resuscitation period for 2 hours after asphyxial circulatory arrest in rats.

Materials and methods. A prospective randomized controlled experimental study was conducted on male Wistar rats ($n=43$) using an asphyxial circulatory arrest model. The animals were divided into three groups: sham-operated (SO, $n=12$), circulatory arrest with resuscitation (CAR, $n=13$), and circulatory arrest with resuscitation and two-hour inhalation of a 70%/30% argon-oxygen mixture in the post-resuscitation period (CAR+iAr, $n=18$). Hemodynamics, microcirculation, blood gas composition, coagulation (low-frequency piezothromboelastography), neurological status, and biomarkers of organ damage were evaluated. Beclin-1 and caspase-3 expression was analyzed immunohistochemically.

Results. Argon inhalation did not have a significant effect on systemic hemodynamics, but it was accompanied by improved tissue oxygenation and metabolism: a decrease in blood lactate ($p=0.043$), an increase in the p/F oxygenation index ($p=0.001$), and stabilization of microcirculation variability (Kv, σ). Statistically significantly increased expression of the Beclin-1 protein in the lungs, myocardium, and hippocampus reflected activation of autophagy. In the CAR+iAr group, there was an improvement in neurological status compared to CAR ($p=0.02$), a decrease in serum neuron-specific enolase ($p=0.011$), and a decrease in the number of caspase-3-positive cells ($p=0.011$), indicating a reduction in apoptosis and damage to the nervous tissue. Argon had a moderate anticoagulant and antiplatelet effect (coagulation drive intensity — CDI, and maximum clot firmness-MCF reduction), while maintaining normal processes of clot retraction and lysis. The electrophysiological parameters of the heart (QRS, QTc) varied within the physiological range, indicating the absence of pro-arrhythmic effects in argon.

Conclusion. Early inhalation of argon-oxygen mixture after circulatory arrest has a multisystem protective effect: improves oxygenation and microcirculation, promotes activation of autophagy mechanisms in vital organs, reduces the severity of neuronal damage, and modulates blood clotting in some measure. Argon can be considered a promising therapeutic agent for post-resuscitation syndrome. Further clarification is needed to assess argon's molecular mechanisms of action and long-term outcomes after its use.

Keywords: argon-oxygen mixture; circulatory arrest; post-resuscitation syndrome; neuroprotection; cardioprotection; autophagy; Beclin-1; microcirculation; coagulation; apoptosis; neuron-specific enolase

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Екатерина Александровна Боева/Ekaterina A. Boeva: <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

Сергей Николаевич Калабушев/Sergey N. Kalabushev: <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

Лидия Александровна Варнакова/Lidia A. Varnakova: <https://orcid.org/0000-0003-4420-1923>

Максим Алексеевич Любомудров/Maxim A. Lyubomudrov: <https://orcid.org/0000-0002-1735-592X>

Зоя Ивановна Цоколаева/Zoya I. Tsokolaeva: <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

Артем Николаевич Кузовлев/Artem N. Kuzovlev: <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Виктор Васильевич Мороз/Victor V. Moroz: <https://orcid.org/0000-0002-5930-5457>

Иван Федорович Острейков/Ivan F. Ostreykov: <https://orcid.org/0000-0002-4863-1958>

Елена Александровна Спиридонова/Elena A. Spiridonova: <https://orcid.org/0000-0002-5230-5725>

Иван Александрович Рыжков/Ivan A. Ryzhkov: <https://orcid.org/0000-0002-0631-5666>

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

Введение

Остановка кровообращения остается одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на значительный прогресс в области сердечно-легочной реанимации (СЛР) и интенсивной терапии [1–3]. Даже при успешной реанимации и восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК), прогноз таких пациентов зачастую остается крайне неблагоприятным из-за тяжелого постреанимационного синдрома. Он представляет собой мультиорганную патологию, включающую церебральную гипоксию,

миокардиальную дисфункцию, системное воспаление и реперфузионное повреждение. Все эти компоненты в совокупности способствуют высокой летальности в первые сутки и формированию неблагоприятных неврологических исходов у выживших. На этом фоне особую актуальность приобретает поиск эффективных мультисистемных терапевтических стратегий, способных воздействовать на основные звенья постреанимационного повреждения [4–9].

В последние годы возрастающий интерес вызывает применение инертных газов — в част-

ности, ксенона и аргона — в качестве потенциальных органопротекторов. Ксенон, продемонстрировавший выраженный нейропротекторный эффект в ряде доклинических и клинических исследований, ограничен в применении из-за высокой стоимости и сложностей в обращении [10–13]. В отличие от ксенона, аргон обладает доступностью, большей стабильностью и благоприятным профилем безопасности. Помимо этого, аргон проявляет широкий спектр биологических эффектов, включая антиапоптотическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие, что делает его перспективным кандидатом для комплексного воздействия в условиях системного ишемического повреждения [14–20].

Экспериментальные исследования на различных моделях ишемического и травматического поражения центральной нервной системы продемонстрировали, что ингаляция аргона способствует снижению объема повреждения ткани мозга, уменьшению активации микроглии и астроцитов, а также модуляции экспрессии провоспалительных цитокинов [17, 18, 20]. Однако вопросы его влияния на другие органы и системы, особенно в контексте глобальной ишемии, каковой является остановка кровообращения, остаются малоизученными. Существуют отдельные публикации, свидетельствующие о возможной кардиопротекции и стабилизации гемодинамики при применении аргона, однако систематических данных о его мульти-системных эффектах после остановки кровообращения крайне недостаточно [21–26].

Модель асфиксической остановки кровообращения у крыс представляет собой надежную и воспроизводимую платформу для оценки как неврологических, так и соматических последствий постреанимационного повреждения. Она позволяет изучать тонкие механизмы реперфузионного синдрома, нарушения коагуляции, системного воспаления, респираторной недостаточности в условиях контролируемого эксперимента [27]. Применение данной модели для оценки действия аргона обеспечивает возможность объективной оценки его органопротекторных эффектов в условиях, максимально приближенных к клинической реанимационной практике.

Важно подчеркнуть, что современная реаниматология нуждается не только в протоколах успешной СЛР, но и в терапевтических вмешательствах, способных улучшить выживаемость и качество жизни выживших пациентов. С учетом высокой летальности в течение первых 24-х ч после ВСК, особое значение приобретает именно раннее вмешательство в постреанимационном периоде. В этой связи аргон, обладающий высокой биодоступностью и возможностью быстрого введения ингаляционным путем, пред-

ставляется весьма удобным и перспективным средством для использования непосредственно после восстановления кровообращения.

Таким образом, исходя из существующих данных о потенциальных органопротекторных эффектах аргона, а также ограниченности клинически применимых мультисистемных терапий в раннем постреанимационном периоде, возникает необходимость более углубленного исследования данного подхода. Наличие доклинических сведений о нейропротекторном и кардиопротекторном действии аргона требует верификации в условиях комплексного постреанимационного синдрома, включающего повреждение легких, сердца, систем гемостаза.

Цель: оценить органопротекторные свойства аргон-кислородной смеси при его ингаляции в раннем постреанимационном периоде в течение 2-х ч после асфиксической остановки кровообращения у крыс.

Материал и методы

Характеристика исследования. Выполнили проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование на лабораторных животных *in vivo*. Исследование проводили в соответствии с принятыми национальными и международными биоэтическими стандартами [28]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России (1/23/4, 05.04.2023).

Объект исследования. Крысы-самцы линии Wistar, $n=43$. Вес 200–250 г. Животных содержали в условиях стандартного вивария, в социальных группах, с неограниченным доступом к фильтрованной водопроводной воде и полнорационному комбикорму, при искусственном освещении в режиме 12/12 ч день/ночь.

I группа ($n=12$) — Ложнооперированные животные (ЛО);

II группа ($n=13$) — Асфиксическая остановка кровообращения с реанимацией (ОК).

III группа ($n=18$) — Асфиксическая остановка кровообращения с реанимацией и ингаляцией аргона в постреанимационном периоде (ОК + iAr).

Экспериментальные процедуры

Анестезия. Животным проводили комбинированную анестезию: тилетамин/золазепам («Золетил 100», Virbac, Франция) 20 мг/кг + ксилазин («Ксиланит», ООО «НИТА-ФАРМ», Россия) 5 мг/кг внутривентриально. При снижении глубины анестезии (реакция на болевой стимул) — дополнительная инъекция Золетила 100 10 мг/кг внутривентриально.

Катетеризация центральных сосудов. С целью инвазивного измерения артериального давления (АД), забора проб артериальной крови катетеризировали левую сонную артерию полиэтиленовым катете-

ром PE-50 (OD 0,95 мм, ID 0,58 мм, SciCat, Россия). С целью внутривенного введения фармпрепаратов при проведении реанимационных мероприятий, проведения инфузионной терапии и поддерживающей терапии в постреанимационном периоде катетеризировали правую яремную вену. Режим гепаринизации катетеров: введение 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (5 ЕД/мл) после установки и в дальнейшем по 0,1–0,2 мл по необходимости.

Канюляция трахеи. Анестезированное животное фиксировали в положении лежа на спине на хирургической платформе. Канюляцию трахеи проводил хирург под визуальным контролем трахеи через разрез кожи и мягких тканей на передней поверхности шеи (в процессе катетеризации сосудов). Под визуальным контролем выполняли канюляцию трахеи венозным катетером 16G. Трубку фиксировали к щеке животного хирургическим швом. Животное подключали к аппарату ИВЛ. Внутривенно вводили рокурония бромид из расчета 1,4 мг/кг массы тела.

Подготовительные мероприятия. После канюляции трахеи и введения миорелаксанта проводили механическую вентиляцию легких в режиме CMV/VC (FiO₂ 0,21, f 60/мин, I:E 1:2, V_t по номограмме для крыс). Крысу фиксировали в положении на спине на подогреваемой платформе монитора MouseMonitor S (INDUS Instruments, США). Измерение и контроль центральной температуры тела осуществляли ректальным термометром. Целевые значения температуры: 36,0–37,0°C. Для предупреждения потерь тепла животное укрывали изоляционным материалом. Период стабилизации состояния животного перед началом измерений — 15 мин.

Измерение АД. Артериальный катетер с помощью тройника и инфузионной линии соединяли с трансдюсером Deltran DPT-100 (Utah Medical Products, США). Аналоговый сигнал давления с трансдюсера и прибора BP-100 передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с ПК. Оцифрованный сигнал АД сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8 (ADInstruments, Австралия). По данным кривой АД рассчитывали среднее артериальное давление (АД_{ср}) за период измерения (5 мин).

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ). Аналоговый сигнал ЭКГ с поверхностных электродов платформы MouseMonitor S (INDUS Instruments, США) передавали на прибор PowerLab16/35 (ADInstruments, Австралия), соединенный с ПК. Оцифрованный сигнал ЭКГ в трех стандартных отведениях (I, II, III) сохраняли в памяти жесткого диска ПК и анализировали с помощью программного обеспечения LabChart Pro 8. По данным ЭКГ рассчитывали усредненную частоту сердечных сокращений (ЧСС) за период измерения (5 мин).

Регистрация локального кожного кровотока. Оценку микроциркуляции в коже крысы проводили неинвазивно методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Хвост крысы протирали влажной

марлевой салфеткой с целью очистки поверхности кожи. Оптический зонд прибора ЛАЗМА МЦ-3 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) устанавливали перпендикулярно на границе средней и проксимальной трети хвоста животного (с вентральной стороны). Длительность регистрации ЛДФ — 5 мин. Анализировали следующие показатели: среднюю величину перфузии (М, пф. ед.); среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока (σ , пф. ед.) — мера индивидуальной временной variability перфузии; коэффициент вариации перфузии ($Kv = \sigma / M$, %). Также на основании проведенных измерений рассчитывали кожную сосудистую проводимость (англ. cutaneous vascular conductance, CVC = $M / \text{АД}_{ср}$, пф. ед./мм рт. ст.).

Измерение газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови. Пробу артериальной крови (0,2 мл) забирали из артериального катетера в гепаринизированный «инсулиновый» шприц (1,0 мл). Анализ газов и КОС артериальной крови (рН, рСО₂, рО₂, ВЕ, НСО₃⁻, SaO₂, лактат) проводили с помощью картриджей с реактивами CG4+ для анализатора iSTAT 1 (Abbott Point of Care Inc., США).

Экспериментальная модель остановки кровообращения и реанимационные мероприятия. Использовали ранее описанную экспериментальную модель асфиксической остановки кровообращения у крыс [27], в которую внесли ряд модификаций в соответствии с задачами данного исследования. После регистрации исходных показателей животному повторно вводили миорелаксант (рокурония бромид 1,4 мг/кг), после чего прекращали ИВЛ. Продолжали мониторинг ЭКГ и АД с целью определения момента остановки кровообращения. При достижении значений АД_{ср} ниже 20 мм рт. ст. в сочетании с экстремальной брадикардией (или другим патологическим ритмом) считали, что эффективная перфузия тканей отсутствует, начинали отсчет времени остановки кровообращения. Через 2 мин (no-flow time) проводили реанимационные мероприятия. Возобновляли аппаратную ИВЛ в режиме CMV/VC с параметрами: FiO₂ 1,0, f 80/мин, I:E = 1:2, V_t по номограмме для крыс. Проводили компрессии грудной клетки в переднезаднем направлении в положении крысы лежа на спине с частотой 200 в минуту. Внутривенно вводили адреналина 0,005 мг/кг. После проведения минутного цикла, компрессии грудной клетки прекращали, производили оценку сердечного ритма и АД. При необходимости осуществляли повторное введение адреналина в дозе 0,005 мг/кг. Одновременно продолжали мониторинг ЭКГ, АД и ЛДФ.

При восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК) продолжали ИВЛ 100% O₂, мониторинг АД, ЭКГ, инфузию раствора NaCl 0,9% со скоростью 10 мл/кг/ч. Через 5 мин после оживления проводили оценку газового состава и КОС артериальной крови, по результатам которой корректировали параметры ИВЛ. В случае выраженного метаболического ацидоза (рН < 7,1, ВЕ < -10 ммоль/л) проводили инфузию раствора NaHCO₃ 5% в дозе 1 ммоль/кг. Далее, в зависи-

мости от группы, проводили подачу в контур аппарата ИВЛ смеси аргона с кислородом (70%/30%) или 30% кислорода с воздухом (в группах ЛО и ОК) в течение 2-х ч. В группе ЛО проводили те же процедуры и измерения, что и в группе ОК, кроме остановки кровообращения и реанимации (в т. ч. без введения адреналина и бикарбоната, но с инфузией, анестезией и миорелаксантами по плану исследования). Через 2 ч постреанимационного периода (после завершения измерений) проводили тест на наличие спонтанного дыхания: дыхательный контур отсоединяли от эндотрахеальной трубки и оценивали частоту, глубину и паттерн дыхания. Наблюдение за животным и согревание продолжали еще в течение 1 ч. В конце этого периода оценивали общее состояние и неврологический статус. Общую схему эксперимента представили на рис. 1.

Оценка неврологического статуса. Неврологический дефицит определяли по шкале Общей неврологической оценки (General Neurological Score, GNS). Оценивали двигательные, сенсорные тесты (вибриссы, зрение), рефлексы (роговичный, болевой, ушной), баланс и координацию. Максимальный балл — 1, минимальный балл — 0. Максимальная сумма баллов составляла 10.

Эвтаназия. Умерщвление животного осуществляли путем внутривенного введения раствора KCl 4%

2 мл под общей анестезией золетилом (дополнительная доза 20 мг/кг в/в).

Исследование системы гемостаза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии. Исследование проводили на тромбоэластографе НПТЭГ «Меднорд» («Меднорд-Техника», Россия), объем проб крови: 0,5 мл. Показатели НПТЭГ измеряли сразу после забора крови. От времени взятия крови до постановки пробы в анализатор проходило не более 10 секунд. Набранную кровь из шприца переливали в специальную пробирку для анализа. После постановки пробирки в прибор в кровь опускали иглу анализатора и записывали кривую, нажав в окне программного обеспечения, идущего в комплекте с прибором, кнопку Старт. Запись кривой длилась от 30 до 40 минут, что позволяло снять для анализа большую часть регистрируемых показателей:

A_i — амплитуда (плотность сгустка) в конкретной временной точке от 0 до 6, выраженная в усл. ед.

t_i — время завершения определенной фазы свертывания (мин).

ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции; частное от деления разницы амплитуд (A_0-A_1) за период реакции t_1 .

КТА — константа тромбиновой активности; частное от деления амплитуды $A_2=(100 \text{ const})$ на время (t_2-t_1).

ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; частное от деления разницы амплитуд (A_3-A_1) на время свертывания крови t_3 .

ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; частное от деления разницы амплитуд (A_4-A_3) на постоянную временную = 10 мин.

МА — максимальная плотность сгустка; разность величин (A_5-A_1) в относительных единицах, характеризует максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов, и количественную/качественную характеристику поперечно сшитого фибрина.

ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА: (A_5-A_6) / $A_5 \times 100\%$

КСПА — коэффициент суммарной противосвертывающей активности; частное от деления ИКД/ИПС.

После окончания измерения кювету с кровью утилизировали, а иглу анализатора осторожно очищали ватной палочкой, смоченной физиологическим раствором. Следующее измерение начинали не ранее 5 мин после очистки иглы.

Исследование сывороточной концентрации биомаркеров повреждения головного мозга. Сывороточную кон-

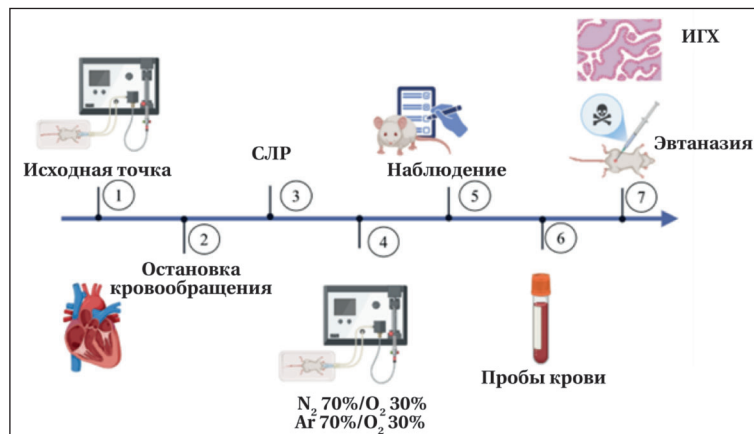


Рис. 1. Общая схема эксперимента.

Примечание.

1. Исходное состояние (после анестезии, катетеризации и стабилизации состояния). Регистрация показателей в 1-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови, ТЭГ
2. Моделирование остановки кровообращения.
3. Проведение сердечно-легочной реанимации.
4. Через 10 мин после реанимации и восстановления спонтанного кровообращения. Регистрация показателей во 2-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови. Подключение аргон-кислородной или кислородно-воздушной смеси в зависимости от исследуемой группы.
5. Через 120 мин постреанимационного периода, перевод на самостоятельное дыхание после измерений. Регистрация показателей в 3-й временной точке: ЭКГ, АД, локальный кожный кровоток, анализ газов крови, ТЭГ; оценка неврологического статуса.
6. Пробы крови: определение показателей кислотно-основного состояния, параметров тромбоэластографии, содержания нейронспецифической енолазы.
7. Эвтаназия. ИГХ.

центрацию биомаркеров повреждения головного мозга [нейронспецифическая енолаза (NSE)] определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя наборов ИФА (Cloud-Clone Corp., США). Время регистрации: однократно в конце эксперимента.

Иммуногистохимический анализ. Фиксацию осуществляли в 10% забуференном формалине (Биовитрум, Россия) в течение 48 ч (объем фиксирующей жидкости не менее чем в 15 раз превышал объем материала). Стандартная обработка материала включала промывку в водопроводной воде, обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и заключение в легкоплавкий парафин. Изготавливали срезы толщиной 5 мкм на ротационном микротоме. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Морфометрическое исследование высокочувствительных к гипоксии областей головного мозга (сенсомоторная кора, поля CA1 и CA4 гиппокампа) осуществляли посредством микрофотографий, сделанных с помощью сканера микропрепаратов (Aperio ScanScope CS, Aperio, Vista, CA, US) микроскопа Nikon Eclips Ni-U и программы NIS-Elements BR (Nikon Corp., Japan).

Для проведения иммуногистохимического анализа осуществляли подготовку срезов: депарафинизацию и демаскировку антигенов парафиновых срезов проводили раствором Trilogy® Pretreatment Solution Cell Marque, по протоколу изготовителя. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин, блокировали эндогенную пероксидазу 2% перекисью водорода 10 мин. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей, использовали Protein Block Serum-free ab64226 Abcam, (Cambridge, UK) с экспозицией 30 мин во влажной камере. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Антитела к Caspase-3 (Invitrogen. PA5-77887 1:200) к beclin (Ab62557 1:200) разведенные в Antibody и Diluent (ab64211 abcam), инкубировали во влажной камере при 37°C 1 ч. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. Для визуализации использовали вторичные антитела с пероксидазой UMR1000PD-BMS (Diagnostic Biosystems, USA) по протоколу производителей. Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин, проявляли с помощью DAB, контрастировали гематоксилином 1–2 мин, дегидратировали по спиртам 70%, 96%, 100%, добавляли ксиллол в две смены.

Данные обрабатывали статистически с использованием SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, версия 27.0.1, Armonk, NY, USA) и GraphPad Prism (версия 8.0.1, Boston, MA, USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представили, как среднее значение и стандартное отклонение, а также как $Me(Q1; Q3)$, где Me — медиана, $Q1$ — первый квартиль (25-й перцентиль), $Q3$ — третий квартиль (75-й перцентиль) в зависимости от вида распределения. Для анализа количественных данных применяли критерий Краскала–Уоллиса с post-hoc анализом (метод Бенджамини–Кригера–Екутиэли)

и критерий Манна–Уитни (ранговая сумма Вилкоксона). Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера (при частоте события менее 10%). Корреляционный анализ проводили методом Спирмена, во всех анализах использовали двусторонние критерии. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

В 1-й временной точке (до индукции асфиксии) отметили 2 летальных исхода в группе ОК, обусловленных осложнениями анестезии. При некропии животных патологических изменений внутренних органов не выявили. Остальные животные перенесли моделирование без достижения критериев гуманной эвтаназии на любом из этапов эксперимента. Средняя масса тела крыс в группах ОК + iAr, ОК и ЛО на момент включения в эксперимент составила $249,3 \pm 18,3$, $245,6 \pm 18,9$ и ЛО $248,1 \pm 15,4$, соответственно, и не различалась между группами ($p > 0,05$).

Гемодинамические показатели. На рис. 2 представили показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в исследуемых группах. В исходной точке (1) значения АД и ЧСС находились в пределах физиологической нормы и не имели статистически значимых межгрупповых различий (АД: ЛО 77,0 (73,8; 82,3) vs ОК 78,0 (69,3; 88,9), $p = 0,825$; ЛО vs ОК + iAr 76,4 (69,3; 83,0), $p = 0,752$; ОК vs ОК + iAr, $p = 0,946$. ЧСС: ЛО 241,6 (209,4; 250,9) vs ОК 251,7 (240,0; 259,8), $p = 0,545$; ЛО vs ОК + iAr 250,1 (240,5; 261,1), $p = 0,281$; ОК vs ОК + iAr, $p = 0,812$).

Во 2-й временной точке после восстановления спонтанного кровообращения отмечали статистически значимое повышение артериального давления и компенсаторное повышение ЧСС как внутри групп ОК и ОК + iAr, так и по сравнению с группой ЛО (АД: ЛО 74,1 (67,2; 92,9) vs ОК 125,6 (79,5; 146,3), $p = 0,017$; ЛО vs ОК + iAr 122,5 (106,1; 138,9), $p = 0,005$. ЧСС: ЛО 248,1 (226,0; 256,4) vs ОК 345,2 (332,8; 368,9), $p < 0,0001$; ЛО vs ОК + iAr 334,2 (291,5; 402,9), $p < 0,0001$). Различий между группами ОК и ОК + iAr по данным показателям не выявили (АД: $p = 0,959$; ЧСС: $p = 0,927$).

В 3-й временной точке отмечали нормализацию показателей АД (ЛО 79,05 (72,9; 93,9) vs ОК 70,6 (64,5; 76,6), $p = 0,065$; ЛО vs ОК + iAr 69,1 (64,5; 73,2), $p = 0,231$, ОК vs ОК + iAr, $p = 0,873$) и ЧСС, значимых межгрупповых различий не выявили (рис. 2).

Микроциркуляция и вариабельность кровотока. Выраженных межгрупповых различий усредненной величины показателя микроциркуляции (перфузии) M не фиксировали во всех временных точках. Выявили, что показатель SVC статистически значимо различался между группой ЛО и группой ОК во 2-й временной точке

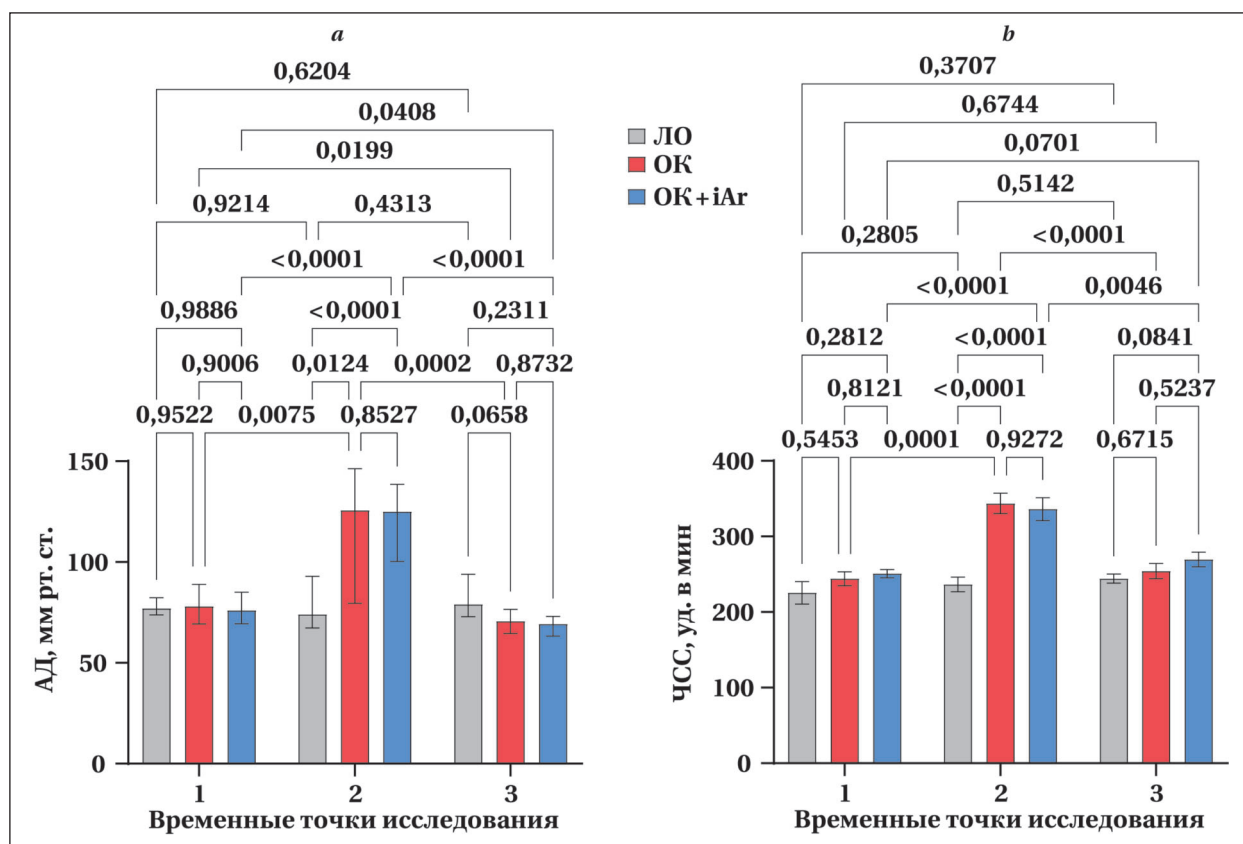


Рис. 2. Показатели артериального давления (а) и частоты сердечных сокращений (b) в исследуемых группах. Примечание. На рис. 2–9 данные представили в виде медианы и квартилей с указанием значений *p*.

