



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

№ 3

2026

Уважаемые Авторы!

Обращаем ваше внимание:

При подаче статей в журнал «Общая реаниматология» с августа 2026 г. необходимо указывать информацию о применении/неприменении искусственного интеллекта (ИИ) в подготовке материала статьи.

Информация об ИИ размещается в конце раздела «Материалы и методы», после описания методов статистической обработки данных, в подразделе «Информация о применении искусственного интеллекта».

В данном подразделе отмечаются:

1. Модель(и) и версия(и) программы(программ) ИИ.
2. Разделы статьи (включая иллюстрации, библиографию) и технические операции (улучшение стиля, перевод и т. п.), в которых применялся ИИ.
3. Основные запросы в инструкции(ях) для ИИ (основа промпта(ов)).

Копию(и) полного промпта(ов) необходимо предоставить по запросу рецензента или редактора при необходимости уточнения смысловой логики текста, сформированного ИИ.

**В формулировании исследовательской
и/или практической цели работы, обсуждении результатов
и построении выводов применение ИИ не допускается.**

Если авторы подготовили материалы статьи без помощи ИИ, то в соответствующем подразделе отмечается: «Искусственный интеллект в подготовке статьи не применяли».

*С уважением,
Редакция журнала
«Общая реаниматология»*

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), RINЦ, 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», член Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ), 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 reanimatologiiya» (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, Member of the Association of Scientific Editors and Publishers (ASEP), 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 реабилитологии (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 (Nizhny 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-Салуте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)
К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)
С. С. ПЕТРИКОВ, 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. РИМАШЕВСКИЙ, д. м. н., доцент, Белорусский Государственный медицинский университет (г. Минск, Беларусь)
Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)
Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)
Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

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: 24.06.2026

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: 24.06.2026

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Прогностический индекс компенсации сниженной функции сердца и легких у пациентов с сепсисом
С. А. Андрейченко, Д. О. Овчаров, К. В. Яцков, Г. Н. Арболишвили, М. А. Рахманов, Т. В. Клыпа
- 4 Prognostic Index for Compensation of Reduced Heart and Lung Functions in Patients with Sepsis
Sergey A. Andreychenko, Dmitry O. Ovcharov, Konstantin V. Yatskov, Georgy N. Arbolishvili, Maxim A. Rakhmanov, Tatyana V. Klypa
- Влияние ингаляций термической гелий-кислородной смеси и оксида азота на показатели газообмена у пострадавших с политравмой и ушибом легких
Ю. Е. Костыря, Н. И. Гуляев, Р. Е. Лахин, А. Ф. Костыря
- 13 Inhalation Effect of Heated Helium-Oxygen Mixture and Nitric Oxide on Gas Exchange Parameters in Patients with Polytrauma and Pulmonary Contusion
Yuri E. Kostyrya, Nikolay I. Gulyaev, Roman E. Lakhin, Anna F. Kostyrya

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Нейропротективные эффекты хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта
Г. С. Клименков, В. Т. Долгих, М. В. Габитов, О. А. Гребенчиков
- 21 The Neuroprotective Effects of Lithium Chloride in a Model of Photochemically Induced Stroke
Georgy S. Klimenkov, Vladimir T. Dolgikh, Mikhail V. Gabitov, Yuri V. Skripkin, Oleg A. Grebenchikov
- Изменения нейронов сенсомоторной коры в отдаленном периоде после экспериментальной ишемии
В. А. Акулинин, С. С. Степанов, К. С. Тагаков, В. И. Сергеев, Д. Б. Авдеев, Г. У. Жанайдарова, Д. В. Акулинин, А. Ю. Шоронова, И. Г. Цускман
- 28 Post-Ischemic Long-Term Neuronal Changes in the Sensorimotor Cortex in the Experimental Setting
Viktor A. Akulinin, Sergei S. Stepanov, Kirill S. Tagakov, Vladislav I. Sergeev, Dmitry B. Avdeev, Galina U. Zhanaidarova, Dmitry V. Akulinin, Anastasia Yu. Shoronova, Irina G. Tsuskman

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

- Минимально инвазивное лечение при синдроме верхней брыжеечной артерии с сопутствующим феноменом «щелкунчика»: клиническое наблюдение
М. Мишаник, М. Смолар, М. Грайчар, Д. Мусова, Л. Спевак, Я. Яник, Б. Дробна Саниова, Ю. Миклушица
- 41 Minimally Invasive Management of Superior Mesenteric Artery Syndrome with Concurrent Nutcracker Phenomenon: Case Report
Miloslav Mišánik, Marek Smolár, Martin Grajciar, Diana Musová, Lukáš Spevák, Ján Janík, Beata Drobna Sániová, Juraj Miklušica
- Применение ВА-ЭКМО в дородовом периоде у пациентки с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком: клиническое наблюдение
Е. С. Думаньян, Ю. Н. Марков, М. Ф. Мухамадеев, Р. Р. Хафизов, Б. И. Загидуллин, А. Ж. Баялиева, В. Р. Давыдова, Н. А. Нигматулина, Г. М. Хайрутдинова, Л. А. Шакирзянова, А. А. Панина
- 48 Use of VA-ECMO in the Prenatal Period in a Patient with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Case Report
Evgeniy S. Dumanyan, Yuri N. Markov, Marat F. Mukhamadeev, Radik R. Khafizov, Bulat I. Zagidullin, Ainagul Zh. Bayaliev, Veronica R. Davydova, Nigina A. Nigmatullina, Gulnara M. Khairutdinova, Liliya A. Shakirzyanova, Antonina A. Panina

ОБЗОРЫ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

REVIEWS & SHORT COMMUNICATIONS

- Хроническое критическое состояние: определение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления (краткий обзор)
Н. Ю. Довбыш, А. И. Грицан, А. С. Чеверкова
- 55 Chronic Critical Illness: Definition, Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations (Brief Review)
Nikolay Yu. Dovbysh, Alexey I. Gritsan, Anna S. Cheverkova

Прогностический индекс компенсации сниженной функции сердца и легких у пациентов с сепсисом

С. А. Андрейченко^{1,2}, Д. О. Овчаров^{1*}, К. В. Яцков³,
Г. Н. Арболишвили³, М. А. Рахманов², Т. В. Клыпа^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское ш-е, д. 91

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

Для цитирования: С. А. Андрейченко, Д. О. Овчаров, К. В. Яцков, Г. Н. Арболишвили, М. А. Рахманов, Т. В. Клыпа. Прогностический индекс компенсации сниженной функции сердца и легких у пациентов с сепсисом. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 4–12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2698> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Дмитрий Олегович Овчаров, odo1306@inbox.ru

Резюме

Степень изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при сепсисе и септическом шоке может оказывать существенное влияние на тканевую перфузию и органную дисфункцию.

Цель исследования — изучение и сравнение предиктивных характеристик композитного индекса на основе клинико-демографических показателей при ранней стратификации риска летального исхода у пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании проанализировали данные 257 пациентов с сепсисом, либо септическим шоком, включая возраст, пол, рост, вес, тяжесть состояния, сопутствующую патологию, параметры прикроватного гемодинамического и респираторного мониторинга при поступлении в ОРИТ и через 3 часа от начала интенсивной терапии, а также результаты проведенного лечения. Выполнили оценку статистических характеристик разработанного прогностического индекса компенсации сниженной функции сердца и легких (ПИКСЕЛ), рассчитанного как отношение произведения ЧСС, частоты дыхания (ЧД) и возраста к произведению диастолического артериального давления (АД) и площади поверхности тела (ППТ). Для выявления клинико-лабораторных предикторов смертельного исхода всех пациентов разделили на 2 группы: выживших и умерших в процессе лечения.

Результаты. Госпитальная летальность в проанализированной выборке больных составила 48%. Между умершими и выжившими выявили различия по возрасту, балльным оценкам ШКГ, SOFA, APACHE II, индексу коморбидности M. Charlson, ППТ, ЧД, ЧСС и АД, а также значениям ПИКСЕЛ как при поступлении (ПИКСЕЛ₀), так и через 3 часа интенсивной терапии (ПИКСЕЛ₃). При этом ПИКСЕЛ₃ продемонстрировал наибольшую дискриминационную способность среди всех изученных предикторов (AUC 0,800; 95% ДИ 0,744–0,855) при пороговом значении 1,1 (чувствительность 69%, специфичность 85%). В модели пропорциональных рисков Кокса ПИКСЕЛ₃ был единственным независимым предиктором летального исхода (ОР 1,313 (95% ДИ 1,062–1,623), $p=0,012$). Кроме того, значения индекса ПИКСЕЛ были ассоциированы с числом дней без органозаместительной поддержки.

Заключение. Показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой и респираторной систем, индексированные с учетом антропометрических и возрастных характеристик обладают рядом преимуществ по сравнению со стандартными прогностическими шкалами при ранней стратификации риска у пациентов с сепсисом. Простота, доступность и скорость измерения составных компонентов для расчета ПИКСЕЛ обеспечивают возможность динамической оценки состояния больного с первых минут поступления в ОРИТ.

Ключевые слова: прогностический индекс компенсации; сниженная функция сердца и легких; ПИКСЕЛ; прогноз летальности при сепсисе; сепсис; ОРИТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic Index for Compensation of Reduced Heart and Lung Functions in Patients with Sepsis

Sergey A. Andreychenko^{1,2}, Dmitry O. Ovcharov^{1*}, Konstantin V. Yatskov³,
Georgy N. Arbolishvili³, Maxim A. Rakhmanov², Tatyana V. Klypa^{1,2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, 28 Orekhovy bulvar, 115682 Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Anesthesiology and Resuscitation, 91 Volokolamskoe Highway, 125371 Moscow, Russia

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

Summary

Magnitude of heart rate (HR) fluctuation during sepsis and septic shock can significantly impact tissue perfusion and organ dysfunction.

The aim of the study is to examine and compare the predictive characteristics of a composite index based on clinical parameters and demographic variables for early risk stratification of mortality in patients with sepsis.

Materials and Methods. In a multicenter retrospective cohort study, data from 257 patients with sepsis or septic shock were analyzed, including age, sex, height, weight, severity of illness, comorbidities, bedside hemodynamic and respiratory monitoring parameters upon admission to the ICU, and 3 hours after the initiation of intensive therapy, as well as treatment outcomes. Statistical characteristics of the generated Prognostic Index for Compensation of Reduced Cardiorespiratory Function (PICRCF) were assessed, calculated as the ratio of the product obtained by multiplying heart rate by respiratory rate and by age to the product obtained by multiplying diastolic blood pressure by body surface area (BSA). To identify clinical and laboratory predictors of fatal outcomes, all patients were divided into two groups: survivors and those who died during treatment.

Results. The hospital mortality rate in the analyzed patient sample was 48%. Differences were found between those who died and those who survived in terms of age, scores on the Glasgow (RR), heart rate (HR), and blood pressure (BP), as well as PICRCF values both upon admission ((PICRCF 0) and after 3 hours of intensive care ((PICRCF 3). Notably, (PICRCF 3 demonstrated the highest discriminative performance among all studied predictors (AUC 0.800; 95% CI 0.744–0.855) with a cutoff value of 1.1 (sensitivity 69%, specificity 85%). In the Cox proportional hazards model, (PICRCF 3 was the only independent predictor of mortality (OR 1.313 (95% CI 1.062–1.623), $p=0.012$). Additionally, PICRCF values were associated with the number of days without organ replacement support.

Conclusion. The indicators reflecting the state of the cardiovascular and respiratory systems, indexed according to anthropometric and age characteristics, have several advantages over standard prognostic scales in the early risk stratification of patients with sepsis. The simplicity, accessibility, and rapid measuring of the components for calculating PICRCF allow for dynamic assessment of the patient's condition from the first minutes of admission to the ICU.

Keywords: predictive compensation index; reduced heart and lung function; mortality prediction in sepsis; sepsis; ICU

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Сергей Александрович Андрейченко / Sergey A. Andreychenko: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Дмитрий Олегович Овчаров / Dmitry O. Ovcharov: <https://orcid.org/0009-0000-9373-4887>

Константин Владимирович Яцков / Konstantin V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

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

Максим Александрович Рахманов / Maxim A. Rakhmanov: <https://orcid.org/0009-0008-3524-2698>

Татьяна Валерьевна Клыпа / Tatyana V. Klypa: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

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

Введение

Сепсис и септический шок являются жизнеугрожающими осложнениями, интенсивная терапия при которых направлена на восстановление и поддержание адекватной тканевой перфузии [1]. Субстратом для ухудшения состояния, как правило, служат комбинированные гемодинамические нарушения, среди которых ведущим является снижение вазомоторного тонуса. При этом вазоплегия оказывает наиболее выраженное влияние на диастолическое давление (АДд), по сравнению с систолическим (АДс), или средним артериальным давлением (АДср) [2].

Однако, АДд не следует оценивать изолированно от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Генерализованная инфекция активирует симпатическую нервную систему, что приводит к выбросу эндогенных катехоламинов и тахикардии. Этот биологический механизм направлен на

компенсаторное поддержание сердечного выброса и сосудистого тонуса [3]. Тем не менее, стойкая тахикардия способствует повышенному потреблению кислорода миокардом и может усугублять коронарную гипоперфузию [4]. Кроме того, длительная симпатическая активация благоприятствует развитию дисфункции вегетативной нервной системы [5].

Степень изменений сочетаний повышения ЧСС и снижения АДд можно оценить с помощью диастолического шокового индекса (ДШИ). В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что взаимопротивоположные патофизиологические отклонения АДд и ЧСС могут указывать на тяжелую сердечно-сосудистую дисфункцию, когда нарастающая тахикардия неспособна компенсировать диастолическую гипотензию. Это позволяет использовать ДШИ как клинически значимый предиктор небла-

гоприятных исходов при широком спектре критических состояний [6–8].

Помимо артериальной гипотензии тахикардия ассоциирована с рядом клинико-демографических показателей. Вероятно, несмотря на отсутствие доказательств прямой взаимосвязи, существует определенная обратная зависимость ЧСС от площади поверхности тела (ППТ) [9]. В свою очередь, ППТ, помимо широкого клинического применения в качестве биометрической единицы для стандартизации физиологических показателей, также может непосредственно применяться с прогностической целью. Предиктивная ценность ППТ была подтверждена у пациентов с острым почечным повреждением, хронической сердечной недостаточностью и сепсисом [10–12].

При проведении кардиореспираторного тестирования, которое позволяет объективно оценить толерантность к физической нагрузке, особое клиническое значение имеет максимальная ЧСС, которая снижается соразмерно возрасту пациента [13]. Таким образом, прогностическая значимость ЧСС отличается в различных возрастных группах [14].

Частота дыхания (ЧД) является общеизвестным параметром оценки состояния не только дыхательной системы, но и всего организма в целом. ЧД ассоциирована с клиническим ухудшением и летальностью в различных когортах больных [15]. При этом ЧД и ЧСС также определенным образом взаимосвязаны и могут быть использованы при прогнозировании летальности у пациентов в критическом состоянии [16].

Предположили, что совокупность перечисленных клинико-демографических показателей может служить упрощенным эквивалентом функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов в отделении реанимации (ОРИТ).

Цель исследования — изучение и сравнение предиктивных характеристик композитного индекса на основе клинико-демографических показателей при ранней стратификации риска летального исхода у пациентов с сепсисом.

Материал и методы

Провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование на базе ОРИТ Центральной клинической больницы РЖД-Медицина, ОРИТ Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России (ФНКЦ ФМБА) и ОРИТ № 8 Московского клинического научно-исследовательского центра больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы. В исследование включили всех пациентов с сепсисом и/или септическим шоком, госпитализированных в период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. Критерии «сепсиса» и «септического шока»

определяли в соответствии с Третьим международным консенсусом (Sepsis-3) [17]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФНКЦ ФМБА (Протокол № 8_2023 от 12 сентября 2023 г.).

Больных, которым не проводили инвазивный мониторинг АД, поступивших в ОРИТ повторно, либо умерших в течение первых 3 ч после верификации сепсиса исключили.

Для анализа использовали данные электронной и/или бумажной медицинской документации, включавшие клинико-демографические характеристики пациентов (возраст, пол, рост, вес), оценку тяжести состояния и сопутствующей патологии при поступлении в ОРИТ (шкала комы Глазго (ШКГ), SOFA, APACHE II, индекс коморбидности M. Charlson), а также характеристик проведенного лечения (частота использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вазопрессорной поддержки и заместительной почечной терапии (ЗПТ), продолжительность лечения в ОРИТ, исход). Оценку параметров прикроватного мониторинга витальных функций проводили в два этапа: первый — при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (АД₀, ЧСС₀, ЧД₀); второй — через 3 ч после начала интенсивной терапии (АД₃, ЧСС₃, ЧД₃).

При обработке пропущенных значений их максимальная доля для каждой переменной составила менее 5%, в связи с чем применяли импутацию медианных значений.

Для вычисления ППТ использовали формулу Дюбуа. ДШИ рассчитывали как отношение ЧСС к АДд. Также оценили статистические характеристики нового показателя, названного прогностическим индексом компенсации сниженной функции сердца и легких (акроним «ПИКСЕЛ»), рассчитанного по формуле: $ПИКСЕЛ = (ЧСС \times ЧД \times \text{возраст} / АДд \times ППТ) / 1000$. У пациентов, находящихся на ИВЛ, ЧД по умолчанию указывали как 50. Данную цифру выбрали исходя из максимального рангового значения ЧД в шкале APACHE II.

Примененная гипотеза состояла в том, что предиктивная ценность композитного индекса ПИКСЕЛ окажется выше, чем при изолированном использовании его составляющих.

Для выявления клинико-лабораторных предикторов смертельного исхода всех пациентов разделили на группы выживших и умерших в процессе лечения.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 31.0.0.0 (IBM Corporation, США). Непрерывные переменные выражали в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$) и анализировали с использованием U -критерия Манна–Уитни. Категориальные переменные представили в виде абсолютных чисел и процентов и анализировали с помощью критерия χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера. Для оценки связи с летальностью отличающихся между группами показателей использовали однофакторную регрессию

Кокса. Переменные с уровнем $p < 0,1$ включили в многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса для выявления независимых предикторов госпитальной летальности. Предположение пропорциональности рисков для каждого предиктора оценивали с помощью log-log графиков выживаемости и анализа частичных (Schoenfeld) остатков по времени наблюдения. С целью определения точки отсечения выявленных предикторов выполнили ROC-анализ. Оптимальное пороговое значение, обеспечивающее наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью, определяли с использованием индекса Юдена. Силу взаимосвязи между параметрами оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Достаточность выборки определяли на основе правила «10 событий на 1 переменную» (events per variable, EPV) для многофакторной регрессии Кокса. Исходя из предполагаемой госпитальной летальности при сепсисе в странах с низким и средним уровнем дохода на уровне 40% [18], минимальный размер когорты составил 175 человек. С поправкой на ожидаемую долю пропущенных данных в 20% (по консервативной оценке на основе предварительного анализа локальной базы данных) целевое число наблюдений увеличили до 219.

Результаты

В конечную модель исследования включили 257 пациентов (более минимального расчетного размера выборки, $n=219$; рис. 1).

Госпитальная летальность составила 48% (табл. 1).

В результате сравнения показателей выживших и умерших пациентов выявили значимую разницу по возрасту, баллам ШКГ, SOFA, APACHE II и индексу коморбидности M. Charlson ($p < 0,001$). Умершие пациенты также отличались меньшими значениями ППТ, у них чаще регистрировали фибрилляцию предсердий (ФП) при поступлении в ОРИТ. Различий в гендерном распределении не наблюдали. При сравнении показателей прикроватного мониторинга, исходные значения ЧСС₀ и ЧД₀ были выше в группе умерших пациентов, а АД₀ и АДср₀ — в группе выживших. После 3-часовой интенсивной терапии различия между группами по гемодинамическим и респираторным показателям сохранялись и проявились, в том числе по уровню АДсз. Исходные значения комбинированных расчетных показателей (ДШИ₀ и ПИКСЕЛ₀) также различались и были выше в группе умерших пациентов ($p < 0,001$). После 3 ч целенаправленной интенсивной терапии подобная тенденция для ДШИ₃ и ПИКСЕЛ₃ сохранялась.

Потребность в вазопрессорной поддержке, ИВЛ и ЗПТ была выше в группе умерших больных ($p < 0,001$).



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

После проверки на мультиколлинеарность различающихся между выжившими и умершими пациентами клинически значимых параметров провели однофакторный регрессионный анализ Кокса (табл. 2). Из 7 переменных, включенных в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса, лишь ПИКСЕЛ₃ был статистически значимо связан с риском летального исхода у пациентов с сепсисом (ОР 1,313 (95% ДИ 1,062–1,623), $p=0,012$).

Для оценки точности прогнозирования провели ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) для каждого предиктора из многофакторной регрессионной модели Кокса (рис. 2, а).

Среди изученных ранних предикторов летальности ПИКСЕЛ₃ обладал наибольшей дискриминационной способностью с AUC 0,800 (95% ДИ 0,744–0,855), пороговым значением 1,1 с чувствительностью 69% (95% ДИ 60–77%) и специфичностью 85% (95% ДИ 78–91%). Положительная прогностическая ценность составила 81% (95% ДИ 72–88%), отрицательная прогностическая ценность составила 74% (95% ДИ 67–81%).

Кроме того, прогностическая ценность ПИКСЕЛ₃ превзошла ПИКСЕЛ₀ (рис. 2, б).