($p=0,042$), а также в группе ОК между 1-й и 2-й точками ($p<0,0001$), 2-й и 3-й точками ($p=0,04$), в группе ОК+iAr между 1-й и 2-й временными точками ($p=0,01$). σ и Kv демонстрировали отчетливую зависимость от экспериментальных условий. В группе ЛО значения σ и Kv оставались относительно стабильными и находились в пределах физиологической нормы.

В 3-й временной точке отметили статистически значимое снижение значений σ и Kv в группе ОК+iAr по сравнению с группой ОК ($p=0,002$; $p=0,007$, соответственно), а также с группой ЛО ($p=0,007$; $p=0,016$, соответственно) (рис. 3).

Показатели кислотно-основного состояния (КОС) и тканевого метаболизма. После восстановления спонтанного кровообращения (точка 2) в группах ОК и ОК+iAr отметили статистически значимые различия по лактату, BE, p/F и pH по сравнению с группой ЛО (рис. 4). Состояние животных в данной временной точке характеризовалось смешанным метаболическим ацидозом, нарушением перфузии тканей. Через 120 мин после реанимации (точка 3) газообмен и показатели КОС были компенсированными во всех группах животных.

Содержание beclin-1 положительных клеток в легких было статистически значимо выше в группе ОК+iAr (2343 (1558,5; 6528,2), по сравнению с группой ОК (1000 (856; 1251,7)), $p=0,028$.

Коагуляционные показатели. Анализировали интегральные параметры свертывающей системы крови, отражающие динамику образования и последующую трансформацию сгустка. В группе ОК+iAr отметили снижение интенсивности контактной активации (ИКК) и уменьшение максимальной плотности сгустка (МА), а также более низкие показатели интенсивности полимеризации (ИПС) и коагуляционного драйва (ИКД) (рис. 6).

Электрофизиологические параметры (ЭКГ). Время QTc было выше в группе ОК+iAr по сравнению с ЛО (0,120 [0,112; 0,131] с vs 0,1059 [0,1023; 0,116] с, $p=0,012$), а между ОК и ОК+iAr выявили различие по длительности QRS ($p=0,016$). Однако, изменения интервалов находились в референсных пределах. Изменения сегмента ST между группами статистически не различались (ЛО 0,17 (0,09; 0,21) vs ОК 0,17 (0,15; 0,24), $p=0,321$; ЛО vs ОК+iAr 0,14 (0,11; 0,19), $p=0,423$; ОК vs ОК+iAr, $p=0,233$) (рис. 7).

В группе ОК+iAr содержание Beclin-1 клеток в миокарде было статистически значимо выше по сравнению с группой ОК (2050 (1883; 3582) vs 610,5 (289; 1867,2), $p=0,038$).

Показатели неврологического статуса и маркеры органного повреждения. Сумма баллов при оценке неврологического статуса животных в группе ОК (2 [1,5; 3,5]) была статисти-

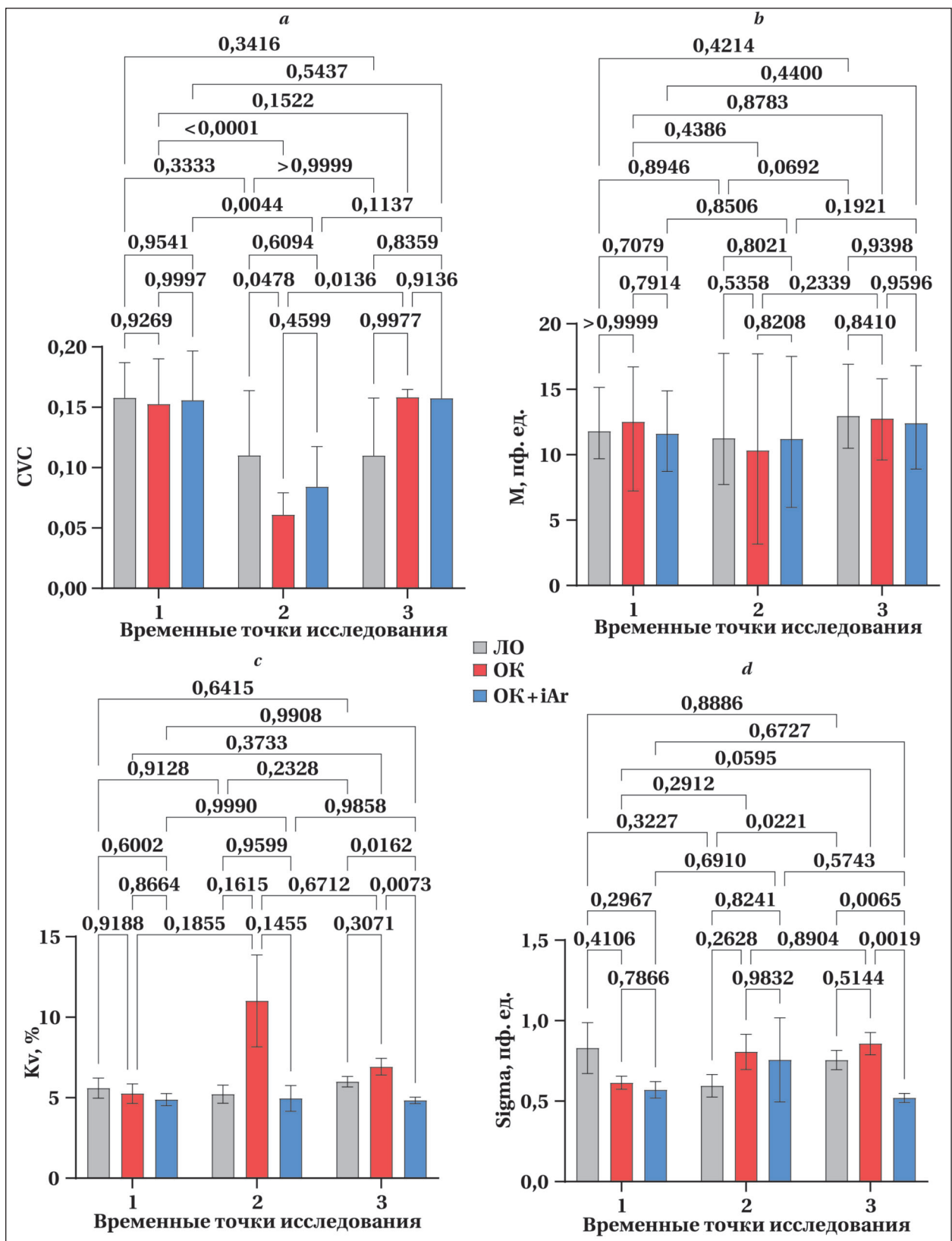


Рис. 3. Показатели микроциркуляции CVC (a), M (b), Kv (c), Sigma (d) в исследуемых группах.

стически значимо меньше, чем в группе ОК+iAr (4,5 [4,0; 5,5]; $p=0,021$) и группе ЛО (8,5 [6,3; 9,0]; $p=0,0001$) (рис. 8, a).

Содержание белка beclin-1 в головном мозге было статистически значимо выше в груп-

пе ОК+iAr по сравнению с группой ЛО (3902 (3544; 5212 vs 1080 (379; 1759); $p=0,0003$).

Количество caspase-3+ позитивных клеток было статистически значимо ниже в группе ОК+iAr по сравнению с группой ОК

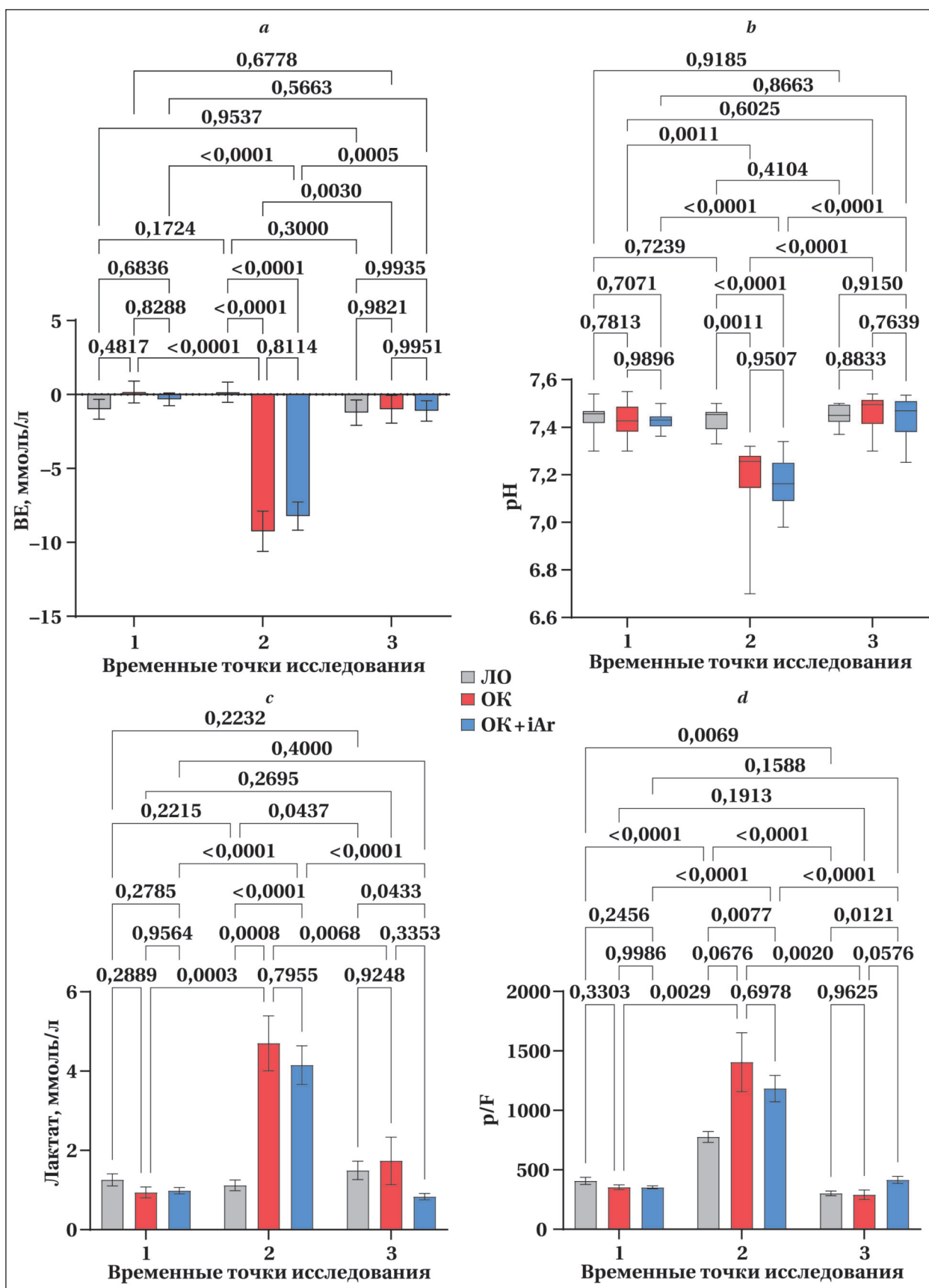


Рис. 4. Показатели кислотно-основного состояния (КОС) и тканевого метаболизма в исследуемых группах.

($p=0,011$). Кроме того, содержание нейроспецифической енолазы было статистически значимо ниже у животных группы

ОК + iAr (16,27 (11,12; 40,7) нг/мл), чем у животных группы ОК (29,87 (20,38; 112,19) нг/мл), $p=0,011$ (рис. 9, *b*).

Обсуждение

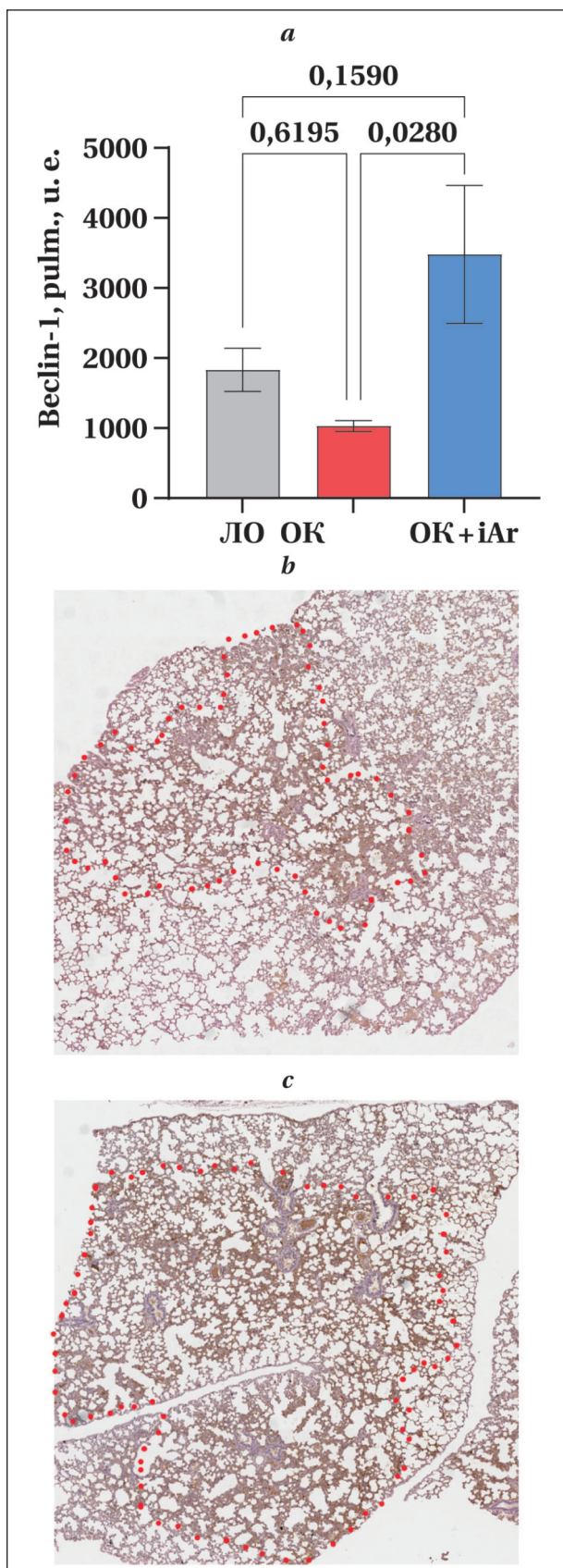


Рис. 5. Количество beclin-1 положительных клеток в легких (а). Изображения, представляющие слайды легких, в группах ОК (b) и ОК + iAr (c).
Примечание. Beclin-1 оценивали методом иммуногистохимии после этаназии. Красной пунктирной линией отметили зону, которая положительно окрашена Beclin-1.

Полученные данные указывали на сохранность базовых механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы в исследуемых условиях ингаляции аргон-кислородной смеси в модели асфиксической остановки кровообращения у крыс.

Отсутствие статистически значимых изменений АД и ЧСС между группами позволило сделать вывод, что примененные вмешательства не оказали влияния на макрогемодинамику, а выявленные тенденции носили компенсаторный характер.

В 3-й временной точке в группе ОК + iAr лактат был статистически значимо ниже ($p=0,043$), а показатель r/F (PaO_2/FiO_2 , индекс оксигенации) — выше ($p=0,001$), чем в группе ЛО (рис. 4). При этом, не выявили значимой разницы в показателях лактата и r/F между группой ОК и ЛО. Снижение лактата в сочетании с повышением индекса r/F указывало на улучшение кислородного обеспечения тканей и эффективность микроциркуляции при воздействии аргона.

Снижение значений Kv и σ в сочетании с более низким лактатом и повышенным индексом r/F в группе ОК + iAr позволяет заключить, что аргон оказывает стабилизирующее действие на микроциркуляцию, улучшая равномерность перфузии капилляров и уменьшая амплитудные колебания кровотока. Это сопровождается оптимизацией газообмена и уменьшением анаэробного метаболизма, что подтверждается снижением лактата крови, и свидетельствует об улучшении оксигенации тканей. При этом системные показатели гемодинамики (АД и ЧСС) оставались неизменными, что указывает на локальный, микроциркуляторный эффект аргона, не влияющий на общий кровоток.

Повышение количества beclin-1 в ткани легких в группе ОК + iAr может свидетельствовать о более выраженной активации аутофагических процессов в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение.

Усиление этого процесса в легочной ткани можно интерпретировать как проявление протективного эффекта, направленного на ограничение структурного и функционального повреждения. Комплексные функциональные показатели дыхательной системы подтверждают данное предположение. Повышение содержания подобных клеток в легких в условиях применения аргонсодержащей газовой смеси может рассматриваться как маркер активации защитных клеточных механизмов, направленных на сохранение структурной целостности и функциональной активности легочной ткани. В сочетании с улучшением параметров газообмена и метаболизма

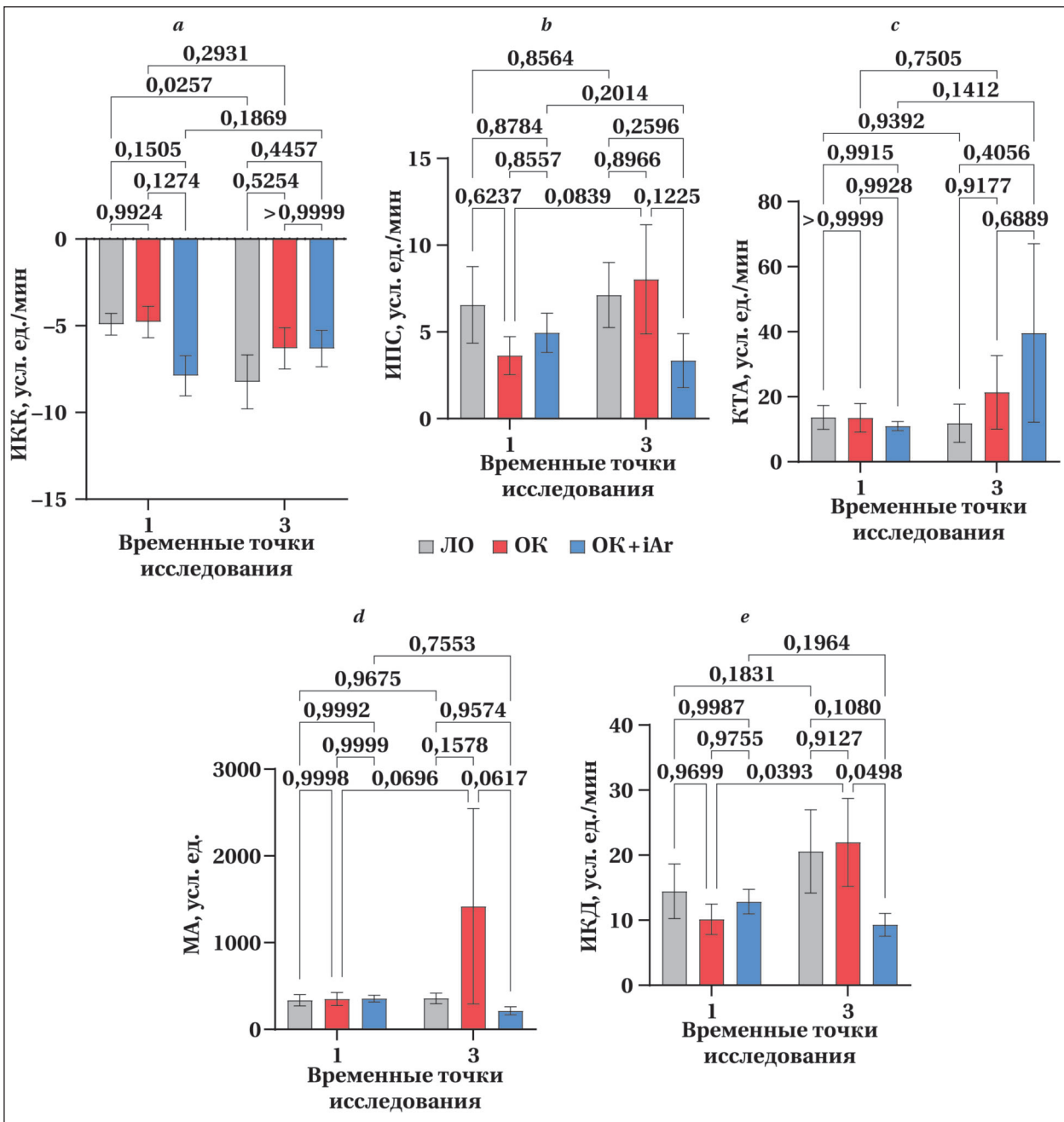


Рис. 6. Коагуляционные показатели в исследуемых группах.

это указывает на системный протективный эффект аргона, реализуемый как через молекулярные механизмы аутофагии, так и через оптимизацию дыхательной и метаболической функции.

При анализе показателей тромбоэластограммы изменения коагуляционных показателей указывает на то, что формирование сгустка в присутствии аргона происходило медленнее, а его конечная прочность оказалась ниже. Вместе с тем константа тромбиновой активности (КТА) в группе ОК+iAr была выше, что свидетельствовало о более «компактном» и быстром развитии ранней ферментативной стадии образования тромбина, необходимого для запуска коагуляционного каскада (рис. 6).

Важно подчеркнуть, что показатели, отражающие ретракцию и последующий лизис сгустка (ИРЛС), а также баланс между скоростью нарастания амплитуды и полимеризацией (КСПА), не претерпели статистически значимых изменений. Это означает, что аргон не усиливал процессы разрушения сгустка, а его влияние в большей степени было связано с тем, как именно сгусток формируется — с качеством взаимодействия тромбоцитов и структурой полимеризующегося фибрина.

Таким образом, профиль, наблюдаемый в группе ОК+iAr, можно охарактеризовать как селективное смягчение коагуляционного ответа: свертывание инициируется менее интенсивно,

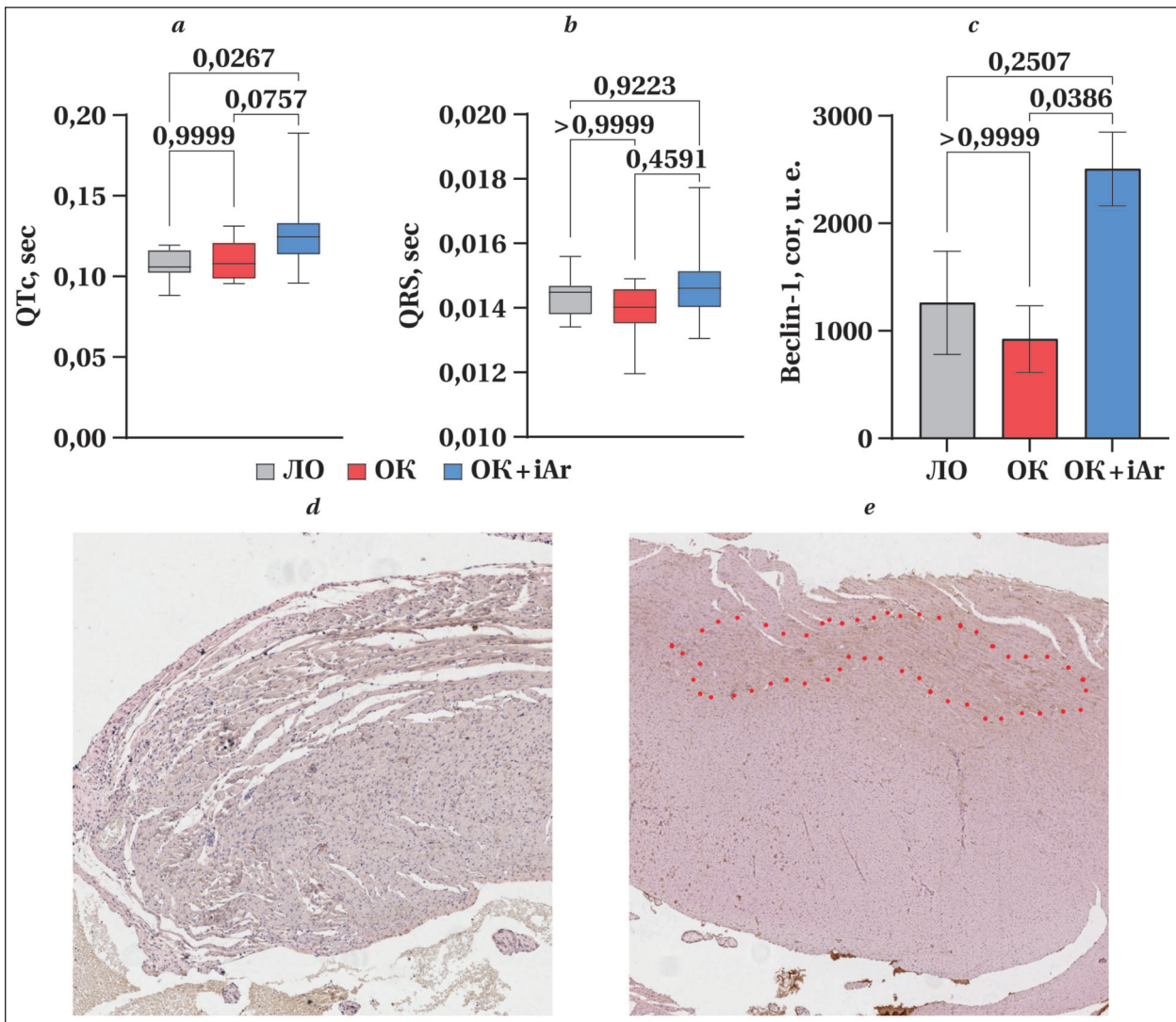


Рис. 7. Показатели электрокардиограммы в 3-й временной точке (a, b). Количество beclin-1 положительных клеток в миокарде (c). Изображения, представляющие слайды миокарда в группах ОК (d) и ОК + Ar (e).
Примечание. Красной пунктирной линией отметили зону, которая положительно окрашена Beclin-1. * — $p < 0,05$.

рост и уплотнение сгустка замедлены, а итоговая прочность оказывается ниже, при этом сохранены нормальные механизмы ретракции и лизиса. Такой характер изменений может рассматриваться как проявление умеренного антикоагуляционного и антиагрегантного эффекта, направленного преимущественно на структурно-механические свойства формирующегося тромба.

Такая модуляция свертывания может быть крайне полезной в условиях гиперкоагуляционного статуса, часто развивающегося в постреанимационном периоде и ассоциированного с риском микроангиопатии и органной дисфункции [4–6]. Однако, количество осложнений в группе ОК + iAr статистически значимо не различалось по сравнению с другими группами. Ранее было показано, что инертные газы, включая аргон, могут снижать экспрессию тканевого фактора и активность тромбоцитов *in vitro* [19].

Полученные нами данные *in vivo* подтверждают такую способность аргона в условиях глобального ишемического повреждения.

Рассматривая электрофизиологические и молекулярные данные в совокупности, можно предположить, что индукция аутофагии (рост Beclin-1) под действием аргона способствует цитопroteкции миокарда, снижает повреждение и вариабельность электрических свойств тканей, проявляющееся умеренным удлинением реполяризации (QTc) и изменением проводимости (QRS) в пределах нормы при интактном ST-сегменте. Это соответствует кардиопротективному профилю без признаков проаритмогенного риска в изучаемых условиях, что ранее описано в других моделях [23, 26].

Анализ неврологического статуса животных показал выраженные различия между группами, что указывает на влияние экспериментальных

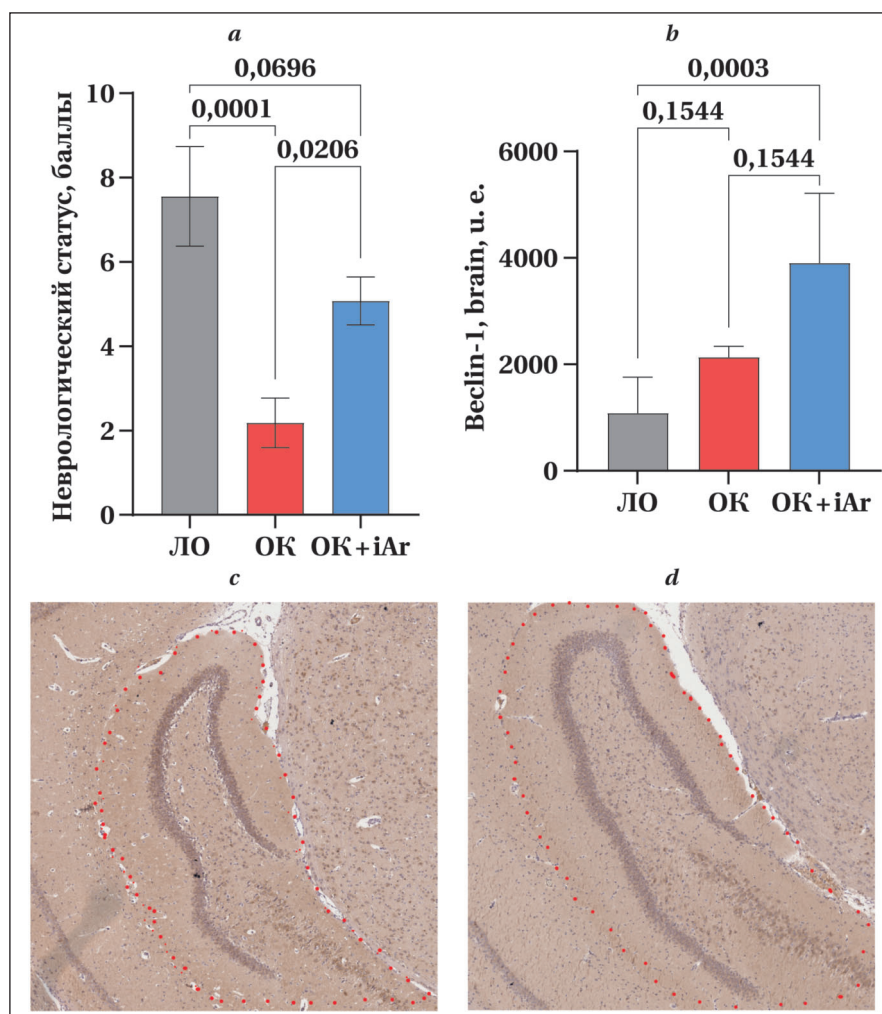


Рис. 8. Показатели неврологической оценки в 3-й временной точке (а). Количество beclin-1 положительных клеток в гиппокампе (b). Изображения, представляющие слайды гиппокампа в группах ОК (c) и ОК+Ar (d).

Примечание. Красной пунктирной линией отметили зоны, в которых производили обсчет. * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

вмешательств на функциональное восстановление после повреждения головного мозга.

Полученные данные указывают на нейропротекторный эффект аргона и частичное восстановление функциональных нарушений.

Сопоставление функциональных данных с молекулярными маркерами позволило предположить на чем основан данный эффект аргона. Beclin-1 является ключевым регулятором аутофагии, и его повышение в присутствии аргона может косвенно отражать активацию механизмов клеточной саморегуляции и защиты. Учитывая, что аутофагия способна снижать клеточный стресс и предотвращать апоптоз нейронов, рост Beclin-1, может быть, одним из факторов, способствующих улучшению неврологического статуса у животных в группе ОК + iAr.

Таким образом, полученные данные демонстрируют нейропротекторные возможности действия аргона, что также показано в других исследованиях [21, 22, 29] и согласуется с кон-

цепцией мультицелевого влияния аргона на посттравматические повреждения мозга: он одновременно смягчает неврологические нарушения и активизирует внутренние механизмы саморегуляции и выживания нейронов.

Снижение количества caspase-3+ позитивных клеток в группе ОК + iAr по сравнению с группой ОК свидетельствует о подавлении апоптотической гибели клеток в условиях применения аргон-кислородной смеси, что согласуется с известными антиапоптотическими свойствами аргона [14, 16]. Одновременно выявленное снижение нейрон-специфической энлазы (NSE) в сыворотке крови также отражает меньшее высвобождение данного нейронального маркера повреждения, что указывает на более низкую степень деструкции нервной ткани. Совокупность этих данных позволяет заключить, что ингаляция аргона способствует сохранению клеточной целостности и уменьшает выраженность ней-

ронального повреждения за счет ограничения как апоптоза, так и некротических процессов, что может рассматриваться как проявление его нейропротекторного действия.

Ограничения и перспективы исследования. Следует отметить, что исследование было ограничено коротким временным окном наблюдения (3 ч после ВСК), и не позволило оценить отдаленные функциональные и морфологические исходы. Также не исследовали маркеры системного воспаления и конкретных молекулярных путей (например, сигнальных каскадов PI3K/Akt или Nrf2), которые могли бы уточнить мишени действия аргона. Наконец, выбор дозировки и продолжительности аргонотерапии был основан на предварительных исследованиях, и требует дальнейшей оптимизации.

Вместе с тем результаты исследования позволяют полагать, что аргон может стать перспективным средством модуляции клеточного ответа на повреждение мозга, обеспечивая функцио-

нальное улучшение при сохранении клеточной структуры и активации аутофагических путей.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение временных и дозозависимых эффектов применения аргона, молекулярных мишеней и механизмов его действия, в частности уточнения взаимосвязи между активацией Beclin-1 и сигнальными путями, обеспечивающих нейропротекцию. Необходима также оценка отдаленных исходов при применении аргона.

Заключение

Ингаляция аргон-кислородной смеси в раннем постреанимационном периоде сопровождалась:

- отсутствием выраженного влияния на системную гемодинамику;
- снижением Kv и Sigma, нормализацией концентрации лактата крови, показателей pH, BE;
- повышением индекса оксигенации, содержания Beclin-1 в легких, миокарде, гиппокампе;
- отсутствием существенных изменений процессов реполяризации и проводимости сердца;
- наличием умеренного антикоагуляционного и антиагрегантного эффекта;
- улучшением неврологического статуса, снижением нейронспецифической енолазы и содержания Cas-3+ клеток.

Несмотря на то, что различия физиологических параметров между группами в ранние временные точки были минимальны, дальнейший анализ показателей микроциркуляции, коагуляции, биомаркеров повреждения органов и неврологического статуса позволяет полагать, что аргон может эффективно модулировать ключевые патофизиологические звенья постреанимационного синдрома.

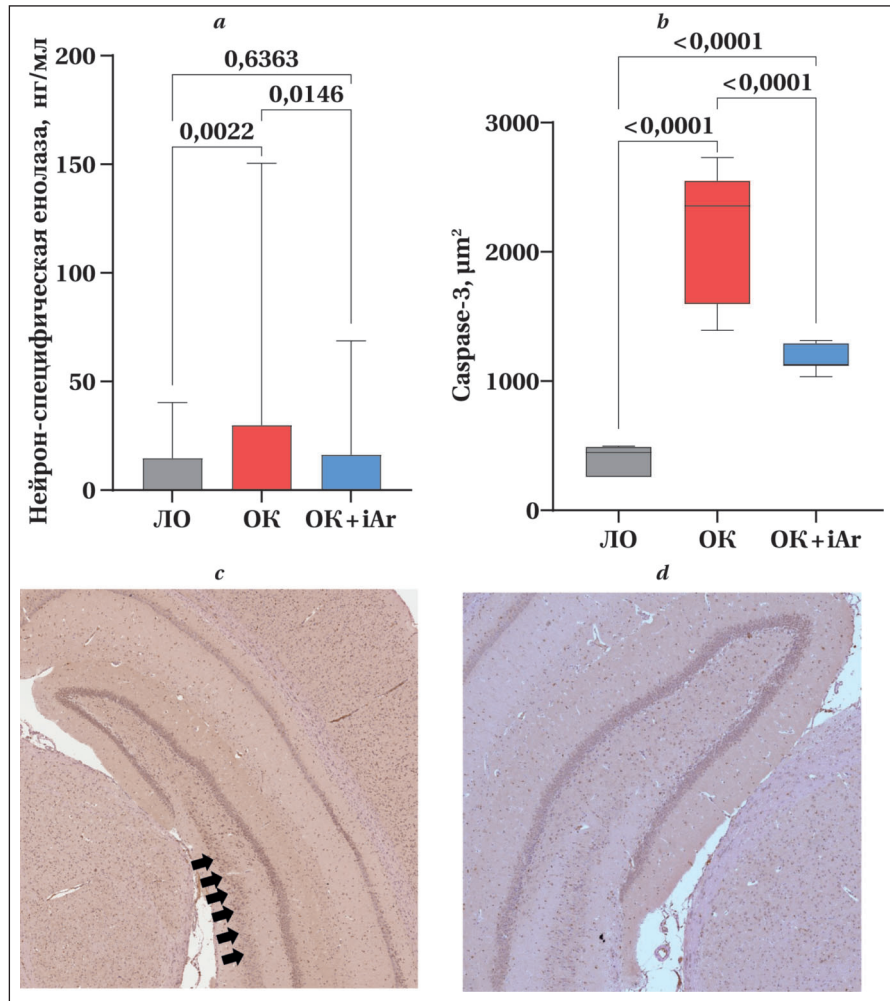


Рис. 9. Показатели нейрон-специфической енолазы (a). Количество caspase-3 положительных клеток (b). Изображения, представляющие слайды гиппокампа в группах ОК (c) и ОК + iAr (d).

Примечание. Показатели представлены в 3-й временной точке. Черными стрелками указана область cas-3 положительных клеток. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$. Количество caspase-3+ позитивных клеток было статистически значимо ниже в группе ОК + iAr по сравнению с группой ОК ($p = 0,011$). Кроме того, содержание нейронспецифической енолазы было статистически значимо ниже у животных группы ОК + iAr (16,27 (11,12; 40,7) нг/мл), чем у животных группы ОК (29,87 (20,38; 112,19) нг/мл), $p = 0,011$ (рис. 9, b).

Совокупность полученных данных позволяет считать, что ранняя ингаляция аргон-кислородной смеси после остановки кровообращения оказывает мультисистемное протекторное действие: улучшает оксигенацию и микроциркуляцию, способствует активации аутофагических механизмов в жизненно важных органах, снижает выраженность нейронального повреждения, умеренно модулирует свертывание крови.

В связи с этим аргон может рассматриваться как перспективное терапевтическое средство при постреанимационном синдроме.

Литература

1. Кузовлев А. Н., Бобошко В. А., Боева Е. А., Григорьев Е. В., Давыдов П. А., Давыдова Л. А., Дежурный Л. И., с соавт. Остановка сердца (взрослые пациенты). Клинические рекомендации. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (4): 5–79. Kuzovlev A. N., Boboshko V. A., Boeva E. A., Grigoriev E. V., Davydov P. A., Davydova L. A., Dezhurny L. I., et al. Cardiac arrest in adult patients. Clinical guidelines. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (4): 5–79. (in Rus.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-4-2589.
2. Barros A. J., Enfield K. B. In-hospital cardiac arrest. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 455–464. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.003. PMID: 37391244.
3. Hirsch K. G., Abella B. S., Amorim E., Bader M. K., Barletta J. F., Berg K., Callaway C. W., et al; American Heart Association and Neurocritical Care Society. Critical care management of patients after cardiac arrest: a scientific statement from the American Heart Association and Neurocritical Care Society. *Circulation*. 2024; 149 (2): e168–e200. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001163. PMID: 38014539.
4. Penketh J., Nolan J. P. Post-cardiac arrest syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2023; 35 (3): 260–264. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000921. PMID: 37192474.
5. Singh A., Jefferson J. Post-cardiac arrest care. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 617–632. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.009. PMID: 37391254.
6. Sandroni C., Cronberg T., Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (12): 1393–1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2. PMID: 34705079.
7. Sumner B. D., Hahn C. W. Prognosis of cardiac arrest-peri-arrest and post-arrest considerations. *Emerg Med Clin North Am*. 2023; 41 (3): 601–616. DOI: 10.1016/j.emc.2023.03.008. PMID: 37391253.
8. Nutma S., Beishuizen A., van den Bergh W. M., Foudraïne N. A., le Feber J., Filius P. M. G., Cornet A. D., et al; GRECO Investigators. Ghrelin for neuroprotection in post-cardiac arrest coma: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024; 81 (6): 603–610. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.1088. PMID: 38709502.
9. Nolan J. P., Sandroni C., Böttiger B. W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H., Genbrugge C., et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (4): 369–421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4. PMID: 33765189.
10. Yang Y. S., Wu S. H., Chen W. C., Pei M. Q., Liu Y. B., Liu C. Y., Lin S., et al. 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.
11. Bezuglov E., Morgans R., Khalikov R., Bertholz V., Emanov A., Talibov O., Astakhov E., et al. Effect of xenon and argon inhalation on erythropoiesis and steroidogenesis: a systematic review. *Heliyon*. 2023; 9 (5): e15837. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15837. PMID: 37215856.
12. Nair A. S., Christopher A., Pulipaka S. K., Suvvari P., Kodisharapu P. K., Rayani B. K. Efficacy of xenon anesthesia in preventing postoperative cognitive dysfunction after cardiac and major non-cardiac surgeries in elderly patients: a topical review. *Med Gas Res*. 2021; 11 (3): 110–113. DOI: 10.4103/2045-9912.314330. PMID: 33942781.
13. Kaufman M. J., Meloni E. G. Xenon gas as a potential treatment for opioid use disorder, alcohol use disorder, and related disorders. *Med Gas Res*. 2025; 15 (2): 234–253. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00063. PMID: 39812023.
14. Balsamo F., Li B., Chusilp S., Lee D., Biouss G., Lee C., Maynes J. T., et al. Argon inhalation attenuates systemic inflammation and rescues lung architecture during experimental neonatal sepsis. *Pediatr Surg Int*. 2023; 40 (1): 21. DOI: 10.1007/s00383-023-05596-7. PMID: 38108911.
15. Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B. H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D. A., et al. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care*. 2021; 34 (3): 833–843. DOI: 10.1007/s12028-020-01104-0. PMID: 32959200.
16. Antonova V. V., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Ostrova I. V., Varnakova L. A., et al. Three-hour argon inhalation has no neuroprotective effect after open traumatic brain injury in rats. *Brain Sci*. 2022; 12 (7): 920. DOI: 10.3390/brainsci12070920. PMID: 35884727.
17. Silachev D. N., Boeva E. A., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Antonova V. V., et al. Positive neuroprotective effect of argon inhalation after photochemically induced ischemic stroke model in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2023; 176 (2): 143–149. DOI: 10.1007/s10517-024-05984-6. PMID: 38189873.
18. Antonova V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Y., Pevzner I. B., Ivanov M. E., Boeva E. A., Kalabushev S. N., et al. Positive effects of argon inhalation after traumatic brain injury in rats. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (23): 12673. DOI: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384.
19. Bao L., Liu Y., Jia Q., Chu S., Jiang H., He S. Argon neuroprotection in ischemic stroke and its underlying mechanism. *Brain Res Bull*. 2024; 212: 110964. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110964. PMID: 38670471.
20. Goebel U., Scheid S., Spassov S., Schallner N., Wollborn J., Buerkle H., Ulbrich F. Argon reduces microglial activation and inflammatory cytokine expression in retinal ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*. 2021; 16 (1): 192–198. DOI: 10.4103/1673-5374.290098. PMID: 32788476.
21. Motta F., De Giorgio D., Cerrato M., Salmaso A., Magliocca A., Merigo G., Olivari D., et al. Postresuscitation ventilation with a mixture of argon and hydrogen reduces brain injury after cardiac arrest in a pig model. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13 (9): e033367. DOI: 10.1161/JAHA.123.033367. PMID: 38639335.
22. Fumagalli F., Olivari D., Boccardo A., De Giorgio D., Affatato R., Ceriani S., Bariselli S., et al. Ventilation with argon improves survival with good neurological recovery after prolonged untreated cardiac arrest in pigs. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (24): e016494. DOI: 10.1161/JAHA.120.016494. PMID: 33289464.
23. Merigo G., Florio G., Madotto F., Magliocca A., Silvestri I., Fumagalli F., Cerrato M., et al. Treatment with inhaled argon: a systematic review of pre-clinical and clinical studies with meta-analysis on neuroprotective effect. *EBioMedicine*. 2024; 103: 105143. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105143. PMID: 38691938.
24. Alshami A., Einav S., Skrifvars M. B., Varon J. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (10): 2179–2184. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.066. PMID: 33071073.
25. Magliocca A., Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period. *Curr Opin Crit Care*. 2021; 27 (3): 255–260. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000820. PMID: 33769417.
26. Gianni S., Valsecchi C., Berra L. Therapeutic gases and inhaled anesthetics as adjunctive therapies in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022; 43 (3): 440–452. DOI: 10.1055/s-0042-1747966. PMID: 35533689.
27. Дубенский А. Ю., Рыжков И. А., Лапин К. Н., Калабушев С. Н., Варнакова Л. А., Цоколаева З. И., Долгих В. Т., с соавт. Асфиксическая остановка кровообращения с комплексом реанимационных мероприятий в экспериментальной модели. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 55–64. Dubensky A. Y., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Varnakova L. A., Tsokolaeva Z. I., Dolgikh V. T. et al. Asphyxial circulatory arrest with a complex of resuscitation measures in an experimental model. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 55–64. (in Rus.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-55-64.
28. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M. T., Baker M., Browne W. J., et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020; 40 (9): 1769–1777. DOI: 10.1177/0271678X20943823. PMID: 32663096.
29. Riess M. L., Balzer C., Li Z., Barajas M. B. Inhaled argon for cardiopulmonary resuscitation: current knowledge and future clinical potential. *Expert Rev Respir Med*. 2025; 1–4. DOI: 10.1080/17476348.2025.2528944. PMID: 40590840.

Поступила 10.09.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 09.02.2026

Сравнение эффективности алтеплазы и фортеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта: ретроспективное когортное исследование

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

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

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

Для цитирования: А. Р. Авидзба, В. А. Саскин, А. М. Никонов, А. Хуссейн, М. Ю. Киров. Сравнение эффективности алтеплазы и фортеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта: ретроспективное когортное исследование. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 41–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2628> [На русск. и англ.]

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

Резюме

Цель исследования. Сравнение эффективности тромболитической терапии фортеплазой и алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом в клинической практике.

Материалы и методы. Провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование по данным регистра реперфузионных вмешательств регионального сосудистого центра г. Архангельска. Первичной конечной точкой было функциональное восстановление пациентов на момент выписки из стационара. Вторичными конечными точками были частота развития внутричерепных кровоизлияний 2-го типа по Гейдельбергской классификации, летальность, длительность госпитализации в региональном сосудистом центре. Использовали методы описательной статистики. Строили простые и многомерные линейные и логистические регрессионные модели для оценки взаимосвязи применения фортеплазы и достижения функционального восстановления и длительности госпитализации.

Результаты. В исследование включили 213 пациентов, из которых 111 (52,1%) были мужчинами. Возраст составил 68 (60; 76) лет, фортеплазу применили в 91 (42,7%) случае. 0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина зарегистрировали в 52 (57,14%) и в 51 (41,8%) случаях в группах фортеплазы и алтеплазы, соответственно, $p=0,019$. После коррекции на возможные конфаундеры взаимосвязи достижения хорошего функционального восстановления и применения фортеплазы не определяли: скорректированное отношение шансов — 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01], $p=0,91$. В группе фортеплазы инцидентность паренхиматозных кровоизлияний 2 типа зарегистрировали равной 3,3 против 0,8% в группе алтеплазы, $p=0,315$. В группе фортеплазы летальность составила 6,59 против 11,48% в группе алтеплазы, $p=0,247$. Применение фортеплазы не было связано с длительностью госпитализации в многомерном анализе: $B=-0,54$ [95% ДИ -3,74–2,66], $p=0,741$.

Заключение. Проведение тромболитической терапии фортеплазой является эффективным и безопасным методом терапии в острейшем периоде ишемического инсульта. Частота достижения хорошего функционального восстановления, инцидентность ВЧК и длительность госпитализации при применении фортеплазы сравнимы с показателями, полученными при назначении алтеплазы при коррекции на значимые конфаундеры.

Ключевые слова: алтеплаза; фортеплаза; ишемический инсульт; системный тромболитизис

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of Alteplase and Fortepase Efficacy in Reperfusion Therapy of Ischemic Stroke: a Retrospective Cohort Study

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

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

² Volosevich City Clinical Hospital No.1,

1 Suvorova Str., 163001 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia

Summary

The aim of the study. To compare the effectiveness of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke with forteplase and alteplase in clinical practice.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was conducted using data from the reperfusion interventions registry at the Arkhangelsk regional vascular center. The primary endpoint was patients' functional recovery at discharge from the hospital. The incidence of type 2 intracranial hemorrhages according to the Heidelberg bleeding classification, mortality, and the duration of hospital stay were analyzed

as the secondary endpoints. Descriptive statistics were used. Simple and multivariate multiple linear and logistic regression models were constructed to assess the relationship of alteplase use with functional recovery and length of hospital stay.

Results. The study involved 213 patients with the mean age of 68 (60; 76) years, including 111 (52.1%) men. Alteplase was used in 91 (42.7%) patients. Modified Rankin scale scores of 0–2 were documented in 52 (57.14%) and 51 (41.8%) patients in the alteplase and tenecteplase groups, respectively, $p=0.019$. After correction for potential confounders, no relationship was found between achieving good functional recovery and the use of alteplase: adjusted odds ratio was 1.04 [95% CI 0.54–2.01], $p=0.91$. The incidence of type 2 parenchymal hemorrhages was 3.3% in the alteplase group vs 0.8% in the tenecteplase group, $p=0.315$, and the mortality rates were 6.59% vs 11.48%, respectively, $p=0.247$. The use of alteplase did not affect the length of hospital stay in a multivariate analysis: $B=-0.54$ [95% CI -3.74–2.66], $p=0.741$.

Conclusion. Thrombolysis with alteplase is an effective and safe method of treatment in the acute period of ischemic stroke. Rates of achieving good functional recovery, incidence of intracranial hemorrhage, and length of hospital stay were comparable in groups treated with alteplase and tenecteplase after correction for significant confounders.

Keywords: alteplase; tenecteplase; ischemic stroke; systemic thrombolysis

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Алексей Роланович Авидзба/Alexey R. Avidzba: <https://orcid.org/0000-0002-2397-353X>

Виталий Александрович Саскин/Vitaliy A. Saskin: <https://orcid.org/0009-0006-8326-5021>

Антон Михайлович Никонов/Anton M. Nikonov: <https://orcid.org/0000-0002-4660-6767>

Айяз Хуссейн/Ауяз Hussain: <https://orcid.org/0000-0003-1476-3693>

Михаил Юрьевич Киров/Mikhail Y. Kirov: <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

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

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) является первой линией терапии у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в «терапевтическом окне» [1–3]. Применение ТЛТ и механических методик реканализации позволяет улучшить функциональное восстановление пациентов после ИИ [4, 5]. С учетом высокой распространенности ИИ во взрослой популяции и значимой инвалидизации пациентов после перенесенной интракраниальной катастрофы увеличение частоты применения реперфузионных вмешательств является одной из ведущих задач организации медицинской помощи пациентам с ИИ [6, 7]. Кроме того, ИИ является большой экономической проблемой в странах со стареющим населением и приводит к высокой нагрузке на систему социальной защиты населения, увеличивая и без того высокие затраты на это направление бюджетной политики [8–10].

Одним из наиболее перспективных направлений в вопросе количественного роста реперфузионных вмешательств является внедрение в широкую клиническую практику комплексных методик нейровизуализации с целью отбора пациентов для проведения реперфузии за пределами классического «терапевтического окна», которое составляет 4,5–6 ч от дебюта заболевания [7, 11]. Так, применение перфузионных исследований головного мозга при помощи спиральной компьютерной томографии (СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на сегодняшний день активно изучается в клинических исследованиях и уже включено в современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации и протоколы лечения

пациентов с ИИ [3]. Другой доступной опцией нейровизуализации, позволяющей расширить терапевтическое окно, является МРТ головного мозга с оценкой DWI/Flair несоответствия [12, 13]. На сегодняшний день данный метод используется не только при отборе пациентов для выполнения реперфузии в случае неизвестной экспозиции заболевания, но и у пациентов с известным временем от дебюта заболевания за пределами терапевтического окна при большом объеме ядра ишемии [14, 15]. Таким образом применение комплексных методик нейровизуализации позволяет расширить показания к применению реперфузии. Обратной стороной этого может быть увеличение частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний (сВЧК) в данной когорте пациентов ввиду большего времени экспозиции по сравнению с классическими подходами [13, 16]. Учитывая данный тренд, представляется актуальным поиск способов снижения риска развития геморрагических трансформаций зоны ишемии, одним из которых является применение современных тромболитиков с удовлетворительным профилем безопасности.

Одним из первых документированных случаев использования системного тромболитика в лечении ИИ является применение фибринолизина у Маршала Советского Союза Г. К. Жукова 22 января 1986 г. по поводу прогрессирующего инсульта в вертебро-базиллярном бассейне [17]. Вплоть до конца XX в. рутинное применение тромболитика при ИИ было невозможным ввиду отсутствия широкого распространения компьютерной томографии, что не позволяло точно дифференцировать вариант

инсульта. Только в 1996 г. в США был зарегистрирован первый тромболитик для лечения ИИ — алтеплаза [4]. Будучи фибринолитиком 2-го поколения, данный препарат обладает достаточной эффективностью и безопасностью. На сегодняшний день алтеплаза является золотым стандартом ТЛТ ишемического инсульта, однако в последнее десятилетие в рутинной клинической практике стали появляться новые тромболитики.

В период с 2010 по 2025 гг. был опубликован ряд работ, посвященных применению тенектеплазы — тромболитика 3-го поколения, характеризующегося более высокой афинностью к фибрину, что должно было бы предопределить снижение частоты геморрагических осложнений ТЛТ, однако по результатам исследований эффективность тенектеплазы и ее профиль безопасности оказались сравнимы с алтеплазой [18–20]. По результатам систематического обзора и мета-анализа, проведенного авторами клинических рекомендаций Европейской Организации Инсульта (European Stroke Organisation — ESO), включившего данные трех рандомизированных исследований, подтверждается тезис о сравнимости эффективности и безопасности тенектеплазы и алтеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта [1].

Другим современным тромболитиком является фортеплаза (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) [21]. Так, в 2021 г. в журнале *Lancet Neurology* опубликовано рандомизированное контролируемое исследование FRIDA, посвященное оценке эффективности фортеплазы в ТЛТ при ИИ по сравнению с алтеплазой [22]. После публикации данной работы в клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации включена возможность использования фортеплазы в лечении пациентов с ИИ [3]. На сегодняшний день появился практический опыт применения данного препарата, что обуславливает актуальность проведения обсервационных исследований по данной теме.

Цель работы — сравнение эффективности ТЛТ фортеплазой и алтеплазой у пациентов с ИИ в клинической практике.

Материал и методы

Для проведения данного одноцентрового ретроспективного когортного исследования использовали данные регистра реперфузионной терапии регионального сосудистого центра (РСЦ) ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск), на базе которого ежегодно оказывается медицинская помощь 1300–1400 пациентам с острым нарушением

мозгового кровообращения. В анализ включили данные за период с 1 января 2023 г. по 1 июля 2025 г.

Результаты исследования представили согласно рекомендациям EQUATOR network для когортных исследований [23].

Протокол создания данного регистра был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск) 21 сентября 2023 г. Сбор данных происходил без получения информированного согласия ввиду наблюдательного характера регистра, не требующего дополнительных лечебно-диагностических вмешательств, кроме рутинных (процедура «waived informed consent» — разрешение на отступление от требования получения информированного согласия).

В регистр включали пациентов старше 18 лет с диагнозом ИИ, которым проводили реперфузионные вмешательства (ТЛТ и механические методики реканализации) на базе РСЦ. Для целей данного исследования в анализ включали пациентов, которым была проведена ТЛТ (как изолированная, так и в рамках этапной реперфузии). Исключали пациентов из анализа в случае отсутствия данных о функциональном восстановлении на момент выписки из стационара или других исходах.

ТЛТ проводили по показаниям согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации и международных сообществ [3, 24]. В случае неизвестной экспозиции заболевания пациентов отбирали для проведения ТЛТ по данным МРТ головного мозга при наличии DWI/Flair несоответствия. Во всех случаях решение о проведении ТЛТ принимали консилиумом в составе врача-невролога и врача анестезиолога-реаниматолога. Все пациенты, включенные в регистр, с целью системного тромболитизиса получали алтеплазу в рекомендуемой дозе 0,9 мг/кг или 0,6 мг/кг при возрасте старше 80 лет по стандартной схеме (десять процентов рассчитанной дозы вводили внутривенно болюсом в течение первых 60 с, а остальные 90% вводили в течение 1 ч), или фортеплазу 10 мг внутривенно болюсно. Применение фортеплазы относительно алтеплазы считали переменной воздействия.