При корреляционном анализе ПИКСЕЛ₃ также был связан с числом дней без вазопрессоров ($\rho = -0,5$), дней без ИВЛ ($\rho = -0,5$) и дней без ЗПТ ($\rho = -0,3$) (все $p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные показатели умерших и выживших пациентов с сепсисом (n=257).

Параметры	Значения параметров в группах		p
	Выжившие, n=133	Умершие, n=124	
Возраст, годы	64 [54–72]	71 [58–77]	<0,001
Мужской пол, n (%)	71 (53,4)	73 (58,9)	0,376
ИМТ, кг/м ²	27,0 [24,1–31,6]	25,1 [22,5–29,4]	0,006
ППТ, м ²	1,91 [1,79–2,07]	1,82 [1,69–1,97]	0,001
ШКГ, баллы	15 [15–15]	15 [12–15]	<0,001
SOFA, баллы	6 [4–8]	8 [6–11]	<0,001
APACHE II, баллы	19 [16–24]	24 [20–29]	<0,001
Индекс M. Charlson, баллы	6 [4–9]	9 [6–12]	<0,001
Частота ФП при поступлении в ОРИТ, n (%)	17 (12,8)	34 (27,4)	0,003
ЦВД, см вод. ст.	4 [1–8]	5 [2–7]	0,487
Результаты лечения			
ЧСС ₀ , ударов в мин	95 [80–110]	101 [86–119]	0,002
ЧСС ₃ , ударов в мин	90 [78–102]	100 [86–117]	<0,001
ЧД ₀ , дыханий в мин	18 [17–20]	19 [18–22]	0,002
ЧД ₃ , дыханий в мин	18 [16–20]	18 [17–21]	0,006
АДс ₀ , мм рт. ст.	117 [98–130]	105 [90–128]	0,062
АДс ₃ , мм рт. ст.	120 [102–130]	110 [95–125]	0,003
АДд ₀ , мм рт. ст.	66 [56–75]	60 [51–70]	0,004
АДд ₃ , мм рт. ст.	65 [59–73]	60 [54–69]	<0,001
АДср ₀ , мм рт. ст.	83 [71–93]	75 [65–87]	0,007
АДср ₃ , мм рт. ст.	83 [73–92]	76 [68–87]	<0,001
ДШИ ₀	1,4 [1,2–1,7]	1,7 [1,3–2,1]	<0,001
ДШИ ₃	1,4 [1,1–1,6]	1,7 [1,4–2,0]	<0,001
ПИКСЕЛ ₀	0,9 [0,7–1,1]	1,3 [0,9–1,9]	<0,001
ПИКСЕЛ ₃	0,8 [0,6–1,0]	1,4 [1,0–1,9]	<0,001
Продолжительность лечения в ОРИТ, дней	6 [3–11]	7 [2–15]	0,546
Частота ИВЛ, n (%)	39 (29,3)	124 (100)	<0,001
Частота ЗПТ, n (%)	40 (30,1)	93 (75,0)	<0,001
Частота вазопрессорной поддержки, n (%)	94 (70,7)	124 (100)	<0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; ШКГ — шкала комы Глазго; ФП — фибрилляция предсердий; ЦВД — центральное венозное давление; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ИТ — интенсивная терапия. ЧСС, ЧД — частота сердечных сокращений, частота дыхания; АД, АДд, АДср — систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, среднее артериальное давление; ДШИ — диастолический шоковый индекс; ПИКСЕЛ — прогностический индекс компенсации сниженной функции сердца и легких; подстрочные индексы: 0 — при поступлении; 3 — через 3 ч интенсивной терапии. SOFA — шкала оценки органной недостаточности; APACHE II — шкала оценки острых физиологических изменений и хронических заболеваний.

Таблица 2. Регрессионный анализ Кокса с учетом переменных, связанных с внутрибольничной летальностью.

Переменная	Одномерная регрессия Кокса		Многомерная регрессия Кокса	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
ИМТ	0,974 (0,949–1,000)	0,054	0,991 (0,963–1,020)	0,549
ШКГ	0,964 (0,915–1,016)	0,172		
SOFA	1,025 (0,969–1,085)	0,392		
APACHE II	1,044 (1,018–1,071)	<0,001	1,016 (0,982–1,050)	0,373
Индекс M. Charlson	1,049 (1,006–1,093)	0,024	1,030 (0,984–1,078)	0,206
ФП при поступлении	1,336 (0,898–1,987)	0,153		
ЧСС ₀	1,007 (1,000–1,015)	0,062	1,002 (0,992–1,013)	0,660
ЧД ₃	0,990 (0,939–1,045)	0,725		
АДд ₀	0,994 (0,982–1,005)	0,286		
АДср ₃	0,982 (0,968–0,996)	0,010	0,993 (0,973–1,013)	0,496
ДШИ ₃	1,669 (1,250–2,230)	<0,001	1,105 (0,642–1,902)	0,719
ПИКСЕЛ ₃	1,522 (1,291–1,795)	<0,001	1,313 (1,062–1,623)	0,012

Примечание. Расшифровка сокращений — в примечании табл. 1.

Обсуждение

Гипердинамический тип кровообращения с повышенным сердечным выбросом и низким системным сосудистым сопротивлением является наиболее типичным вариантом течения сепсиса и септического шока. Однако, длительная симпатическая гиперактивация может приводить к дисфункции миокарда, характеризую-

щейся значительным ухудшением гемодинамики в условиях тахикардии [19]. Подобную взаимосвязь между ЧСС и летальностью можно описать с помощью U-образной кривой. Таким образом, во время сепсиса как очень низкая, так и очень высокая ЧСС повышают риск смерти [20]. При этом международные рекомендации по интенсивной терапии сепсиса регламенти-

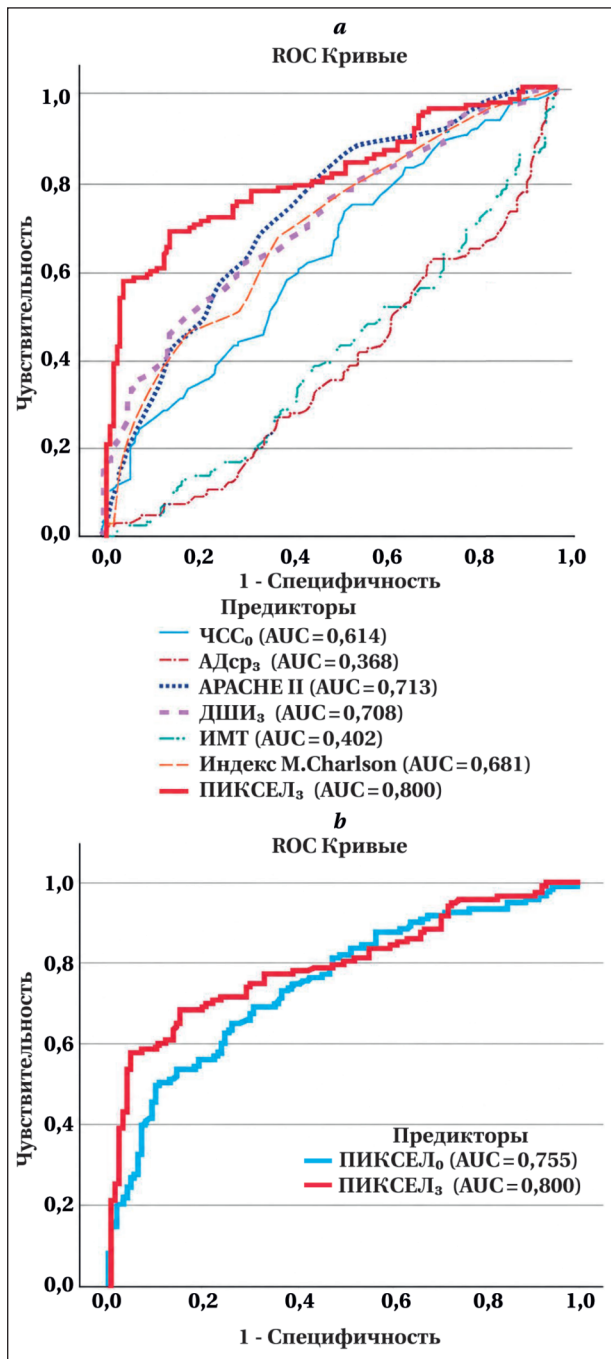


Рис. 2. ROC-кривые предикторов госпитальной летальности пациентов с сепсисом (а) и показателя ПИКСЕЛ до и после 3-часовой интенсивной терапии (б).

Примечание. Индексы ПИКСЕЛ: 0 — при поступлении; 3 — через 3 ч интенсивной терапии. Для а, б — все $p < 0,05$.

руют конкретный уровень АДср, определяющий тактику лечения, без указания целевых значений ЧСС [21]. Вероятно, подобный подход ошибочен и требует пересмотра с учетом совокупности результатов, полученных в недавних клинических исследованиях.

Шоковый индекс, впервые предложенный более полувека назад и рассчитываемый как отношение ЧСС к АДср, представляет собой про-

стой и информативный гемодинамический параметр для ранней диагностики шока и гипоперфузии [22]. Многочисленные исследования продемонстрировали его прогностическую ценность, в том числе у пациентов с сепсисом [23]. В последующем были предложены несколько вариаций индекса, расширяющих возможности оценки гемодинамического статуса — так называемый, модифицированный шоковый индекс (отношение ЧСС к АДср), а также диастолический и возрастной шоковый индекс (произведение возраста и отношения ЧСС к АДср). Все эти модификации также были валидированы для выявления пациентов с сепсисом и повышенным риском смерти [24, 25, 6]. При этом, при сравнении вариаций индексов между собой, возрастной шоковый индекс продемонстрировал наибольшую прогностическую точность [26]. Таким образом, можно сделать вывод, что добавление возрастной компоненты способствует повышению дискриминативных характеристик гемодинамических предикторов летальности при сепсисе.

В филогенетическом ряду млекопитающих наблюдается аллометрическая зависимость между увеличением размеров тела и уменьшением ЧСС. Внутри человеческой популяции эта связь не линейна и варьирует в зависимости от образа жизни, конституциональных особенностей и состояния вегетативной регуляции [27]. Тем не менее, в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация между ударным объемом и ППТ [28], а также обратная корреляция между ростом и ЧСС в состоянии покоя у здоровых добровольцев [29]. Кроме того, повышение выживаемости при увеличении ППТ у больных с сепсисом также можно объяснить «парадоксом ожирения». Пациенты с большей ППТ (и, как правило, с повышенной массой тела) имеют большие запасы жировой и мышечной массы, являющихся резервуаром энергии и аминокислот [30]. Таким образом, высокие показатели ППТ в определенной степени служат маркерами лучших физиологических резервов организма.

Формула ПИКСЕЛ была разработана нами на основе литературных данных об ассоциации ЧСС, возраста, ЧД, АДд и ППТ с летальностью. Направление этих ассоциаций определило распределение компонентов между числителем и знаменателем: факторы, связанные с повышением риска летального исхода, поместили в числитель, а ассоциированные со снижением риска — в знаменатель. Таким образом, ПИКСЕЛ представляет собой модификацию возрастного ДШИ, скорректированного на ЧД и ППТ. Такая индексация позволила дополнительно улучшить предиктивные характеристики разработанного

показателя при минимальном усложнении расчетной формулы.

Комбинация ассоциированных с ЧСС клинико-демографических, респираторных и гемодинамических данных прикроватного мониторинга, представленная в исследовании, позволяет эффективно прогнозировать неблагоприятный исход лечения у пациентов с сепсисом при поступлении в ОРИТ. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что дискриминативная способность прогностического индекса, рассчитанного на основе этих показателей, повышается при их повторной оценке после завершения начального этапа интенсивной терапии, что согласуется с литературными данными [31].

С практической точки зрения это позволяет проводить быструю прикроватную стратификацию пациентов на основе общедоступных клинических параметров. Для примера, во время сепсиса, снижение АД с 60 до 40 мм рт. ст. при одновременном увеличении ЧСС с 90 до 125 ударов и ЧД с 20 до 24 в мин у среднестатистического 40-летнего пациента с ростом 170 см и весом 69 кг сопряжено с возрастанием риска внутрибольничной летальности на 31%. При этом для 80-летнего больного с идентичными антропометрическими характеристиками подобное изменение параметров гемодинамики и дыхания (либо только потребность в проведении ИВЛ) увеличит риск неблагоприятного исхода на 62%. Таким образом, предиктивная ценность ПИКСЕЛ помимо статистических характеристик, превышающих стандартные прогностические шкалы, заключается в возможности раннего выявления пациентов высокого риска, оптимизации распределения ресурсов и индивидуализации интенсивной терапии.

Следует отметить ограничения исследования. Во-первых, в силу ретроспективного характера проведенного анализа, данные о типах и дозах вазопрессоров не учитывали. Тем не менее, в исследовании Y. Shen и соавт. [20] было показано, что у пациентов с сепсисом летальность ассоциирована с тахикардией независимо от применения норэпинефрина.

Во-вторых, исключение больных в агональном состоянии, а также повторно госпитализированных в ОРИТ пациентов, могло ограничить диагностическую ценность полученных результатов за счет риска смещения отбора. Тем не менее, негативное изменение витальных показателей у пациентов с сепсисом, вследствие декомпенсированной полиорганной недостаточности при слишком позднем переводе пациентов в ОРИТ и последующей смерти, также могло существенно исказить полученные результаты.

В-третьих, в текущей работе не анализировали показатели расширенного гемодинамического и лабораторного мониторинга. При этом существуют доказательства вариативного влияния тахикардии на госпитальную летальность в зависимости от величины сердечного индекса [32], или концентрации сывороточного лактата [33].

В-четвертых, пациентов с нарушениями ритма сердца не исключили из исследования. У 20% больных при поступлении в ОРИТ регистрировали ФП. При тахисистолическом варианте ФП значения индекса ПИКСЕЛ могли быть завышены, а истинная оценка тяжести состояния, таким образом, искажена.

В-пятых, оценку индекса ПИКСЕЛ проводили в ограниченные временные точки — при поступлении и через 3 ч, что позволяет охарактеризовать преимущественно ранний этап течения сепсиса. Отсутствие последующих измерений не дает возможности оценить прогностическую значимость индекса в более поздние сроки и его динамику на фоне продолжающейся интенсивной терапии, что требует дальнейших проспективных исследований.

В-шестых, для расчета ПИКСЕЛ у пациентов на ИВЛ использовали фиксированное значение ЧД, что могло ограничить точность оценки вклада дыхательного компонента в величину индекса. Однако, потребность в проведении ИВЛ при сепсисе является независимым предиктором неблагоприятного исхода и отражает тяжесть полиорганной недостаточности [34]. Поскольку критические отклонения ЧД (как тахи-, так и брадипноэ) у больных с сепсисом являются показанием для аппаратной респираторной поддержки, фактическая ЧД у пациентов на ИВЛ теряет самостоятельную прогностическую ценность. Аналогично общепринятой и валидированной шкале APACHE II, где максимальный балл за ЧД фиксируется при достижении порога респираторной декомпенсации (≥ 50 в мин) и далее уже не увеличивается, отражая «потолочный эффект» риска, постоянная величина ЧД у больных на ИВЛ в индексе ПИКСЕЛ является стандартизированным маркером тяжести состояния. Такой подход с сохранением ЧД как непрерывной переменной (вместо введения в модель дихотомической переменной «ИВЛ»), позволил включить в анализ больных, находящихся уже с первых часов лечения в ОРИТ на аппаратной респираторной поддержке, подчеркивая тяжесть их состояния без снижения дискриминативной способности индекса и усложнения расчетной формулы. Дополнительным физиологическим обоснованием служит доказанная нелинейная (J-образная) связь внутрибольничной летальности с ЧД у па-

циентов в критическом состоянии [35], что подтверждает целесообразность пороговой, а не линейной интерпретации экстремальных значений ЧД. Наконец, формулу ПИКСЕЛ разработали на основе априорного метода, без внутренней валидации. Таким образом, несмотря на многоцентровый характер исследования, перед клиническим внедрением показателя ПИКСЕЛ необходима его внешняя валидация на независимой когорте пациентов.

Совокупность представленных данных позволяет сделать вывод о том, что витальные показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой и респираторной систем, индексированные с учетом антропометрических и возрастных характеристик обладают рядом преимуществ при ранней стратификации риска у пациентов с сепсисом. В отличие от дихотомических и рейтинговых шкал, индексный подход предполагает возможность непрерывной прикроватной оценки параметров, что позволяет учитывать даже незначительные изменения физиологических показателей. Фиксация комплекса минимальных отклонений в работе дыхательной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с сепсисом может иметь клиническое значение, свидетельствуя о начинающейся декомпенсации органной дисфункции. Кроме

того, балльная цифровая форма расчетного показателя не подвергается субъективности, в отличие от оценки пятнистости кожи или времени наполнения капилляров. Простота, доступность и скорость измерения составных компонентов для расчета ПИКСЕЛ обеспечивают возможность динамической оценки состояния пациента с первых минут поступления в ОРИТ, что имеет ключевое значение для своевременного выявления тяжести течения сепсиса.

Заключение

Показатель ПИКСЕЛ, основанный на совокупности параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также демографических и антропометрических характеристиках, обладает преимуществами по сравнению со стандартными прогностическими шкалами у пациентов с сепсисом. Предикивная ценность данного индекса через 3 ч после начала интенсивной терапии оказалась максимальной среди изученных в этом исследовании ранних предикторов летальности с АУС 0,800 (95% ДИ 0,744–0,855), пороговым значением 1,1 с чувствительностью 69% и специфичностью 85%. Кроме того, значения индекса ПИКСЕЛ были ассоциированы с числом дней без органозаместительной поддержки.

Литература

1. Багненко С. Ф., Горобец Е. С., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Дибиров М. Д., Ершова О. Н., Замятин М. Н., с соавт. Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025; 22 (1): 80–109. Bagnenko S. F., Gorobets E. S., Gusarov V. G., Dekhnych A. V., Dibirov M. D., Ershova O. N., Zamyatin M. N., et al. Clinical guidelines «Sepsis (in adults)». *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation=Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2025; 22 (1): 80–109. (in Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109.
2. Ramasco F, Nieves-Alonso J, García-Villabona E, Vallejo C, Kattan E, Méndez R et al. Challenges in septic shock: from new hemodynamics to blood purification therapies. *Jf Pers Med*. 2024; 14 (2): 176. DOI: 10.3390/jpm14020176. PMID: 38392609.
3. Belfiore J, Taddei R & Biancofiore G. Catecholamines in sepsis: pharmacological insights and clinical applications — a narrative review. *J Anesth Analg Critl Care*. 2025; 5 (1): 17. DOI: 10.1186/s44158-025-00241-2. PMID: 40176108.
4. Morelli A, Singer M, Ranieri V M, D'Egidio A, Mascia L, Orecchioni A, Piscioneri F, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1528–1534. DOI: 10.1007/s00134-016-4351-2. PMID: 27101380.
5. Carrara M, Bollen Pinto B, Basell G, Bendjelid K, Ferrario M. Baroreflex sensitivity and blood pressure variability can help in understanding the different response to therapy during acute phase of septic shock. *Shock*. 2018; 50: 78–86. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001046. PMID: 29112634.
6. Ospina-Tascón G. A., Teboul J. L., Hernandez G., Alvarez I., Sánchez-Ortiz A. I., Calderón-Tapia L. E., Manzano-Nunez R., et al. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10: 41. DOI: 10.1186/s13613-020-00658-8. PMID: 32296976.
7. Paiva M., Carvalho R. A., Brizido C., Bello A. R., Lima M. R., Domingues M., Pereira J. C., et al. Diastolic shock index: a novel prognostic parameter unveiling insights into vasodilatory cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2024; 45 (1) ehae666.1734. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.1734.
8. Owattanapanich N., Boonchana N. Diastolic shock index: its importance and application in critically ill patients: a narrative review. *Clin CritCare*. 2025; 33: Article ID e250005. DOI: 10.54205/cc.v33.270310.
9. de Simone G., Devereux R. B., Kimball T. R., Roman M. J., Palmier V., Celentano A., Daniels S. R. Relation of heart rate to left ventricular dimensions in normotensive, normal-weight children, adolescents and adults. *Ital Heart J*. 2001; 2: 599–604. PMID: 11577834.
10. Lin S., Yang X. Body surface area is a predictor of 90-day all-cause mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Injury*. 2024; 55 (6): 111544. DOI: 10.1016/j.injury.2024.111544. PMID: 38626586.
11. Chang H., Liao L., Wang W., Pinhu L. Body surface area as a prognostic predictor in patients with sepsis. 2022. License CC BY 4.0. DOI: 10.21203/rs.3 rs-1888518/v1.
12. Zafrir B., Salman N., Crespo-Leiro M. G., Anker S. D., Coats A. J., Ferrari R., Filippatos G., et al. Body surface area as a prognostic marker in chronic heart failure patients: results from the heart failure registry of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18 (7): 859–868. DOI: 10.1002/ejhf.551. PMID: 27198159.
13. Nes, B. M., Janszky I., Wisløff U., Støylen A., Karlsen T. Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: the HUNT Fitness Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23: 697–704. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2012.01445.x. PMID: 22376273.
14. Lupón J., Domingo M., de Antonio M., Zamora E., Santemas J., Díez-Quevedo C., Altimir S., et al. Aging and heart rate in heart failure: clinical implications for long-term mortality. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90: 765–772. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.02.019. PMID: 26046411.
15. Aglen S. A. S., Simonsen H. F., Sjøset T. E., Jammer I. Respiratory rate as a predictor of clinical deterioration and mortality: a scoping review. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2025; 69 (8): e70113. DOI: 10.1111/aas.70113. PMID: 40828518.
16. Zhang T. Y., Du Y. J., Hou Y. Z., Du Q., Dou H. R., Gao X. M. Heart/breathing rate ratio [HBR] as a predictor of mortality in critically ill patients. *Heliyon*. 2024; 10 (10): e31187. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31187. PMID: 38803872.

17. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
18. La Via L., Sangiorgio G., Stefani S., Marino A., Nunnari G., Cocuzza S., La Mantia I., et al. The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia (Basel)*. 2024; 5 (3): 456–478. DOI: 10.3390/epidemiologia5030032. PMID: 39189251.
19. Shvilkina T., Shapiro N. Sepsis-induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1200441. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1200441. PMID: 37522079.
20. Shen Y., Wang J., Cao Q., Wu Y., Wang Q., Wang N., Shao M. Maximum heart rate and mortality in sepsis patients: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2025; 21 (2): 621–630. DOI: 10.1007/s11739-025-03960-0. PMID: 40358822.
21. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C. M., French C., Machado F R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 34599691.
22. Allgöwer M., Burri, C. «Schockindex». *Dtsch Med Wochenschr*. 1967; 92 (43): 1947–1950. DOI: 10.1055/s-0028-1106070. PMID: 5299769.
23. Jouffroy R., Pierre Tourtier J., Gueye P., Bloch-Laine E., Bounes V., Debaty G., Boullaran J., et al. Prehospital shock index to assess 28-day mortality for septic shock. *Am J Emerg Med*. 2020; 38: 1352–1356. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.11.004. PMID: 31836349.
24. Torabi M., Moeinaddini S., Mirafzal A., Rastegari A., Sadeghkhani N. Shock index, modified shock index, and age shock index for prediction of mortality in Emergency Severity Index level 3. *Am J Emerg Med*. 2016; 34: 2079–2083. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.07.017. PMID: 27461887.
25. Yu T., Tian C., Song J., He D., Sun Z., Sun Z. Age shock Index is superior to shock index and modified shock index for predicting long-term prognosis in acute myocardial infarction. *Shock*. 2017; 48: 545–550. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000892. PMID: 28481840.
26. Jouffroy R., Gille S., Gilbert B., Travers S., Bloch-Laine E., Ecollan P., Boullaran J., et al. Relationship between shock index, modified shock index, and age shock index and 28-day mortality among patients with prehospital septic shock. *J Emerg Med*. 2024; 66: 144–153. DOI: 10.1016/j.jemermed.2023.11.010. PMID: 38336569.
27. Dewey, F E., Rosenthal, D., Murphy, D. J., Froeliche V. F., Ashley, E. A. Does size matter? *Circulation*. 2008; 117: 2279–2287. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.736785. PMID: 18443249.
28. Jegier W., Sekelj P., Auld P. A. M., Simpson R., McGregor M. The relation between cardiac output and body size. *Heart*. 1963; 25: 425–430. DOI: 10.1136/hrt.25.4.425. PMID: 14045321.
29. Infeld M., Avram R., Wahlberg K., Silverman D. N., Habel N., Lustgarten D. L., Pletcher M. J., et al. An approach towards individualized lower rate settings for pacemakers. *Heart Rhythm O2*. 2020; 1 (5): 390–393. DOI: 10.1016/j.hrroo.2020.09.004. PMID: 33604585.
30. Yeo H. J., Kim H. L., So M. W., Park J. M., Kim D., Cho W. H. Obesity paradox of sepsis in long-term outcome: the differential effect of body composition. *Intensive Crit Care Nurs*. 2025; 87. DOI: 10.1016/j.iccn.2024.103893. PMID: 39608164.
31. Lee K. J., Kim Y. K., Jeon K., Ko R. -E., Suh G. Y., Oh D. K., Lim S. Y. et al. Shock indices are associated with in-hospital mortality among patients with septic shock and normal left ventricular ejection fraction. *PLoS One* 2024; 19 (3): e0298617. DOI: 10.1371/journal.pone.0298617. PMID: 38470900.
32. Ngan C., Zeng X., Lia T., Yin W., Kang Y. Cardiac index and heart rate as prognostic indicators for mortality in septic shock: a retrospective cohort study from the MIMIC-IV database. *Heliyon*. 2024; 10 (8): e28956. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28956. PMID: 38655320.
33. Na S. J., Oh D. K., Park S., Lee Y. J., Hong S. -B., Park M. H., Ko R. -E., et al. The association between tachycardia and mortality in septic shock patients according to serum lactate level: a nationwide multicenter cohort study. *J Korean Med Sci*. 2023; 38 (40): e313. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e313. PMID: 37845786.
34. Mohamed A. K. S., Mehta A. A., James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical intensive care unit. *Lung India*. 2017; 34 (4): 330–335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_54_16. PMID: 28671163.
35. Zhang K., Shi Y., Han Y., Cai T. Y., Gu F. M., Gu Z. X., Zhang T., et al. J-shaped association between respiratory rate and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients complicated by congestive heart failure in intensive care unit. *Dose Response*. 2024; 22 (4): 15593258241303040. DOI: 10.1177/15593258241303040. PMID: 39629219.

Поступила 21.03.2026

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 08.06.2026

Влияние ингаляций термической гелий-кислородной смеси и оксида азота на показатели газообмена у пострадавших с политравмой и ушибом легких

Ю. Е. Костыря^{1,2*}, Н. И. Гуляев¹, Р. Е. Лахин³, А. Ф. Костыря⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Минобороны России, Россия, 143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1

² Клинический госпиталь Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по г. Москве, Россия, 127299 г. Москва, ул. Новая Ипатовка, д. 3а

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27

Для цитирования: Ю.Е. Костыря, Н.И. Гуляев, Р.Е. Лахин, А.Ф. Костыря. Влияние ингаляций термической гелий-кислородной смеси и оксида азота на показатели газообмена у пострадавших с политравмой и ушибом легких. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 13–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2674> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Юрий Евгеньевич Костыря, urky.k@yandex.ru

Резюме

Термическая гелий-кислородная смесь (t-He/O₂, гелиокс) снижает сопротивление в дыхательных путях и улучшает вентиляцию в патологических зонах легких. Ингаляционный оксид азота (NO) является селективным легочным вазодилататором, снижающим давление в легочной артерии и улучшающим вентиляционно-перфузионное соотношение, что также способствует оптимизации оксигенации.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность добавления ингаляций NO, t-He/O₂ и их комбинации к стандартной респираторной терапии у пострадавших с политравмой и ушибом легких.

Материалы и методы. Провели открытое проспективное рандомизированное исследование. 186 пациентов разделили на 4 группы: группа NO ($n=43$), группа t-He/O₂ ($n=49$), группа t-He/O₂+NO ($n=48$) и группа контроля (кислородотерапия, O₂, $n=46$). Курс респираторной терапии составил 12 суток. Оценивали динамику компьютерно-томографических (МСКТ) признаков ушиба легкого, показатели газового состава артериальной крови (PaO₂, PaCO₂, SaO₂, лактат, pH) на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки.

Результаты. Наиболее выраженную положительную динамику отметили в группе комбинированной терапии (t-He/O₂+NO). К 12-му дню в данной группе регистрировали статистически значимое уменьшение объема повреждения легких по данным МСКТ на 69% ($p=0,018$), повышение PaO₂ до 95,1 мм рт. ст. ($p<0,001$), снижение PaCO₂ до 35,8 мм рт. ст. ($p<0,001$) и лактата до 1,38 ммоль/л ($p=0,0025$). Эти же показатели в группах монотерапии (NO или t-He/O₂) также односторонне значимо различались от результатов в группе контроля (O₂). Нежелательных явлений, связанных с терапией, не зарегистрировали.

Заключение. Применение ингаляций термической гелий-кислородной смеси и оксида азота, особенно в комбинации, в составе комплексной терапии пострадавших с политравмой и ушибом легких способствует значимому улучшению газообмена и регрессу рентгенологических признаков повреждения легочной ткани, что позволяет рекомендовать данные методы для ранней респираторной терапии в условиях отделений интенсивной терапии.

Ключевые слова: гелий-кислородная смесь; гелиокс; ингаляционный оксид азота; политравма; ушиб легкого; респираторная терапия; газовый состав крови

Главный тезис. 12-дневный курс респираторной терапии с добавлением ингаляций оксида азота и подогретой гелиево-кислородной смеси ускоряет восстановление после ушиба легких и улучшает параметры газообмена у пациентов с политравмой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhalation Effect of Heated Helium-Oxygen Mixture and Nitric Oxide on Gas Exchange Parameters in Patients with Polytrauma and Pulmonary Contusion

Yuri E. Kostyrya^{1,2*}, Nikolay I. Gulyaev¹, Roman E. Lakhin³, Anna F. Kostyrya⁴

¹ National Medical Research Center for High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russia, 1 Novy township, Krasnogorsk Urban District, 143420 Moscow Region, Russia

² Clinical Hospital, Medical and Sanitary Unit, Ministry of Internal Affairs of Russia for Moscow, 3a Novaya Ipatovka Str., 127299 Moscow, Russia

Summary

The heated helium-oxygen mixture (t-He/O₂, heliox) reduces resistance in the airways and improves ventilation in affected zones of the lungs. Inhaled nitric oxide (NO) is a selective pulmonary vasodilator that lowers pressure in the pulmonary artery and enhances the ventilation-perfusion match, which also contributes to the optimization of oxygenation.

The aim of the study is to assess the efficacy and safety of adding inhaled NO, t-He/O₂, and their combination to standard respiratory therapy in patients with polytrauma and pulmonary contusion.

Materials and Methods: We conducted an open prospective randomized study. 186 patients were divided into 4 groups: the NO group ($n=43$), the t-He/O₂ group ($n=49$), the t-He/O₂+NO group ($n=48$), and the control group (oxygen therapy, O₂, $n=46$). The respiratory therapy course lasted 12 days. We assessed the dynamics of computed tomography (MSCT) signs of pulmonary contusion, as well as the arterial blood gas (ABG) parameters (PaO₂, PaCO₂, SaO₂, lactate, pH) on days 1, 4, 8, and 12.

Results. The most remarkable improvements were documented in the combination therapy group (t-He/O₂+NO). By day 12, this group showed a statistically significant 69% reduction in the extent of lung injury on MSCT ($p=0.018$), an increase in PaO₂ to 95.1 mm Hg ($p<0.001$), a decrease in PaCO₂ to 35.8 mm Hg ($p<0.001$), and a reduction in lactate to 1.38 mmol/L ($p=0.0025$). The same parameters in the monotherapy groups NO or t-He/O₂ also markedly improved compared to the control group (O₂). No therapy-related adverse events were reported.

Conclusion. Employment of inhaled t-He/O₂ and NO, especially in combination, as a part of the total care plan of patients with polytrauma and pulmonary contusion, contributes to a significant improvement in gas exchange and regression of radiographic signs of lung tissue injury. Thereby, described method is recommended for early respiratory therapy in intensive care units.

Keywords: *helium-oxygen mixture; heliox; inhaled nitric oxide; polytrauma; pulmonary contusion; respiratory therapy; blood gas composition*

Highlight. A 12-day respiratory therapy course with inhaled NO and heated helium-oxygen mixture accelerates recovery from pulmonary contusion and improves gas exchange parameters in patients with polytrauma.

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Костыря Юрий Евгеньевич / Yuri E. Kostyrya: <https://orcid.org/0009-0006-1037-8607>

Гуляев Николай Иванович / Nikolay I. Gulyaev: <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Лахин Роман Евгеньевич / Roman E. Lakhin: <https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>

Костыря Анна Федоровна / Anna F. Kostyrya: <https://orcid.org/0009-0001-0453-4910>

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

Введение

Политравма остается одной из ведущих причин летальности и инвалидизации лиц трудоспособного возраста, представляя значимую медико-социальную проблему, в том числе для системы медицинского обеспечения правоохранительных органов [1–5]. Отличительной патофизиологической особенностью политравмы является синдром взаимного отягощения, при котором сочетание повреждений приводит к более тяжелому системному ответу, чем простая сумма тяжести изолированных травм [3–6]. Ушиб легких, как частый компонент политравмы, является независимым фактором риска развития острой дыхательной недостаточности (ОДН), пролонгирует сроки искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и увеличивает общую летальность [2–5, 7, 8].

Основой респираторной поддержки при ушибе легких является респираторная терапия, направленная на оптимизацию оксигенации и вентиляции. Поиск адьювантных методов, поз-

воляющих улучшить газообмен и сократить сроки восстановления легочной функции, является актуальной задачей интенсивной терапии.

Гелий-кислородная смесь (гелиокс) благодаря низкой плотности гелия снижает сопротивление в дыхательных путях и улучшает вентиляцию в зонах с турбулентным потоком, что теоретически может быть полезно при отеке и обструкции, сопровождающих ушиб легких [9–13]. Термическая модификация смеси (t-He/O₂), а именно ее нагревание непосредственно перед вдохом до 70–90°C, потенциально может дополнительно улучшать реологические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Ингаляционный оксид азота (iNO) является селективным легочным вазодилататором, снижающим давление в легочной артерии и улучшающим вентиляционно-перфузионное соотношение, что также способствует оптимизации оксигенации [14–17].

Многочисленные исследования подтверждают, что оксид азота (NO) является фунда-

ментальным регулятором метаболических процессов во всех живых организмах, проявляя широкий спектр биологических эффектов. Эти данные позволили раскрыть механизмы, посредством которых NO функционирует в биологических системах. Физико-химические свойства нейтральных молекул NO, которые образуются в организме человека в результате ферментативного синтеза, объясняют их двойственное воздействие на органы-мишени. Молекулы NO способны как регулировать, так и оказывать цитотоксическое влияние на клетки и ткани [16, 18–21].

Оксид азота (NO) является ключевым медиатором, участвующим в широком спектре биохимических процессов, критически важных для регуляции физиологических функций на клеточном уровне. Его роль в передаче сигналов, как межклеточных, так и внутриклеточных, обеспечивает гомеостаз организма. В частности, в сердечно-сосудистой системе NO инициирует вазодилатацию через активацию эндотелий-зависимого механизма релаксации гладкой мускулатуры сосудов [8, 17, 18, 20].

Основным проявлением действия ингаляционного оксида азота на организм является прямое его влияние на сосуды малого круга кровообращения, вследствие чего реализуются различные механизмы улучшения газообмена. Помимо прочего прямое регуляторное действие на мускулатуру бронхиального дерева позволяет снизить его сопротивление протекающей газовой смеси [14–17]. Преимущество термической гелий-кислородной смеси (термический гелиокс) в условиях патологической бронхоконстрикции заключается в очень низкой вязкости и высокой текучести, что обеспечивает ее высокую проникающую способность в альвеолы и прямое термическое воздействие [9–13].

Несмотря на изученность эффектов гелий-кислородной смеси и оксида азота в отдельности, данные об их совместном применении, особенно в форме термического гелиокса, у пациентов с травматическим повреждением легких ограничены.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность добавления ингаляций NO, t-He/O₂ и их комбинации к стандартной респираторной терапии у пострадавших с политравмой и ушибом легких

Материал и методы

Провели открытое, одноцентровое, интервенционное, проспективное, рандомизированное клиническое исследование на базе отделений реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военного клинического госпиталя им. А. А. Вишневского Ми-

нобороны России (НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского) в период с сентября 2023 года по май 2025 г. Исследование было одобрено Этическим комитетом НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневского (научно-исследовательская работа (НИР) «Гелий» протокол № 14/23 от 20.07.2023, НИР «Гелий+», протокол № 2/25 от 27.02.2025).

Общее скрининговое исследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выполнили 15846 пациентам с политравмой на этапе поступления в лечебное учреждение. Из них число пострадавших, у которых на фоне политравмы ведущим было поражение легких в виде их контузии без признаков воспаления и имелась дыхательная недостаточность, составило 468 пациентов. Отобрали 192 пациента (мужчины — 192, средний возраст 31 ± 7 лет), соответствующих критериям включения в исследование. 186 из них полностью прошли программу исследования. 4-х пациентов исключили вследствие развития воспалительных изменений в легочной ткани, у 2-х пациентов развились явления острого почечного повреждения, которые потребовали проведения заместительной почечной терапии (рис. 1).

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте 18–65 лет с верифицированным диагнозом политравмы и ушиба легких (по данным экстренной МСКТ органов грудной клетки), с признаками дыхательной недостаточности (SaO₂ ≤ 95%, PaO₂ ≤ 80 мм рт. ст.), подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения: изолированная травма грудной клетки, бактериальная пневмония на момент поступления, тяжелая органная патология (почечная дисфункция со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м², потребность в гемодиализе, печеночная недостаточность с проявлениями цитолиза, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические или гематологические заболевания), необходимость проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), участие в других клинических исследованиях.

Выделение групп: 186 пациентов, соответствовавших критериям включения, методом рандомизации (запечатанные конверты) распределили на 4 группы:

— группа 1 (NO), *n* = 43: стандартная терапия + ингаляции NO в дозе 30 ppm через аппарат «Тианокс» (АИТ-NO-01 по ТУ 32.50.21-001-07623615-2017). 2 раза в день по 20 минут.

— группа 2 (t-He/O₂), *n* = 49: стандартная терапия + ингаляции термической гелий-кислородной смеси (65–75% He, 25–35% O₂, температура 70–90°C) через аппарат «Гелиокс Экстрим» (РЗН 2016/3988, ТУ 9444-001-0116489960-2015) 2 раза в день по 20 мин.

— группа 3 (t-He/O₂ + NO), *n* = 48: стандартная терапия + комбинированные ингаляции (t-He/O₂ + NO) по аналогичному режиму.

— группа 4 (контроль, O₂), *n* = 46: стандартная терапия + оксигенотерапия через маску Вентури (поток O₂ 6 л/мин) 2 раза в день по 20 мин.



Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Стандартную терапию во всех группах проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, с включением адекватного обезболивания, респираторной поддержки по показаниям, антибактериальной и инфузионной терапии.

Оцениваемые параметры. Первичная конечная точка исследования — динамика PaO_2 (напряжение кислорода в артериальной крови) к 8-м суткам терапии. Помимо PaO_2 , оценивали динамику ряда показателей артериальной крови ($PaCO_2$, SaO_2 , лактат, pH) и степень регресса изменений легочной ткани по данным МСКТ. Оценку осуществляли исходно (1-е сутки) и на 4-е, 8-е, 12-е сутки терапии. Тяжесть ушиба легких оценивали по модифицированной классификации: КТ-1 (легкая), КТ-2 (средняя), КТ-3 (тяжелая) [8].

Обоснование размера выборки. Расчет размера выборки выполнили для первичной конечной точки — динамики PaO_2 (напряжение кислорода в артериальной крови) к 8-м суткам терапии. Минимальной клинически значимой разницей между группами приняли значение 12 мм рт. ст. на основании ретро-

спективного анализа историй болезни пациентов с политравмой и ушибом легких в нашем центре. Стандартное отклонение (SD) показателя PaO_2 в исследуемой популяции составило 7,0 мм рт. ст.

Статистический расчет выполнили с использованием программного обеспечения G*Power (версия 3.1.9.7, Universität Düsseldorf, Германия) для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с четырьмя группами. Считали достоверными значения: уровень значимости $\alpha = 0,05$ (двусторонний), статистическая мощность $(1-\beta) = 0,80$, ожидаемый размер эффекта Cohen's $f = 0,50$ (что соответствует отношению разницы средних к стандартному отклонению $\Delta/SD \approx 12/7 = 1,71$, пересчитанному в f для четырех групп).

С целью контроля ошибки I типа при множественных попарных сравнениях использовали поправку Бонферрони: число сравнений между четырьмя группами составляло 6, поэтому скорректированный уровень значимости $\alpha_{adj} = 0,05 / 6 \approx 0,0083$.

Результат расчета. Минимальный необходимый размер выборки составил 21 пациент на группу. Учитывая возможное выбывание (около 10% — развитие воспалительных изменений, острое

почечное повреждение и другие причины), плановый размер группы установили равным 23 пациентам.

Фактически в исследование после рандомизации и исключения 6 пациентов вошло от 43 до 49 пациентов в каждой группе, что превысило расчетный минимум в 1,9–2,1 раза. Произвели расчет статистической мощности для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с четырьмя группами при общем объеме выборки $n = 192$, уровень значимости $\alpha = 0,05$, Cohen's $f = 0,50$ с использованием программного обеспечения G*Power (версия 3.1.9.7, Universität Düsseldorf, Германия) для данных приведенных параметров. Мощность $\approx 1,00$ (или 100%). Даже с учетом поправки Бонферрони статистическая мощность оставалась очень высокой (99%), что гарантировало надежность выводов для всех планируемых межгрупповых сравнений.

Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Microsoft Excel LTSC MSO (16.0.14332.20761) (Microsoft Corp., Redmond, Washington 98052-6399, USA). Нормальности

Таблица 1. Антропометрические, клинические и лабораторные показатели пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				p
	NO, n=43	t-He/O ₂ , n=49	t-He/O ₂ +NO, n=48	O ₂ n=46	
Возраст, лет	32±7	30±6	30±7	32±6	0,779
Пол, муж	43 (100%)	49 (100%)	48 (100%)	46 (100%)	0,999
Рост, см	175±6	174±5	175±7	173±7	0,741
Вес, кг	76,8±6,8	77,4±8,1	75,9±8,6	77,2±7,6	0,861
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6±4,8	24,9±5,3	25,1±4,9	25,8±5,6	0,863
ИМТ > 25 кг/м ²	12 (28%)	16 (32%)	17 (35%)	14 (30%)	0,902
ЧСС, мин ⁻¹	92±14	86±12	88±15	90±14	0,668
МСКТ ушиба легких (при поступлении)*, баллы	1,96 (1,45–2,47)	1,92 (1,36–2,56)	2,0 (1,39–2,61)	1,94 (1,33–2,55)	0,675
PaO ₂ (при поступлении), мм рт. ст.	72,1±6,9	74,3±9,7	73,1±8,4	72,8±8,8	0,807
PaCO ₂ (при поступлении), мм рт. ст.	47,2±6,8	48,4±7,6	48,3±7,7	47,0±7,5	0,850
SaO ₂ (при поступлении), %	91,6±1,4	92,3±2,1	91,9±1,9	92,0±2,2	0,780
Уровень лактата (при поступлении), ммоль/л	4,12±0,78	3,86±1,12	3,92±0,84	4,01±1,22	0,766
pH (при поступлении)	7,33±0,07	7,32±0,07	7,32±0,07	7,33±0,07	0,886
ISS1					
конечности*	2,3 (1–4)	2,4 (1–4)	2,3 (1–4)	2,4 (1–4)	0,950
голова*	2,6 (1–4)	2,5 (1–4)	2,5 (1–4)	2,6 (1–4)	0,953
шея*	0,3 (0–1)	0,2 (0–1)	0,3 (0–1)	0,3 (0–1)	0,841
лицо*	0,2 (0–1)	0,2 (0–1)	0,2 (0–1)	0,3 (0–1)	0,841
грудь*	9 (9–9)	9 (9–9)	9 (9–9)	9 (9–9)	0,999
живот*	2,8 (1–4)	2,6 (1–4)	2,7 (1–4)	2,8 (1–4)	0,964
наружный* покров	2,2 (1–4)	2,4 (1–4)	2,3 (1–4)	2,0 (1–4)	0,790

Примечание. Данные табл. 1 и 2 представили $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение. ISS1 — тяжесть сочетанной травмы по областям по шкале тяжести травмы (Injury Severity Score), баллы. * — Данные представили в виде Me — медианы; ($Q1$ – $Q3$) — нижнего и верхнего квартилей.

распределения оценивали по критериям Шапиро–Уилка и χ^2 Пирсона. Показатели, характер которых соответствовал нормальному распределению, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случаях ненормального распределения количественных данных их описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$). Непрерывные числовые данные независимых выборок сравнивали с применением t -критерия Стьюдента, а парных выборок — посредством t -теста для зависимых наблюдений. Различия между группами, содержащие переменные, распределение которых отличалось от нормального, оценивали посредством U -критерия Манна–Уитни и знакового рангового теста Уилкоксона. Доли в группах и категориальные переменные сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера (в случаях, когда частота исхода составляла менее 10%). Значимость различий средних значений групп показателей оценивали посредством дисперсионного анализа (тест ANOVA). Результаты множественных сравнений корректировали, используя сравнение разностей средних по методу Тьюки и коррекцию уровня значимости (поправку Бонферрони). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатели отношения шансов (ОШ) с определением границ 95% доверительного интервала. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не применяли.

Результаты

Характеристика групп. Исходные демографические, клинические и лабораторные показатели пациентов во всех четырех группах были сопоставимы ($p > 0,05$), что подтвердило корректность рандомизации (табл. 1). Все пациенты были мужчинами, что было связано с эпидемиологией политравмы. Средний возраст составил 31 ± 7 лет. Преобладала средняя степень тяжести ушиба легких (КТ-2) — 77% случаев.

Динамика МСКТ-признаков. На 12-е сутки наблюдения наиболее значимый регресс объема поражения легочной ткани отметили в группе комбинированной терапии t-He/O₂+NO (уменьшение на 69% от исходного, $p=0,018$) и в группе t-He/O₂ (уменьшение на 62%, $p=0,044$). В группе NO регресс составил 54% ($p=0,09$), в контрольной группе O₂ — 42% ($p=0,230$) (рис. 2).

Динамика показателей газообмена. SaO₂: к 4-м суткам SaO₂ значимо повысилась во всех основных группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$), достигнув максимальных значений в группе t-He/O₂+NO (96,6%). К 12-м суткам в основных группах SaO₂ стабилизировалась на уровне 97,4%, в то время как в контрольной группе — 95,0% (табл. 2).

PaO₂. Значимое повышение PaO₂ к 8-м суткам зафиксировали во всех группах, однако в группах t-He/O₂ и t-He/O₂+NO прирост был наиболее выраженным (до 95,3 и 95,1 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,001$), превышая показатели группы контроля (82,8 мм рт. ст., $p=0,040$) (табл. 2).

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей за 12 суток лечения пациентов.

Показатели, сутки	Значения показателей в группах			
	NO, n=43	t-He/O ₂ , n=49	t-He/O ₂ +NO, n=8	O ₂ n=46
SaO₂, %				
1-е	91,6±1,4	92,3±2,1	91,9±1,9	92,0±2,2
4-е	95,6±1,1*	96,1±1,3*	96,6±1,1*	94,0±2,2
8-е	96,1±1,3	97,8±1,1	98,9±0,7	94,7±1,9
12-е	96,6±1,4	98,8±0,8	99,1±0,8	95,0±2,8
p, 1-е и 12-е	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,285
PaO₂, мм рт. ст.				
1-е	72,1±6,9	74,3±9,7	73,1±8,4	72,8±8,8
4-е	82,7±5,9	85,8±6,3	86,7±5,6	81,3±7,1
8-е	88,1±6,9	95,3±4,5	95,1±4,4	82,8±4,8
12-е	92,8±5,1	97,1±1,9	98,3±0,9	90,1±8,2
p, 1-е и 12-е	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,036
PaCO₂, мм рт. ст.				
1-е	47,2±6,8	48,4±7,6	48,3±7,7	47,0±7,5
4-е	43,2±5,8	42,4±4,6	40,9±6,1	45,2±6,5
8-е	39,2±3,2	36,4±2,6	36,1±2,1	42,4±6,1
12-е	37,2±4,1	36,1±2,3	35,9±2,7	39,8±4,5
p, 1-е и 12-е	p=0,015	p<0,001	p<0,001	p=0,110
Лактат артериальной крови, ммоль/л				
1-е	4,12±0,78	3,86±1,12	3,92±0,84	4,01±1,22
4-е	2,66±0,62*	2,12±0,68*	2,06±0,74*	3,1±1,18
8-е	1,78±0,84	1,54±0,91	1,48±0,88	2,45±1,32
12-е	1,82±0,96	1,36±0,85	1,38±0,84	2,34±1,14
p, 1-е и 12-е	p=0,017	p=0,003	p=0,003	p=0,144
pH артериальной крови				
1-е	7,33±0,07	7,32±0,07	7,32±0,07	7,33±0,07
4-е	7,36±0,07	7,36±0,07	7,36±0,07	7,36±0,07
8-е	7,39±0,07	7,40±0,07	7,40±0,07	7,35±0,07
12-е	7,38±0,07	7,42±0,07	7,43±0,07	7,36±0,07
p, 1-е и 12-е	p=0,481	p=0,155	p=0,116	p=0,667

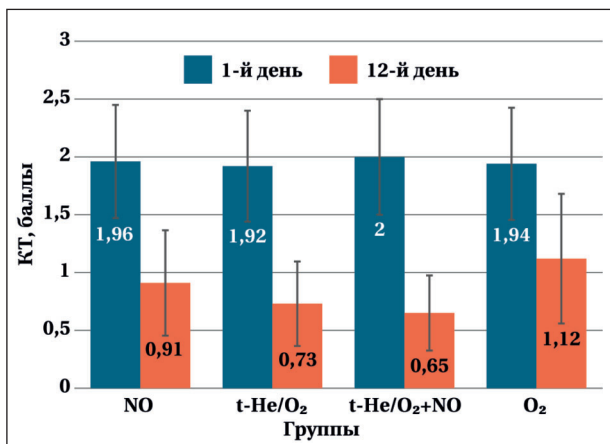


Рис. 2. Динамика компьютерных томографических признаков ушиба легких в группах.

PaCO₂. Статистически значимое снижение PaCO₂ к 8-м суткам отметили в группах t-He/O₂ (36,4 мм рт. ст., $p=0,027$) и t-He/O₂+NO (36,1 мм рт. ст., $p=0,030$). В группе контроля значимой динамики не наблюдали ($p=0,110$) (табл. 2).

Лактат (Лас). Уже на 4-е сутки во всех основных группах фиксировали значимое снижение лактата по сравнению с исходным ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе динамика была незначимой ($p=0,443$). К 12-м суткам концентрация лактата в группах t-He/O₂ и

t-He/O₂+NO достигла 1,36 и 1,38 ммоль/л соответственно, что ниже, чем в группе контроля (2,34 ммоль/л) (табл. 2).

pH. Межгрупповой разницы динамики pH артериальной крови не выявили ($p>0,05$), хотя отметили тенденцию к более быстрой нормализации в группах с применением t-He/O₂ (табл. 2).

Безопасность. За весь период наблюдения не зарегистрировали ни одного нежелательного явления, связанного с проведением ингаляционной терапии NO или t-He/O₂. Максимальное значение метгемоглобина зарегистрировали равным 1%.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что добавление ингаляций NO и, в особенности, термической гелий-кислородной смеси к стандартной терапии у пациентов с политравмой и ушибом легких приводит к значимо более выраженному улучшению показателей газообмена по сравнению с изолированной кислородотерапией.

Наибольшая эффективность комбинированного режима (t-He/O₂+NO) может быть объяснена воздействием на различные звенья патогенеза респираторной недостаточности при ушибе легких. Ингаляционный NO, являясь селективным вазодилататором, предположительно

но улучшил перфузию в вентилируемых отделах легких, снизив шунтирование [16, 22–24]. Термический гелиокс, благодаря снижению плотности дыхательной смеси и, возможно, муколитическому эффекту нагретого увлажненного газа, мог способствовать улучшению распределения газового потока и проходимости дистальных дыхательных путей, уменьшая зоны гиповентиляции [11–13, 20, 25]. Синергичное сочетание этих эффектов, вероятно, и привело к наиболее быстрой нормализации PaO_2 , PaCO_2 и лактата в 3-й группе.

Подобные эффекты были отражены в систематическом обзоре и мета-анализе [26], включившем 8 исследований общим количеством 1097 пациентов с пневмонией, который показал, что добавление He/O_2 к традиционной терапии может улучшить оксигенацию независимо от того, какой использовался протокол ингаляции He/O_2 . В период пандемии коронавирусной инфекции ингаляция He/O_2 приводила к улучшению оксигенации, что способствовало сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности [9, 10, 27]. Применение ингаляции He/O_2 для предоперационной подготовки пациентов снижает количество послеоперационных осложнений [25].

Важным результатом является значимое снижение уровня лактата в основных группах уже к 4-м суткам. Поскольку гиперлактатемия у критических больных часто отражает тканевую гипоперфузию и кислородный долг, его быстрое снижение на фоне применения исследуемых методов может свидетельствовать об улучшении периферической оксигенации и гемодинамики в целом, что согласуется с известными эффектами NO на микроциркуляцию [9, 14, 17].

Полное отсутствие нежелательных явлений подтверждает данные литературы о высокой безопасности как низкодозированного ингаляционного NO [8, 18, 24], так и гелиокс-терапии [9, 11, 27] при кратковременном применении у пациентов без тяжелой легочной гипертензии.

Литература

1. Агаджанян В. В., Устьянцева И. М., Пронских А. А., Кравцов С. А., Новокшионов А. В., Агаларян А. Х., Милуков А. Ю., с соавт. Политравма. Неотложная помощь и транспортировка. Новосибирск: Наука; 2008: 320. Agadzhanyan V. V., Ustyantseva I. M., Pronskikh A. A., Kravtsov S. A., Novokshonov A. V., Agalarian A. Kh., Milukov A. Y., et al. Polytrauma. Emergency aid and transportation. Novosibirsk: Nauka; 2008: 320.
2. Военная анестезиология и реаниматология. Национальное руководство. Щеголев А. В. (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2026: 912. ISBN 978-5-9704-9771-5. Military anesthesia and resuscitation. National Guidelines. Shchegolev A. V. (ed). Moscow: GEOTAR-Media; 2026: 912. ISBN 978-5-9704-9771-5. (in Russ.).
3. Крюков Е. В., Язенок А. В., Зайцев А. А., Goverdovskiy Ю. Б., Агафонов П. В., Фурсова Е. Н. Особенности патологии органов дыхания у раненых в условиях современного вооруженного конфликта. *Военно-медицинский журнал*. 2025; 346 (10): 4–10. Kryukov E. V., Yazenok A. V., Zaitsev A. A., Goverdovsky Yu. B.,

Ограничения исследования включают его открытый дизайн, связанный с техническими особенностями применяемого оборудования и проведение в одном центре, что может ограничивать генерализацию результатов. Перспективным направлением является проведение многоцентровых исследований с использованием ослепления для оценки влияния данных методов на более «жесткие» конечные точки: продолжительность ИВЛ, длительность пребывания на ОРИТ, общую летальность.

Клиническая значимость: предлагаемые методы респираторной поддержки являются малозатратными, неинвазивными и могут быть быстро развернуты в условиях госпиталей и военно-полевых медицинских учреждений. Их применение может способствовать более быстрой стабилизации состояния пострадавших с политравмой, сокращению сроков интенсивной терапии и улучшению исходов, что имеет большое значение для медицинского обеспечения в зонах чрезвычайных ситуаций.

Заключение

Добавление ингаляций как оксида азота (30 ppm), так и термической гелий-кислородной смеси к стандартной респираторной терапии у пострадавших с политравмой и ушибом легких приводит к значимому улучшению показателей газообмена (PaO_2 , SaO_2 , PaCO_2), а также к более быстрому снижению лактата артериальной крови, по сравнению со стандартной кислородотерапией.

Применение комбинированной ингаляции термического гелиокса и NO демонстрирует наиболее выраженный положительный эффект на динамику газообмена и регресс компьютерно-томографических признаков контузионных повреждений легочной ткани, что свидетельствует о возможном синергизме методов.

Все ингаляционные методы лечения продемонстрировали благоприятный профиль безопасности при курсовом применении в течение 12 суток.

- Agafonov P. V., Fursova E. N. Features of respiratory pathology in the wounded in the conditions of a modern armed conflict. *Military Medical Journal=Voenno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2025; 346 (10): 4–10. (in Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2025_346_10_4.
4. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Агафонов П. В., Аланичев А. Е., Базилевич С. Н., Барсуков А. В., Баширин В. А., с соавт. Военно-полевая терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 736. Trishkin D. V., Kryukov E. V., Agafonov P. V., Alanichev A. E., Bazilevich S. N., Barsukov A. V., Basharin V. A., et al. Military field therapy. National guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2023: 736. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-8023-6. DOI 10.33029/9704-8023-6-VPT-2023-1-736.
 5. Язенок А. В., Пащенко М. Б., Чеховских Ю. С., Агафонов П. В., Goverdovskiy Ю. Б., Загородников Г. Г., Головкин К. П. Структура висцеральной патологии на этапе оказания специализированной медицинской помощи — в военно-медицинской организации центрального подчинения в условиях современного вооруженного конфликта. *Военно-медицинский журнал*. 2025; 346 (12): 4–10. Yazenok A. V., Patsenko M. B., Chekhovskikh Yu. S.,

- Agafonov P. V., Goverdovsky Yu. B., Zagorodnikov G. G., Golovko K. P. The structure of visceral pathology at the stage of providing specialized medical care in a centrally subordinate military medical organization during a modern military conflict. *Military Medical Journal=Voenno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2025; 346 (12): 4-10. (in Russ.). DOI 10.52424/00269050_2025_346_12_4.
6. Бойко И. В., Зафт В. Б., Лазаренко Г. О. Организация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. *Медицина неотложных состояний*. 2013; 2 (49): 77–84. УДК: 616-001.756-083.98. Boyko I. V., Zaft V. B., Lazarenko G. O. Organization of emergency medical care for patients with polytrauma at the stages of medical evacuation. *Emergency Medicine=Neotlozhnaya Meditsina*. 2013; 2 (49): 77–84. (in Russ.). UDK: 616-001.756-083.98.
 7. Евдокимов В. И., Алексанин С. С., Рыбников В. Ю., Мясников А. А., Глухов В. А. Наукометрический анализ статей по применению газовых дыхательных смесей в экстремальной медицине. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2024; 3: 104–123. Evdokimov V. I., Aleksanin S. S., Rybnikov V. Yu., Myasnikov A. A., Glukhov V. A. Scientometric analysis of articles of respiratory gas mixtures and their application in emergency medicine. *Medical, biological, and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2024; 3: 104–123. (in Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2024-0-3-104-123.
 8. Чучалин А. Г. Респираторная медицина в 3 томах. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 1: 640. Chuchalin A. G. Respiratory Medicine in 3 volumes. M.: GEOTAR-Media. 2017; 1: 640. (in Russ.).
 9. Шогенова Л. В., Петриков С. С., Журавель С. В., Гаврилов П. В., Уткина И. И., Варфоломеев С. Д., Рябokon А. М., с соавт. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник РАМН*. 2020; 75 (5S): 353–362. Shogenova L. V., Petrikov S. S., Zhuravel S. V., Gavrilov P. V., Utkina I. I., Varfolomeev S. D., Ryabokon A. M., et al. Thermal helium-oxygen mixture as part of a treatment protocol for patients with COVID-19. *Annals of the Academy of Medical Sciences = Vestn Ross Acad Med Nauk*. 2020; 75 (5S): 353–362. (in Russ.). DOI: 10.15690/vgram1412.
 10. Смирнова М. И., Антипушина Д. Н., Драткина О. М. Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020; 23 (7): 78–84. Smirnova M. I., Antipushina D. N., Drapkina O. M. Possible options for the use of helium-oxygen mixture in acute respiratory pathology and in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Preventive Medicine = Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23 (7): 78–84. (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed20202307178.
 11. Beurskens, C. J., Wosten-van Asperen, R., Preckel, B., Juffermans N. P. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children, a descriptive review. *Respiration*. 2015; 89 (2): 166–174. DOI:10.1159/000369472. PMID: 25662070.
 12. Chiappa G. R., Queiroga F Jr, Meda E., Ferreira L. E., Diefenthaler F., Nunes M., Vaz M. A., et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 395: 1004–1010. DOI: 10.1164/rccm.200811-1793OC. PMID: 19299497.
 13. Colebourn C. L., Barber V., Young J. D. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007; 62 (1): 34–42. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2006. 04897.x. PMID: 17156225.
 14. Царева Н. А., Неклюдова Г. В., Ярошецкий А. И., Нуралиева Г. С., Куркиева Ф. Т., Шмидт А. Е., Суворова О. А. с соавт. Исследование эффективности и безопасности высоких доз ингаляционного оксида азота у пациентов с внебольничной пневмонией: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 417–426. Tsareva N. A., Neklyudova G. V., Yaroshetsky A. I., Nuralieva G. S., Kurkueva F. T., Schmidt A. E., Suvorova O. A., et al. Efficacy and safety of high doses of inhaled nitric oxide in patients with community-acquired pneumonia: a pilot study. *Pulmonology=Pulmonologiya*. 2024; 34 (3): 417–426. (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-417-426.
 15. Чучалин А. Г., Зайцев А. А., Куликова Н. А., Лиходий В. И., Давыдов Д. В. Ушиб легкого: клинические рассуждения. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 408–413. Chuchalin A. G., Zaitsev A. A., Kulikova N. A., Likhodiy V. I., Davydov D. V. Pulmonary contusion: clinical reasoning. *Pulmonology=Pulmonologiya*. 2023; 33 (3): 408–413. (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-408-413.
 16. Bath P. M., Coleman C. M., Gordon A. L., Lim W. S., Webb A. J. Nitric oxide for the prevention and treatment of viral, bacterial, protozoal and fungal infections. *F1000Res*. 2021; 10: 536. DOI: 10.12688/f1000research.51270.2. PMID: 35685687.
 17. Dweik R. A. Exhaled nitric oxide analysis and applications. Literature review. UpToDate. Mar 07, 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/exhalednitric-oxide-analysis-and-applications>.
 18. Ванин А. Ф. Позитивное (регуляторное) и негативное (цитотоксическое) действие динитрозильных комплексов железа в живых организмах. *Биохимия*. 2022; 87 (11): 1739–1760. Vanin A. F. Positive (regulatory) and negative (cytotoxic) effects of iron dinitrosyl complexes in living organisms. *Biochemistry = Biokhimiia*. 2022; 87 (11): 1739–1760. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0320972522110173.
 19. Калашиникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Кравченко И. В., Чубик М. В., Карпова М. Р., с соавт. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (3): 32–41. Kalashnikova T. P., Arsenyeva Yu. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K., Kravchenko I. V., Chubik M. V., Karpova M. R., et al. Antibacterial effect of nitric oxide on the causative agents of hospital-acquired pneumonia (experimental study). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (3): 32–41. (in Russ. & Eng.).
 20. Чучалин А. Г. Оксид азота — молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 326–333. Chuchalin A. G. Nitric oxide — a molecule of the 21st century. *Pulmonology=Pulmonologiya*. 2024; 34 (3): 326–333. (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333.333.
 21. Fink J. B. Helium-oxygen: an old therapy creates new interest. Feb 7, 2007. Chron. Pulm. Dis. respiratorytherapy.com [сайт]. Текст: электронный. (дата обращения: 20.01.2026)
 22. Tejero J., Shiva S., Gladwin M. T. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiol Rev*. 2019; 99 (1): 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017. PMID: 30379623.
 23. Zhao Y., Vanhoutte P. M., Leung S. W. Vascular nitric oxide: beyond NOS. *J Pharmacol Sci*. 2015; 129 (2): 83–94. DOI: 10.1016/j.jpshs.2015.09.002. PMID: 26499181.
 24. Костыря Ю. Е., Гуляев Н. И., Агафонов П. В., Юркин А. К. Исследование эффективности и безопасности оксида азота в ранней респираторной реабилитации пациентов с политравмой и ушибом легких. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2026; 28 (1): 65–73. Kostyrya Yu. E., Gulyaev N. I., Agafonov P. V., Yurkin A. C. Study of nitric oxide effectiveness and safety in early respiratory rehabilitation of patients with polytrauma and pulmonary contusion. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy= Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2026; 28 (1): 65–73 (in Russ.). DOI: 10.17816/brmma697540.
 25. Лянгазов А. П., Габитов М. В., Скрипкин Ю. В., Молчанов И. В., Гребенчиков О. А. Влияние предоперационной подготовки гелий-кислородной смесью на частоту легочных осложнений у пациентов с ХОБЛ и раком легкого. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 4–13. Lyangazov A. P., Gabitov M. V., Skripkin Yu. V., Molchanov I. V., Grebenschikov O. A. The effect of preoperative preparation with helium-oxygen mixture on the incidence of pulmonary complications in patients with COPD and lung cancer. *General Reanimatology= Obshchaya Reanimatologiya*. 2026; 22 (1): 4–13. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2026-1-2606.
 26. Лакхин Р. Е., Шаповалов П. А., Щеголев 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. The effectiveness of oxygen-helium 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.
 27. Лакхин Р. Е., Жданов А. Д., Щеголев А. В., Жданов К. В., Салухов В. В., Зверев Д. П., Козлов К. В. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одностороннее контролируемое исследование). *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (3): 430–437. Lakhin R. E., Zhdanov A. D., Shchegolev A. V., Zhdanov K. V., Salukhov V. V., Zverev D. P., Kozlov K. V. Oxygen-helium gas mixture «Heliox» for the treatment of respiratory failure in patients with the new coronavirus infection COVID-19 (randomized single-center controlled trial). *Russian Sklifosovskiy Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (3): 430–437. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-430-437.