Для целей последующего анализа из регистра выбрали следующие возможные конфаундеры: пол, возраст, сопутствующая патология, время от дебюта заболевания до начала ТЛТ, показатель гликемии при поступлении, максимальное систолическое артериальное давление (САД) в первые сутки от ТЛТ, факт выполнения этапной реперфузии (ТЛТ в сочетании с механическими методиками реканализации), тяжесть неврологического дефицита при поступлении, которую оценивали при помощи общепринятой шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) [25]. Из вышеперечисленных факторов свойством модификации эффекта может обладать этапная реперфузия,

однако ввиду малого количества наблюдений с выполнением данного вмешательства от стратифицированного анализа решили воздержаться.

СКТ головного мозга выполняли при использовании томографов Revolution EVO (General Electric, США), Brilliance CT 64 (Philips, Нидерланды) или «Sytec-S 2000i» (General Electric, США). Мониторинг показателей гемодинамики проводили с помощью мониторов GE PROCARE B40 (США) или Comen WQ-002 (КНР). Управление артериальным давлением осуществляли согласно отечественным и международным рекомендациям: САД поддерживали на уровне менее 180 мм рт. ст. Диастолическое АД корректировали при превышении 110 мм рт. ст. Для коррекции АД использовали внутривенные формы урапидила и азаметония бромида.

В качестве первичной конечной точки регистрировали функциональное восстановление на момент выписки из стационара, оцениваемое по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin scale — mRS). Оценку реабилитационного диагноза и потенциала во всех случаях проводили мультидисциплинарной бригадой. Хорошим функциональным восстановлением определили 0–2 балла по mRS. В качестве вторичных конечных точек оценивали госпитальную летальность, частоту развития внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) согласно Гейдельбергской классификации [26] и паренхиматозных гематом 2-го типа (ПК 2) отдельно (класс 2 по Гейдельбергской классификации), а также тяжелых аллергических реакций и длительность госпитализации.

Статистический анализ данных. Количественные переменные представили, как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) для переменных с нормальным распределением, медиана (Me) и 25, 75 квартиль — при скошенном распределении. Нормальность распределения оценивали при помощи метода Шапиро–Уилка. Дихотомические переменные представили в формате абсолютных значений и процентных долей. Различия между несвязанными выборками оценивали с помощью критерия Манна–Уитни ввиду ненормального распределения переменных. Для анализа различий качественных переменных использовали точный тест Фишера.

С целью оценки взаимосвязи применения фортеплазы (относительно алтеплазы) и достижения хорошего функционального восстановления (mRS 0–2 против mRS 3–6) использовали простые и многомерные регрессионные модели. Для отбора значимых конфаундеров строили одномерные модели с оценкой связи всех демографических, клинических и лабораторных параметров и функционального исхода. По результатам данного анализа следующие переменные значимо ассоциировались с функциональным исходом: возраст пациента, оценка по NIHSS при поступлении, максимальное САД в первые 24 ч после ТЛТ, факт применения этапной реперфузии. С учетом результатов этого анализа строили многомерные регрессионные модели, все переменные вводили в мо-

дель одномоментно. Результаты представили в качестве отношения шансов (ОШ) и скорректированного ОШ (сОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки связи применения фортеплазы и длительности госпитализации строили простые и многомерные линейные регрессионные модели. Для отбора конфаундеров, значимо связанных с длительностью госпитализации, провели одномерный анализ, тестируя все возможные конфаундеры. По его результатам только тяжесть неврологического дефицита при поступлении, оцениваемая по NIHSS, связана с зависимой переменной. В итоговую модель переменные включили одномоментно. Результаты представили в виде регрессионных коэффициентов B с 95% доверительными интервалами.

Статистический анализ данных проводили при помощи программного обеспечения STATA 14 MP (StataCorp, США).

Результаты

За время проведения исследования в РСЦ поступило 2126 пациентов с ИИ, из них ТЛТ выполнили 216 пациентам (включены в регистр), что составляет 10,2%. В итоговый анализ включили 213 пациентов (рис. 1).

Из 213 пациентов, включенных в итоговый анализ, 111 (52,1%) были мужчинами. Медиана возраста составила 68 (60; 76) лет, фортеплазу использовали в 91 (42,7%) случае. Подробную клинко-демографическую характеристику представили в табл. 1.

Медианный балл по mRS при выписке в выборке составил 3 (1; 4), при этом хорошего функционального восстановления достигли у 103 (48,36%) пациентов. В группе фортеплазы балл по mRS при выписке составил 2 (1; 3)

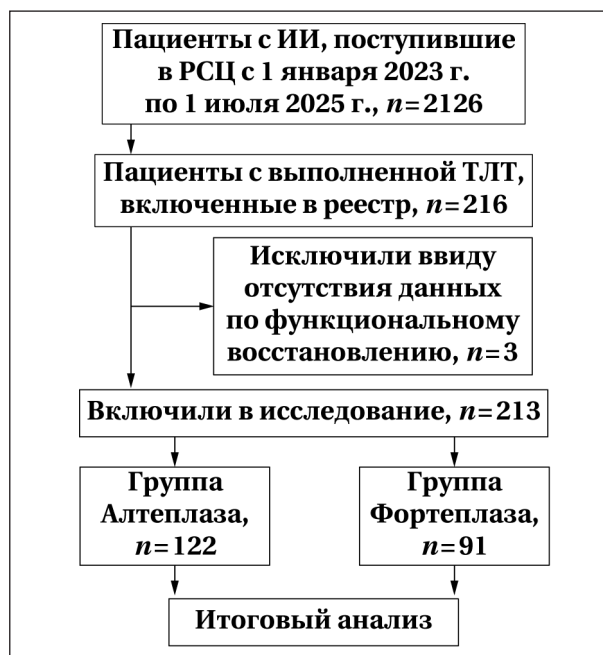


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

| Показатели | Значения показателей в общей выборке и группах | | | p* |
|--|--|-------------------|------------------|---------|
| | Вся выборка, n= 213 | Алтеплаза, n= 122 | Фортеплаза, n=91 | |
| Пол, мужчин, n (%) | 111 (52,11) | 68 (55,74) | 43 (47,25) | 0,267 |
| Возраст, годы, Me (Q1; Q3) | 68 (60; 76) | 68 (60; 76) | 68 (60; 76) | 0,978 |
| Экспозиция заболевания на момент поступления в стационар, мин, Me (Q1; Q3) | 180 (140; 230) | 176 (133; 220) | 185 (153; 230) | 0,128 |
| NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3) | 8 (5; 17) | 11 (6; 19) | 6 (5; 10) | p<0,001 |
| Максимальное САД за первые 24 ч, мм рт. ст., Me (Q1; Q3) | 169 (152; 180) | 170 (152; 180) | 165 (150; 179) | 0,221 |
| Гликемия при поступлении, ммоль/л | 6,5 (5,6; 8) | 6,5 (5,7; 7,6) | 6,3 (5,6; 8,3) | 0,863 |
| Применение этапной реперфузии, n (%) | 19 (8,92) | 16 (13,1) | 3 (3,3) | 0,014 |
| Сопутствующие заболевания | | | | |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 204 (95,77) | 115 (94,26) | 89 (97,8) | 0,306 |
| Сахарный диабет, n (%) | 34 (15,96) | 18 (14,75) | 16 (17,58) | 0,577 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 45 (21,13) | 26 (21,31) | 19 (20,88) | 1,0 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: NIHSS — шкала оценки тяжести инсульта; САД — систолическое артериальное давление. * — разница между группами фортеплазы и алтеплазы.

Таблица 2. Взаимосвязь применения фортеплазы и достижения хорошего функционального восстановления (mRS 0–2).

| Предиктор | Одномерный анализ | | | Скорректированный анализ | | |
|--------------------------------|-------------------|-----------|--------|--------------------------|-----------|--------|
| | ОШ | 95% ДИ | p | сОШ | 95% ДИ | p |
| Применение фортеплазы | 1,86 | 1,07–3,22 | 0,027 | 1,04 | 0,54–2,01 | 0,91 |
| Возраст | 0,95 | 0,93–0,98 | <0,001 | 0,96 | 0,94–0,99 | 0,006 |
| NIHSS при поступлении | 0,85 | 0,81–0,9 | <0,001 | 0,87 | 0,82–0,93 | <0,001 |
| Максимальное САД в первые 24 ч | 0,98 | 0,96–0,99 | 0,002 | 0,99 | 0,97–1,0 | 0,17 |
| Этапная реперфузия | 0,1 | 0,02–0,48 | 0,004 | 0,36 | 0,07–1,9 | 0,232 |

против 3 (1; 4) у пациентов, получивших алтеплазу, p=0,016. Хорошее функциональное восстановление зарегистрировали в 52 (57,14%) и в 51 (41,8%) случаях в группах фортеплазы и алтеплазы, соответственно, p=0,019. Результаты оценки взаимосвязи применения фортеплазы с функциональным восстановлением представили в табл. 2.

Летальность в выборке составила 20 (9,39%). В группе фортеплазы летальный исход зарегистрирован в 6 (6,59%) случаях против 14 (11,48%) в группе алтеплазы, p=0,247.

В группе фортеплазы зарегистрировано 3 (3,3%) случая развития ПК 2 против 1 (0,8%) в группе алтеплазы, p=0,315. Инцидентность всех типов ВЧК согласно Гейдельбергской классификации представили в табл. 3.

Частота развития тяжелых аллергических реакций не отличалась в группах: 1 (0,82%) против 2 (2,2%), у пациентов, получивших алтеплазу и фортеплазу, соответственно, p=0,577.

Длительность госпитализации составила 15 (11; 23) дней в группе алтеплазы и 12 (10; 16) в группе фортеплазы, p=0,005. Применение фортеплазы не было связано с длительностью госпитализации при многомерном анализе с коррекцией на тяжесть неврологического дефицита при поступлении: B=-0,54 [95% ДИ -3,74–2,66], p=0,741 (рис. 2).

Обсуждение

В проведенном анализе регистра реперфузионных вмешательств РСЦ ГБУЗ Архангель-

Таблица 3. Инцидентность внутрочерепных кровоизлияний в группах.

| Показатели | Значения показателей в группах, n (%) | |
|------------|---------------------------------------|-------------------|
| | Алтеплаза, n= 122* | Фортеплаза, n=91* |
| Нет ВЧК | 100 (81,97) | 81 (89,01) |
| Класс 1a | 5 (4,10) | 4 (4,40) |
| Класс 1b | 10 (8,2) | 2 (2,20) |
| Класс 1c | 6 (4,92) | 1 (1,10) |
| Класс 2 | 1 (0,82) | 3 (3,30) |

Примечание. ВЧК — внутрочерепное кровоизлияние; * — p=0,1.

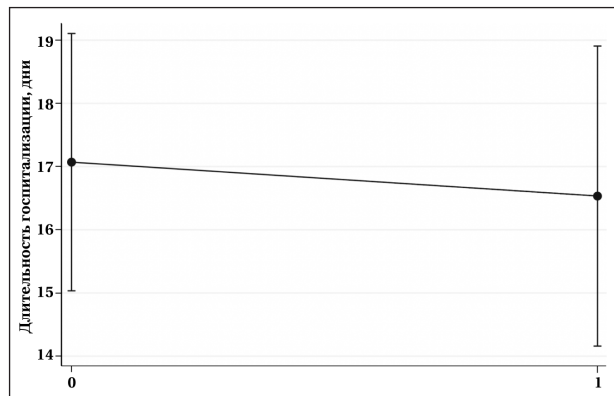


Рис. 2. Маргинальные средние длительности госпитализации в зависимости от используемого тромболитика, полученные в многомерной линейной регрессионной модели.

ской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск) показали, что фортеплаза сравнима по эффективности и безопасности с алтеплазой при проведении ТЛТ в острейшем периоде ИИ.

В группе фортеплазы определяли менее тяжелый неврологический дефицит при поступлении, что объясняется двумя факторами, первым из которых является алгоритм скрининга пациентов для выполнения ТЛТ. На этапе внедрения болюсной методики введения фортеплазы дежурный персонал отбирал менее тяжелых пациентов для реперфузии этим тромболитиком. Кроме того, в рамках инструкции по применению фортеплазы, возможность этапной реперфузии этим препаратом до декабря 2024 г. отсутствовала, и на основании действующих на тот момент клинических рекомендаций пациенты с тяжелым неврологическим дефицитом при наличии окклюзии крупного магистрального сосуда получали ТЛТ алтеплазой с последующим интервенционным лечением, что также объясняет разницу частоты применения этапной реперфузии в группах исследования.

Нужно отметить, что в абсолютных значениях в группе фортеплазы отмечали лучшее функциональное восстановление пациентов при выписке: mRS 0–2 регистрировали в 52 (57,14%) случаях в группе фортеплазы, против 51 (41,8%) в группе алтеплазы, ОШ 1,86 [95% ДИ 1,07–3,22], $p=0,027$. Скорее всего данный факт связан с менее тяжелым неврологическим дефицитом в группе фортеплазы при поступлении, оцененным по NIHSS в 6 (5; 10) против 11 (6; 19) баллов в группе алтеплазы. После проведения коррекции на возможные конфаундеры (NIHSS при поступлении, возраст пациента, максимальное САД в первые сутки после ТЛТ и применение этапной реперфузии) взаимосвязи применения фортеплазы и достижения хорошего функционального исхода не определили: сОШ 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01], $p=0,91$. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [27]. Так, по мнению А. М. Алашеева и соавт. [28], функциональное восстановление пациентов не зависит от характера примененного тромболитика. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению эффектов рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, и алтеплазы показывают, что в группе фортеплазы 50% пациентов достигли отличного функционального восстановления (mRS 0–1) по сравнению с 40% в группе алтеплазы, однако разница оказалась статистически незначима ($p=0,1$) [22].

По данным опубликованного в 2023 г. исследования М. Ю. Володюхина и соавт. [29] применение фортеплазы при этапной реперфузии сравнимо по эффективности и безопасности с алтеплазой. Результаты этого исследования со-

гласуются с приведенными результатами; так, по данным многомерного анализа с коррекцией на применение эндоваскулярных методов реканализации применение фортеплазы не ассоциировалось с изменением функциональных исходов лечения пациентов по сравнению с применением алтеплазы: сОШ 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01] $p=0,91$.

По результатам рандомизированного исследования FRIDA в группе фортеплазы летальность составила 10 против 14% в группе алтеплазы, $p=0,032$ [22]. Мы отметили аналогичную тенденцию к увеличению числа летальных исходов в группе алтеплазы: 11,5 против 6,6% в группе фортеплазы, однако вне статистической значимости $p=0,247$.

ВЧК регистрировали в 11 (11%) и 22 (18%) случаях в группе рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы и алтеплазы, соответственно. По данным Р. С. Максимова и соавт. [27] ВЧК отмечались в равной пропорции в группах фортеплазы и алтеплазы, что соответствует результатам нашего исследования. В то же время, по данным литературы, частота развития ПК 2 у пациентов, получивших ТЛТ фортеплазой, составляет около 6% [29]. Полученный в нашем исследовании результат, равный 3,3%, можно объяснить небольшим объемом выборки. Статистически значимых различий между препаратами по частоте развития ПК 2 и симптомных ВЧК не выявили как в нашей работе, так и по данным литературы [30]. Частота развития тяжелых аллергических реакций не различалась в группах, что также соответствует результатам ранее опубликованного исследования [30].

В группе фортеплазы отметили меньшую медианную длительность госпитализации, нежели в группе алтеплазы — 12 против 15 дней, соответственно, $p=0,005$. Подобные результаты отмечены в исследовании А. А. Кулеша и соавт. [31]: длительность госпитализации после использования фортеплазы, в сравнении с алтеплазой, оказалась на день меньше, $p<0,005$. Однако, после коррекции на тяжесть неврологического дефицита при поступлении, первоначально наблюдаемая нами статистически значимая разница по длительности госпитализации между группами полностью нивелировалась и стала статистически незначимой: $V=-0,54$ [95% ДИ -3,74–2,66], $p=0,741$.

Ограничением исследования является ретроспективный одноцентровый дизайн, что осложняет генерализацию результатов на общую популяцию пациентов с ИИ. Кроме того, ввиду особенностей ведения регистра репер-

фузионных вмешательств, функциональное восстановление пациентов оценивали при выписке из стационара, а не на 90-й день, что не оптимально с позиции стандартизации подходов к оценке исходов в исследованиях по данной теме. В то же время достаточная мощность выборки позволила после адекватной статистической обработки данных получить статистически значимые результаты.

Литература

- Berge E., Whiteley W., Audebert H., De Marchis G. M., Fonseca A. C., Padiglioni C., Pérez de la Ossa N., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021; 6 (1): 1–61. DOI: 10.1177/2396987321989865. PMID: 33817340.
- Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T., Adeoye O. M., Bambaki N. S., Becker K., Biller J., et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых.» Published online 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults.» Published online 2024. (in Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333 (24): 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
- Скворцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П., Камкин Е. Г., Бойко Е. Л., Алекян Б. Г., Иванова Г. У., с соавт. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2018; (4): 5–12. Skvortsova V. I., Shetova I. M., Kakorina E. P., Kamkin E. G., Boyko E. L., Alekian B. G., Ivanova G. U., et al. Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation». *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018; (4): 5–12. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12.
- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (5): 439–458. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30034-1. PMID: 30871944.
- Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis L., Mazighi M., Schellinger P. D., et al. European Stroke Organisation (ESO) — European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ES-MINT) Guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2023; 15 (8): e8. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014569. PMID: 31152058.
- Rajsic S., Gothe H., Borba H. H., Sroczynski G., Vujcic J., Toell T., Siebert U., et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019; 20 (1): 107–134. DOI: 10.1007/s10198-018-0984-0. PMID: 29909569.
- Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016; 45 (12 Pt 2): e391–e398. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. PMID: 27816343.
- Furie K. Epidemiology and primary prevention of stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26 (2): 260–267. DOI: 10.1212/CON.0000000000000831. PMID: 32224751.
- DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.
- WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379 (7): 611–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355. PMID: 29766770.
- Chen H., Lee J. S., Michel P., Yan B., Chaturvedi S. Endovascular stroke thrombectomy for patients with large ischemic core: a review. *JAMA Neurology*. 2024; 81 (10): 1085–1093. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2500. PMID: 39133467.
- RESCUE-Japan LIMIT investigators. Mode of imaging study and endovascular therapy for a large ischemic core: insights from the RESCUE-Japan LIMIT. *J Stroke*. 2023; 25 (3): 388–398. DOI: 10.5853/jos.2023.01641. PMID: 37813673.
- SELECT 2 investigators. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023; 388 (14): 1259–1271. DOI: 10.1056/NEJMoa2214403. PMID: 36762865.
- EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4x5⁻⁹ h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394 (10193): 139–147. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19)31053-0. PMID: 31128925.
- Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I., Shirokov E. A., Vitko N. K., Verbovoy D. N. Evgeny Chazov: first thrombolysis for ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2019; 40 (28): 2281–2283. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz470. PMID: 31327005.
- Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010; 41 (4): 707–711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572040. PMID: 20185783.
- Meng X., Li S., Dai H., Lu G., Wang W., Che F., Geng Yu., et al. Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke: the ORIGINAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2024; 332 (17): 1437–1445. DOI: 10.1001/jama.2024.14721. PMID: 39264623.
- NOR-TEST investigators. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (10): 781–788. DOI: 10.1016/S1474-4422 (17)30253-3. PMID: 28780236.
- Nedaenia R., Faraji H., Javanmard S. H., Ferns G. A., Ghayour-Mobarhan M., Goli M., Mashkani B., et al. Bacterial staphylokinase as a promising third-generation drug in the treatment for vascular occlusion. *Mol Biol Rep*. 2020; 47 (1): 819–841. DOI: 10.1007/s11033-019-05167-x. PMID: 31677034.
- Gusev E. I., Martynov M. Y., Nikonov A. A., Shamalov N. A., Semenov M. P., Gerasimets E. A., Yarovaya E. B., et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4x5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021; 20 (9): 721–728. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6. PMID: 34418399.
- Vandenbroucke J. P., von Elm E., Altman D. G., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P., Pocock S. J., Poole C., et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLOS Medicine*. 2007; 4 (10): e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040297. PMID 25046751.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых.» Published online 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults.» Published online 2021. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2.
- Brott T., Adams H. P., Olinger C. P., Marler J. R., Barsan W. G., Biller J., Sptiker J., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20 (7): 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.
- von Kummer R., Broderick J., Campbell B., Demchuk A., Goyal M., Hill M., Treurniet K. M., et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015; 46 (10): 2981–2986. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049. PMID: 26330447.
- Максимов П. С., Максимова И. Д., Деомидов Е. С. Стафилокиназа при ишемическом инсульте. *Здравоохранение Чувашии*. 2023; 4: 146–152. Maksimov P. S., Maksimova I. D., Deomidov E. S. Stap-

- hylokinase in ischemic stroke. *Health Care of Chuvashia = Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2023; 4: 146–152. (in Russ.). DOI: 10.25589/GIDUV.2023.70.67.026.
28. Алашеев А. М., Ланцова Е. В., Третьяков Д. А. Эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы в терапии пациентов с ишемическим инсультом в условиях реальной клинической практики в Свердловской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (7): 74–79. Alasheev A. M., Lantsova E. V., Tretyakov D. A. Efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in the ischemic stroke in real-world clinical practice in the Sverdlovsk Region. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023; 123 (7): 74–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312307174.
 29. Володюхин М. Ю., Хасанова Д. Р., Тимченко Л. В., Подшивалов И. А., Телятник Ю. А., Демин Т. В., Загидуллин Б. И., с соавт. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (6): 72–77. Volodyukhin M. Yu., Khasanova D. R., Timchenko L. V., Podshivalov I. A., Telyatnik Yu. A., Demin T. V., Zagidullin B. I., et al. Multicenter experience of using Fortelyzin during staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in anterior circulation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2023; 123 (6): 72–77. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312306172.
 30. Игнатьева О. И., Ендолова Т. А., Карасев Н. В., Вдовин Д. Е., Карасев А. А., Яриков А. В. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 4: 100. Ignatieva O. I., Endolova T. A., Karasev N. V., Vdovin D. E., Karasev A. A., Yarikov A. V. Analysis of the effectiveness and safety of thrombolytic therapy in the acute period of ischemic stroke. *Current Problems of Science and Education = Sovremenniy Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2023; 4: 100. (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.32781.
 31. Кулеши А. А., Сыромятникова Л. И., Крапивин С., Астанин П. В. Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболитиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024; 124 (7): 139–144. Kulesh A. A., Syromyatnikova L. I., Krapivin S., Astanin P. V. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2024; 124 (7): 139–144. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2024124071139. PMID: 39113454.

Поступила 13.10.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 26.01.2026

Применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при астматическом статусе: клинические наблюдения

А. И. Шахова¹, А. Д. Душкин^{1*}, В. А. Чернышев¹, Е. В. Филимонова¹, И. П. Белоглазова¹,
Д. П. Павлов¹, Г. Н. Арболишвили¹, М. А. Лысенко^{1,2}

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для цитирования: А. И. Шахова, А. Д. Душкин, В. А. Чернышев, Е. В. Филимонова, И. П. Белоглазова, Д. П. Павлов, Г. Н. Арболишвили, М. А. Лысенко. Применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при астматическом статусе: клинические наблюдения. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 49–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2630> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Душкин Александр Дмитриевич, alex@drdushkin.ru

Резюме

Бронхиальная астма остается одним из наиболее распространенных хронических респираторных заболеваний, характеризующихся эпизодами тяжелой обструкции дыхательных путей. В случаях рефрактерного астматического статуса, осложненного критической гиперкапнией и декомпенсированным респираторным ацидозом, традиционные методы респираторной поддержки, включая искусственную вентиляцию легких, часто оказываются недостаточными. Применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) рассматривается как перспективный метод стабилизации газообмена и минимизации вентилятор-индуцированных повреждений.

Цель: представить опыт клинического применения ВВ-ЭКМО у пациентов с рефрактерным астматическим статусом, осложненным тяжелой гиперкапнией и декомпенсированным респираторным ацидозом, резистентными к коррекции традиционной респираторной поддержкой и искусственной вентиляцией легких в пневмопротективных режимах.

Материалы и методы. Двум пациентам с рефрактерным астматическим статусом, осложненным тяжелой гиперкапнией и декомпенсированным респираторным ацидозом, была применена ВВ-ЭКМО в качестве альтернативного метода протезирования функции внешнего дыхания.

Результаты. ВВ-ЭКМО способствовала снижению риска развития вентилятор-индуцированного повреждения легочной ткани за счет поддержания пневмопротективных параметров искусственной вентиляции легких, а также обеспечивала создание условий для ускоренной респираторной реабилитации. В каждом из представленных наблюдений раннее начало ВВ-ЭКМО позволило добиться улучшения показателей газообмена, предотвратить усугубление вентилятор-ассоциированных осложнений, что подтверждает ее целесообразность в лечении пациентов с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы, осложненными неконтролируемой гиперкапнией.

Заключение. Продемонстрированный опыт подчеркивает значимость дальнейшего изучения ВВ-ЭКМО в качестве метода интенсификации терапии при тяжелых обострениях бронхиальной астмы в условиях критической гиперкапнии и дыхательной недостаточности, а также необходимость проведения более масштабных рандомизированных исследований для определения оптимальных показаний и протоколов использования.

Ключевые слова: бронхиальная астма; экстракорпоральная мембранная оксигенация; бронхообструкция; дыхательная недостаточность; искусственная вентиляция легких; астматический статус

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Status Asthmaticus: Case Reports

Aleksandra I. Shakhova¹, Alexander D. Dushkin^{1*}, Vladimir A. Chernyshev¹,
Elena V. Filimonova¹, Irina P. Beloglazova¹, Denis P. Pavlov¹,
Georgy N. Arbolishvili¹, Maryana A. Lysenko^{1,2}

¹ Moscow Clinical Science and Research Center 52, Moscow City Health Department
3 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117513 Moscow, Russia

Summary

Bronchial asthma remains one of the most common chronic respiratory diseases characterized by episodes of severe airway obstruction. In cases of refractory status asthmaticus complicated by critical hypercapnia and

decompensated respiratory acidosis, conventional methods of respiratory support, including mechanical ventilation, are often insufficient. The use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) is considered a promising method for stabilizing gas exchange and minimizing ventilator-induced damage.

Objective: to share clinical experience in successful use of VV-ECMO in patients with refractory status asthmaticus complicated by severe hypercapnia and decompensated respiratory acidosis, resistant to correction by conventional respiratory support and lung-protective ventilation.

Materials and methods. VV-ECMO was used as an extracorporeal alternative for lung gas exchange function in two female-patients with refractory status asthmaticus complicated by severe hypercapnia and decompensated respiratory acidosis.

Results. VV-ECMO reduced the risk of developing ventilator-induced lung injury (VILI) allowing maintenance of lung-protective mechanical ventilation, and therefore, enabling accelerated respiratory rehabilitation. In both presented cases, early initiation of VV-ECMO improved gas exchange parameters and mitigated ventilator-associated complications, thereby confirming the relevance of its' use in patients with severe exacerbations of bronchial asthma complicated by uncontrolled hypercapnia.

Conclusion. Presented experience highlights the importance and feasibility of further VV-ECMO exploration as an intensified approach for management of severe BA exacerbations accompanied by critical hypercapnia and respiratory failure. This might require larger-scale randomized trials to identify optimal indications and protocols for VV-ECMO use.

Keywords: *bronchial asthma; extracorporeal membrane oxygenation; bronchial obstruction; respiratory failure; mechanical ventilation; status asthmaticus*

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Александра Игоревна Шахова/Aleksandra I. Shakhova: <https://orcid.org/0000-0002-8682-9551>

Александр Дмитриевич Душкин/Alexander D. Dushkin: <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>

Владимир Алексеевич Чернышев/Vladimir A. Chernyshev: <https://orcid.org/0009-0002-8145-2668>

Елена Викторовна Филимонова/Elena V. Filimonova: <https://orcid.org/0000-0002-4796-411X>

Ирина Павловна Белоглазова/Irina P. Beloglazova: <https://orcid.org/0000-0002-2266-1497>

Денис Петрович Павлов/Denis P. Pavlov: <https://orcid.org/0009-0000-0572-8031>

Георгий Нодаревич Арболишвили/Georgy N. Arbolishvili: <https://orcid.org/0000-0002-2252-3975>

Марьяна Анатольевна Лысенко/Maryana A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

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

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к хроническим воспалительным респираторным заболеваниям, широко распространенным по всему миру. БА характеризуется эпизодами бронхоспазма, гиперреактивностью бронхов и обструкцией дыхательных путей [1]. Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и обратимым компонентом бронхиальной обструкции, состоящим из сокращения гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки бронхов, обтурации просвета слизию. Это, в свою очередь, может приводить к формированию феномена «воздушной ловушки» — накоплению остаточного объема воздуха в альвеолах. Создается так называемое аутоПДКВ — положительное давление в альвеолах в конце выдоха, что приводит к снижению резервного объема вдоха, росту давления в дыхательных путях, гиперинфляции и снижению податливости легких. Растет работа дыхания за счет активного выдоха, усугубляя дыхательную недостаточность.

Нарушения газообмена при бронхиальной астме характеризуются гиперкапнией и гипоксемией из-за нарушения соотношения вентилирования/перфузии [2–4].

Базисная терапия при тяжелом обострении БА, согласно клиническим рекомендациям [5],

включает применение ингаляционных бронходилататоров (короткодействующие β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы), глюкокортикостероидов, магния сульфата, гелиокса [6–8]. Иногда консервативная терапия оказывается неэффективной, при таком состоянии возникает необходимость в интенсификации респираторной поддержки, начиная от низкочастотной оксигенации до применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстракорпоральных методов коррекции газообмена [9, 10].

Для достижения адекватных показателей газообмена приходится отходить от норм «протективной ИВЛ»: с целью преодоления высокого давления в дыхательных путях и доставки дыхательного объема (ДО). Данные мероприятия часто приводят к эрготравме. К частым клиническим проявлениям вторичного повреждения легких относят развитие пневмоторакса и пневмомедиастинума. Частота развития пневмоторакса у пациентов при использовании ИВЛ при тяжелом обострении БА варьирует от 3 до 6% [11]. Летальность у больных с БА в случае проведения ИВЛ достигает почти 7% [12].

При отсутствии эффекта от ИВЛ, медикаментозной терапии, усугублении дыхательной недостаточности (ДН), необходимо рассмотреть вопрос об инициации ЭКМО. ЭКМО при БА приводит к нормализации газообмена, минимизации вентиляционно-индуцированных поврежде-

дений легких и созданию условий для восстановления респираторной функции [13].

В настоящее время четкие критерии начала ЭКМО при тяжелом обострении БА отсутствуют. ЭКМО рекомендуется при развитии рефрактерного декомпенсированного респираторного ацидоза, сопровождающегося нестабильностью гемодинамики [7, 8, 15]. K. Z. Jonathan и соавт. выделяют следующие критерии инициации ЭКМО при рефрактерном астматическом статусе: давление плато ≥ 32 см H_2O , потребность в коррекции сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелый респираторный ацидоз ($pH < 7,2$; $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст.) и низкое соотношение $PaO_2/FiO_2 < 80$ мм рт.ст. [14].

На сегодняшний день использование ЭКМО при тяжелом обострении БА не изучено в рамках крупных рандомизированных клинических исследований и ограничивается описанием клинических случаев или ретроспективными обзорами [14–16].

Цель работы — представление опыта клинического применения ВВ-ЭКМО у пациентов с рефрактерным астматическим статусом, осложненным тяжелой гиперкапнией и декомпенсированным респираторным ацидозом, который не поддавался коррекции традиционной респираторной поддержкой и искусственной вентиляцией легких в пневмопротективных режимах.

Пациенты, вошедшие в исследование, дали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании и публикацию полученных результатов.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка 22 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 19 кг/м², БА с 4-летнего возраста, получала базисную терапию, препараты принимала нерегулярно. Утром 27.11.2023 была доставлена бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в приемное отделение московского стационара с жалобами на выраженную одышку. Через 12 ч от момента госпитализации в стационар в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности (ДН) и нарастанием явлений церебральной недостаточности (сознание — сопор) пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и иницирована ИВЛ в режиме VCV с параметрами: дыхательный объем (ДО) — 8 мл/кг, ПДКВ — 5 мм вод. ст., FiO_2 — 50 %, T_{insp} — 0,7 с, $Ti:Te$ 1:4, f — 12 в мин, P_{plat} — 38 мм вод. ст. Попыток инициации неинвазивной вентиляции легких не проводилось.

Ввиду сохраняющегося декомпенсированного респираторного ацидоза, рефрактерного к проводимой ИВЛ в течение первых суток от

ее начала, и наличия признаков вентилятор-ассоциированных осложнений (лабораторно: pH — 7,1, pCO_2 — 101 мм рт. ст., pO_2 — 48 мм рт. ст., КТ-признаки наличия пневмомедиастинума, мягкотканной эмфиземы шеи и груди, скопления газа в междолевой плевре с обеих сторон и в брюшной полости), пациентка была консультирована выездной бригадой ЭКМО Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ). Принято решение о инициации ВВ-ЭКМО на месте и транспортировке в ОРИТ Городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52) ДЗМ.

28.11.2023 состояние пациентки — тяжелое: медикаментозная седация (инфузия пропофола 160 мг/ч, RASS — 4 балла). ИВЛ через эндотрахеальную трубку (ЭТТ) в режиме V-SIMV: ДО — 400 мл, частота принудительных вдохов — 6 в мин, FiO_2 — 40%, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) — 0 мм вод. ст., минутный объем дыхания (МОД) — 2,4 л/мин, при этом комплаенс — 15 мл/см H_2O , резистанс — 12 см H_2O /л/с, аутоПДКВ — 23 мм вод. ст., P_{peak} — 75 мм вод. ст., P_{plat} — 34 мм вод. ст., pH — 7,19, PaO_2 — 82 мм рт. ст., $PaCO_2$ — 81 мм рт. ст. Параметры ВВ-ЭКМО: поток — 2,4 л/мин, скорость — 4600 об./мин, $Foxu$ — 100%, SGF — 3 л/мин с целью постепенного снижения гиперкапнии и коррекции гипоксемии. При физикальном обследовании определяли эмфизему шеи и верхних отделов груди. Другие органы и системы без патологических изменений.

Лабораторные данные указывали на выраженный синдром системной воспалительной реакции (ССВР): лейкоцитоз ($11,1 \times 10^9$ /л) с нейтрофилезом ($9,8 \times 10^9$ /л), повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 40,53 г/л.

На компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК, рис. 1, а, б) обнаружены двустороннюю полисегментарную пневмонию. В верхней доле правого легкого, верхней и нижней долях левого легкого определяли участки инфильтрации и «матового стекла», а также скопление слизи с пузырьками газа в главных бронхах. Выявили признаки пневмомедиастинума, мягкотканной эмфиземы шеи и груди, скопления газа в междолевой плевре с обеих сторон.

Анализ бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) методом ПЦР выявил вирус Эпштейна–Барра и риновирус, что указывало на ОРВИ как возможный триггер обострения БА.

Медикаментозное лечение включало применение β_2 -адреномиметиков, антихолинэргических препараты и глюкокортикостероидов. Антимикробную терапию назначили эмпирически.

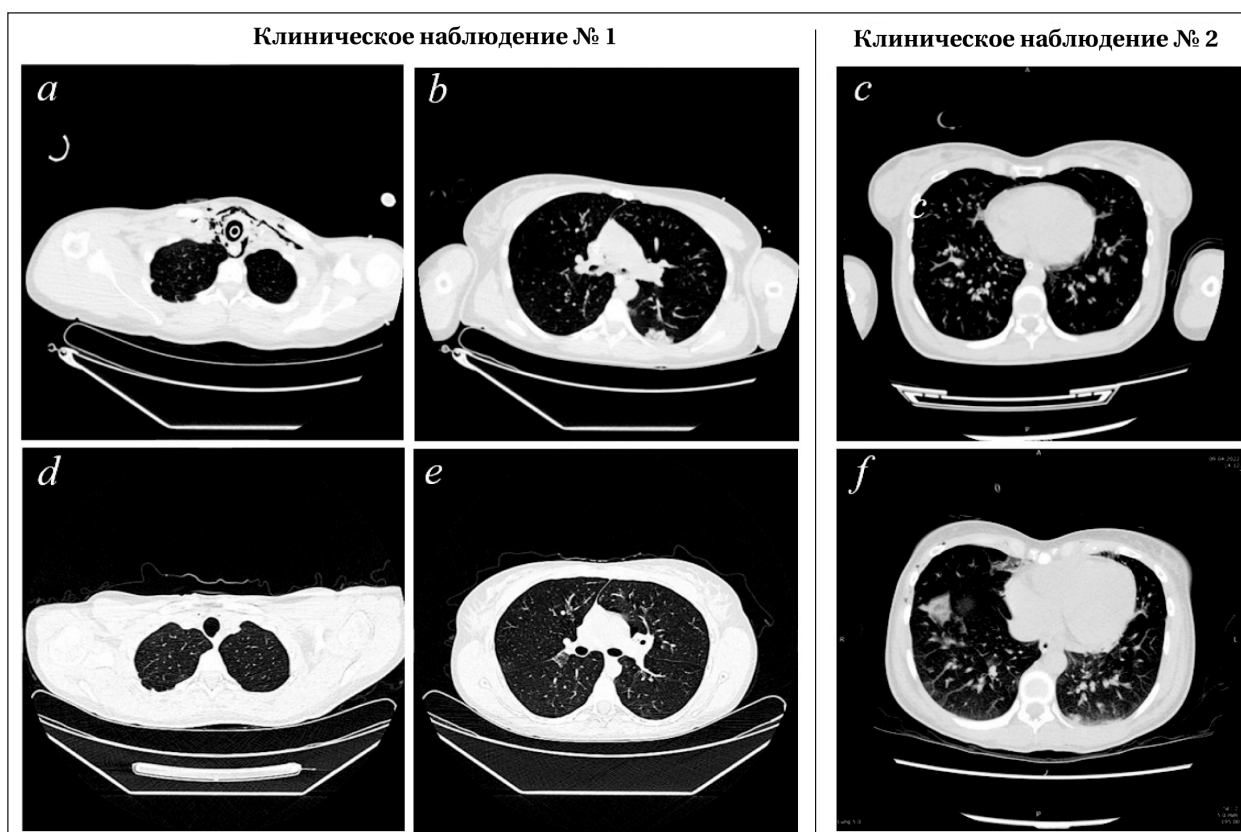


Рис. 1. Динамика изменений КТ ОГК.

Примечание. КТ ОГК до инициации ВВ-ЭКМО: *a, b* — клиническое наблюдение № 1; *c* — клиническое наблюдение № 2. На 6-е сут госпитализации: *d, e* — клиническое наблюдение № 1. На 4-е сут госпитализации: *f* — клиническое наблюдение № 2.

В течение первых суток терапии, ИВЛ в пневмопротективных режимах (ДО — 400 мл, ПДКВ — 0, *f* — 10 в мин, FiO_2 — 21%) и ВВ-ЭКМО, отметили незначительный регресс бронхообструктивного синдрома (комплаенс — 24 мл/см H_2O , сопротивление — 19 см $H_2O/л/с$, аутоПДКВ — 18 мм вод. ст.). После отключения медикаментозной седации на 3-и сут пациентка пришла в ясное сознание, провели экстубацию трахеи, ИВЛ прекратили. Ввиду сохранения гиперкапнии ($PaCO_2$ — 78 мм рт. ст.) и сохранения инфильтративных изменений из-за соображений безопасности приняли решение о пролонгировании ВВ-ЭКМО. Параметры ВВ-ЭКМО: поток — 2,0 л/мин, скорость — 3100 об/мин, FiO_2 — 80%, SGF — 2 л/мин. На 5-е сут — регресс инфильтративных изменений в легких по данным КТ ОГК (рис. 1, *d, e*), снижение маркеров ССВР (рис. 2), а также нормализация показателей газообмена (pH — 7,34, PaO_2 — 82 мм рт. ст., $PaCO_2$ — 45 мм рт. ст., отсутствие необходимости респираторной поддержки). Процедуру ВВ-ЭКМО прекратили.

На 8-е сут лечения, из которых в течение 2-х использовали медикаментозную седацию и ИВЛ, 5-и — ВВ-ЭКМО, пациентку выписали из стационара в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка С., 25 лет, ИМТ — 19,6 кг/м², с длительным анамнезом БА с аллергическим компонентом, регулярно принимала базисную терапию. Ночью, 04.04.2022, ухудшение состояния с развитием затрудненного дыхания. Самостоятельно провела ингаляции салбутамола, ипратропия бромид+фенотерола 6–10 раз в сут. 05.04.2022 ухудшение состояния сохранялось. Пациентка вызвала бригаду СМП и была госпитализирована в ОРИТ московского стационара с прогрессирующей ДН, где была проведена интубация трахеи и начата ИВЛ в режиме VCV с параметрами: ДО — 8 мл/кг, FiO_2 — 60%, *f* — 18 в мин, ПДКВ — 5 см вод. ст. T_i : T_e 1:2. В связи с прогрессирующим нарастанием ДН и невозможностью проведения ИВЛ в пневмопротективных режимах в течение суток при наличии признаков вентилятор-ассоциированных осложнений (признаки подкожной эмфиземы, пневмомедиастинума и пневмоторакса), пациентка после консультации выездной бригадой центра ЭКМО была переведена в ОРИТ ГКБ № 52 ДЗМ с целью решения вопроса об инициации ЭКМО.

05.04.2022 состояние пациентки оценивали как тяжелое. Проводили медикаментозную седацию (непрерывная инфузия пропофола,

RASS — 4 балла). ИВЛ осуществляли через ЭТТ в режиме P-SIMV, давление принудительного вдоха — 30 мм вод. ст.), давление поддержки — 18 мм вод. ст., ПДКВ — 5 см вод. ст., общая частота дыхательных движений — 17 в мин, ДО — 8 мл/кг, МОД: 7,4 л/мин, FiO₂ — 70%, T_{insp} — 0,8 с, комплаенс — 20 мл/см вод. ст., сопротивление — 18 см H₂O/л/с. Прочие показатели органов систем — без значительных изменений.

По данным лабораторных показателей выявили признаки декомпенсированного респираторного ацидоза: pH — 7,1; PaCO₂ — 140 мм рт. ст., PaO₂ — 46 мм рт. ст. индекс p/f — 0,65 мм рт. ст. В общем анализе крови — выраженный лейкоцитоз (27,3 × 10⁹/л) с нейтрофилизом (24,2 × 10⁹/л) и лимфопенией (0,8 × 10⁹/л; 2,9%), СРБ — 73,71 мг/л, ЛДГ — 272,2 Ед/л. При исследовании БАЛ обнаружили ДНК аденовирусов типов В, С, Е, а также РНК SARS-COV-2.

По данным КТ ОГК (рис. 1, с): КТ-признаки пневмомедиастинума с распространением на глубокие клетчаточные пространства шеи, пред-

брюшинную клетчатку, умеренно выраженная эмфизема мягких тканей шеи, интерстициальная эмфизема. Малый пневмоторакс справа. Диффузное утолщение стенок бронхов с сужением их просветов, наличием содержимого в дистальных бронхах.

Лекарственная терапия включала β₂-адреномиметики, антихолинэргические препараты и глюкокортикостероиды. Антимикробную терапию назначили эмпирически с последующей коррекцией по результатам микробиологических посевов.

Несмотря на терапию, сохранялся респираторный ацидоз, что потребовало инициации ВВ-ЭКМО с параметрами: поток — 2,6 л/мин, скорость — 5000 об/мин, Foxy — 100%, SGF — 5 л/мин, в связи с необходимостью коррекции гиперкапнии и гипоксемии. 06.04.2022 в связи с прогнозируемой длительной вентиляцией легких выполнили трахеостомию.

07.04.2022 отметили регресс бронхообструктивного синдрома (рис. 1, f) и синдрома системной воспалительной реакции (рис. 2), улучшение показателей газообмена: pH — 7,35, PaCO₂ — 61 мм рт. ст., PaO₂ — 92 мм рт. ст., комплаенс — 62 мл/см вод. ст., сопротивление — 8 см вод. ст./л/с. Параметр FiO₂ на аппарате ИВЛ снизили до 30%, а за первые сутки использования ВВ-ЭКМО произвели снижение Foxy до 30%, также SGF до 1 л/мин, начали процедуру отлучения от ВВ-ЭКМО. 08.04.2022 провели успешное отключение от ЭКМО, ИВЛ прекратили, наладили инсуффляцию увлажненного кислорода через тепловлагодобменник. 10.04.2022 произвели деканюляцию трахеи.

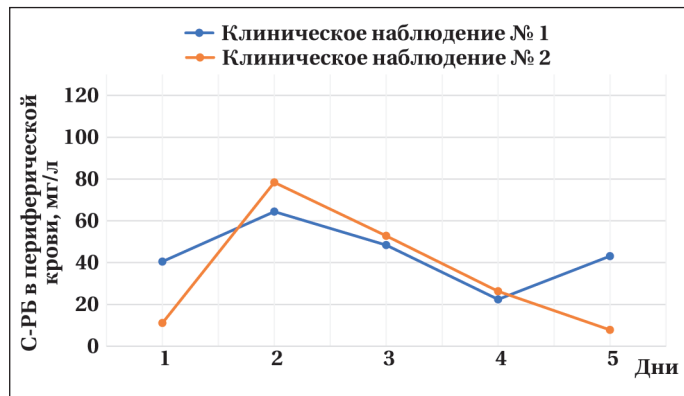


Рис. 2. Динамика концентрации С-реактивного (С-РБ) белка при использовании ЭКМО.

Таблица. Клиническое описание применения ВВ-ЭКМО при астматическом статусе.

| Показатели | Значения показателей при клинических наблюдениях | |
|---|--|---------------|
| | № 1 | № 2 |
| Возраст, лет | 22 | 25 |
| Дебют БА | 18 лет назад | Неизвестно |
| Адекватная базисная терапия до поступления | Нерегулярно | Регулярно |
| Время от начала ИВЛ до инициации ЭКМО, сут | < 1 | 1 |
| Длительность ЭКМО, сутки | 5 | 3 |
| Деканюляция от ЭКМО во время проведения ИВЛ/самостоятельное дыхание | Самостоятельное дыхание | ИВЛ |
| Вирусная инфекция по результатам БАЛ при поступлении: | | |
| Аденовирус | Не обнаружили | Обнаружили |
| ВЭБ | Обнаружили | Не обнаружили |
| ВПГ 1 | Не обнаружили | Не обнаружили |
| ВПГ 2 | Не обнаружили | Не обнаружили |
| Риновирус | Обнаружили | Не обнаружили |
| SARS-CoV-2 | Не обнаружили | Обнаружили |
| Бактериальная инфекция | | |
| Обнаружили | Обнаружили | Не обнаружили |
| Комплаенс дыхательных путей при поступлении, мл/см вод. ст. | 10 | 14 |
| Сопротивление дыхательных путей при поступлении, см вод. ст./л/с | 12 | 18 |

Примечание: БА — бронхиальная астма; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ВПГ — вирус простого герпеса; ВЭБ — вирус Эпштейн-Барр; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Пациентка выписана из стационара через 14 дней после появления первых жалоб на ухудшение общего состояния, из них 4 дня использовались ВВ-ЭКМО и механическую вентиляцию.

Клинические данные пациенток суммировали в таблице.

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях обе пациентки имели жалобы на лихорадку и сухой кашель, характерные для острого респираторного заболевания. Микробиологический анализ БАЛ подтвердил наличие вирусных инфекций (риновирус, вирус Эпштейна–Барр, аденовирус, SARS-CoV-2), вероятно, выступивших триггерами обострения БА.

Инициация ВВ-ЭКМО помогла стабилизировать состояние и предотвратить ухудшение вентилятор-ассоциированных осложнений при развитии рефрактерного астматического статуса, резистентного к медикаментозной терапии и ИВЛ. Оба представленных клинических наблюдения подтверждают необходимость раннего рассматривания начала ВВ-ЭКМО у пациентов при рефрактерной гиперкапнии и наличии вентилятор-ассоциированных осложнений.

В первом наблюдении описано прекращение ИВЛ во время продолжающейся процедуры ЭКМО ввиду быстрого клинического регресса признаков бронхообструктивного синдрома с сохранением гиперкапнии лишь по данным лабораторных анализов — что было компенсировано продолжением процедуры ВВ-ЭКМО. В то время как во втором — астматический статус носил более затяжной характер и сохранялся

резистентным к проводимой медикаментозной терапии в течение двух суток, ввиду чего от прекращения механической вентиляции решили воздержаться. Пациентке в процессе госпитализации выполнили трахеостомию. Лишь после частичного регресса бронхообструктивного синдрома, улучшения параметров газообмена и маркеров ССВР прекратили медикаментозную седацию, с последующим прекращением процедур ВВ-ЭКМО и ИВЛ через 4 дня от их начала.

Современные достижения в лечении снизили летальность при БА до 6,5–10,3% [7]. Применение ЭКМО при рефрактерной ДН у пациентов с БА демонстрирует положительные результаты по влиянию на выживаемость (85%) [17], минимизируя повреждение легочной ткани при ИВЛ и расширяя возможности проведения диагностических и лечебных мероприятий [15]. Т. McLellan и соавт. [18] описали 6 случаев применения ЭКМО при критическом астматическом статусе, с положительным клиническим ответом на 7-й день.

Исследования J. K. Zakrjshchek и соавт. [14] показали, что ВВ-ЭКМО снижает летальность, не влияя на продолжительность госпитализации в ОРИТ и стационаре.

Заключение

Продемонстрированный опыт подчеркивает значимость и перспективы дальнейшего изучения ВВ-ЭКМО как метода терапии при тяжелом обострении БА с критической гиперкапнией и ДН, внедрение которого требует дальнейших рандомизированных исследований для оптимизации показаний и протоколов.

Литература

1. *Porsbjerg C., Melén E., Lehtimäki L., Shaw D.* Asthma. *Lancet*. 2023; 401 (10379): 858–873. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22)02125-0. PMID: 36682372.
2. *Hon K. L. E., Leung A. K. C.* Medications and recent patents for status asthmaticus in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017; 11 (1): 12–21. DOI: 10.2174/1872213X11666170130143524. PMID: 28137226.
3. *Shigemura M., Homma T., Sznajder J. I.* Hypercapnia: an aggravating factor in asthma. *J Clin Med*. 2020; 9 (10): 3207. DOI: 10.3390/jcm9103207. PMID: 33027886.
4. *Kelly V. J., Hibbert K. A., Kohli P., Kone M., Greenblatt E. E., Venegas J. G., Winkler T., et al.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction does not explain all regional perfusion redistribution in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196 (7): 834–844. DOI: 10.1164/rccm.201612-2438OC. PMID: 28644040.
5. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава Р. Ф. Москва; 2024. ID 359_3. Bronchial asthma: clinical guidelines. Approved by the Scientific and practical council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2024. ID 359_3. (in Rus.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/359_3.
6. *Lammers S., Scott D., Hunter K., Tan W., Shandas R., Stenmark K. R.* Mechanics and function of the pulmonary vasculature: implications for pulmonary vascular disease and right ventricular function. *Compr Physiol*. 2012; 2 (1): 295–319. DOI: 10.1002/cphy.c100070. PMID: 23487595.
7. *Gayen S., Dachert S., Lashari B. H., Gordon M., Desai P., Criner G. J., Cardet J. C., et al.* Critical care management of severe asthma exacer-

8. *Zaidan M. F., Ameredes B. T., Calhoun W. J.* Management of acute asthma in adults in 2020. *JAMA*. 2020; 323 (6): 563–564. DOI: 10.1001/jama.2019.19987. PMID: 32044931.
9. *McFadden E. R. Jr.* Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168 (7): 740–759. DOI: 10.1164/rccm.200208-902SO. PMID: 14522812.
10. *Ekechukwu N., Batra S., Orsi D., Rahmanian M., Bangar M., Mohamed A.* Outcomes of extracorporeal life support (ECLS) in acute severe asthma: a narrative review. *Lung*. 2024; 202 (2): 91–96. DOI: 10.1007/s00408-023-00667-x. PMID: 38512466.
11. *Leatherman J.* Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest*. 2015; 147 (6): 1671–1680. DOI: 10.1378/chest.14-1733. PMID: 26033128.
12. Ярошецкий А. И. Респираторная поддержка как по нотам. С точки зрения физиологии пациента и доказательной медицины. М.: Эксмо; 2023: 640. *Yaroshetsky A. I.* Respiratory support as if by notes. From the point of view of the patient's physiology and evidence-based medicine. М.: Eksmo; 2023: 640. (in Rus.). ISBN 978-5-04-191153-9.
13. *Brogan T. V., Thiagarajan R. R., Rycus P. T., Bartlett R. H., Bratton S. L.* Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med*. 2009; 35 (12): 2105–2114. DOI: 10.1007/s00134-009-1661-7. PMID: 19768656.
14. *Zakrjshchek J. K., Min S. J., Ho P. M., Kiser T. H., Kannappan A., Sottile P. D., Allen R. R. et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for refractory asthma exacerbations with respiratory failure. *Chest*. 2023; 163 (1): 38–51. DOI: 10.1016/j.chest.2022.09.029. PMID: 36191634.

15. *Lozano-Espinosa M., Antolín-Amérigo D., Riera J., Gordo Vidal F., Quirce S., Álvarez Rodríguez J.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and beyond in near fatal asthma: a comprehensive review. *Respir Med.* 2023; 215: 107246. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107246. PMID: 37245648.
16. *Xu J., Tian L., Han X.* Successful treatment of near-fatal asthma with ECMO: a case report and literature review. *Int J Artif Organs.* 2023; 46 (8–9): 532–536. DOI: 10.1177/03913988231182163. PMID: 37345330.
17. *Medar S. S., Peek G. J., Rastogi D.* Extracorporeal and advanced therapies for progressive refractory near-fatal acute severe asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (6): 1311–1319. DOI: 10.1002/ppul.24751. PMID: 32227683.
18. *McLellan T., Patvardhan C., Rassl D., Jenkins H. S., Knolle M., Thillai M.* Asthma, ECMO and eosinophils. *Thorax.* 2021; 76 (7): 737–739. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216052. PMID: 33495316.

Поступила 19.10.2025
Принята 14.01.2026
Публикация онлайн 09.02.2026

Радиочастотная абляция при лечении рецидивирующих желудочковых тахикардий с применением ЭКМО: клинические наблюдения

И. Ю. Шолин^{1*}, Д. Д. Устинов², Д. Г. Киселев², И. Л. Ильич²,
М. Б. Раимов³, М. В. Кецкало¹, А. С. Шилова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Городская клиническая больница № 12 им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы Россия, 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

³ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4

Для цитирования: И. Ю. Шолин, Д. Д. Устинов, Д. Г. Киселев, И. Л. Ильич, М. Б. Раимов, М. В. Кецкало, А. С. Шилова. Радиочастотная абляция при лечении рецидивирующих желудочковых тахикардий с применением ЭКМО: клинические наблюдения. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 56–63. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2670> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Иван Юрьевич Шолин, scholin.i@mail.ru

Резюме

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА-ЭКМО) является важным инструментом поддержки кровообращения пациентов с тяжелыми желудочковыми аритмиями, у которых проведение радиочастотной абляции (РЧА) сопряжено с высоким риском острой гемодинамической нестабильности.

Цель: продемонстрировать возможность и эффективность применения ВА-ЭКМО в качестве механической поддержки кровообращения при проведении радиочастотной абляции у пациентов с непрерывно-рецидивирующим течением желудочковых тахиаритмий, позволяющей добиться контроля аритмии и улучшения выживаемости в данной когорте высокого риска, а также определить критерии отбора для ВА-ЭКМО.

Клиническое наблюдение. Анализировали 5 случаев развития непрерывно-рецидивирующей желудочковой тахикардии у мужчин (средний возраст 59 лет), госпитализированных в отделение реанимации. У всех пациентов отмечали множественные эпизоды желудочковой тахикардии на фоне неэффективности консервативной терапии. Четверем пациентам в условиях механической поддержки ВА-ЭКМО выполнили радиочастотную абляцию аритмогенного субстрата с полным устранением тахиаритмий. Пациентов успешно отлучили от ЭКМО и впоследствии выписали. У пятого пациента с фракцией выброса левого желудочка 17–20% на фоне дилатационной кардиомиопатии от инвазивной стратегии решили отказаться ввиду крайне высокого периоперационного риска, терминальной стадии сердечной недостаточности и неэффективности предполагаемой РЧА. После стабилизации состояния пациента перевели в федеральный центр для рассмотрения вопроса об ортотопической трансплантации сердца (ОТС).