Поступила 09.02.2026
Принята 13.05.2026

Нейропротективные эффекты хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта

Г. С. Клименков¹, В. Т. Долгих¹, М. В. Габитов^{1*}, Ю. В. Скрипкин², 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: Г. С. Клименков, В. Т. Долгих, М. В. Габитов, Ю. В. Скрипкин, О. А. Гребенчиков. Нейропротективные эффекты хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 21–27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2608> [На русск. и англ.]

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

Резюме

Цель исследования — изучение нейропротективных свойств хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальную работу провели в лаборатории органопroteкции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР. В исследование включили 32 аутибранных крысы линии Wistar, рандомизированных на 2 равных группы: NaCl — контрольная группа, получавшая физиологический раствор, и LiCl — группа сравнения, получавшая раствор хлорид лития 4,2% (63 мг/кг). Растворы вводили внутривенно через 120 мин после индуцирования инсульта. Модель ишемического инсульта создавали с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов сенсомоторной коры головного мозга. Для оценки неврологического дефицита использовали тест «Постановка конечности на опору». Объем ишемического очага определяли с помощью МРТ (7 Тесла). Иммуногистохимический анализ включал маркеры NeuN (нейрональная сохранность), Cas-3 (апоптоз) и Iba-1 (активация микроглии). Статистический анализ выполняли с использованием критериев Шапиро–Уилка, *t*-теста Стьюдента и *U*-критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. Применение хлорида лития привело к уменьшению объема ишемического очага на 30% по сравнению с контролем ($p = 0,0236$). В группе LiCl наблюдали увеличение интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры (80 UE vs 41 UE в Контрольной группе, $p = 0,0001$), уменьшение интенсивности сигнала Cas-3-положительных клеток на 25% ($p = 0,0008$) и Iba-1-положительных клеток — на 58% ($p < 0,0001$). Неврологический дефицит в группе LiCl был менее выражен ($9,8 \pm 1,2$ vs $12,5 \pm 1,5$ баллов, $p < 0,0001$).

Заключение. Хлорид лития продемонстрировал выраженные нейропротективные свойства в модели ишемического инсульта, уменьшая объем повреждения, способствуя подавлению апоптоза и воспаления. Полученные данные подтверждают потенциал хлорида лития как терапевтического агента для лечения ишемического инсульта, особенно благодаря его способности модулировать ключевые патогенетические механизмы. Результаты обосновывают необходимость дальнейших клинических исследований для оценки эффективности и безопасности лития в медицинской практике.

Ключевые слова: литий; нейропротекция; ишемический инсульт; острое нарушение мозгового кровообращения; NeuN; Cas-3; Iba-1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Neuroprotective Effects of Lithium Chloride in a Model of Photochemically Induced Stroke

Georgy S. Klimenkov¹, Vladimir T. Dolgikh¹,
Mikhail V. Gabitov^{1*}, Yuri V. Skripkin², 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

The aim of the study was to investigate the neuroprotective properties of lithium chloride in a model of photochemically induced stroke in rats.

Materials and Methods. The experimental work was conducted in the organoprotection laboratory for critical conditions at the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical

Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. The study included 32 outbred Wistar rats, randomized into 2 equal groups: the NaCl (control) group, treated with physiological saline solution, and the LiCl group, which received a 4.2% lithium chloride solution (63 mg/kg). The solutions were administered intravenously 120 minutes after inducing a stroke. The ischemic stroke model was generated using photochemically induced thrombosis in cerebral sensorimotor cortex vessels. Neurological deficit was assessed using the «limb placement test». Ischemic lesion volume was measured using MRI (7 Tesla). Immunohistochemical analysis included markers for NeuN (survived mature neurons), Cas-3 (neuronal apoptosis), and Iba-1 (microglial activation). Statistical analysis was performed using the Shapiro–Wilk test, Student's *t*-test, and the Mann–Whitney *U* test with significance at $p < 0.05$.

Results. Lithium chloride infusion resulted in a 30% reduction in the ischemic lesion volume compared to the control group ($p = 0.0236$). The LiCl group showed an increase in signal intensity (relative units, RU) in the NeuN-positive neurons in the penumbra (80 RU vs 41 RU in the control group, $p = 0.0001$), a 25% decrease in signal intensity in Cas-3-positive cells ($p = 0.0008$), and a 58% decrease in signal intensity in Iba-1-positive cells ($p < 0.0001$). Neurological deficit in the LiCl group was less detectable (NaCl vs LiCl: $9,8 \pm 1,2$ vs $12,5 \pm 1,5$ scores, respectively, $p < 0.0001$).

Conclusion. Lithium chloride demonstrated significant neuroprotective properties in a model of ischemic stroke, reducing the volume of damage and favoring the suppression of apoptosis and inflammation. The findings validate the potential of lithium chloride as a therapeutic agent for treatment of ischemic stroke, owing in particular to ability to modulate key pathogenic mechanisms of the disease. The results underscore the need for further clinical research to assess the efficacy and safety of lithium in medical practice.

Keywords: *lithium; neuroprotection; ischemic stroke; acute cerebrovascular accident; NeuN; Cas-3; Iba-1*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Клименков Георгий Сергеевич / Georgy S. Klimenkov: <https://orcid.org/0009-0006-5853-7961>

Долгих Владимир Терентьевич / Vladimir T. Dolgikh: <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

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

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

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

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

Введение

Инсульт является одной из частых причин смерти в мире [1]. Глобальная эпидемиология инсульта демонстрирует устойчивую тенденцию к росту заболеваемости до 9,6 млн новых случаев ежегодно. Данный показатель имеет выраженную корреляцию с процессами демографического старения населения. Согласно исследованиям, каждый четвертый человек переносит инсульт в течение жизни, при этом доминирует ишемическая форма нарушения мозгового кровообращения [2].

Патофизиологические механизмы ишемического инсульта представляют собой сложный каскад взаимосвязанных процессов, среди которых нарушение целостности гематоэнцефалического барьера занимает одно из ключевых мест. Вторичные повреждения при инсульте «включают» окислительный стресс и воспаление, которые приводят к дисфункции эндотелия церебральных сосудов. Данные изменения вызывают дестабилизацию микросреды мозга, инициируя вазогенный отек и геморрагическую трансформацию ишемизированной ткани, при этом активация микроглии и астроцитов замыкает порочный круг, усугубляющий ишемическое повреждение и способствующий прогрессированию неврологического дефицита [3].

Острая ишемия мозговой ткани вызывает структурные внутриклеточные преобразования. Судьба нейронов определяется степенью

и продолжительностью открытия поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий (Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP), наряду с развитием энергодефицита, эксайтотоксичности и окислительного стресса. Умеренное и транзиторное повышение проницаемости мембраны может сопровождаться обратимыми изменениями с последующей клеточной регенерацией, тогда как длительное открытие поры неизбежно приводит к гибели церебральных структур. Патологический процесс, связанный с открытием mPTP, характеризуется выходом в цитоплазму ключевых проапоптотических факторов, включая апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и вторичный митохондриальный активатор каспаз (SMAC/Diablo) [4]. Кроме этого, одной из важных патогенетических мишеней считается фермент гликогенсинтаза-киназа 3β (GSK- 3β), участвующий в регуляции гибели клетки, воспаления и окислительного стресса [5].

Применение препаратов лития в качестве терапевтического средства претерпело существенную эволюцию за последние десятилетия, особенно в области нейропротекции [6–8]. Первоначально известные своими нормотимическими свойствами в терапии психических расстройств, в последнее время препараты, содержащие литий, стали объектом пристального внимания исследователей в связи с проявлением нейропротективных свойств при череп-

но-мозговой травме, болезни Альцгеймера и боковом амиотрофическом склерозе [9–14].

Литий способен модулировать множественные сигнальные пути, влияя на апоптоз, аутофагию, ремоделирование цитоскелета, экспрессию генов, энергетический метаболизм, окислительный стресс и воспалительный ответ. Среди ключевых мишеней его действия называют систему Wnt/ β -катенина, аденилатциклазу, инозитолмонофосфатазу и циклооксигеназу. Молекулярные эффекты лития опосредованы его взаимодействием с GSK-3 β , а также GPCRs, IMPA и IPP [15]. Плейотропное влияние данного катиона на клеточные функции происходит через фосфорилирование GSK-3 β и воздействия на цАМФ-зависимые, инозитол-3-фосфатные и кальций-опосредованные сигнальные каскады. Помимо этого, литий оказывает влияние на активность ГАМК- и NMDA-рецепторов, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза [16]. Лечение литием позволяет снизить выработку провоспалительных факторов, включая IL-1 β и TNF- α , а также других воспалительных биомаркеров в экспериментальных моделях на животных [17, 18]. Литий обладает цитопротекторным действием на нейрональные культуры клеток в присутствии β -амилоида и колхицина [19]. Применение аскорбата лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo* [20].

Цель исследования — изучить нейропротективные свойства хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта у крыс.

Материал и методы

Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных выполнили в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 от марта 2010 г.) и протоколами, рассмотренными и одобренными Комитетом по этике использования животных Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского (Протокол № 2/20 от 12 февраля 2020 г.). Работа была одобрена этическим комитетом НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (протокол заседания № 1/25/5 от 07.02.25).

Исследование провели на 32 аутбредных белых крысах-самцах стока Wistar массой $310 \pm 12,5$ г в возрасте 14–18 нед.

Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта. Модель воспроизводили после внутрибрюшинного введения хлоралгидрата (Sigma-Aldrich, США) в дозе, необходимой для достижения наркоза (400 мг/кг веса животного), разведенный в 0,9% растворе натрия хлорида (Солофарм, Россия) из расчета 10 мл/кг веса животного. Фокальный ише-

мический инсульт моделировали в сенсомоторной коре головного мозга крыс с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов коры головного мозга. Светочувствительный краситель бенгальский розовый (3%, 40 мг/кг внутривенно; Sigma-Aldrich, США) вводили в яремную вену. После этого голову крысы фиксировали в стереотаксической рамке (стереотаксические координаты Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально), череп обнажали через разрез по средней линии, очищенный от надкостницы. Полушарие мозга в области сенсомоторной коры облучали зеленым лазером с $\lambda = 550$ нм в течение 15 мин. После наложения швов на кожу крыс помещали в клетку под инфракрасную нагревательную лампу до их выхода из наркоза. Температуру тела во время всего эксперимента поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Температуру тела измеряли установленным ректальным датчиком, а терморегуляцию осуществляли в автоматическом режиме путем соединения модуля обогрева с термореле и установкой пограничных значений.

Выделение групп животных. После восстановления сознания и способности самостоятельной терморегуляции через 120 минут после индуцированного ишемического инсульта животным внутривенно вводили 0,9% раствор хлорида натрия, 1,5 мл/кг (контрольная группа, NaCl, $n = 16$) либо 4,2% раствор хлорида лития, 63 мг/кг (группа сравнения, LiCl, $n = 16$).

После введения растворов оценивали общее состояние животного (уровень бодрствования, подвижность) и проводили обезболивание (парацетамол 50 мг/кг п/к). Затем животное перемещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище. Во время всего эксперимента в камере с животными осуществляли непрерывный контроль парциального давления O_2 и CO_2 с использованием блока контроля атмосферы закрытых помещений (ЗАО «ИНСОВТ», Россия).

Инструментальные методы. Исследования выполняли на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30 USR, Bruker, Германия). Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ-изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга.

Иммуногистохимические исследования. В иммуногистохимический анализ включили маркеры NeuN, Cas-3 и Iba-1. Выбор маркеров был обусловлен их биологическими функциями.

Белок NeuN (Neuronal Nuclei, также известный как Fox-3 или RBFOX3) экспрессируется в большинстве зрелых нейронов, но отсутствует в глиальных клетках, стволовых клетках и незрелых нейробластах. Снижение экспрессии NeuN ассоциируется с потерей нейрональной сохранности [21].

Каспаза-3 — фермент, участвующий в процессе апоптоза.

Белок Iba-1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1) является специфическим маркером микро-

глии и макрофагов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалительных процессах в нервной и других тканях [22].

Клетки, в которых выявили экспрессию данных белков, обозначили как NeuN-положительные, Cas-3-положительные и Iba-1-положительные.

Для иммуногистохимического исследования на 14-е сутки после инсульта, сразу же после эвтаназии (декапитация под анестезией хлоралгидратом 6%) мозг крыс фиксировали в 4% формалине, заключали в парафин и готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы депарафинизировали в ксилоле, и регидрировали в этиловом спирте. Высокотемпературную демаскировку проводили в цитратном буфере pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Glostrup, Дания). Срезы охлаждали, трижды промывали в дистиллированной воде, и трижды — в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, Rocklin, США) с экспозицией по 5 мин. Для подавления эндогенной пероксидазы срезы выдерживали в 3% перекиси водорода в течение 10 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей использовали (Protein Block Serum-free, Abcam, Великобритания) с экспозицией 30 мин. Срезы инкубировали при 37°C в течение 1 ч с первичными антителами к Iba1 (ab5076, 1:500) и NeuN (ab177487 1:200), Anti Caspase-3 (ab13847 1:100) и anti Von Willebrand factor (ab 9378 1:200) разведенных в Antibody Diluent ab64211, Abcam, Великобритания). Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. После промывания срезов в PBS, их контрастировали гематоксилином, отмывали в проточной воде, дегидратировали и помещали в монтажную среду. Изображения получали на микроскопе Nikon Eclipse Ni-e (Япония), цифровой анализ производили с помощью программного обеспечения NIS-Elements (Nikon Europe B.V., Нидерланды) и ImageJ, Fiji. Результаты представили интенсивностью сигнала (Mean Intensity) в условных единицах (УЕ).

Методы оценки неврологических нарушений.

Проводили тест «Постановка конечности на опору» (ПКО) по протоколу, основанному на методике, описанной M. De Ryck и соавт. [23] и модифицированный J. Jolkkonen и соавт. [24]. Крыс приучали к рукам за 3 дня до тестирования. Тест состоял из семи испытаний, оценивающих сенсомоторную интеграцию передних и задних конечностей в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию.

Статистический анализ данных проводили с использованием табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2021), программ Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., 2014) и MedCalc 23.1.2 (MedCalc Software Ltd, 2025). Данные тестировали на нормальность распределения переменных в выборках с использованием критерия Шапиро–Уилка. Выборки с нормальным распределением тестировали на равенство дисперсий (*F*-тест). Данные представили в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также в виде медианы с интерквартильным интервалом ($Me [Q1–Q3]$). Выборки с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивали по *t*-критерию Стьюдента. Параметры в группах, имеющие распределение, отличное от нормального, и выборки с неравными дисперсиями, сравнивали с использованием *U*-теста Манна–Уитни. Двусторонний критерий статистической значимости межгрупповых различий принимали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Животные групп NaCl и LiCl были сопоставимы по массе ($p = 0,585$) и возрасту (0,931) (таблица).

Результаты тестирования показали статистически значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита в группе LiCl по сравнению с группой NaCl ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Средний объем повреждения головного мозга в результате индуцированного ишемического инсульта был статистически значимо меньше почти на 30% в группе LiCl ($p = 0,0236$) (рис. 2).

В обеих группах в области ишемического повреждения присутствовали NeuN-положительные клетки. При этом в зоне пенумбры интенсивность сигнала NeuN-положительных клеток была статистически значимо выше в группе LiCl, чем в группе контроля, и составила 80 УЕ vs 41 УЕ ($p = 0,0001$) (таблица, рис. 3).

В зоне вне ишемического очага интенсивность сигнала NeuN-положительных клеток между группами значимо не отличалось. При определении интенсивности сигнала Cas-3-положительных и Iba-1-положительных клеток выявили его статистически значимое снижение в группе LiCl в сравнении с группой контроля: на 25 и 58%, соответственно (таблица).

Таблица. Сравнение групп по исследуемым показателям.

Показатели	Значение показателей в группах		<i>p</i>
	NaCl	LiCl	
Масса тела, г	350 ± 36	350 ± 31	0,585
Возраст, нед.	17 [14–17]	16,5 [14–17]	0,931
Тест ПКО, баллы	9,8 ± 1,2	12,5 ± 1,5	< 0,0001
Объем очага, мм ³	12,9 [10–13,8]	10 [5–11,8]	0,0236
NeuN пенумбра, УЕ	41 [25–50,2]	80 [40–83]	0,0001
NeuN вне очага	350 [180–451,2]	362,5 [200–435]	0,920
Cas-3, УЕ	13856 [10448–18142,2]	10385 [9000–12681,2]	0,0008
Iba-1, УЕ	2836 ± 486	1179 ± 319	< 0,0001

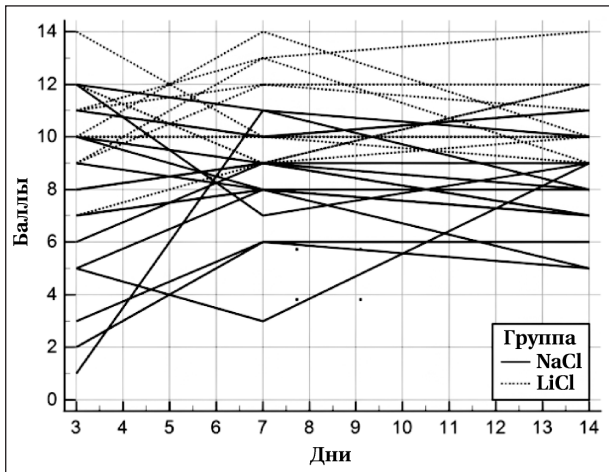


Рис. 1. Результаты теста «Постановки конечностей на опору» в динамике.

Примечание. Каждая линия соответствует индивидуальной динамике результатов теста отдельного животного исследуемой группы.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало значимые нейропротективные эффекты хлорида лития в модели фотохимически индуцированного ишемического инсульта у крыс. Результаты показали, что применение LiCl способствовало уменьшению объема ишемического очага на 30% по сравнению с контрольной группой, что подтверждается данными МРТ. Это согласуется с ранее опубликованными работами, в которых литий проявлял нейропротективные свойства за счет модуляции ключевых патогенетических механизмов ишемии, та-

ких как окислительный стресс, воспаление и апоптоз [25–27].

Важным результатом исследования стало выявленное значительное увеличение интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры у животных, получавших хлорид лития. Это свидетельствует о сохранении жизнеспособности нейронов и снижении степени их повреждения. В то же время в области вне ишемического очага межгрупповых различий интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов не наблюдали, что подчеркивает избирательное действие хлорида лития на зону ишемии. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что литий способен ингибировать апоптоз через подавление активности каспазы-3, что согласуется с результатами других исследований [28, 29].