Результаты. У всех пациентов, перенесших ЭКМО-ассистированную РЧА, достигли полного контроля аритмии без рецидивов на протяжении всего периода наблюдения. Успешное отлучение от ЭКМО и выписка из стационара подтвердили эффективность подобной стратегии. На примере одного наблюдения продемонстрировали ограничения метода при терминальном повреждении миокарда, когда РЧА признали паллиативной.

Заключение. Применение ЭКМО при проведении РЧА расширяет возможности лечения пациентов с тяжелой структурной патологией миокарда и высоким риском гемодинамической нестабильности. Ключевым условием успеха является тщательный отбор пациентов с учетом потенциала восстановления функции миокарда и локализованного характера аритмогенного субстрата.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация; рецидивирующая желудочковая тахикардия; электрический шок; радиочастотная абляция; механическая поддержка кровообращения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ECMO-Assisted Radiofrequency Ablation for Recurrent Ventricular Tachycardia: Case Series

Ivan Y. Sholin^{1*}, Dulustaan D. Ustinov², Dmitry G. Kiselev², Ilya L. Ilyich²,
Murat B. Raimov³, Mikhail V. Ketskalov¹, Alexandra S. Shilova³

¹ V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, 4 Academic Oparin Str., 117997 Moscow, Russia

² V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
26 Bakinskaya Str., 115516 Moscow, Russia

³ Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
4 Kolomensky Proezd, 115446 Moscow, Russia

Summary

Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) has emerged as a viable modality for supporting circulation in patients with severe ventricular arrhythmia and high risk of acute hemodynamic instability during radiofrequency ablation (RFA) procedure.

Objectives: (a) To demonstrate the feasibility and effectiveness of VA-ECMO as a mechanical circulatory support during radiofrequency ablation in patients with sustained-recurrent ventricular tachyarrhythmia, which allows to achieve control of arrhythmia and improves survival in this high-risk cohort; (b) to determine the patient-selection criteria for VA-ECMO.

Case reports. We analyzed 5 cases of sustained -recurrent ventricular tachycardia in patients (all men, mean age 59 years) who were hospitalized in the intensive care unit. All patients had multiple episodes of ventricular tachycardia despite continuous conservative therapy. Four patients underwent radiofrequency ablation of the arrhythmogenic substrate with VA-ECMO support, resulting in complete elimination of tachyarrhythmia. The patients were successfully weaned from ECMO and subsequently discharged. In the fifth patient with left ventricular ejection fraction of 17–20% due to dilated cardiomyopathy the invasive procedure was excluded due to the terminal stage of heart failure, extremely high perioperative risk, and anticipated RFA failure. After patient's condition stabilized, he was referred to a tertiary center for orthotopic heart transplantation (OHT).

Results. All patients who underwent ECMO-assisted RFA achieved complete control of arrhythmia without recurrence during the entire follow-up period. Successful weaning from ECMO and discharge from the hospital confirmed the effectiveness of this strategy. One case demonstrated the limitations of the method, i. e. in a patient with terminal myocardial damage RFA was considered palliative.

Conclusion. ECMO support during ablation procedure allows the use of RFA in patients with severe structural myocardial pathology and high risk of hemodynamic instability. Scrupulous selection of patients with localized arrhythmogenic substrate and the potential for restoring myocardial function after RFA are the key components for procedural success.

Keywords: *extracorporeal membrane oxygenation; recurrent ventricular tachycardia; electrical storm; radiofrequency ablation; mechanical circulatory support*

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Иван Юрьевич Шолин/Ivan Y. Sholin: <https://orcid.org/0000-0003-2770-2857>

Дьулустаан Дмитриевич Устинов/Dulustaan D. Ustinov: <https://orcid.org/0009-0008-4160-3795>

Дмитрий Григорьевич Киселев/Dmitry G. Kiselev: <https://orcid.org/0009-0005-4009-7251>

Илья Леонидович Ильич/Ilya L. Ilyich: <https://orcid.org/0000-0003-4169-1066>

Мурат Батырович Раимов/Murat B. Raimov: <https://orcid.org/0009-0007-4952-4015>

Михаил Валерьевич Кецкало/Mikhail V. Ketskalo: <https://orcid.org/0000-0001-6569-2106>

Александра Сергеевна Шилова/Alexandra S. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>

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

Введение

Желудочковые тахикардии (ЖТ) остаются одной из самых опасных форм аритмий, связанных с высоким риском внезапной сердечной смерти [1].

По данным современных регистров, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом устойчивые ЖТ развиваются у 5–10 % пациентов, а при выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сниженной фракции выброса левого желудка (ФВ ЛЖ) — у 20–25 % [2].

Особое клиническое значение имеют непрерывно-рецидивирующие (резистентные) ЖТ — термин применяется к клиническим сценариям, когда устойчивая или рецидивирующая ЖТ не поддается стандартной неотложной терапии (адекватная антиаритмическая терапия обычно включает β -блокатор/амиодарон/лидокаин, при необходимости — и элек-

трическую кардиоверсию), сопровождается частыми разрядами имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, или продолжается несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и/или повторные попытки дефибрилляции. «Электрический шторм» (Electrical storm) определяется как ≥ 3 отдельных эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков в течение 24 ч, когда эпизоды разделены интервалом не менее 5 мин и требуется либо антитахикардическая электрокардиостимуляция, либо электрическая кардиоверсия/дефибрилляция. Их частота у пациентов с имплантированными устройствами (ИКД/АИКД) составляет около 10–20 % и такие состояния ассоциированы с 2–3-кратным ростом риска смертности в течение первого года [3–4].

Консервативную терапию применяют при впервые выявленной неустойчивой/устойчивой ЖТ, при потенциально обратимых причинах

(острый ИМ, электролитные нарушения, лекарственные взаимодействия), при поддающихся лечению провоцирующих факторах. Несмотря на широкое применение антиаритмических препаратов частота рецидивов ЖТ остается высокой. ИКД показан при вторичной профилактике после эпизода ЖТ/ФЖ, а также для первичной профилактики у пациентов с ФВ $\leq 35\%$ на фоне оптимальной терапии. Радиочастотная абляция (РЧА) в последние годы рассматривается как один из наиболее эффективных методов лечения. РЧА рекомендуется при рецидивирующих симптомах ЖТ (несмотря на консервативную терапию) и при «электрическом шторме» [5–6].

В крупном исследовании показано, что купирование ЖТ с помощью РЧА является успешным в 70–85% случаев [2], однако при тяжелой структурной патологии миокарда (рубцовые изменения, аневризмы, кардиомиопатии, миокардиты, ремоделирование желудочков, клапанные пороки, врожденные аномалии) эта процедура сопряжена с высоким риском острой гемодинамической нестабильности, т. к. подобные состояния сопровождаются снижением сократительной функции сердца, электрофизиологической неоднородностью ткани миокарда и сниженным резервом его адаптации к нагрузке [7].

Главная особенность при выполнении РЧА заключается в необходимости индукции устойчивой ЖТ для точного картирования, что может приводить к резкому падению сердечного выброса и коллапсу [8].

Для таких пациентов применяются два подхода:

- общая анестезия с подготовкой к возможной дефибрилляции;
- общая анестезия с профилактическим использованием устройств механической поддержки кровообращения (МПК): Impella, Tandem Heart, VA — ЭКМО, ВАБК.

Одним, и наиболее доступным из видов МПК, является ВА-ЭКМО, позволяющая поддерживать системную гемодинамику и проводить абляцию у больных с крайне высоким риском. Применение ЭКМО при РЧА у пациентов с высоким риском снижает вероятность осложнений и увеличивает долю успешных процедур [6].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения ВА-ЭКМО при проведении РЧА у пациентов с рефрактерными желудочковыми тахикардиями, а также определение критериев отбора пациентов для данного метода лечения.

Материал и методы

Провели ретроспективный анализ пяти случаев лечения пациентов с непрерывно-рецидивирующими желудочковыми тахикардиями (ЖТ), госпитализи-

рованных в ГКБ им. В. М. Буянова, ГКБ им. Н. И. Пирогова в 2024–2025 гг.

Критерии включения:

- наличие документированных эпизодов устойчивых или рецидивирующих ЖТ, подтвержденных ЭКГ или записями имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД/АИКД);
- наличие симптомов сердечной недостаточности II–IV функционального класса (NYHA);
- неоднократные пароксизмы ЖТ, резистентные к медикаментозной терапии;
- согласие пациента на проведение инвазивного вмешательства (РЧА) или отказ в связи с высоким риском.

Предоперационное обследование. Всем пациентам выполнили:

- клиническое и биохимическое исследование крови;
- эхокардиографию для оценки фракции выброса (ФВ) и структурных изменений миокарда;
- электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях;
- анализ данных с имплантированных устройств (ИКД/АИКД);
- при необходимости — КАГ.

Анестезиологическое обеспечение. Все процедуры проводили под общей анестезией с контролем гемодинамики (Гарвардский стандарт) пациента: регистрацией показателей инвазивного АД через катетер в правой лучевой артерии, ЧСС, пульсоксиметрии, газового состава артериальной крови и лактата, параметров ИВЛ, капнографии.

Применение ЭКМО. Показанием для «профилактического» подключения ВА-ЭКМО считали наличие резистентной к антиаритмической терапии (ААТ) непрерывно-рецидивирующей ЖТ с необходимостью длительного индуцирования ЖТ при РЧА и/или «электрического шторма» с нестабильной гемодинамикой. Установку канюль для системы ЭКМО выполнили до начала индукции ЖТ по стандартному протоколу: для этого использовали левую общую бедренную вену и артерию при отсутствии анатомических ограничений. Правая общая бедренная вена была доступна для проведения электродов при выполнении РЧА. Дистальный конец венозной канюли располагали в правом предсердии, артериальной — на уровне общей подвздошной артерии.

ЭКМО проводили на аппарате Xenios Deltastream (Xenios AG, Германия) с оксигенатором HILITE 7000 LT (Medos, Германия), использовали канюли BioLine «Maquet» (Getinge Group, Германия). Поддержку кардиогемодинамики осуществляли на протяжении всей процедуры, с постепенным снижением агрессивности параметров после завершения абляции.

Витальные функции пациентов контролировали, используя монитор GE Carescape B650 (GE HealthCare, США). При анестезии применяли наркозно-дыхательный аппарат Dräger Perseus A500 (Dräger, Германия).

Электрофизиологическое исследование и РЧА. Для электроанатомического картирования в пред-

ставленной серии использовали трехмерную навигационную систему CARTO 3 (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США). Выбор системы был обусловлен доступностью оборудования и предпочтениями оперирующего электрофизиолога.

Для электрофизиологической диагностики и референсного мониторинга ритма в коронарный синус устанавливали декаполярный диагностический катетер. Для ускорения процесса картирования применяли мультиэлектродные картирующие катетеры (PentaRay, Biosense Webster).

В качестве абляционного катетера использовали орошаемые катетеры с датчиком контактной силы — Thermocool SmartTouch (Biosense Webster) с дистальным электродом размером 3,5 мм. Применение технологии измерения контактной силы позволяло оптимизировать эффективность и безопасность абляции, что особенно важно в условиях необходимости минимизации времени процедуры у пациентов с высоким риском гемодинамической нестабильности.

Основным методом картирования в данной серии являлось активационное картирование, выполняемое во время продолжающейся желудочковой тахикардии. Выбор этой стратегии был обусловлен уникальной возможностью, предоставляемой ЭКМО-поддержкой, — способностью поддерживать эффективное кровообращение при гемодинамически нестабильной ЖТ в течение времени, достаточного для построения детальной электроанатомической карты.

В отличие от других методик, активационное картирование обеспечивает прямую визуализацию механизма ре-ентри, что позволяет точно определить последовательность активации миокарда, выявить критические перешейки цикла тахикардии и провести целенаправленную абляцию с возможностью немедленной оценки ее эффективности при купировании аритмии.

Для проведения электродов в левый желудочек использовали транссептальный доступ путем пункции межпредсердной перегородки в области овальной ямки. Для индукции тахикардии выполняли программированную желудочковую стимуляцию по стандартному протоколу. Систематическое картирование правого и левого желудочков осуществляли путем последовательного перемещения абляционного катетера по эндокардиальной поверхности во время желудочковой тахикардии, с акцентом на области, соответствующие зонам рубцового поражения по данным предшествующих методов визуализации или эхокардиографии.

Помимо идентификации критической зоны (области наиболее ранней активации миокарда), проводили анализ поздних диастолических потенциалов и фрагментированных электрограмм. Наиболее ценной находкой являлась визуализация относительно узкого перешейка — коридора проведения между анатомическими или функциональными барьерами, через который проходит критическая

часть цикла ре-ентри. Абляция такого перешейка, как правило, приводила к немедленному купированию тахикардии.

Немедленными конечными точками радиочастотной абляции считали: купирование желудочковой тахикардии во время абляции с переходом в синусовый ритм или организованный стимулированный ритм; элиминацию всех целевых электрограмм (исчезновение изолированных диастолических и поздних потенциалов в зонах абляции); потерю захвата при стимуляции с выходом 10 мА и длительностью импульса 2 мс в аблированных зонах, что указывало на трансмуральное повреждение.

Отсроченную оценку эффективности проводили через 30 минут после завершения абляции (период ожидания для исключения транзиторного эффекта оглушения миокарда). Выполняли повторную программированную желудочковую стимуляцию с использованием агрессивного протокола. Конечной целью являлась полная неиндуцируемость любых устойчивых ЖТ.

Конечные точки:

- успешность процедуры (отсутствие индуцируемой ЖТ после РЧА);
- отсутствие рецидивов ЖТ/срабатываний ИКД в раннем и среднесрочном периоде (6–12 мес.);
- осложнения, связанные с РЧА или ЭКМО (кровотечения, сосудистые повреждения, инсульт, инфекция);
- длительность нахождения в ОРИТ, в профильном отделении;
- летальность в госпитальном периоде.

Оценку риска госпитальных осложнений проводили с использованием прогностической шкалы EuroSCORE II [9], которая учитывает степень сопутствующих заболеваний, тяжесть клинического состояния пациента и вероятность хирургических осложнений, а также шкалы PAINESD [10].

Отлучение от ЭКМО проводили по следующей методике:

1. Определение условий, при которых возможно отлучение:
 - Стабильное АД_{ср.} ≥ 60–65 мм рт. ст. при низких/умеренных дозах вазопрессорной и/или инотропной поддержки;
 - Лактат в пределах референсных значений;
 - Диурез более 0,5 мл/кг в ч.
2. Фиксация базовых параметров: производительность ЭКМО (л/мин), число оборотов насоса ЭКМО — RPM (об./мин), среднее АД (мм рт. ст.), пульсовое АД (мм рт. ст.), лактат (ммоль/л), pH, PaO₂ (мм рт. ст.), PaCO₂ (мм рт. ст.), PvO₂ (мм рт. ст.), диурез (мл/ч), Эхо-КГ параметры (LVOT VTI, ФВЛЖ).
3. Уменьшение потока на 0,5 л/мин (или эквивалентно — уменьшение RPM на фиксированное число, соответствующее ~0,5 л/мин). Через 60 мин — повторное измерение параметров.
4. Последующее уменьшение на 0,5 л/мин каждые 30–60 мин, с повторной оценкой параметров.

5. Окончательная оценка при потоке ЭКМО 1–1,5 л/мин с прицельной оценкой Эхо-КГ. Условия: ФВ ЛЖ > 20–25%, LVOT VTI > 10 см, TAPSE > 10 см.

Статистическая обработка данных. Учитывая малый размер выборки ($n=5$), статистический анализ носил преимущественно описательный характер. Качественные показатели описали в виде абсолютных значений и процентных долей.

Для оценки связи между продолжительностью ЭКМО, длительностью нахождения в ОРИТ и отделении с возрастом пациента, длительностью операции и временем механической поддержки провели корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и встроенных функций для расчета коэффициентов корреляции.

Этический аспект. Получили письменное согласие пациентов на публикацию клинического наблюдения, а также подписанную форму «Информированное согласие пациента» (Приложение № 2, утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2021 г. № 1051н).

Клинические наблюдения

Характеристику и клинические данные пациентов представили в табл. 1–3 и на рис. 1.

Пациенты 1–4 имели крайне высокий риск летальности, связанный с низкой фракцией выброса ЛЖ (31–27%), возрастом старше 60 лет и наличием «электрического шторма». Несмотря на высокие прогнозируемые показатели летальности, выполнение РЧА в сочетании с ВА-ЭКМО позволило добиться временной стабилизации гемодинамики, эффективного картирования и абляции аритмогенного субстрата. Это согласуется с современными рекомендациями, указывающими на необходимость превентивной механической поддержки при проведении РЧА у пациентов с высоким риском электрической нестабильности миокарда [6].

Пациент 5 имел наиболее неблагоприятный прогноз: ФВ ЛЖ 17–20%, зависимость от антиаритмической терапии (в/в лидокаин 1,5 мг/кг/час), что указывало на терминальную стадию хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с диффузным постинфарктным и фиброзным ремоделированием миокарда. В подобных случаях аритмогенный субстрат часто является многофокусным или диффузным, что делает радикальную абляцию технически сложной или невозможной, поскольку требуется обширное воздействие на миокард, сопряженное с высоким риском процедурных осложнений без

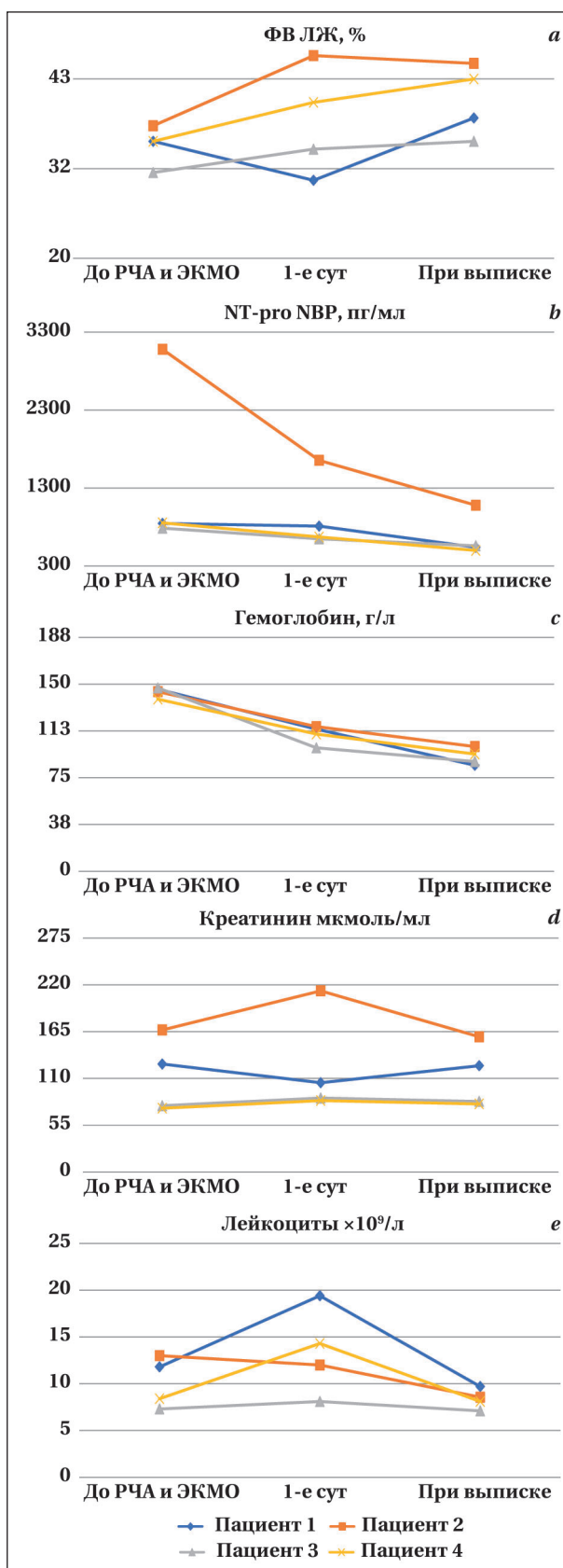


Рис. 1. Динамика основных инструментальных и лабораторных показателей на этапах анализа.

гарантии долгосрочного успеха [11, 12]. Несмотря на возможность временной стабилизации, проведение РЧА (даже с ЭКМО) рассматривали как

Таблица 1. Оценка операционного и процедурного риска.

| Показатели | Значения показателей у пациентов № 1–5 | | | | |
|---------------------|--|-----------------------------------|--|-------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Диагноз | ИБС: ПИКС. Аневризма ЛЖ. Закрытие ДМЖП протезом–заплатой (БАСЭКС-Pach), АКШ к ПНА и ЗМЖВ | ГБ III стадии. Пароксизмальная ЖТ | ИБС, ишемическая кардиомиопатия. ПИКС (1999 г., от 16.05.2024 г. 03.03.2025г.). Стентирование ПКА. Множественное поражение коронарного русла | Идиопатическая ЖТ | ИБС: ПИКС (неизвестной давности). КАГ и ЧКВ: стентирование ПНА от 2016 г. Сахарный диабет 2 типа. Дилатационная кардиомиопатия |
| Возраст, лет | 62 | 71 | 64 | 36 | 63 |
| ФВ, % | 35 | 37 | 31 | 35 | 17-20 |
| ИКД | да | да | да | нет | да |
| Тип ЖТ | ЭШ | ЭШ | ЭШ | ЭШ | ЭШ |
| EUROSCORE II, баллы | 17,35 | 15,6 | 8 | 1,09 | 14 |
| PAINESD, баллы | 14 | 14 | 20 | 5 | 26 |
| РЧА | да | да | да | да | нет |
| ЭКМО | да | да | да | да | нет |
| ОТС | нет | нет | нет | нет | да |

Примечание. ФВ — фракция выброса левого желудочка, %; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭШ — «электрический шторм»; РЧА — радиочастотная абляция; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ОТС — ортотопическая трансплантация сердца.

Таблица 2. Локализация аритмогенного субстрата и временные параметры процедуры гибридного лечения.

| Показатели | Значения показателей у пациентов №1–4 | | | |
|--|--|--|---|-----------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Локализация | Заднебазальный отдел межжелудочковой перегородки, по границе аневризмы ЛЖ (от рубца/заплаты до митрального кольца) | Антеробазальная часть выходного отдела (саммит) левого желудочка | Межжелудочковая перегородка, аневризма ЛЖ и рубцовая зона | Межжелудочковая перегородка |
| Длительность операции, ч: мин | 3:20 | 4:00 | 3:04 | 3:10 |
| Длительность индуцирования ЖТ, полная механическая поддержка, ч: мин | 2:20 | 3:00 | 2:00 | 2:00 |
| Длительность ЭКМО, ч | 48 | 120 | 24 | 24 |

Таблица 3. Конечные точки.

| Показатели | Значения показателей у пациентов №1–4 | | | |
|--|---------------------------------------|-----|-----|-----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Индуцируемая ЖТ после РЧА | нет | нет | нет | нет |
| Рецидивы ЖТ | нет | нет | нет | нет |
| Осложнения РЧА | нет | нет | нет | нет |
| Осложнения ЭКМО | нет | нет | нет | нет |
| Длительность нахождения в ОРИТ, сут | 7 | 7 | 3 | 5 |
| Длительность нахождения в отделении, сут | 5 | 8 | 5 | 4 |
| Летальность | нет | нет | нет | нет |

паллиативную меру, не способную изменить долгосрочный прогноз. Учитывая крайне высокие значения EuroSCORE II и PAINESD (табл. 1), предполагаемую неэффективность РЧА, приняли решение отказаться от вмешательства и рассматривать ОТС как единственный радикальный метод лечения с благоприятным долгосрочным прогнозом.

Провели анализ корреляции (коэффициент Пирсона) между продолжительностью ЭКМО, длительностью нахождения в ОРИТ/отделении и такими параметрами, как возраст пациента, длительность операции и время механической поддержки (табл. 2, 3). Статистически значимой

зависимости продолжительности госпитализации от возраста пациентов не выявили ($p > 0,05$). В то же время наблюдали прямую умеренную корреляцию между длительностью нахождения в ОРИТ и общей длительностью процедуры ($r = 0,72$), а также временем полной механической поддержки во время индуцирования ЖТ ($r = 0,736$). Это позволяет предположить, что продолжительность восстановления определялась, в первую очередь, объемом и сложностью выполненного вмешательства, а не исходными характеристиками пациента.

Схема, изображенная на рис. 2, наглядно иллюстрирует ключевую патофизиологическую

концепцию: «электрический шторм» поддерживается за счет порочного круга, в котором аритмия усугубляет ишемию, а ишемия, в свою очередь, провоцирует новую аритмию. Стратегия гибридного лечения (ЭКМО+РЧА) эффективно разрывает эту петлю с двух сторон: РЧА устраняет электрофизиологическую причину (источник аритмии), а ВА-ЭКМО — гемодинамические последствия (снижение сердечного выброса и коронарной перфузии).

Обсуждение

Критериями отбора для стратегии ЭКМО плюс РЧА служили:

- Рефрактерность к медикаментозной терапии. Все пациенты получали амиодарон и лидокаин без стойкого эффекта. У 5-го пациента отмена инфузии лидокаина немедленно привела к рецидиву ЖТ, что свидетельствовало об исключительно симптоматическом эффекте препарата.
- Сохраненный потенциал восстановления: у пациентов 1–4, несмотря на тяжесть состояния, не было признаков полиорганной недостаточности или необратимых неврологических повреждений к моменту принятия решения. У 5-го пациента основным сдерживающим фактором стала диффузная природа повреждения миокарда на фоне ДКМП с тотальным снижением сократительной функции (ФВ 17–20%), что указывало на терминальную стадию ХСН, где РЧА была бы паллиативной мерой, а единственным радикальным решением — ОТС.

Сравнительный анализ: 5-е наблюдение является «контрольным» в рамках приведенной работы. Оно демонстрирует ограничения гибридной тактики у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности и диффузным повреждением миокарда: попытка радикальной абляции при отсутствии локализованного субстрата малоперспективна и может ухудшить прогноз. Это доказывает, что стратегия ЭКМО при РЧА является не просто жизненно спасающей, но и патогенетически обоснованной, позволяющей купировать причину ЭШ только при наличии потенциально устранимого электрофизиологического субстрата.

Проведенный анализ демонстрирует, что стратегия гибридного лечения является высокоэффективным методом спасения жизни у пациентов с рефрактерной желудочковой тахикардией, позволяя добиться контроля над аритмией в 100% случаев в нашей когорте, где медикаментозная терапия оказалась неэффективной. Полученные результаты согласуются с данными современных исследований, подтверждающих,

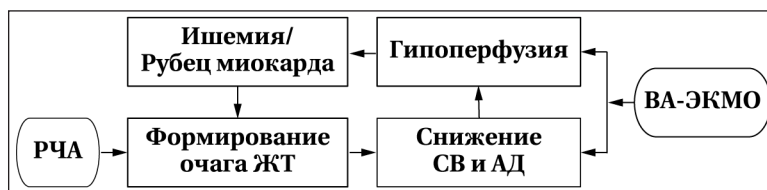


Рис. 2. Патофизиологическая петля «электрического шторма» и точка приложения ЭКМО и РЧА.

что попытки стабилизировать состояние подобных больных исключительно консервативными методами сопряжены с экстремально высокой летальностью, достигающей 40–70% [13].

Ключевым аспектом успеха является способность ВА-ЭКМО обеспечить стабильную гемодинамику и адекватную перфузию органов, в первую очередь миокарда, во время индукции ЖТ и длительного процесса картирования. Это создает условия для точного определения и последующей успешной абляции аритмогенного субстрата, что было невозможно у нестабильных пациентов в эпоху до широкого применения механической поддержки кровообращения. Как показали приведенные данные, у всех четырех прооперированных пациентов не фиксировали рецидивов ЖТ после процедуры, что напрямую коррелирует с выводом крупного мета-анализа J. Garg и соавт. [14] об улучшении выживаемости при использовании ЭКМО-поддержки во время РЧА.

Однако, как иллюстрирует 5-е наблюдение, применение данной тактики требует тщательного отбора пациентов. Высокие баллы по шкалам EuroSCORE II и PAINESD объективно отражают крайне высокий периоперационный риск у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности на фоне дилатационной кардиомиопатии и служат важным инструментом принятия взвешенного решения [15].

Критически важным является оценка не только операционного риска, но и принципиальной возможности устранить аритмию с помощью абляции. При ДКМП с тотальным фиброзом и резко сниженной ФВ успех РЧА маловероятен. В подобных ситуациях, когда радикальное устранение аритмии может не улучшить прогноз основного заболевания, методом выбора может являться рассмотрение вопроса об ОТС.

Таким образом, приведенные наблюдения подтверждают выводы актуальных международных исследований о том, что создание программы «ЭКМО-поддержки» в кардиохирургическом стационаре является необходимым условием для оказания помощи наиболее тяжелой категории пациентов с жизнеугрожающими тахикардиями [16].

Дальнейшие проспективные исследования должны быть направлены на уточнение опти-

мальных временных рамок инициации ЭКМО и разработку точных алгоритмов отбора пациентов для данной высокотехнологичной помощи.

Заключение

Представленная серия клинических наблюдений наглядно иллюстрирует, что комбинированное использование ВА-ЭКМО и радиочастотной абляции является высокоэффективной и безопасной стратегией ведения пациентов с рефрактерным «электрическим штормом» и гемодинамической нестабильностью. Данный подход позволяет не только стабилизировать состояние пациента, но и провести радикальное устранение причины жизнеугрожающей аритмии, что невозможно при использовании только медикаментозной терапии. Ключевым фактором успеха является своевременное принятие решения о применении механической поддержки кровообращения, до развития необратимой полиорганной дисфункции.

Литература

- Martinez B. K., Baker W. L., Konopka A., Giannelli D., Coleman C. I., Kluger J., Cronin E. M. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart disease. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (1): e206-e219. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.024. PMID: 31082362.
- Gomes D. A., Paiva M. S., Matos D., Bello A. R., Rodrigues G., Carmo J., Ferreira J. Outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: a propensity-score matched analysis. *Rev Port Cardiol*. 2024; 43 (6): 341–349. DOI: 10.1016/j.repc.2024.04.002. PMID: 38615878.
- Damonte J. I., Del Buono M. G., Thomas G. K., Mbuallungu J., Clark B., Montone R. A., Berrocal D. H. Arrhythmic recurrence and outcomes in patients hospitalized with first episode of electrical storm. *Am J Cardiol*. 2022; 172: 40–47. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.02.032. PMID: 35365289.
- Baldi E., Conte G., Zeppenfeld K., Lenarczyk R., Guerra J. M., Farkowski M. M., de Asmundis C., et al. Contemporary management of ventricular electrical storm in Europe: results of a European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2023; 25 (4): 1277–1283. DOI: 10.1093/europace/euac151. PMID: 36196613.
- Li L., Ding L., Wu L., Zheng L., Zhou L., Zhang Z., Xiong Y., et al. Efficacy of catheter ablation for ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy patients without an ICD implantation. *Heart Rhythm*. 2024; 21 (11): 2148–2156. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.05.011. PMID: 38734226.
- Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B. G., Behr E. R., Blom N. A., Charron P., et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43 (40): 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262. PMID: 36017572.
- Su S., Li L., Peng X., Zhou L., Zhang Z., Xiong Y., Zhang Z., et al. Outcomes in catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in myocarditis compared with ischemic heart disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2025; 26 (1): 25604. DOI: 10.31083/RCM25604. PMID: 39867181.
- Vallabhajosyula S., Vaidya V. R., Patlolla S. H., Desai V., Mulpuru S. K., Noseworthy P. A., Kapa S., et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for ventricular tachycardia ablation: a systematic

Наблюдение с отказом от инвазивного вмешательства подчеркивает важность индивидуального подхода и необходимости оценки перспективности РЧА на фоне терминальной сердечной недостаточности, когда аритмия является проявлением диффузного необратимого повреждения миокарда, а не локализованной проблемы. В таких условиях методом выбора может быть рассмотрение вопроса об ОТС.

Внедрение гибридных технологий (ЭКМО в сочетании с РЧА) требует тесного взаимодействия кардиологов-аритмологов, кардиохирургов и специалистов экстракорпоральных методов поддержки в условиях специализированного стационара и должно основываться на строгих критериях отбора, учитывающих патофизиологическую природу аритмии, операционные и перипроцедуральные риски.

- review. *ASAIO J*. 2020; 66 (9): 980–985. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001125. PMID: 31977352.
- European system for cardiac operative risk evaluation. URL <http://www.euroscore.org/calc.html>
- Santangeli P., Muser D., Zado E. S., Magnani S., Khetpal S., Hutchinson M. D., Supple G., et al. Acute hemodynamic decompensation during catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: incidence, predictors, and impact on mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8 (1): 68–75. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002155. PMID: 25491601.
- Muser D., Santangeli P., Castro S. A., Pathak R. K., Liang J. J., Hayashi T., Magnani S., et al. Long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9 (10): e004328. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004328. PMID: 27733494.
- Tung R., Xue Y., Chen M., Jiang C., Shatz D. Y., Besser S. A., Hu H., et al. First-line catheter ablation of monomorphic ventricular tachycardia in cardiomyopathy concurrent with defibrillator implantation: the PAUSE-SCD randomized trial. *Circulation*. 2022; 145 (25): 1839–1849. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060039. PMID: 35507499.
- Napp L. C., Basir M. B. Outcomes of mechanical circulatory support for ventricular tachycardia ablation in severe systolic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021; 61 (2): 431–433. DOI: 10.1007/s10840-021-00997-x. PMID: 33931793.
- Garg J., Kewcharoen J., Shah K., Turagam M., Bhardwaj R., Contractor T., Mandapati R., et al. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023; 34 (1): 219–224. DOI: 10.1111/jce.15739. PMID: 36335616.
- Calcagno T., Cesmat A., Sipko J., Baranowski B., Bhargava M., Callahan T. D., Chung M. K., et al. Prolonged hospitalization after catheter ablation of ventricular tachycardia: predictors and outcomes. *Heart Rhythm*. 2025; 22 (11): 2857–2866. DOI: 10.1016/j.hrthm.2025.05.063. PMID: 40472946.
- Jentzer J. C., Noseworthy P. A., Kashou A. H., May A. M., Chrispin J., Kabra R., Arps K., et al. Multidisciplinary critical care management of electrical storm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81 (22): 2189–2206. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.424. PMID: 37257955.

Поступила 17.11.2025
Принята 04.02.2026

Критические состояния, обусловленные фенотиазидами: краткий обзор

Д. Е. Шумейко^{1,2*}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: Д. Е. Шумейко. Критические состояния, обусловленные фенотиазидами: краткий обзор. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1); 64–69. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2635> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Денис Евгеньевич Шумейко, d.e.shumeyko@gmail.com

Резюме

Цель обзора — обобщение патологических механизмов, связанных с токсическим действием фенотиазидов при их передозировке.

Материал и методы. Поиск оригинальных исследовательских статей, клинических отчетов, обзорных и редакционных статей, комментариев и кратких сообщений провели в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Публикации отбирали на основе соответствия заглавия и аннотации цели данного обзора. Дополнительные источники, релевантные поисковому запросу, включали из списков литературы отобранных публикаций.

Результаты. Анализировали механизмы действия фенотиазидов при их применении и передозировке, а также механизмы действия в потенциальных условиях применения. Клинические проявления отравления фенотиазидами преимущественно характеризуются антагонизмом к дофаминовым рецепторам D₁–D₄, гистаминовым рецепторам H₁, α_1 – α_2 α -адренорецепторам и мускариновым ацетилхолиновым рецепторам M₁–M₂. Кроме того, фенотиазины способны увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера посредством апоптоза, увеличивать глобальное метилирование, эффективно усиливать химиотерапию некоторых опухолей и обеспечивать нейропротекцию за счет снижения продукции GFAP (путь PKC- δ /NOX/MnSOD).

Заключение. С учетом возможности применения фенотиазидов в ряде «новых» областей представляется важным выявление морфологического субстрата влияния передозировки фенотиазидов, особенно повторной, на центральную нервную систему. Требуется также дальнейшее изучение механизмов реализации эффектов фенотиазидов для разработки эффективных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов не только в психиатрии, но и в ряде других дисциплин.

Ключевые слова: фенотиазины, хлорпромазин, передозировка, эпигенетика, нейропротекция

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Phenothiazine-Related Critical Conditions: a Mini-Review

Denis E. Shumeyko^{1,2*}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Summary

Objective. The aim of this review is to summarize the pathological mechanisms associated with the toxicity of phenothiazines in overdose.

Materials and methods. A database search was conducted on PubMed, Google Scholar and eLibrary were used to identify original research articles, clinical reports, review articles, editorials, commentaries, and brief communications. Additional sources not identified through the search of these databases were analyzed after reviewing the reference lists of the selected articles. Articles were selected based on the relevance of the title and abstract to the purpose of this review.

Results. This review analyzes the mechanisms of action of phenothiazines in the context of their long-term clinical use and in overdose, as well as the mechanisms of action of proposed potential areas of application of phenothiazines. Clinical manifestations of phenothiazine poisoning are predominantly characterized by antagonism of dopamine D₁–D₄ receptors, histamine H₁ receptors, α_1 – α_2 α -adrenergic receptors and muscarinic acetylcholine receptors M₁–M₂. In addition, phenothiazines are able to increase the permeability of the blood-brain barrier through apoptosis, increase global methylation, effectively enhance chemotherapy of some tumors and provide neuroprotection by reducing GFAP production (PKC- δ /NOX/MnSOD pathway).

Conclusions. Given the potential for new applications of phenothiazines, further study of the effects of phenothiazines on the central nervous system in overdose, with a focus on repeat overdose episodes, is important at the morphological level to identify the underlying morphological substrate. Further study of the mechanisms associated with phenothiazine use is needed to develop more effective therapeutic strategies to improve patient outcome, not only in psychiatry but also in other disciplines.

Keywords: *phenothiazines; chlorpromazine; overdose; epigenetics; neuroprotection*

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

Информация об авторе/Information about the author:

Денис Евгеньевич Шумейко/Denis E. Shumeyko: <https://orcid.org/0000-0002-5449-8444>

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

Введение

Фенотиазины, применяются в психиатрии с момента их открытия в 1951 г. [1]. Хлорпромазин, представитель фенотиазинов, будучи первым антипсихотическим препаратом, широко применяется в лечении различных психических заболеваний, таких как шизофрения, маниакальные эпизоды при биполярном аффективном расстройстве и различных формы психозов. Он также нашел применение в других областях медицины, например, при лечении мигрени, тошноты, икоты и т. д. Значение открытия хлорпромазина для психиатрии трудно переоценить, настолько, что он и по сей день остается референтным препаратом, с которым сравнивают все антипсихотические препараты [2].

Галоперидол, синтезированный в 1958 г., стал новым для того времени нейролептиком первой линии благодаря менее выраженному седативному и более выраженному антипсихотическому эффекту [3]. После открытия атипичных антипсихотиков распространенность нейролептиков первого поколения существенно снизилась [4].

Несмотря на это, фенотиазины не были полностью заменены на позже синтезированные препараты. Они используются уже 74 года, и, благодаря недавним медицинским исследованиям, возобновился интерес к возможному применению фенотиазинов, в частности хлорпромазина, в онкологии и реаниматологии [3].

Во всех перечисленных областях медицины у пациентов повышен риск передозировки, как преднамеренной (суицид), так и случайной, например, многократный повторный прием вследствие нарушения когнитивных функций.

В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 32900 случаев отравлений, связанных с применением лекарственных средств, из них 15615 смертей приходится на самоубийства [5, 6]. Несмотря на то, что глобальная тенденция частоты суицидов стремится к снижению, преднамеренное самоотравление остается актуальной проблемой, в частности, среди молодого сегмента населения [7, 8]. Во всем мире отравление остается наиболее распространенной формой попыток суицида, среди которых наблюдается использование лекарственных препаратов, причем большинство составляют

психофармакологические препараты (до 64,28%) [9, 10]. Большинство лекарств, используемых при попытках суицида, это те, которые были назначены пациенту, особенно в случае психофармакологических препаратов [11]. Также, эпигенетические факторы, к примеру, ответственные за экспрессию транспортера серотонина, триптофангидроксилазы 2, и нейротрофического фактора головного мозга, могут быть одной из причин суицидального поведения, что необходимо учитывать при назначении фенотиазинов в частности, в силу того, что они могут влиять на экспрессию генов [12]. Кроме того, пациенты, подпадающие под предлагаемые расширенные варианты применения фенотиазинов, перенесшие ишемический инсульт или проходящие химиотерапию, чаще сталкиваются с случайной передозировкой назначенных лекарств [13].

Учитывая потенциальный рост частоты назначения фенотиазинов, а также существующее их применение в психиатрии, целью данного обзора являлось обобщение патологических механизмов, связанных с токсическим действием фенотиазинов при их передозировке.

Материал и методы

Для выполнения обзора поиск публикаций осуществляли в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary по набору ключевых слов:

- (chlorpromazine) AND (overdose mechanism)
- OR (overdose)
- (chlorpromazine) AND (blood brain barrier)
- (chlorpromazine) AND (toxicity)
- (antipsychotic) OR (chlorpromazine) AND (epigenetics)
- (phenothiazines) AND (neuroprotection)
- (antipsychotic) AND (apoptosis)

Оригинальные исследовательские статьи, клинические отчеты, обзорные и редакционные статьи, комментарии и краткие сообщения отбирали на основе соответствия названия и аннотации теме обзора. Дополнительные материалы включали после анализа списков литературы выбранных статей и отбора из них источников, наиболее релевантных поисковому запросу. Критериями исключения источников были их несоответствие цели обзора и низкая информативность.

Результаты исследования

Механизм действия фенотиазинов. Фармакологические свойства фенотиазинов, в частности хлорпромазина, достаточно подробно изучены. Их метаболизация происходит преимущественно в печени (субстрат CYP3A4: ферменты CYP450 A12 и 2D6) и почках. Выведение осуществляется с мочой и желчью. Идентифицировано более 40 метаболитов, метаболизируемые через несколько метаболических путей, включая гидроксилирование, деметилирование и сульфатирование, из которых наиболее клинически значимые: Десметилхлорпромазин, дидеметилхлорпромазин, 7-гидроксихлорпромазин, 7-гидроксинорхлорпромазин, 7-гидроксинор-2-хлорпромазин [14]. Будучи антипсихотическими препаратами первого поколения, фенотиазины реализуют свой нейролептический эффект посредством антагонизма к дофаминовым рецепторам, воздействуя на D₁-D₄ рецепторы, при этом наиболее выражен антагонизм к D₂ рецепторам. Фенотиазины также являются антагонистами гистаминовых (H₁), α -адренергических (α_1 , α_2) и мускариновых ацетилхолиновых (M₁, M₂) рецепторов, а также антагонистами серотониновых (5-HT₂, 5-HT₆ и 5-HT₇) рецепторов *in vitro*, хотя серотонинергический эффект не наблюдается *in vivo*, поскольку метаболиты фенотиазина не обладают серотонинергической активностью [15, 16]. Структурами головного мозга, на которые воздействуют метаболиты фенотиазинов, являются ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамус и базальные ганглии [17].

Метаболиты фенотиазина легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в то время как исходный препарат не проникает, что может быть причиной вышеупомянутого различия в антагонизме к серотонину *in vitro* и *in vivo*. Исследования также показали, что высокие терапевтические дозы фенотиазинов увеличивают проницаемость ГЭБ за счет повышения активности каспаз-3, -8, -9, а также фрагментации и конденсации хроматина в ядрах эндотелия, являющимися признаками апоптоза [18].

В недавних исследованиях нейролептические препараты продемонстрировали эпигенетическую активность посредством гиперметилирования. В экспериментальном исследовании B. Swathy и соавт. [19] антипсихотические препараты показали повышение экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз (за счет снижения экспрессии микроРНК, таргетирующих ДНК-метилтрансферазы), метил-СpG-связывающих белков и ТЕТ-метилцитозиндиоксигеназ.

Токсикология. Фенотиазины, являясь типичными антипсихотиками первого поколения, имеют относительно более выраженные побочные

эффекты по сравнению с нейролептиками второго поколения. К распространенным побочным эффектам относятся ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные нарушения (но реже, чем у других антипсихотических препаратов первого поколения), чрезмерная седация и офтальмологические осложнения. Побочные явления при длительном применении чаще всего проявляются гепатотоксичностью, острым холестазом, поражением печени, повышенным риском судорог и повреждением роговицы [20, 21].

Токсичные проявления фенотиазинов рассматриваются преимущественно как продолжение их фармакологической активности. Основной механизм действия фенотиазинов реализуется через антагонизм к D₂-рецепторам ретикулярной формации, лимбической системы и гипоталамуса, что, вероятно, является причиной таких побочных эффектов, как экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемия [17]. Также было показано, что фенотиазины угнетают вазомоторные рефлексы, подавляют секрецию пролактин-релизинг-ингибирующего гормона (Прл-РИГ) и снижают секрецию кортикотропин-регуляторного гормона (КРГ), значительно удлиняя интервал QTc [22].

Фенотиазины, характеризуются перекрытием терапевтической и токсической дозировок. Токсическая концентрация хлорпромазина в крови составляет диапазон 0,5–2 $\mu\text{g/ml}$. LD₅₀ для крыс составляет 210 mg kg^{-1} при пероральном введении. Потенциально летальная дозировка для хлорпромазина (3000 mg) в десять раз превышает средне-суточную дозу (300 mg), однако, максимальная суточная дозировка может достигать 2000 mg [23, 24].

Клинические проявления острой интоксикации фенотиозином, особенно в случае передозировки, клинически проявляются тяжелыми экстрапирамидными реакциями, гипотензией, седацией. На поздних стадиях интоксикации часто наблюдаются стимуляция ЦНС и судороги, за которыми следует угнетение дыхания и/или ЦНС, а также нарушения сердечно-сосудистой проводимости, аритмии, антихолинергические эффекты, нарушение регуляции температуры тела, рвота, затрудненное дыхание, отек легких и кома. Лечение интоксикации фенотиозином является симптоматическим [23]. В настоящее время не существует специфического антидота при передозировке фенотиазинами. Что касается экстрапирамидных побочных эффектов, противопаркинсонические препараты эффективны для смягчения нежелательных эффектов. S. Naeem и соавт. [25] в своем исследовании, в котором использовали хлорпромазин для моделирования клеточной смерти, связанной с болезнью Паркинсона у крыс, показали

также, что диклофенак оказывает нейропротекторное действие, сопровождающееся выраженным улучшением контроля над двигательными функциями у крыс, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой.

Открытия последних лет возобновили интерес к изучению психиатрических расстройств. За последние годы возрастает объем информации по морфологическим, эпигенетическим, иммуногистохимическим исследованиям при психиатрически заболеваниях, в частности — при суицидах, в рамках которых выявлены морфологические изменения микроглии, астроцитов и олигодендроцитов центральной нервной системы, а также гематоэнцефалического барьера [26].

Важная роль в понимании механизмов воздействия фенотиазинов принадлежит исследованием аутопсийного материала, показавшим корреляцию между частотой возникновения суицидального поведения и содержанием цитокинов: IL-4, IL10, IL13, TNF- α [12, 27, 28]. S. G. Torres-Platas и соавт., в своем исследовании показали, что фиброзные (волокнистые) астроциты в белом веществе передней поясной коры у лиц, умерших от завершеного суицида при наличии депрессивных расстройств в анамнезе, были в два раза больше и имели на 50–60% больше ответвлений, чем у лиц контрольной группы. Исследования показали также, что в дорзальной части передней поясной коры, при завершеном суициде, наблюдается значительное увеличение соотношения амебоидной микроглии к разветвленной кроме того, более чем в два раза чаще, по сравнению с контролем, выявляются кровеносные сосуды, окруженные макрофагами. Это сопровождается повышением экспрессии генов IBA1 и MCP-1, повышением содержания мРНК и CD45 [29–31]. В миндалинном теле при этом наблюдается снижение плотности олигодендроцитов [32]. M. J. Chandley и соавт. [33], показали, что в олигодендроцитах затылочной коры больших полушарий и стволе мозга, в рамках завершеного суицида, проявляются признаки оксидативного стресса (снижение экспрессии SOD1, SOD2, GPX1, и значительное повышение экспрессии AGPS).

Необходимо отметить, что при отравлении фенотиазидами наблюдаются признаки оксидативного повреждения ЦНС. При продолжительном терапевтическом приеме хлорпромазина снижается активность медесодержащей и марганецсодержащей супероксиддисмутазы (SOD), которые имеют выраженную антиоксидантную функцию, но повышается концентрация малонового диальдегида (MDA), свидетельствующая о перекисном окислении жиров [34].

Для отравления фенотиазидами характерны нарушения функционирования органов, та-

кие как: увеличение интервала Q–T; желудочковые нарушения ритма, в частности, желудочковая тахикардия, которая может привести к фибрилляции желудочков сердца; нарушение терморегуляции гипоталамусом, преимущественно в виде гипертермии, гипотермия встречается редко; злокачественный нейролептический синдром. При аутопсии наблюдается: агранулоцитоз, синдром лекарственной волчанки, рабдомиолиз, некротические повреждения гепатоцитов, липоматоз миокарда [20, 24, 35].

Использование фенотиазинов вне психиатрических показаний. Отмечается статистически значимая корреляция, свидетельствующая о том, что у пациентов с шизофренией наблюдалась меньшая частота случаев рака по сравнению с общей популяцией [36]. Долгое время считалось, что это различие имеет генетическую природу, однако более новые исследования показали высокую вероятность того, что причина связана с применением при шизофрении антипсихотических препаратов первого поколения.

Апoptоз и цитотоксичность отмечаются как основные механизмы, посредством которых нейролептики первого поколения, в частности фенотиазины, могут влиять на рост опухолей. Показано, что антипсихотические препараты первого поколения также могут модулировать эффективность лечения онкологических заболеваний различными способами, включая, увеличение проницаемости ГЭБ, клеточные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt/GSK-3 β , STAT3, улучшать накопление химиотерапевтических препаратов в организме, а также повышать восприимчивости клеток к химиотерапии посредством ингибирования насосов P-gp [37–39].

Другим, фактом, привлекающим внимание в последние годы, является то, что фенотиазины, в частности хлорпромазин, продемонстрировали нейропротекторное действие при ишемическом инсульте, что обуславливает области их возможного применения. В своем исследовании H.-J. Li и соавт. [40] показали, что введение хлорпромазина крысам до индукции окклюзии средней мозговой артерии уменьшало размер инфаркта на 20,1%. Предполагаемый механизм действия заключался как в активации BKCa каналов, так и в нейропротекторной активности при блокаде BKCa каналов. Недавние исследования показали эффективность комбинированного лечения с использованием хлорпромазина и прометазина, которые, как было показано, снижают окислительный стресс, связанный с продукцией активных форм кислорода НАДФ через путь регуляции PKC- δ /NOX/MnSOD [41–43].

Также описана антимикробная, противовирусная, противопрозоидная, противогрибковая и противоприонная активность фенотиазинов [38].

Заключение

Таким образом, в последние годы отмечается повышенный интерес к исследованию действия препаратов фенотиазинового ряда.

Учитывая, что пациенты, получающие фенотиазины, подвержены высокому риску отравления, исследования прямых эффектов повторного острого отравления фенотиазинами, вызванного их передозировкой, как преднамеренной, так и случайной, представляют особый интерес. Хотя клинические проявления отравлений фенотиазинами хорошо документированы, современные морфологические и иммуногистохимические исследования острой интоксикации фенотиазинами малочисленны.

Литература

- López-Muñoz E, Alamo C., Cuenca E., Shen W., Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17 (3): 113–135. DOI: 10.1080/10401230591002002. PMID: 16433053.
- Ohlow M. J., Moosmann B. Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discov Today*. 2011; 16 (3–4): 119–131. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.01.001. PMID: 21237283.
- Ban T. A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007; 3 (4): 495–500. PMID: 19300578.
- Gajwani P., Kemp D. E., Muzina D. J., Xia G., Gao K., Calabrese J. R. Acute treatment of mania: an update on new medications. *Curr Psychiatry Rep*. 2006; 8 (6): 504–509. DOI: 10.1007/s11920-006-0058-3. PMID: 17094930.
- Здравоохранение в России. 2023. Стат. сб. Москва: Росстат; М., 2023: 179 с. УДК 31: 614 (470). ББК 65.051.5 (2Рос). Healthcare in Russia. 2023. Statistical collection. Federal State Statistics Service; Moscow, 2023: 179 p. UDC 31: 614 (470). <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/62292023>. (in Rus.).
- Горбцов А. В. Российский статистический ежегодник. Москва: Федеральная служба государственной статистики; 2024. *Gorbctsov A. V. Russian statistical yearbook*. Moscow: Federal State Statistics Service; 2024. (in Rus.).
- World Health Organization. Suicide mortality rate (per 100 000 population). DataWhoInt. 2025; <http://data.who.int/indicators/I/F08B4FD/16BBF41> (accessed October 21, 2025).
- Bertuccio P, Amerio A., Grande E., Vecchia C. L., Costanza A., Aguglia A., Berardelli I., et al. Global trends in youth suicide from 1990 to 2020: an analysis of data from the WHO mortality database. *eClinicalMedicine*. 2024; 70: 102506. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102506. PMID: 38440131.
- CDC. Injury data reports. WISQARS. n. d.; <https://wisqars.cdc.gov/fatal-injury-trends/> (accessed October 21, 2025).
- Tournier M., Grolleau A., Cougnard A., Molimard M., Verdoux H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259 (2): 86–91. DOI: 10.1007/s00406-008-0839-2. PMID: 18806918.
- Hirokawa S., Matsumoto T., Katsumata Y., Kitani M., Akazawa M., Takahashi Y., Kawakami N., et al. Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: a psychological autopsy study of 76 cases. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012; 66 (4): 292–302. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02343.x. PMID: 22624734.
- Tsai S.-J., Hong C.-J., Liou Y.-J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35 (4): 809–817. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.014. PMID: 20977922.
- Ojanperä I., Kriikku P., Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*. 2016; 130 (5): 1209–1216. DOI: 10.1007/s00414-016-1358-8. PMID: 26987318.
- Fang J., Gorrod J. W. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug–drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19 (4): 491–510. DOI: 10.1023/A: 1006938908284. PMID: 10379422.
- Peroutka S., Snyder S. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980; 137 (12): 1518–1522. DOI: 10.1176/ajp.137.12.1518. PMID: 6108081.
- Suzuki H., Gen K., Inoue Y. Comparison of the anti-dopamine D₂ and anti-serotonin 5-HT_{2A} activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2013; 27 (4): 396–400. DOI: 10.1177/0269881113478281. PMID: 23427194.
- Li P., L. Snyder G., E. Vanover K. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16 (29): 3385–3403. DOI: 10.2174/1568026616666160608084834. PMID: 27291902.
- Elmorsy E., Elzalabany L. M., Elsheikha H. M., Smith P. A. Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res*. 2014; 1583: 255–268. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.011. PMID: 25139421.
- Swathy B., Saradalekshmi K. R., Nair I. V., Nair C., Banerjee M. Understanding the influence of antipsychotic drugs on global methylation events and its relevance in treatment response. *Epigenomics*. 2018; 10 (3): 233–247. DOI: 10.2217/epi-2017-0086. PMID: 29343074.
- Anagnostis S., Khehra N., Parmar M. S. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024; 2: 995–1002. Encyclopedia of Toxicology. Chlorpromazines DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00648-5.
- Irwin S., Slabok M., Debiase P. L., Govier W. M. Perphenazine (trilafon), a new potent tranquilizer and antiemetic. I. Behavioral mode of action. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1959; 118 (3–4): 358–374. PMID: 13628255.
- Hino M., Ono H., Fukuda H. Brain stem involvement in the effects of chlorpromazine on the monosynaptic reflex of the rat lumbar spinal cord. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1986; 17 (4): 379–383. DOI: 10.1016/0306-3623 (86)90178-3. PMID: 3758647.
- Jeanna M Marraffa. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024; 7: 539–542. Encyclopedia of Toxicology. Phenothiazines. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00584-4.
- Takase I., Yamamoto Y., Nakagawa T., Nishi K. A fatal case of potential chronic overdoses of prescribed and proprietary remedies. *Hum Exp Toxicol*. 2010; 29 (8): 695–699. DOI: 10.1177/0960327109360116. PMID: 20106941.
- Naeem S., Najam R., Khan S. S., Mirza T., Sikandar B. Neuroprotective effect of diclofenac on chlorpromazine induced catalepsy in rats. *Metab Brain Dis*. 2019; 34 (4): 1191–1199. DOI: 10.1007/s11011-019-00416-1. PMID: 31055785.