Снижение интенсивности сигнала Iba-1-положительных клеток в группе LiCl указывает на уменьшение активации микроглии и, как следствие, ослабление воспалительного ответа. Это подтверждает роль лития в модуляции воспалительных процессов, что ранее было описано в исследовании, посвященном его влиянию на провоспалительные цитокины [30].

Такие механизмы действия лития как ингибирование GSK-3 β и регуляция кальциевого гомеостаза играют существенную роль в его нейропротективных свойствах [31, 32]. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные, подтверждая, что препараты лития могут быть перспективным средством для терапии ишемического инсульта, особенно в комбинации

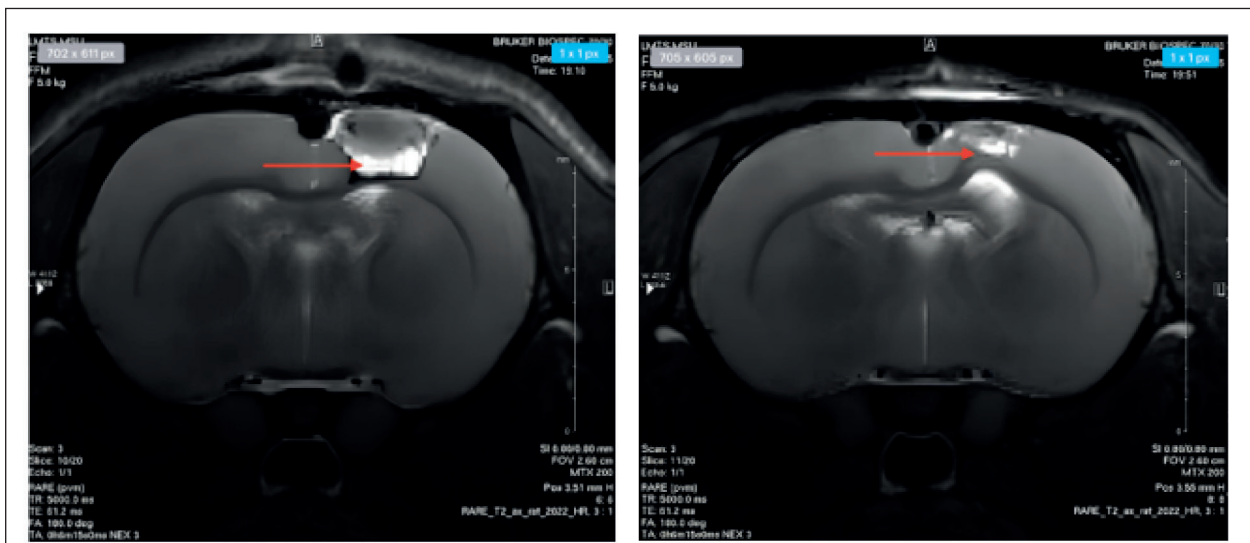


Рис. 2. T2-взвешенные МРТ-изображения в аксиальной проекции, полученные на томографе 7 Тесла (BioSpec 70/30 USR, Bruker).

Примечание. Гиперинтенсивный сигнал (белый цвет) соответствует зоне вазогенного отека и ишемического повреждения. Красные стрелки указывают на границы ишемического очага в сенсомоторной коре головного мозга. Слева — группа NaCl (контрольная), справа — группа LiCl. Визуально отметили уменьшение площади ишемического повреждения в группе LiCl.

с другими нейропротекторными агентами.

Заключение

Хлорид лития продемонстрировал выраженные нейропротективные свойства в модели фотохимически индуцированного ишемического инсульта у крыс, которые проявились в:

- уменьшении объема ишемического очага на 30%;
- увеличении интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры;
- снижении уровня экспрессии каспазы-3 и Iba-1 на 25 и 58%, соответственно.

Улучшение неврологических функций у крыс, получавших хлорид лития, подтверждает клиническую значимость его нейропротективного эффекта.

Обращает на себя внимание благоприятный профиль безопасности лития в использованных дозах в рамках проведенного эксперимента, что в совокупности с полученными данными о его положительных эффектах позволяет перспективно рассматривать доклинические исследования его нейропротективных свойств.

Литература

1. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутышенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., с соавт. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28 (2): 5250. Tolpygina S.N., Zagrebely A.V., Chernysheva M.I., Voronina V.P., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., et al. Long-term survival of patients with acute cerebrovascular accidents in different age groups in the REGION-M registry. *Russian Journal of Cardiology=Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2023; 28 (2): 5250. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5250.
2. 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.

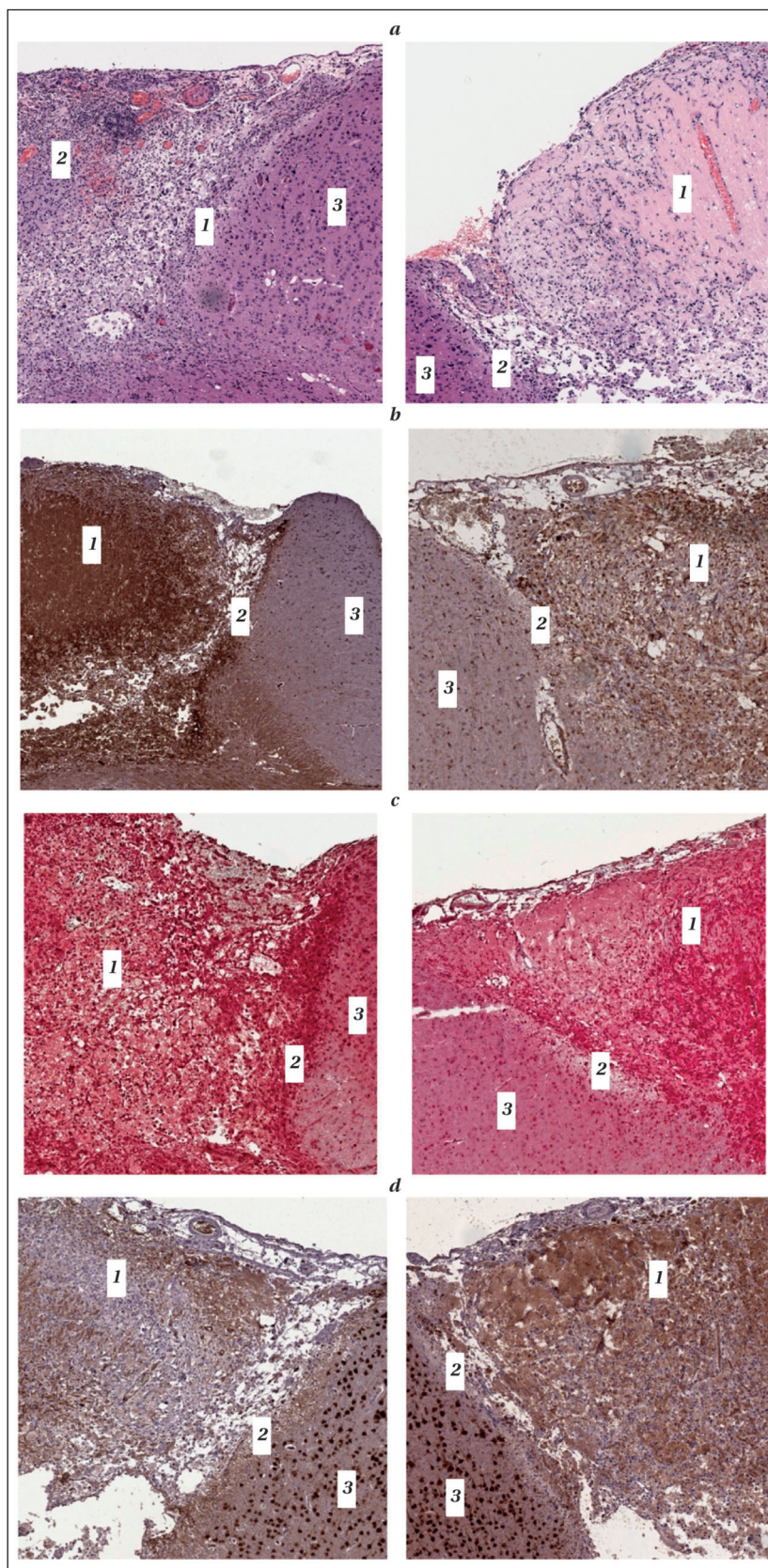


Рис. 3. Репрезентативные изображения гистологических микропрепаратов головного мозга крыс.

Примечание. Объектив $\times 20$. *a* — окраска гематоксилином и эозином; *b* — препараты с очагом повреждения окрашены на Iba-1; *c* — комбинированная окраска клеток: на фактор фон Виллебранда (vWf) — красным, на каспазу-3 (Cas-3) — коричневым цветом; *d* — NeuN-положительные клетки. 1 — очаг повреждения; 2 — пенумбра; 3 — неповрежденная ткань.

3. Cheng J., Zheng Y., Cheng F., Wang C., Han J., Zhang H., Lan X., et al. Different roles of astrocytes in the blood-brain barrier during the acute and recovery phases of stroke. *Neural Regen Res.* 2026; 21(4): 1359–1372. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01417. PMID: 40537147.
4. Yang J., Wu S., He M. Extracellular vesicle-mediated delivery of mitochondrial circRNA MTCO2 protects against cerebral ischemia by modulating mPTP-dependent ferroptosis. *Redox Biol.* 2025; 86: 103806. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103806. PMID: 40768899.
5. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. Механизмы фармакологического preconditioning мозга и сравнительная эффективность препаратов-ингибиторов гликогенсинтазы-киназы-3 прямого и непрямого действия. *Общая реаниматология.* 2012; 3(7): 37–42. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebencshikov O.A. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 inhibitors: experimental study. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8(6): 37–42. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
6. Karati D., Meur S., Roy S., Mukherjee S., Debnath B., Jha S.K., Sarkar B.K., Naskar S., et al. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) inhibition: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025; 398(3): 2319–2342. DOI: 10.1007/s00210-024-03500-1. PMID: 39432068.
7. Allam E., Abdel Ghafar S.K., Hussein M., Al-Emam A., Radad K. Lithium chloride rescues dopaminergic neurons in a Parkinson's disease rat model challenged with rotenone. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2025; 24(8): 636–647. DOI: 10.2174/0118715273365449250224090655. PMID: 40114566.
8. Godoy J.A., Mira R.G., Inestrosa N.C. Intracellular effects of lithium in aging neurons. *Ageing Res Rev.* 2024; 99: 102396. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102396. PMID: 38942199.
9. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Редкин И.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В. Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология.* 2025; 21(5): 44–50. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Redkin I.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Neuroprotective potential of lithium chloride in a model of traumatic brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2025; 21(5): 44–50. DOI: 10.15360/1813-9779-2025-5-2528.
10. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология.* 2021; 17(5): 101–110. Cherpakov R.A., Grebencshikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17(5): 101–110. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.
11. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А., Кузовлев А.Н. Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов после черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(1): 58–64. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Lobanov A.V., Grebencshikov O.A., Kuzovlev A.N. The effect of lithium chloride on the level of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2025; 69(1): 58–64. (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2025.01.
12. De-Paula V.J.R., Radanovic M., Forlenza O.V. Lithium and neuroprotection: a review of molecular targets and biological effects at subtherapeutic concentrations in preclinical models of Alzheimer's disease. *Int J Bipolar Disord.* 2025; 13(1): 16. DOI: 10.1186/s40345-025-00386-7. PMID: 40348943.
13. Gildengers A.G., Ibrahim T.S., Zeng X., Aizenstein H.J., Alkhatteeb S.K., Anderson S.J., Chu C., et al. The LATTICE Study: Design of a pilot feasibility randomized controlled trial of lithium to delay cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement (NY).* 2025; 11(2): e70112. DOI: 10.1002/trc2.70112. PMID: 40501510.
14. Boll M.C., Alcaraz-Zubeldia M., Rios C., González-Esquivel D., Montes S. A phase 2, double-blind, placebo-controlled trial of a valproate/lithium combination in ALS patients. *Neurologia.* 2025; 40(1): 32–40. DOI: 10.1016/j.nrleng.2022.07.003. PMID: 36049647.
15. Puglisi-Allegra S., Ruggieri S., Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 1–10. DOI: 10.1038/s41398-021-01492-7. PMID: 34226487.
16. Gogoleva I.V., Gromova O.A., Torshin I.Y., Grishina T.R., Pronin A.V. The neurobiological role of lithium salts. *Neurosci Behav Physiol.* 2023; 53: 939–945. DOI: 10.1007/s11055-023-01485-7.
17. Singulani M.P., Ferreira A.F.F., Figueroa P.S., Cuyul-Vásquez I., Talib L.L., Britto L.R., Forlenza O.V. Lithium and disease modification: a systematic review and meta-analysis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2024; 95: 102231. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102231. PMID: 38364914.
18. Almeida O.P., Singulani M.P., Ford A.H., Hackett M.L., Etherton-Beer C., Flicker L., Hankey G.J., et al. Lithium and stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of stroke models in rodents and human data. *Stroke.* 2022; 53: 2935–2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039203. PMID: 35968702.
19. Fan M., Song C., Wang T., Li L., Dong Y., Jin W., Lu P. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurological Sciences.* 2015; 36(2): 315–321. DOI: 10.1007/s10072-014-1943-x. PMID: 25192664.
20. Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Torshin I., Stelmashuk E.V., Ostrenko K.S., Aleksandrova O.P., et al. The adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018; 48(4): 409–415. DOI: 10.1007/s11055-018-0579-3.
21. Yuan X., Li W., Yan Q., Ou Y., Long Q., Zhang P. Biomarkers of mature neuronal differentiation and related diseases. *Future Sci OA.* 2024; 10(1): 2410146. DOI: 10.1080/20565623.2024.2410146. PMID: 39429212.
22. Green T.R.F., Rowe R.K. Quantifying microglial morphology: an insight into function. *Clin Exp Immunol.* 2024; 216(3): 221–229. DOI: 10.1093/cei/uxae02. PMID: 38456795.
23. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P.A. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989; 20(10): 1383–90. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1383. PMID: 2799870.
24. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000; 400(2–3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00409-x. PMID: 10988336.
25. Ghanaatfar F., Ghanaatfar A., Isapour P., Farokhi N., Bozorgniahosseini S., Javadi M., Gholami M., et al. Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023; 37(1): 4–30. DOI: 10.1111/fcp.12826. PMID: 35996185.
26. Ates N., Caglayan A., Balçikanlı Z., Sertel E., Beker M.C., Dilsiz P., Caglayan A.B., et al. Phosphorylation of PI3K/Akt at Thr308, but not phosphorylation of MAPK kinase, mediates lithium-induced neuroprotection against cerebral ischemia in mice. *Exp Neurol.* 2022; 351: 113996. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.113996. PMID: 35122865.
27. Wang W., Lu D., Shi Y., Wang Y. Exploring the neuroprotective effects of lithium in ischemic stroke: a literature review. *Med Sci.* 2024; 21(2): 284–298. DOI: 10.7150/ijms.88195. PMID: 38169754.
28. Ghribi O., Herman M., Spaulding N.K., Savory J. Lithium inhibits aluminum-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation. *Journal of Neurochemistry.* 2002; 82(1): 137–145. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00957.x. PMID: 12091474.
29. King T.D., Bijur G.N., Jope R.S. Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3β and attenuated by lithium. *Brain Research.* 2001; 919(1): 106–114. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)03041-2.
30. Habib M.Z., Ebeid M.A., Faramawy Y., Saad S.S., Magdoub H.M., Attia A.A., Aboul-Fotouh S., et al. Effects of lithium on cytokine neuro-inflammatory mediators, Wnt/β-catenin signaling and microglial activation in the hippocampus of chronic mild stress-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020; 399: 115073. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115073. PMID: 32454056.
31. Sakrajda K., Rybakowski J.K. The mechanisms of lithium action: the old and new findings. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025; 18(4): 467. DOI: 10.3390/ph18040467.
32. Bortolozzi A., Fico G., Berk M., Solmi M., Formaro M., Quevedo J., Zarate C.A., et al. New advances in the pharmacology and toxicology of lithium: a neurobiologically oriented overview. *Pharmacol Rev.* 2024; 76(3): 323–357. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000007.

Поступила 15.08.2025

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 02.06.2026

Изменения нейронов сенсомоторной коры мозга в отдаленном периоде после экспериментальной ишемии

В. А. Акулинин^{1*}, С. С. Степанов¹, К. С. Тагаков¹, В. И. Сергеев¹, Д. Б. Авдеев¹,
Г. У. Жанайдарова², Д. В. Акулинин³, А. Ю. Шоронова¹, И. Г. Цускман¹

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² Карагандинский медицинский университет,
Республика Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40

³ Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова,
Россия, 109992, г. Москва, Стремянный пер., д. 36

Для цитирования: В. А. Акулинин, С. С. Степанов, К. С. Тагаков, В. И. Сергеев, Д. Б. Авдеев, Г. У. Жанайдарова, Д. В. Акулинин, А. Ю. Шоронова, И. Г. Цускман. Изменения нейронов сенсомоторной коры мозга в отдаленном периоде после экспериментальной ишемии. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 28–40. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2682> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Виктор Александрович Акулинин, v_akulinin@outlook.com

Резюме

Цель исследования — выявить особенности динамики реактивных изменений нейронов в слоях III и V сенсомоторной коры (СМК) мозга крыс в отдаленные сроки (до 270 сут) после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Методы. Эксперимент выполнили на 66 самцах крыс Wistar (проспективное когортное исследование с последовательным терминальным выводом): интактный контроль ($n=6$) и группы с выживанием 30, 90, 150, 210 и 270 сут после ПОСА ($n=6$ в каждой после коррекции на летальность). Гистологическими методами (тионином по Нисслию и гематоксилин-эозином) оценивали общую численную плотность нейронов (ОЧП), плотность четырех типов реактивно измененных клеток (гиперхромные сморщенные — ГСН; гиперхромные несморщенные — ГНН; гипохромные — ГН; клетки-тени — КТ) и нейроглиальный индекс (НГИ). Применяли методы парного и множественного сравнения, линейные смешанные модели (LMM) со случайным перехватом для животного (учет парной структуры данных), тест Джонкхир-Терпстры, тест на квадратичный тренд, корреляционный анализ и Δ -анализ.

Результаты. В слое III СМК выявили двухфазное снижение ОЧП (максимум — 44,6% на 30 сут, $p<0,001$) с волнообразной динамикой (квадратичный тренд: $F=16,4$, $p<0,001$). ГНН достигают пика на 30 сут (+683%) с последующим снижением, тогда как ГН имеют отсроченный пик на 150 сут (+500%); для обоих параметров выявили смешанный паттерн (монотонно возрастающий тренд: $Z=1,88$, $p=0,030$ для ГНН; $Z=2,45$, $p=0,007$ для ГН; квадратичный компонент: $F=8,2$ и $7,4$, $p<0,01$). КТ демонстрируют немонотонную динамику (квадратичный тренд: $F=19,2$, $p<0,001$) с отсроченным пиком на 210 сут. НГИ достигает максимума на 30 сут (транзиторный глиоз, +95,5%, монотонно убывающий тренд, $Z=-4,92$, $p<0,001$). В слое V СМК снижение ОЧП менее выражено (-11,6% на 150 сут, $p=0,048$), но зафиксировали экстремальный рост ГСН на 30 сут (+945% от контроля, монотонно убывающий тренд, $Z=-2,94$, $p=0,002$), монотонное истощение ГН (линейный возрастающий тренд, $Z=4,82$, $p<0,001$) и пролонгированный нарастающий глиоз (НГИ +42% к 270 сут, смешанный паттерн: монотонно возрастающий тренд $Z=4,15$, $p<0,001$; квадратичный компонент $F=5,1$, $p=0,028$). LMM подтвердили значимое взаимодействие «Слой × Время» для всех параметров ($F=24,1-71,2$; $p<0,001$). Корреляционный анализ выявил умеренные положительные связи между слоями (для КТ: $r=0,58$; $r_{\text{partial}}=0,52$; $p=0,004$; для ГСН: $r=0,52$; $p=0,008$; для НГИ: $r=0,44$; $p=0,016$). Δ -анализ показал согласованность изменений для КТ, ГСН и НГИ. Моменты экстремумов для КТ (210 сут) и ГСН (30 сут) были синхронными в обоих слоях. Временной приоритет слоя III обнаружили для НГИ (ранний пик глиоза на 30 сут против 270 сут в слое V), а также для ГНН и ГН (30–150 сут против 90 сут в слое V). Временной приоритет слоя V выявили для первого пика КТ (90 сут против 210 сут в слое III).

Заключение. Хроническая ишемия индуцирует различные сценарии повреждения: слой III характеризуется двухфазным снижением ОЧП, разновременными пиками ГНН (30 сут) и ГН (150 сут), отсроченным пиком КТ (210 сут) и транзиторным глиозом (модель повреждения с отсроченной дегенерацией); слой V — экстремальным ранним ростом ГСН (30 сут), ранним пиком КТ (90 сут) и пролонгированным глиозом (модель прогрессирующей дегенерации). Корреляционный и Δ -анализ указывают на умеренную синхронность процессов дегенерации; убедительных доказательств каскадного распространения повреждения от поверхностных слоев к глубоким не получили.