26. Кислов М. А., Трусова Д. С., Крупин К. Н., Жиганова М. С., Максимов А. В. Морфофункциональные изменения нейронального окружения при суициде. *Судебная медицина*. 2023; 9 (2): 165–174. Kislov M. A., Trusova D. S., Krupin K. N., Zhiganova M. S., Maksimov A. V. Morphofunctional changes in the neuronal environment in suicide. *Forensic Medicine = Sudebnaya Meditsina*. 2023; 9 (2): 165–174. DOI: 10.17816/fm723.
27. Courtet P, Giner L, Senéque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17 (8): 564–586. DOI: 10.3109/15622975.2015.1054879. PMID: 26223957.
28. Fernández-Sevillano J, González-Ortega I, MacDowell K, Zorrilla I, López M P, Courtet P, Gabilondo A, et al. Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition. *World J Biol Psychiatry*. 2022; 23 (4): 307–317. DOI: 10.1080/15622975.2021.1988703. PMID: 34730074.
29. Torres-Platas S G, Cruceanu C, Chen G G, Turecki G, Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014; 42: 50–59. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.007. PMID: 24858659.
30. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15 (12): 802–816. DOI: 10.1038/nrn3839. PMID: 25354482.
31. Docherty A, Turecki G, Dwivedi Y. The biological signature (s) of suicide. *Biol Psychiatry*. 2024; 95 (10): S1–2. DOI: 10.1016/j.biopsych.2024.02.011.
32. Hamidi M., Drevets W. C., Price J. L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004; 55 (6): 563–569. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.11.006. PMID: 15013824.
33. Chandley M. J., Szebeni A., Szebeni K., Wang-Heaton H., Garst J., Stockmeier C. A., Lewis N. H., et al. Markers of elevated oxidative stress in oligodendrocytes captured from the brainstem and occipital cortex in major depressive disorder and suicide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022; 117: 110559. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110559. PMID: 35452747.
34. Dejanovic B., Vukovic-Dejanovic V., Stevanovic I., Stojanovic I., Mandic-Gajic G., Dilber S. Oxidative stress induced by chlorpromazine in patients treated and acutely poisoned with the drug. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (4): 312–317. DOI: 10.2298/VSP140423047D. PMID: 29308860.
35. Matsusue A., Hara K., Kageura M., Kashiwagi M., Lu W., Ishigami A., Gotohda T., et al. An autopsy case of rhabdomyolysis related to vegetamin and genetic analysis of the rhabdomyolysis-associated genes. *J Forensic Leg Med*. 2010; 17 (1): 46–49. DOI: 10.1016/j.jflm.2009.07.020. PMID: 20083051.
36. Mortensen P B. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43 (1): 43–47. DOI: 10.1136/jech.43.1.43. PMID: 2592890.
37. Otręba M., Marek L., Stojko J., Rzepecka-Stojko A. Phenothiazine derivatives and their impact on the apoptosis processes: a review. *Toxicology*. 2023; 492: 153528. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153528. PMID: 37127180.
38. Osacka J., Kiss A., Pirmik Z. Possible involvement of apoptosis in the antipsychotics side effects: a mini-review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022; 49 (8): 836–847. DOI: 10.1111/1440-1681.13671. PMID: 35575958.
39. Hendouei N., Saghafi E, Shadhaf E, Hosseinimehr S. J. Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019; 856: 172402. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.05.031. PMID: 31108054.
40. Li H.-J., Zhang Y.-J., Zhou L., Han F, Wang M.-Y., Xue M.-Q., Qi Z. Chlorpromazine confers neuroprotection against brain ischemia by activating BKCa channel. *Eur J Pharmacol*. 2014; 735: 38–43. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.04.017. PMID: 24755143.
41. Guo S., Li F, Wills M., Yip J., Wehbe A., Peng C., Geng X., et al. Chlorpromazine and promethazine (C+P) reduce brain injury after ischemic stroke through the PKC- δ /NOX/MnSOD pathway. *Mediators Inflamm*. 2022: 688752. DOI: 10.1155/2022/688752. PMID: 35873710.
42. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая Реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebenschikov O. A. Organoprotective properties of argon (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Rus&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
43. Guan L., Guo S., Yip J., Elkin K. B., Li F, Peng C., Geng X., Ding Y. Artificial hibernation by phenothiazines: a potential neuroprotective therapy against cerebral inflammation in stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2019; 16 (3): 232–240. DOI: 10.2174/1567202616666190624122727. PMID: 31232236.

Поступила 05.11.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 26.01.2026

Указатель авторов и статей, опубликованных в журнале «Общая реаниматология» за 2025 год*

- Авакян Г. А. 2 (42–54)
Авалуева Е. Б. 1 (38–48)
Агакина Ю. С. 22 (55–67)
Айбазова М. И. 5 (26–34)
Аксельрод Б. А. 1 (4–14)
Акчулпанов Р. А. 1 (15–27)
Александрович Ю. С. 2 (25–33)
Алиев Ш. М. 6 (77–85)
Алимов А. И. 6 (13–21)
Арын К. Н. 6 (4–12)
Аскарбеков Ж. С. 6 (4–12)
Ауезбеков А. А. 6 (4–12)
Афончиков В. С. 6 (63–68)
Ачкасов А. П. 1 (49–54)
- Бабаев М. А. 1 (4–14)
Бабкина А. С. 1 (55–61), 5 (59–72)
Базанович С. А. 6 (77–85)
Балясин М. В. 5 (51–58)
Баранов А. В. 2 (4–15)
Бармина А. С. 1 (15–27)
Батоцыренов Ч. Б. 6 (63–68)
Беда Е. Е. 3 (26–31)
Беликов В. Л. 6 (69–76)
Белобородова Н. В. 1 (4–14)
Берикашвили Л. Б. 1 (15–27), 6 (35–44)
Бобошко В. А. 4 (5–79)
Богатиков А. А. 6 (69–76)
Боева Е. А. 4 (5–79), 5 (35–43)
Бойко А. М. 2 (34–41)
Борисова Е. С. 5 (26–34)
Булгин Д. В. 1 (62–74)
Буркин М. А. 6 (13–21)
Бучнева С. В. 2 (4–15)
Быков Ю. В. 2 (42–54)
- Вариошкин П. Д. 6 (63–68)
- Габитов М. В. 3 (26–31), 5 (44–50)
Галкина С. Н. 6 (77–85)
Гальвидис И. А. 6 (13–21)
Голубев А. М. 1 (55–61), 5 (4–14)
Голубова Н. В. 3 (11–25)
Гончаров А. А. 3 (4–10)
Гончарук Н. В. 5 (26–34)
Горбунов Г. Е. 3 (4–10)
Грачёва Г. Ю. 1 (62–74)
Гребенчиков О. А. 3 (26–31), 5 (35–43)
Грекова М. С. 1 (4–14)
Григорьев Е. В. 3 (32–40), 4 (5–79)
Гринь О. О. 1 (4–14)
Гузовский Е. И. 6 (69–76)
Гусакова А. М. 2 (34–41)
Гутников А. И. 6 (13–21)
- Давыдов П. А. 4 (5–79)
Давыдова Л. А. 4 (5–79)
Дежурный Л. И. 4 (5–79)
Демченко А. Г. 5 (51–58)
Дергилев К. В. 6 (45–53)
Дибин Д. А. 3 (4–10)
Докукин М. Е. 3 (41–50)
Долгих В. Т. 3 (11–25)
Долгодворова А. А. 6 (45–53)
- Дрёмин В. В. 3 (11–25)
Дробны М. 2 (68–71), 5 (73–76)
Дрягина Н. В. 5 (26–34)
Дунаев А. В. 3 (11–25)
Дымова О. В. 1 (4–14)
Дьякова М. Л. 2 (34–41)
- Еременко А. А. 1 (4–14)
Ермагамбетов К. К. 6 (4–12)
Еспенбетов Е. Б. 6 (4–12)
- Жукова С. Г. 22 (55–67)
- Заболотских И. Б. 4 (5–79)
Захарченко В. Е. 6 (22–34), 6 (35–44)
Золотова Е. Н. 2 (55–67)
- Ивкин А. А. 3 (32–40)
Ильичёв А. В. 6 (22–34)
Иноземцев В. А. 3 (41–50)
Ироносос В. Е. 2 (25–33)
Исмаилов Е. Л. 6 (4–12)
- Каданцева К. К. 1 (15–27)
Казиахмедов В. А. 2 (25–33)
Калабушев С. Н. 3 (11–25)
Калов А. Р. 6 (22–34)
Каменичиков Н. О. 2 (34–41)
Кандрашина С. С. 3 (41–50)
Карелин А. Ф. 6 (54–62)
Каркищенко В. Н. 5 (51–58)
Карнаухов Н. С. 1 (15–27)
Карпун Н. А. 6 (77–85)
Каселла Марко 6 (86–92)
Ким Е. Б. 2 (34–41)
Кодзокова З. А. 3 (4–10)
Козлов Б. Н. 2 (34–41)
Колодкин А. А. 4 (5–79)
Кондратьева Н. 5 (26–34)
Короленок Е. М. 1 (15–27)
Корчагина К. С. 1 (15–27)
Кривчикова К. А. 5 (26–34)
Крылов А. А. 4 (5–79)
Крюков И. А. 3 (26–31)
Кузнецов И. В. 6 (35–44)
Кузнецов С. В. 6 (63–68)
Кузнецов С. Н. 1 (49–54)
Кузовлев А. Н. 1 (15–27), 4 (5–79), 5 (35–43), 5 (44–50)
Кузьков В. В. 4 (5–79)
Кукина П. И. 1 (15–27)
Кулабухов В. В. 1 (49–54)
Куликов А. В. 4 (5–79)
Курдюмова С. С. 2 (4–15)
- Лапин К. Н. 3 (11–25)
Лахин Р. Е. 4 (5–79)
Лебединский К. М. 1 (28–37), 4 (5–79), 6 (69–76)
Левиков Д. И. 1 (49–54)
Лисицын А. Б. 6 (35–44)
Лихванцев В. В. 1 (15–27), 6 (35–44)
Лодягин Г. А. 6 (63–68)
Любомудров М. А. 1 (55–61), 5 (35–43)
- Магомедов М. А. 5 (51–58)
Мальков П. Г. 3 (51–56)
Мамошин А. В. 2 (16–24)
Мамошина И. В. 2 (16–24)
Мачадо К. 2 (68–71), 5 (73–76)
Минуллин И. П. 4 (5–79)
Мирзаханов П. Т. 6 (4–12)
Митюченко Г. А. 1 (38–48)
Моисеева Е. М. 5 (15–25)
Молчанов И. В. 6 (54–62)
Мороз В. В. 3 (11–25), 4 (5–79), 5 (35–43), 5 (44–50)
Мусаева Т. С. 4 (5–79)
- Ногтев П. В. 22 (55–67)
- Обедин А. Н. 2 (42–54)
Образцов И. В. 3 (41–50)
Орлов С. В. 1 (62–74)
Орлова А. О. 1 (38–48)
Острейков И. Ф. 6 (54–62)
Панфилов Д. С. 2 (34–41)
Парфенова Е. В. 6 (45–53)
Паутова А. К. 1 (4–14)
Переходов С. Н. 6 (77–85)
Петриченко А. В. 6 (54–62)
Петров А. Ю. 6 (63–68)
Петрова М. В. 2 (16–24), 4 (5–79), 6 (22–34)
Пиковский В. Ю. 4 (5–79)
Писарев В. М. 6 (22–34)
Подоксенов Ю. К. 2 (34–41)
Подпругина С. В. 22 (55–67)
Политов М. Е. 22 (55–67)
Поляков П. А. 6 (35–44)
Помыткин И. А. 5 (51–58)
Потапова Е. В. 3 (11–25)
Потёмкин В. Д. 1 (62–74)
Прасол Д. М. 4 (5–79)
Пшениснов К. В. 2 (25–33)
Пырегов А. В. 4 (5–79)
- Ратников В. А. 1 (28–37)
Рева В. А. 1 (62–74)
Редкин И. В. 3 (26–31), 5 (44–50)
Резничек Д. Е. 1 (28–37)
Рейнюк В. Л. 6 (63–68)
Ризун Л. И. 1 (4–14)
Руслякова И. А. 1 (38–48)
Рыбалко А. С. 6 (77–85)
Рыбка М. М. 3 (4–10)
Рыжков И. А. 3 (11–25)
- Савилов П. Н. 2 (4–15)
Самакаева А. Р. 1 (62–74)
Саниова Дробна Б. 2 (68–71), 5 (73–76)
Санчес Х. 2 (68–71), 5 (73–76)
Светликов А. В. 1 (28–37)
Свирко Ю. С. 2 (34–41)
Свитич О. А. 1 (15–27)
Сергеев И. В. 6 (35–44)
Сергунова В. А. 3 (41–50)
Сердалиев А. О. 6 (4–12)
Симутис И. С. 1 (28–37), 6 (69–76)
Скрипкина А. В. 6 (54–62)

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

- Соловьев Н. А. 3 (4–10)
 Спиридонова Е. А. 6 (54–62)
 Старостин Д. О. 4 (5–79)
 Субботин В. В. 1 (15–27)
 Суровой Ю. А. 6 (13–21)
 Сутормин М. В. 5 (35–43)
 Сыроватский А. А. 1 (28–37)
- Теплов В. М. 4 (5–79)
 Тихова Г. П. 2 (25–33)
 Тунгишбаев А. У. 6 (4–12)
 Тынтерова А. М. 5 (15–25)
- Удальцов М. А. 2 (25–33)
 Усольцева Н. И. 4 (5–79), 5 (35–43)
- Франк Г. А. 3 (51–56)
- Халдина Е. В. 1 (28–37)
 Харчиков Д. В. 6 (54–62)
 Хилажева Е. Д. 3 (32–40)
 Хоймов М. С. 5 (15–25)
 Хорошилов С. Е. 6 (54–62)
 Хусаинов Ш. Ж. 1 (49–54)
- Царенко С. В. 4 (5–79), 6 (13–21)
 Ценципер Л. М. 5 (26–34)
 Цой С. М. 3 (4–10)
 Цоколаева З. И. 1 (55–61), 6 (45–53)
 Чарчян Э. Р. 1 (4–14)
- 1 (4–14) О. О. Гринь, Н. В. Белобородова, М. С. Грекова, А. К. Паутова, Э. Р. Чарчян, Б. А. Аксельрод, О. В. Дымова, Л. И. Ризун, А. А. Еременко, М. А. Бабаев Прогнозирование локальных инфекционно-воспалительных осложнений при реконструктивных операциях на аорте
- 1 (15–27) К. К. Каданцева, В. В. Субботин, М. Я. Ядгаров, Е. М. Короленок, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, Н. С. Карнаузов, К. С. Корчагина, П. И. Кукина, О. А. Свитич, А. Н. Кузовлев, А. С. Бармина, В. В. Лихванцев Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования ТеМР
- 1 (28–37) А. А. Сыроватский, И. С. Симутис, А. В. Светликов, К. М. Лебединский, А. Н. Щеглов, В. А. Ратников, Д. Е. Резничек, Е. В. Халдина Периоперационная нейропротекция системной гипотермией при каротидной эндартерэктомии
- 1 (38–48) И. А. Русякова, Э. З. Шамсутдинова, Г. А. Митюченко, А. О. Орлова, Е. Б. Авалуева Эффективность оценочных систем для маршрутизации и прогнозирования длительности госпитализации в ОРИТ при тяжелой внебольничной пневмонии
- 1 (49–54) А. П. Ачкасов, Р. А. Черпаков, Ш. Ж. Хусаинов, В. В. Кулабухов, П. А. Ярцев, Д. И. Левиков, С. Н. Кузнецов, А. К. Шабанов Продленная ингаляционная седация в ОРИТ с применением устройства для ингаляционной седации apasonda (клинические наблюдения)
- 1 (55–61) А. М. Голубев, М. А. Любомудров, А. С. Бабкина, З. И. Цоколаева Гетерогенность распределения белка NeuN как признак морфологической персонализации нейронов коры головного мозга (экспериментальное исследование)
- 1 (62–74) В. А. Рева, А. Р. Самаева, Д. А. Шелухин, С. В. Орлов, В. Д. Потёмкин, Д. В. Булгин, Г. Ю. Грачёва, А. В. Щёголев Экстренная сверхглубокая гипотермия при остановке сердца, индуцированной кровопотерей (экспериментальное исследование на обезьянах)
- Чаус Н. И. 6 (77–85)
 Черневская Е. А. 6 (35–44)
 Черпаков Р. А. 1 (49–54), 5 (51–58)
 Чумаченко А. Г. 6 (22–34)
- Шабанов А. К. 1 (49–54)
 Шайхутдинов Д. Ф. 6 (4–12)
 Шамсутдинова Э. З. 1 (38–48)
 Шарикадзе Д. Т. 5 (44–50)
 Шарипов М. К. 6 (4–12)
 Шведов М. А. 3 (41–50)
 Шелухин Д. А. 1 (62–74)
 Шерстюкова Е. А. 3 (41–50)
 Шестопалов А. Е. 6 (35–44)
 Шифман Е. М. 4 (5–79)
 Шифф А. 2 (68–71), 5 (73–76)
 Шишкин Н. В. 5 (51–58)
 Шмидт Л. А. 5 (26–34)
 Шутова С. В. 2 (4–15)
 Шушарина Н. Н. 5 (15–25)
- Щеглов А. Н. 1 (28–37)
 Щёголев А. В. 1 (62–74)
- Яворовский А. Г. 22 (55–67)
 Ядгаров М. Я. 1 (15–27), 6 (35–44)
 Яковлев А. А. 6 (35–44)
 Яковлева А. В. 6 (35–44)
 Ярцев П. А. 1 (49–54)
- 2 (4–15) 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
- 2 (16–24) И. В. Мамошина, М. В. Петрова, А. В. Мамошин Биохимические предикторы исхода при печеночной недостаточности на фоне синдрома механической желтухи
- 2 (25–33) М. А. Удальцов, К. В. Пишенисов, Ю. С. Александрович, В. А. Казиахмедов, В. Е. Ироносос, Г. П. Тихова Предикторы неблагоприятного течения острых отравлений у детей
- 2 (34–41) А. М. Бойко, Н. О. Каменников, 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
- 2 (42–54) Г. А. Авакян, Ю. В. Быков, А. Н. Обедин Интенсивная терапия острой печеночной недостаточности в педиатрической практике (обзор)
- 22 (55–67) М. Е. Политов, С. В. Подпругина, Е. Н. Золотова, П. В. Нозтев, Ю. С. Агакина, С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор)
- 2 (68–71) К. Мачадо, Х. Санчес, Б. Д. Саниова, М. Дробны, А. Шифф Этические императивы для согласования стандартов констатации смерти мозга в США и во всем мире
- 3 (4–10) Н. А. Соловьев, М. М. Рыбка, Д. А. Дибин, Г. Е. Горбунов, С. М. Цой, З. А. Кодзокова, А. А. Гончаров Влияние инфузионной терапии на развитие метаболических нарушений и длительность пребывания в ОРИТ пациентов детского возраста, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца
- 3 (11–25) И. А. Рыжков, Н. В. Голубова, К. Н. Лапин, С. Н. Калабушев, В. В. Дрёмин, Е. В. Потапова, А. В. Дунаев, В. Т. Долгих, В. В. Мороз Параметры микроциркуляции в коже как диагностические маркеры нарушения центрального и церебрального

- кровообращения при геморрагическом шоке (экспериментальное исследование)
3 (26–31) *Е. Е. Беда, М. В. Габитов, И. В. Редкин, И. А. Крюков, О. А. Гребенчиков* Влияние ксенона на содержание ГСК-3 β , NF- κ B и Nrf2 в головном мозге крыс (экспериментальное исследование)
- 3 (32–40) *А. А. Ивкин, Е. В. Григорьев, Е. Д. Хилажева* Влияние интерлейкина-6 и гипоксии на экспрессию белков-маркеров повреждения головного мозга в клеточной модели нейроваскулярной единицы
- 3 (41–50) *В. А. Иноземцев, И. В. Образцов, Е. А. Шерстюкова, С. С. Кандрашина, М. А. Шведов, М. Е. Докукин, В. А. Сергунова* Оценка структурных изменений мембран нейтрофилов под действием плазмы от новорожденных пациентов с инфекцией
- 3 (51–56) *П. Г. Мальков, Г. А. Франк* Сепсис — краткий обзор основных понятий
- 4 (5–79) *А. Н. Кузовлев, В. А. Бобошко, Е. А. Боева, Е. В. Григорьев, П. А. Давыдов, Л. А. Давыдова, Л. И. Дежурный, И. Б. Заболотских, А. А. Колодкин, А. А. Крылов, В. В. Кузьков, А. В. Куликов, Р. Е. Ляхин, К. М. Лебединский, И. П. Минуллин, В. В. Мороз, Т. С. Мусаева, М. В. Петрова, В. Ю. Пиковский, Д. М. Прасол, А. В. Пырегов, Д. О. Старостин, В. М. Теплов, Н. И. Усольцева, Е. М. Шифман, С. В. Царенко* Остановка сердца (взрослые пациенты). Клинические рекомендации
- 5 (4–14) *А. М. Голубев* Морфологическая классификация поврежденных нейронов
- 5 (15–25) *А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина* Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта
- 5 (26–34) *М. И. Айбазова, Л. А. Шмидт, Н. В. Дрягина, Е. С. Борисова, К. А. Кривчикова, Н. В. Гончарук, Л. М. Ценципер, А. Н. Кондратьев* Возможности совершенствования диагностики нозокомиальных менингитов и вентикулитов
- 5 (35–43) *Е. А. Боева, М. В. Сутормин, А. Н. Кузовлев, М. А. Любомудров, В. В. Мороз, Н. И. Усольцева, О. А. Гребенчиков* Нейропротективные свойства ингаляционной аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта
- 5 (44–50) *Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз* Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы
- 5 (51–58) *И. А. Помыткин, М. А. Магомедов, А. Г. Демченко, М. В. Балясин, Н. В. Шишкин, Р. А. Черпаков, В. Н. Каркищенко* Нейропротективный эффект фармакологического прекондиционирования дихолинсукцинатом в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс
- 5 (59–72) *А. С. Бабкина* Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор)
- 5 (73–76) *К. Мачадо, Х. Санчес, Б. Д. Саниова, М. Дробны, А. Шифф* Внутренняя динамика сети, связанная с аномальным дельта-ритмом при нарушениях сознания (краткий обзор)
- 6 (4–12) *Е. Л. Исмаилов, Е. Б. Еспенбетов, Ж. С. Аскарбеков, К. Н. Арын, М. К. Шарипов, А. О. Сердалиев, К. К. Ермагамбетов, П. Т. Мирзаханов, А. У. Тунгишбаев, А. А. Ауезбеков, Д. Ф. Шайхутдинов* Мульти-модальная ЛПС-селективная гемоадсорбция и гемодиализация в интенсивной терапии грамотрицательного сепсиса: многоцентровое наблюдательное исследование
- 6 (13–21) *А. И. Алимов, И. А. Гальвидис, Ю. А. Суровой, А. И. Гутников, С. В. Царенко, М. А. Буркин* Влияние фильтрационной функции почек у пациентов с сепсисом на фармакокинетику полимиксина
- 6 (22–34) *В. М. Писарев, А. Г. Чумаченко, А. Р. Калов, А. В. Ильичёв, В. Е. Захарченко, М. В. Петрова* Генотипическое ограничение информативности иммунологических предикторов исхода продленных и хронических критических состояний
- 6 (35–44) *Е. А. Черневская, А. Е. Штепалов, А. В. Яковлева, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, П. А. Поляков, И. В. Сергеев, И. В. Кузнецов, В. Е. Захарченко, А. Б. Лисицын, А. А. Яковлев, В. В. Лихванцев* Взаимосвязь между нарушениями состава микробиоты, моторикой кишечника и развитием белково-энергетической недостаточности у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелого повреждения головного мозга
- 6 (45–53) *К. В. Дергилев, З. И. Цоколаева, А. А. Долгодворова, Е. В. Парфенова* Воздействие рапамицина на гибель сердечных миофибробластов, индуцированную стауроспорином
- 6 (54–62) *Д. В. Харчиков, А. В. Петриченко, А. Ф. Карелин, А. В. Скрипкин, И. Ф. Острейков, И. В. Молчанов, С. Е. Хорошилов, Е. А. Спиридонова* Медицинская реабилитация детей с опухолями ЦНС и развившимся состоянием минимального сознания
- 6 (63–68) *В. Л. Рейнюк, В. С. Афончиков, Ч. Б. Батоцыренов, Г. А. Лодягин, С. В. Кузнецов, П. Д. Вариошкин, А. Ю. Петров* Острое отравление метадонном и кокаином, осложненное остановкой кровообращения: клиническое наблюдение
- 6 (69–76) *Е. И. Гузовский, В. Л. Беликов, А. А. Богатиков, И. С. Симутис, К. М. Лебединский* Конфиденциальный опросник по периоперационным критическим инцидентам как инструмент выявления проблем безопасности анестезии: пилотное исследование
- 6 (77–85) *А. С. Рыбалко, С. Н. Галкина, Ш. М. Алиев, С. А. Базанович, Н. И. Чаус, С. Н. Переходов, Н. А. Карпун* Организация помощи пациентам с дыхательной недостаточностью в условиях массового поступления больных COVID-19
- 6 (86–92) *Марко Каселла* Применение искусственного интеллекта для автоматической оценки боли в отделении интенсивной терапии (краткий обзор)

Основная информация для подачи статьи (редакция 21.04.2025)

1. Первичная подача статьи

1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий:

- название статьи;
- ФИО всех авторов;
- аффилиации всех авторов;
- текст всех разделов статьи;
- таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием;
- библиографию.

2. Формат подписи файла: фамилия первого автора, дата (год, месяц, число). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

3. Объем статьи

Оригинальная статья: около 40 000 знаков с пробелами.

Краткое сообщение: не более 2500 слов.

Обзор, мета-анализ: 25000–40000 знаков с пробелами.

4. Информация на титульной странице

Название статьи: до 12 слов.

ФИО авторов: полные (Иван Иванович Иванов).

Аффилиации: полное название и почтовый адрес организаций с индексом.

Автор по переписке с редакцией: полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.

5. Структура текста статьи и библиография

Резюме (объем, разделы): 250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.

Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме): 1–3 тезиса в графической или текстовой форме (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис).

Ключевые слова: 6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце.

Разделы статьи (основные): введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

Информационные разделы после ключевых слов: конфликт интересов, финансирование, информация об авторах (ORCID или другой ID; вклад авторов). Благодарность (по желанию авторов).

Иллюстрации, включая таблицы: оригинальная статья — до 8; краткое сообщение — не более 3; обзор — до 8.

Ссылки: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Оригинальная статья — 25–45 ссылок; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120. Ссылки: см. раздел 3.14. «Библиография».

6. Форматирование

Шрифт: Times New Roman, 12. Выделение разделов — жирный шрифт.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1,25 см.

Поля: 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

21-я Всероссийская конференция с международным участием | 10 апреля 2026 г.

ПРОБЛЕМА ИНФЕКЦИИ

ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

10 лет



90 лет



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



Научно-исследовательский институт
общей реаниматологии
имени В.А. Неговского ФНКЦ РР



Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие в работе
21-й Всероссийской конференции с международным участием
«Проблема инфекции при критических состояниях»,
которая состоится 10 апреля 2026 г.**

Формат участия

Очно: НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Онлайн: <https://problem-x.confreg.org/>

**Срок подачи тезисов,
в том числе для выступления
с устным докладом —
по 08.03.2026 включительно.**

Тематики конференции:

- Послеоперационные осложнения
- ИВЛ-ассоциированная пневмония
- Обширные инфицированные раны
- Осложненный деструктивный панкреатит
- Полиорганная дисфункция, септический шок
- Инфекция в детских ОРИТ
- Новое в лабораторной диагностике и мониторинге
- Метаболомные нарушения
- Микробиота и ее модуляция
- Инновации в антимикробной терапии
- Новые антибиотики
- Гемосорбция, энтеросорбция
- Современные бактериофаги и фаготерапия
- Пробиотики, метабиотики, лечебное питание
- Биоинформатика и искусственный интеллект

Публикация тезисов запланирована в сборнике тезисов XXVIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях».

**Контакты по вопросам регистрации,
подачи тезисов и другим справкам
о конференции:**

**<https://problem-x.confreg.org>
E-mail: criticalconf@confreg.org
Тел.: +7 (499) 390-34-38**

*С уважением,
Организационный и программный
комитет Конференции.
Техническое сопровождение
конференции — ООО «Триалог»*