Ключевые слова: хроническая церебральная ишемия; сенсомоторная кора; корковые слои; гиперхромные нейроны; клетки-тени; нейроглиальный индекс; белые крысы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-Ischemic Long-Term Neuronal Changes in the Sensorimotor Cortex in the Experimental Setting

Viktor A. Akulinin^{1*}, Sergei S. Stepanov¹, Kirill S. Tagakov¹, Vladislav I. Sergeev¹,
Dmitry B. Avdeev¹, Galina U. Zhanaidarova², Dmitry V. Akulinin³,
Anastasia Yu. Shoronova¹, Irina G. Tsuskman¹

¹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

² Karaganda Medical University,
40 Gogolya Str., 100008 Karaganda, Republic of Kazakhstan

³ Plekhanov Russian University of Economics,
36 Stremyanny Lane, 109992 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to identify the characteristics of dynamic reactive neuronal changes in sensorimotor cortex (SMC) layers III and V of the rat brain in the remote period (up to 270 days) following bilateral common carotid arteries ligation (CCAL).

Methods. The experiment was conducted on 66 male Wistar rats (a prospective cohort study with sequential terminal outcomes): intact control ($n=6$) and groups with survival at 30, 90, 150, 210, and 270 days post-bilateral CCAL ($n=6$ in each group after adjusting for mortality). Histological methods (Nissl and hematoxylin-eosin staining) were used to assess the total neuronal numerical density (NND), the density of four types of reactive altered cells (hyperchromatic shriveled cells — HCSC; hyperchromatic non-shriveled cells — HCNSC; hypochromatic cells — HCC; shadow cells — SC) and the neuroglial index (NGI). Paired and multiple comparison methods, linear mixed models (LMM) with random intercept for the animal (to account for the paired data structure), Jonckheere–Terpstra test, quadratic trend test, correlation analysis, and Δ -analysis were applied.

Results. A biphasic reduction in NND was observed in layer III of the SMC (maximum of -44.6% at 30 days, $p < 0.001$) with a wave-like dynamics (quadratic trend: $F=16.4$, $p < 0.001$). HCNSC peak at 30 days (+683%) followed by a decrease, while HCC showed a delayed peak at 150 days (+500%); both parameters showed a mixed pattern (steadily increasing trend: $Z=1.88$, $p=0.030$ for HCNSC; $Z=2.45$, $p=0.007$ for HCC; quadratic component: $F=8.2$ and 7.4 , $p < 0.01$). SCs demonstrated non-monotonous dynamics (quadratic trend: $F=19.2$, $p < 0.001$) with a delayed peak at 210 days. NGI peaked at 30 days (transient gliosis, +95.5%, steadily decreasing trend, $Z=-4.92$, $p < 0.001$). The decrease in NND was less pronounced in layer V of the SMC, (-11.6% at 150 days, $p=0.048$), but there was an extreme increase in HCSC at 30 days (+945% from control, with a continuously decreasing trend, $Z=-2.94$, $p=0.002$), a monotonous depletion of HCC (linear increasing trend, $Z=4.82$, $p < 0.001$), and a prolonged building up gliosis (NGI +42% by 270 days, mixed pattern: steadily increasing trend $Z=4.15$, $p < 0.001$; quadratic component $F=5.1$, $p=0.028$). LMM confirmed a significant «Layer \times Time» interaction for all parameters ($F=24.1-71.2$; $p < 0.001$). A correlational analysis revealed moderate positive correlations between the layers (for SCs: $r=0.58$; $r_{\text{partial}}=0.52$; $p=0.004$; for HCSC: $r=0.52$; $p=0.008$; for NGI: $r=0.44$; $p=0.016$). The Δ -analysis showed consistency in changes for SC, HCSC, and NGI. The extremum moments for SC (210 days) and HCSC (30 days) were synchronous in both layers. Temporal precedence of layer III was found for NGI (early peak of gliosis at 30 days compared to 270 days in layer V), as well as for HCSC and HCC (30–150 days compared to 90 days in layer V). Temporal precedence of layer V was identified for the first peak of SC (90 days compared to 210 days in layer III).

Conclusion. Chronic ischemia induces various damage scenarios: layer III is characterized by a biphasic reduction in NND, asynchronous peaks of HCSC (30 days) and HCC (150 days), a delayed SC peak (210 days), and transient gliosis (a model of damage with delayed degeneration); layer V exhibits an extreme early increase in HCSC (30 days), early peak of SC (90 days), and prolonged gliosis (a model of progressive degeneration). Correlation and Δ -analysis indicate moderate synchrony in the degeneration processes; no convincing evidence of cascading damage propagation from superficial layers to deeper ones was obtained.

Keywords: chronic cerebral ischemia; sensorimotor cortex; cortical layers; hyperchromatic neurons; shadow cells; neuroglial index; white rats

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

Информация об авторах/ Information about the authors:

Акулинин Виктор Александрович / Viktor A. Akulinin: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7970>

Степанов Сергей Степанович / Sergei S. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0003-0741-3337>

Тагаков Кирилл Сергеевич / Kirill S. Tagakov: <https://orcid.org/0000-0002-8310-896X>

Сергеев Владислав Игоревич / Vladislav I. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-5878-7403>

Авдеев Дмитрий Борисович / Dmitry B. Avdeev: <https://orcid.org/0000-0003-4976-7539>

Жанайдарова Галина Уразовна / Galina U. Zhanaidarova: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4843>

Акулинин Дмитрий Викторович / Dmitry V. Akulinin: <https://orcid.org/0009-0002-4208-2748>

Шоронова Анастасия Юрьевна / Anastasia Y. Shoronova: <https://orcid.org/0000-0002-6362-3796>

Цускман Ирина Геннадьевна / Irina G. Tsuskman: <https://orcid.org/0000-0003-3667-7905>

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

Введение

Хроническая церебральная ишемия (ХЦИ) является ключевым патогенетическим звеном мозговой недостаточности, лежит в основе дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений, представляющих одну из наиболее значимых медико-социальных проблем неврологии [1, 2]. Основу патофизиологии ХЦИ составляет длительная гипоперфузия, приводящая к комплексу метаболических нарушений, оксидативному стрессу, воспалению и, в конечном итоге, к гибели нейронов и глиальной активации [3, 4]. Несмотря на значительный прогресс в понимании общих механизмов ишемического повреждения, вопрос о слое-специфической уязвимости различных регионов коры большого мозга при длительной гипоперфузии остается недостаточно изученным.

Сенсомоторная кора, являясь интегративной зоной, играет критическую роль в организации произвольных движений и обработке соматосенсорной информации, а выраженность ее дисфункции напрямую коррелирует с клинической картиной двигательных и чувствительных расстройств при цереброваскулярной патологии [5]. Архитектоника коры организована по слоистому принципу, где каждый слой обладает уникальной цито- и химиоархитектоникой, нейрональным составом и паттернами связей, что предопределяет их функциональную специализацию и, вероятно, различия в устойчивости к повреждающим факторам [6]. Так, крупные пирамидные нейроны слоя V, дающие начало кортикоспинальному тракту, характеризуются высоким уровнем метаболической активности и могут обладать высокой чувствительностью к энергетическому дефициту [7]. В то же время, нейроны слоя III, формирующие кортикокортикальные ассоциативные связи, могут страдать вторично вследствие нарушения нейрональных сетей и трофической поддержки [8]. Данные экспериментальных исследований на моделях острой фокальной ишемии (окклюзия средней мозговой артерии) действительно указывают на гетерогенность повреждения корковых слоев как нейронов, так и глиальных клеток [9]. Однако динамика реактивных и дегенеративных изменений в специфических слоях коры в отдаленном периоде после инициации хронической гипоперфузии, имитирующей прогрессирующую сосудистую патологию у человека, описана фрагментарно.

Одной из широко используемых экспериментальных моделей для изучения ХЦИ является модель двусторонней перевязки общих сонных артерий (2-х сосудов, 2VO) у грызунов, приводящая к устойчивому снижению церебрального кровотока и развитию отсроченных нейродеге-

неративных изменений [10]. Анализ таких патоморфологических маркеров, как реактивные изменения нейронов (гиперхромия, сморщивание, хроматолиз) и формирование клеток-теней позволяет оценивать не только степень повреждения, но и адаптивный потенциал нервной ткани, а также динамику нейродегенеративного процесса [11]. Сопутствующая глиальная реакция, количественно оцениваемая через нейроглиальный индекс, является неотъемлемым компонентом патоморфоза и может иметь как протекторный, так и деструктивный характер в зависимости от сроков и контекста [12].

Предположили, что разные корковые слои демонстрируют не только количественные, но и качественные различия в патоморфологических сценариях ответа на хроническую ишемию, которые могут отражать разные механизмы их уязвимости и адаптации.

Цель исследования — выявление особенности динамики реактивных изменений нейронов в слоях III и V сенсомоторной коры (СМК) мозга крыс в отдаленные сроки (до 270 сут) после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Материал и методы

Исследование выполнили на 66 половозрелых самцах крыс линии Wistar (масса 250–300 г). Эксперимент спланировали как проспективное когортное исследование с последовательным терминальным выводом животных. Животных распределили на 6 групп: интактный контроль ($n=6$, не подвергались операции) и 5 экспериментальных групп с выживанием 30, 90, 150, 210 и 270 сут (временные точки исследования) после двусторонней перевязки общих сонных артерий (ПОСА).

Для обеспечения 6 пригодных для анализа особей в каждой временной точке исходный размер когорты ($n=11$) рассчитали с учетом прогнозируемой периоперационной летальности ($\approx 25\%$) и летальности в отдаленном периоде ($\approx 20\%$). В эксперимент включили 66 животных (11 в каждую из 5 экспериментальных групп + 6 интактных). Периоперационная летальность (первые 7 сут) составила 23,6% (13 из 55 оперированных крыс) преимущественно вследствие отека мозга и ишемических нарушений дыхания. В отдаленном периоде (8–270 сут) погибло еще 17 животных (30,9% от выживших после операции) из-за прогрессирующей кахексии и инфекционных осложнений. Анализируемые группы ($n=6$ на каждый срок) сформировали из животных, достигших запланированной временной точки и пригодных для гистологического исследования. Эксперимент был одобрен Локальным этическим комитетом при Омском государственном медицинском университете (протокол № 11 от 16.09.2022).

Под общей анестезией (Zoletil 100, 10 мг/кг, внутримышечно) воспроизводили модель неполной

глобальной ишемии путем необратимой двусторонней перевязки общих сонных артерий. Поочередно выделяли сосудисто-нервные пучки, препарировали обе общие сонные артерии, на каждую накладывали по 2 лигатуры на расстоянии 2–3 мм друг от друга. Контрольным животным операцию не выполняли.

Животных из эксперимента выводили перфузией 30 мл 4% раствора параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4) через аорту под давлением 90–100 мм рт. ст. Головной мозг заключали в парафин. Сенсомоторную область коры выделяли с использованием стереотаксических атласов. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали тионином по Нисслю и гематоксилин-эозином. Оценивали: общую численную плотность нейронов (ОЧП, клеток / 0,2 мм²); плотность четырех типов реактивно измененных нейронов: гиперхромные сморщенные (ГСН), гиперхромные несморщенные (ГНН), гипохромные (ГН), клетки-тени (КТ); нейроглиальный индекс (НГИ) — отношение числа глиальных клеток к числу нейронов. Гистологические препараты исследовали под микроскопом Leica DM 1000 (Leica Microsystems, Германия). Для каждого животного в слое III и слое V СМК анализировали по 5 полей зрения (объектив ×40, 0,2 мм²). По каждому параметру рассчитывали среднее арифметическое по 5 полям для каждого животного, формируя индивидуальное значение (уровень животного). Далее для каждой экспериментальной группы ($n=6$) формировали вариационный ряд из индивидуальных значений. Итоговый объем выборки: для внутрислойного анализа — 6 животных в группе; для межслойных сравнений — 6 пар на срок; для корреляционного анализа — 36 животных (все сроки); для Δ -анализа — 80 пар изменений.

Статистический анализ выполнили в среде R (версия 4.3.2) с использованием пакетов tidyverse, lme4, lmerTest, emmeans, rstatix, ARTool. Для каждого параметра рассчитывали среднее и стандартную ошибку ($M \pm SEM$), медиану и межквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$). Нормальность проверяли критерием Шапиро-Уилка. Поскольку слои III и V измеряли у одного и того же животного (парные данные), для двухфакторного анализа использовали линейные смешанные модели (LMM) со случайным перехватом для фактора «Животное». Степени свободы рассчитывали по методу Саттервейта. При нарушении нормальности остатков применяли ранговое преобразование Альгины (ART) с последующим LMM на рангах. Анализ временных трендов (монотонный тренд): тест Джонкхира-Терпстры (Jonckheere-Terpstra). Немонотонный (квадратичный) тренд: тест на квадратичный компонент в ранговом ANOVA Крускала-Уоллиса с ортогональными полиномами. Проводили корреляционный анализ. Корреляции рассчитывали на уровне отдельных животных ($n=36$) с использованием коэффициента Пирсона и частных корреляций (с контролем фактора «Время»). Для оценки согласованности направленности изменений параметров между смежными временными точками приме-

нили Δ -анализ, а также провели сравнение моментов экстремумов параметров в слоях III и V СМК мозга крыс. Δ -анализ основывался на псевдоиндивидуальных траекториях, формировавшихся посредством случайного попарного связывания особей из независимых терминальных когорт (30→90, 90→150, 150→210, 210→270 сут). Ввиду этого данный подход рассматривали как разведочный и не квалифицировали в качестве полноценного эквивалента лагового моделирования.

Эффективный размер выборки составил 80 уникальных пар (4 перехода × 20 случайных связываний без повторений в одной итерации). Принимали уровень значимости $\alpha=0,05$. Поправку на множественные сравнения выполняли методом Бонферрони.

Результаты

У животных контрольной группы в слоях III и V СМК мозга крыс преобладали типичные нормохромные пирамидные нейроны. При окраске гематоксилин-эозином они представляли собой клетки пирамидальной или грушевидной формы с диаметром перикариона от 15–25 мкм (в слое III СМК) до 20–35 мкм (в слое V СМК), с центральным светлым округлым ядром (8–12 мкм) и отчетливым темным-фиолетовым ядрышком, эозинофильная цитоплазма розового цвета имела зернистую структуру из-за равномерно распределенных базофильных глыбок вещества Ниссля. От вершины клетки отходил заметный апикальный дендрит, направленный к поверхности коры. Среди нормохромных клеток отмечали единичные несморщенные гиперхромные нейроны (рис. 1).

В течение всего периода наблюдения (30–270 сут) после ПОСА в СМК выявляли различные типы реактивно измененных нейронов. После ПОСА в СМК при окраске гематоксилин-эозином был характерен полиморфизм реактивных изменений нейронов, отражающий длительную гипоперфузию и компенсаторно-приспособительные процессы. Однако содержание реактивно измененных нейронов было существенно меньше, чем при острой ишемии. Верифицировали следующие типы измененных нейрональных клеток: 1) гиперхромные не сморщенные, 2) сморщенные, 3) гипохромные, 4) вакуолизованные, 5) клетки-тени, 6) фагоцитируемые, 7) атрофические (упрощенные), 8) гипертрофированные (усложненные) (рис. 2).

В отдаленные сроки после перманентной окклюзии обеих общих сонных артерий в сенсомоторной коре наблюдали полиморфизм реактивных изменений нейронов, выявившихся при окраске гематоксилин-эозином. Выявляли атрофически измененные нейроны с уменьшенными размерами перикариона, сглаженной пирамидальной формой, истонченным апикальным дендритом, умеренно базофильной

цитоплазмой и компактным, но структурно сохранным ядром. Параллельно регистрировали гипертрофированные нейроны, характеризовавшиеся увеличением размеров перикариона, интенсивной базофилией цитоплазмы и гипертрофированным ядрышком.

Гиперхромные сморщенные (пикноморфные) нейроны представляли собой клетки на различных этапах коагуляционного некроза: с резко уменьшенными угловатыми перикарионами и гомогенной интенсивной базофилией цитоплазмы и ядер, что являлось следствием эпизодов критической гипоксии. Признаком тяжелой гидропической дистрофии в условиях персистирующего метаболического стресса служили вакуолизированные нейроны, цитоплазма которых содержала многочисленные оптически пустые вакуоли, свидетельствовавшие об отеке-набухании органелл (митохондрии, эндоплазматический ретикулум). О полной потере нейронов в зонах максимального повреждения свидетельствовали «клетки-тени» с практически полным лизисом перикариона.

Наличие нейронов с ишемическим изменением («красные нейроны»), характеризовавшихся эозинофильной цитоплазмой и пикнотичными ядрами, указывало на присоединение острых эпизодов гипоксии на фоне хронической гипоперфузии. Также отмечали нейроны с явлениями хроматолиза, что отражало реактивные изменения, связанные с дегенерацией рибонуклеопротеидов.

Фоновыми изменениями являлись диффузный и очаговый глиоз (с преобладанием ак-

тивированной микроглии), спонгиоз (разрежение и вакуолизация нейропиля). На этом измененном фоне реактивно трансформированные нейроны располагались хаотично, формируя зоны разрежения и картины нейронофагии.

По данным морфометрического анализа, в слое III СМК наблюдали двухфазное изменение ОЧП: падение на 44,6% от контрольного уровня к 30-м сут ($p < 0,001$), последующее увеличение к 150–210 сут и повторное снижение к 270-м сут (на 28,0% ниже контроля, $p < 0,001$) (табл. 1, 2; рис. 3). В слое V СМК снижение ОЧП было менее выраженным: максимальное падение на 11,6%

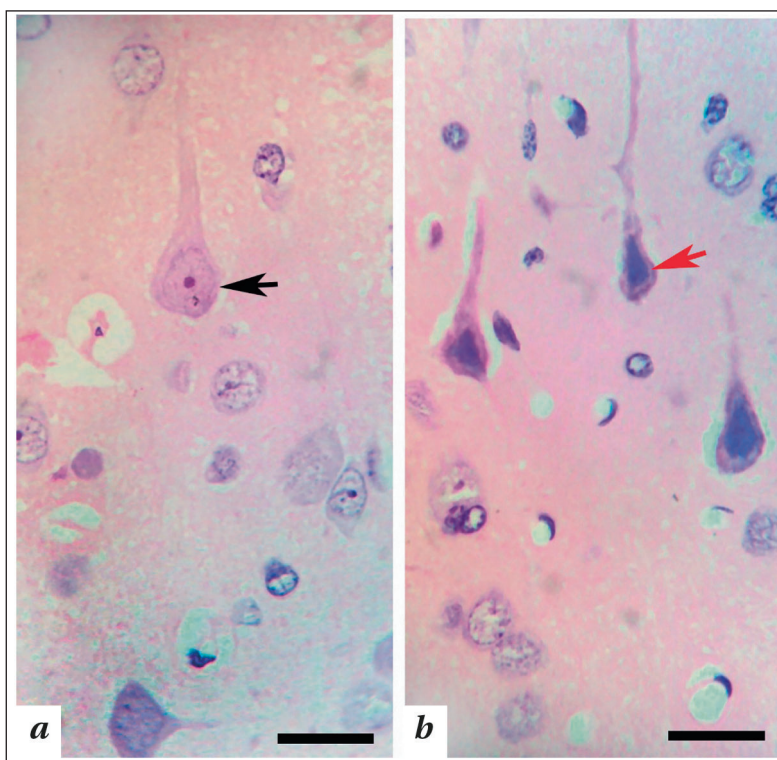


Рис. 1. Пирамидные нейроны слоя V сенсомоторной коры мозга крыс контрольной группы.

Примечание. Черная стрелка — нормохромные; красная стрелка — гиперхромные не сморщенные нейроны. Окраска гематоксилин-эозином (a, b). Объектив $\times 100$, шкала — 20 мкм.

Таблица 1. Результаты множественного межгруппового сравнения морфометрических параметров внутри каждого слоя (интактный контроль и сроки 30, 90, 150, 210, 270 сут после перевязки общих сонных артерий).

Слой	Параметр	Критерий	Статистика	df	p
III	ОЧП	Kruskal-Wallis	$H = 29,2$	5	$< 0,001$
	ГСН	ANOVA	$F = 52,4$	5,30	$< 0,001$
	ГНН	Kruskal-Wallis	$H = 28,8$	5	$< 0,001$
	ГН	Kruskal-Wallis	$H = 29,5$	5	$< 0,001$
	КТ	Kruskal-Wallis	$H = 27,1$	5	$< 0,001$
	НГИ	ANOVA	$F = 98,2$	5,30	$< 0,001$
V	ОЧП	Kruskal-Wallis	$H = 17,6$	5	0,003
	ГСН	ANOVA	$F = 360,5$	5,30	$< 0,001$
	ГНН	ANOVA	$F = 127,4$	5,30	$< 0,001$
	ГН	ANOVA	$F = 84,1$	5,30	$< 0,001$
	КТ	ANOVA	$F = 287,9$	5,30	$< 0,001$
	НГИ	Kruskal-Wallis	$H = 28,6$	5	$< 0,001$

Примечание. ОЧП — общая численная плотность нейронов; ГСН — гиперхромные сморщенные нейроны; ГНН — гиперхромные несморщенные нейроны; ГН — гипохромные нейроны; КТ — клетки-тени; НГИ — нейроглиальный индекс; df — число степеней свободы. Для критерия Крускала-Уоллиса указана H-статистика, для ANOVA — F-статистика.

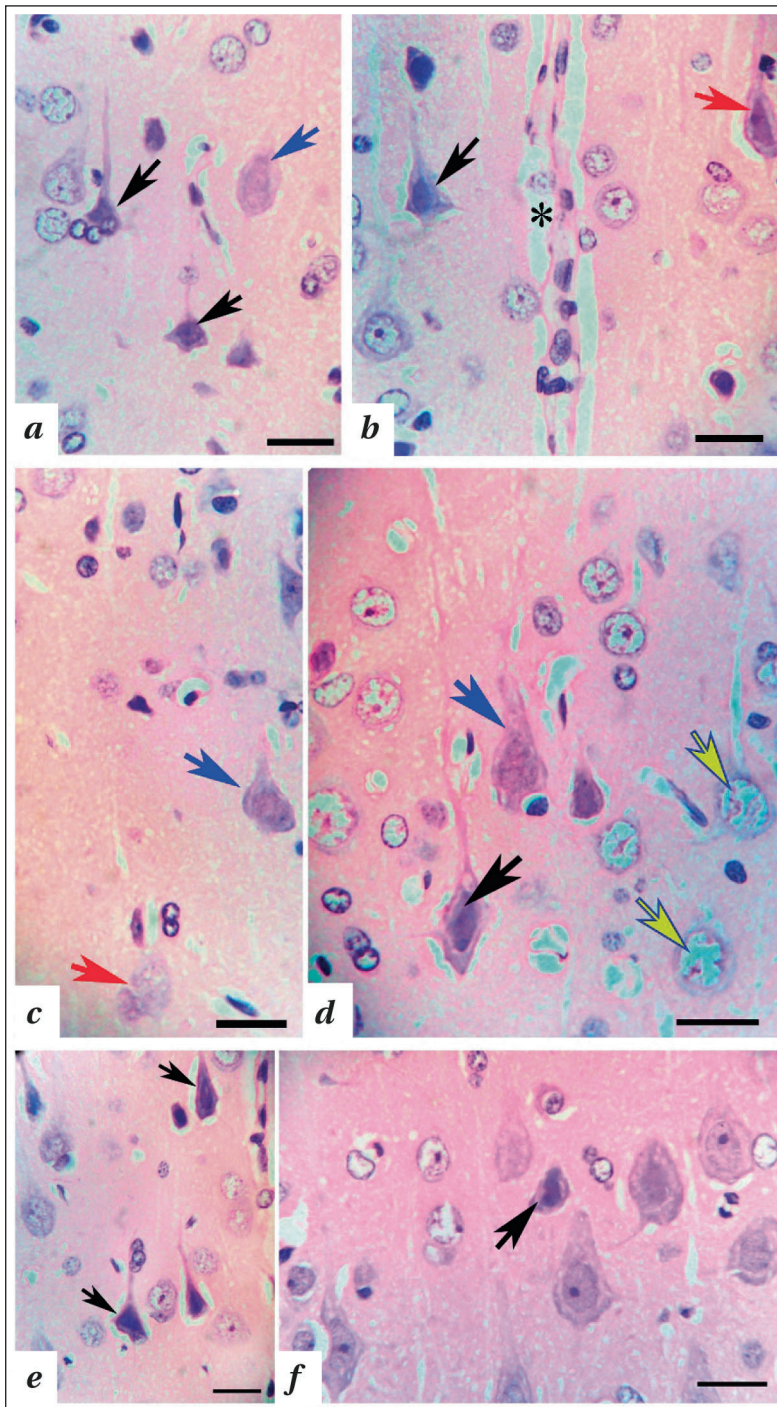


Рис. 2. Реактивно измененные пирамидные нейроны в слое V сенсорной коры мозга крыс после ПОСА.

Примечание. Окраска гематоксилин-эозином. Объектив $\times 100$, шкала — 20 мкм. *a, b* — через 30 сут после ПОСА. Черные стрелки — гиперхромные сморщенные нейроны. Синяя стрелка — гипохромные нейроны. Красная стрелка — вакуолизованные («красные») нейроны. * — микрососуд с проявлениями периваскулярного отека. *c, d* — через 90 сут после ПОСА. Черная стрелка — гиперхромные нейроны. Синие стрелки — гипохромные нейроны. Красная стрелка — клетки-тени. Желтые стрелки — проявления отека-набухания тел клеток нейропиля. *e* — через 150 сут; *f* — через 210 сут после ПОСА. Черные стрелки — гиперхромные нейроны.

отметили на 150-е сут ($p=0,048$) (табл. 3). Накопление гиперхромных сморщенных нейронов (ГСН) оказалось более выраженным в слое V. По остальным параметрам (ГНН, ГН, КТ, НГИ)

слой III демонстрировал более высокую уязвимость (табл. 3).

В табл. 3 представляли максимальное отклонение каждого морфометрического параметра от контрольных значений, выраженное в процентах, а также отношение уязвимости (максимальное изменение в слое V, деленное на максимальное изменение в слое III). Значение отношения > 1 указывает на более высокую чувствительность слоя V, < 1 — на более высокую чувствительность слоя III.

В слое III СМК тест Джонкхира-Терпстры выявил статистически значимые монотонные тренды для ГСН ($Z=-2,98, p=0,001$ — убывающий), ГНН ($Z=1,88, p=0,030$ — возрастающий), ГН ($Z=2,45, p=0,007$ — возрастающий) и НГИ ($Z=-4,92, p<0,001$ — убывающий). Для ОЧП и КТ значимых монотонных трендов не обнаружили ($p>0,05$). При этом тест на квадратичный компонент показал высокую значимость для ОЧП ($F=16,4, p<0,001$), ГНН ($F=8,2, p=0,006$), ГН ($F=7,4, p=0,009$) и КТ ($F=19,2, p<0,001$), что подтверждало немонотонный (волнообразный) характер их динамики. Для ГНН и ГН выявили смешанный паттерн (значимы оба компонента) (табл. 4).

В слое V СМК тест Джонкхира-Терпстры показал значимые монотонные тренды для всех параметров, за исключением ОЧП: ГСН ($Z=-2,94, p=0,002$ — убывающий), ГНН ($Z=2,30, p=0,011$ — возрастающий), ГН ($Z=4,82, p<0,001$ — возрастающий), КТ ($Z=-3,85, p<0,001$ — убывающий), НГИ ($Z=4,15, p<0,001$ — возрастающий). Тест на квадратичный компонент был незначим для большинства параметров ($p>0,05$), за исключением ГНН ($p=0,048$) и НГИ ($p=0,028$), где выявили смешанный паттерн (табл. 4).

Выявили сильные внутрислойные связи в СМК для слоя III: ОЧП отрицательно коррелировала со всеми параметрами (r от $-0,88$ до $-0,45$), КТ отрицательно коррелировали с НГИ ($r=-0,70$), тогда как ГСН, ГНН, ГН образовали кластер положительной корреляции (r от $0,46$ до $0,95$) (табл. 5.1).

Таблица 2. Реактивные нейроны во временных точках исследования: сравнение с контролем (2.1) и процентное распределение в слоях III и V сенсомоторной коры мозга крыс (2.2).**2.1. Сравнение с контролем**

Слой	Параметр	Временная точка, сут	Разность	95% ДИ	<i>p</i> -скорр	η^2_p
III	ОЧП	30	-31,9	[-39,5; -24,3]	< 0,001	0,89
		270	-20,0	[-27,6; -12,4]	< 0,001	
	ГСН	90	+10,4	[8,0; 12,8]	< 0,001	0,91
	ГНН	30	+8,2	[6,5; 9,9]	< 0,001	0,88
		210	+9,3	[7,6; 11,0]	< 0,001	
	ГН	150	+8,0	[6,6; 9,4]	< 0,001	0,90
	КТ	210	+27,0	[24,0; 30,0]	< 0,001	0,94
V	НГИ	30	+0,84	[0,78; 0,90]	< 0,001	0,95
	ГСН	30	+10,4	[9,6; 11,2]	< 0,001	0,97
	НГИ	270	+0,45	[0,38; 0,52]	< 0,001	0,89

2.2. Межслойное сравнение

Временная точка, сут	Параметр	Доля нейронов в слоях (% Ме [IQR])		<i>p</i>	<i>p</i> -скорр
		III	V		
30	ГСН	18,7 [16,5–21,0]	27,4 [25,3–29,6]	0,004	0,016
	ГНН	23,7 [21,0–25,5]	13,0 [11,5–14,5]	< 0,001	< 0,001
	ГН	4,5 [3,2–5,8]	9,2 [8,0–10,5]	< 0,001	< 0,001
	КТ	20,7 [18,0–23,0]	8,8 [7,2–10,9]	< 0,001	< 0,001
90	ГСН	27,2 [24,5–29,0]	19,5 [18,8–20,0]	0,016	0,064
	ГНН	13,6 [11,5–15,8]	18,7 [16,8–20,0]	0,031	0,124
	ГН	13,2 [11,0–15,0]	13,6 [12,1–14,6]	0,720	> 0,05
	КТ	25,9 [20,5–30,0]	15,5 [15,3–15,8]	0,016	0,064
150	ГСН	18,8 [17,0–20,5]	21,9 [20,7–23,1]	0,016	0,064
	ГНН	13,9 [12,0–15,5]	18,8 [17,8–19,7]	0,004	0,016
	ГН	17,1 [15,0–18,8]	12,8 [10,2–14,6]	0,016	0,064
	КТ	26,7 [22,0–31,0]	14,1 [13,1–16,0]	0,004	0,016
210	ГСН	14,9 [13,0–16,5]	21,2 [20,0–21,6]	< 0,001	< 0,001
	ГНН	18,9 [16,5–21,0]	12,9 [11,1–13,7]	0,004	0,016
	ГН	10,6 [8,5–12,8]	5,9 [5,0–7,2]	0,004	0,016
	КТ	30,5 [26,3–32,0]	16,9 [16,0–17,9]	0,004	0,016
270	ГСН	20,6 [18,0–23,0]	22,8 [21,8–23,3]	0,031	0,124
	ГНН	17,7 [15,5–19,8]	10,4 [9,9–11,5]	< 0,001	< 0,001
	ГН	10,5 [8,8–12,2]	5,7 [5,1–7,1]	0,004	0,016
	КТ	37,3 [33,0–41,0]	16,8 [14,0–19,4]	0,004	0,016

Примечание. ОЧП — общая численная плотность нейронов; ГСН — гиперхромные сморщенные нейроны; ГНН — гиперхромные несморщенные нейроны; ГН — гипохромные нейроны; КТ — клетки-тени; ДИ — доверительный интервал; η^2_p — частичная эта-квадрат (мера величины эффекта); Ме — медиана; IQR — межквартильный размах. Проценты рассчитывали по формуле: (плотность данного типа клеток / ОЧП) × 100%. В части табл. 2.1 для ОЧП, ГСН (слой III и V) и ГН (слой V) использовали post-hoc тест Тьюки (ANOVA), для остальных — метод Данна с поправкой Бонферрони (Kruskal-Wallis). В части табл. 2.2 для межслойного сравнения использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Бонферрони (скорректированный уровень значимости $p < 0,005$ для 10 сравнений).

Для слоев III и V показали отсутствие межслойной связи по ОЧП ($r=0,08$), умеренную положительную — по ГСН ($r=0,52$), умеренные отрицательные — по ГНН ($r=-0,38$), ГН ($r=-0,39$) и КТ ($r=-0,54$), а также слабую положительную — по НГИ ($r=0,35$) (табл. 5.2).

Для оценки различий в динамике патологических процессов между слоями III и V использовали линейные смешанные модели (LMM) со случайным перехватом для животного (табл. 6). Эффект взаимодействия «Слой × Время» оказался статистически значимым для всех шести морфометрических параметров ($p < 0,001$). Наиболее выраженное взаимодействие фиксировали для ГСН ($F=71,2$), что указывает на принципиально разную динамику необратимого ишемического повреждения в исследуемых слоях. Δ -анализ (согласованность направленности изменений между смежными временными точками) показал, что для КТ, ГСН и НГИ изменения в слоях III и V были сонаправлены значимо

чаще случайного уровня (68, 66 и 64% соответственно; $p < 0,05$ для всех). Наиболее высокую согласованность отметили для КТ — маркера завершённой гибели нейронов.

Для оценки возможного опережения одного слоя другим провели сравнение моментов экстремальных значений параметров (максимумов и минимумов) в слоях III и V СМК на основе групповых средних. Синхронность экстремумов, то есть достижение максимума или минимума в одном и том же сроке, выявили для ГСН и для вторичного пика КТ. Пик ГСН фиксировали в обоих слоях на 30 сут, однако в слое V интенсивность повреждения составила +945%, тогда как в слое III пик ГСН оказался отсроченным и менее выраженным (90 сут, +473%). Вторичный пик КТ также был синхронным в обоих слоях и зафиксирован на 210 сут (слой III: +1800%, слой V: +455%). Временной приоритет слоя III, то есть наступление экстремума раньше, чем в слое V, выявили для ОЧП, ГНН, ГН и НГИ.

Таблица 3. Сравнительный анализ уязвимости слоев III и V сенсомоторной коры мозга крыс во временных точках исследования.

Параметры	Слой, % макс. изменения vs контроль		Отношение V/III
	III	V	
ОЧП	-44,6 (30 сут)	-11,6 (150 сут)	0,26
ГСН	+473 (90 сут)	+945 (30 сут)	2,00
ГНН	+683 (30 сут)	+527 (90 сут)	0,77
ГН	+500 (150 сут)	+364 (90 сут)	0,73
КТ	+1800 (210 сут)	+455 (90 сут)	0,25
НГИ	+95,5 (30 сут)	+42 (270 сут)	0,44

Примечание. ОЧП — общая численная плотность нейронов; ГСН — гиперхромные сморщенные нейроны; ГНН — гиперхромные несморщенные нейроны; ГН — гипохромные нейроны; КТ — клетки-тени; НГИ — нейроглиальный индекс. Максимальное процентное изменение рассчитывали по формуле: [(максимальное значение параметра после ПОСА — значение в контроле) / значение в контроле] × 100% (для показателей с ростом, «+») или [(минимальное значение после ПОСА — значение в контроле) / значение в контроле] × 100% (для показателя со снижением, «-»). Отношение уязвимости > 1 указывает на более высокую чувствительность слоя V; < 1 — на более высокую чувствительность слоя III. В скобках указали срок, на котором фиксировали максимальное изменение.

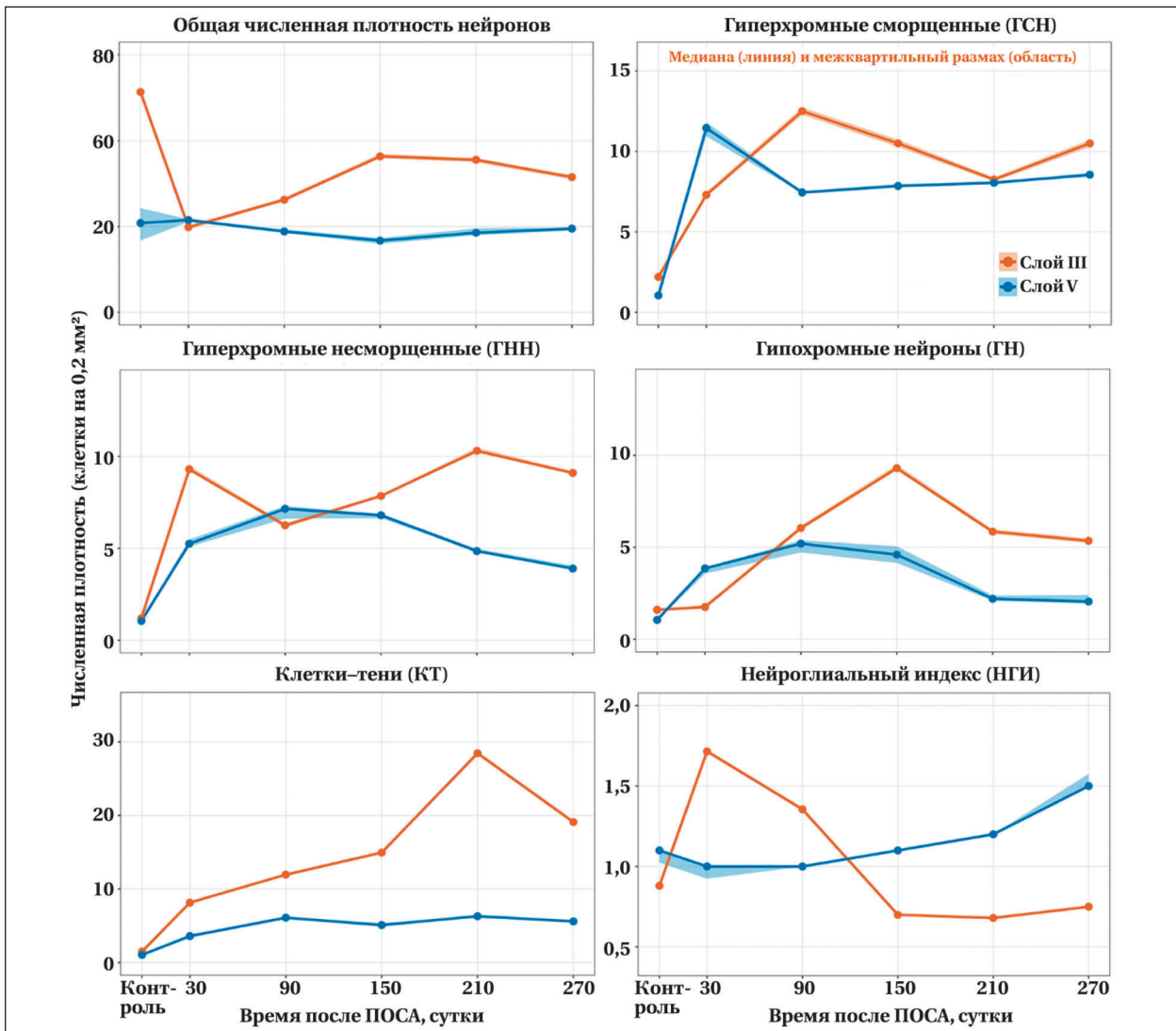


Рис. 3. Сравнение динамики плотности реактивно и патологически измененных нейронов слоя III и V сенсомоторной коры мозга крыс в отдаленном периоде после перевязки общих сонных артерий.

Примечание. На графиках: медиана — линия; межквартильный размах — область (при минимальных значениях не отображается).

Первый минимум ОЧП зафиксировали на 30 сут в слое III и на 150 сут в слое V. Максимум ГНН был достигнут на 30 сут в слое III (+683%) и на 90 сут в слое V (+527%). Максимум ГН был зафиксирован на 150 сут в слое III (+500%) и на

90 сут в слое V (+364%); при этом в слое III ГН начинали расти уже к 30 сут, достигая плато к 150 сут. Максимум НГИ отметили на 30 сут в слое III (+95,5%) и на 270 сут в слое V (+42%), причем наиболее выраженное опережение со-

Таблица 4. Результаты теста Джонкхира-Терпстры и теста на квадратичный тренд.

Слой	Параметр	Z	ρ (Джонкхир)	Тренд	F (квадр.)	p (квадр.)	Характер
III	ОЧП	3,12	0,999	нет	16,4	< 0,001	немонотонный
	ГСН	-2,98	0,001	МУ	1,8	0,185	линейный
	ГНН	1,88	0,030	МВ	8,2	0,006	смешанный
	ГН	2,45	0,007	МВ	7,4	0,009	смешанный
	КТ	-1,35	0,088	нет	19,2	< 0,001	немонотонный
	НГИ	-4,92	< 0,001	МУ	2,1	0,152	линейный
V	ОЧП	-1,02	0,154	нет	0,8	0,382	нет тренда
	ГСН	-2,94	0,002	МУ	3,2	0,079	линейный
	ГНН	2,30	0,011	МВ	4,1	0,048	смешанный
	ГН	4,82	< 0,001	МВ	0,9	0,347	линейный
	КТ	-3,85	< 0,001	МУ	2,9	0,094	линейный
	НГИ	4,15	< 0,001	МВ	5,1	0,028	смешанный

Примечание. ОЧП — общая численная плотность нейронов; ГСН — гиперхромные сморщенные нейроны; ГНН — гиперхромные несморщенные нейроны; ГН — гипохромные нейроны; КТ — клетки-тени; НГИ — нейроглиальный индекс. Тест Джонкхира-Терпстры проверяет наличие монотонного (постоянно возрастающего или постоянно убывающего) тренда. Положительное значение Z указывает на возрастающий тренд, отрицательное — на убывающий. Тест на квадратичный тренд выполнили с использованием рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса с ортогональными полиномами. МУ — монотонно убывающий; МВ — монотонно возрастающий.

Таблица 5. Матрицы корреляций Пирсона (r) между внутри- (5.1) и межслойными (5.2) исследуемыми параметрами сенсомоторной коры головного мозга крыс после перевязки общих сонных артерий.**5.1. Корреляции между показателями в слое III ($p < 0,05$)**

Параметры	Значения r для сравниваемых параметров				
	ГСН	ГНН	ГН	КТ	НГИ
ОЧП	-0,84	-0,82	-0,85	-0,45	-0,88
ГСН		0,78	0,76	0,52	0,68
ГНН			0,95	0,48	0,75
ГН				0,46	0,74
КТ					-0,70

5.2. Корреляции между одноименными параметрами слоев III и V

Параметры	r (III и V)	p
ОЧП	0,08	0,64
ГСН	0,52	0,001
ГНН	-0,38	0,02
ГН	-0,39	0,02
КТ	-0,54	< 0,001
НГИ	0,35	0,04

Примечание. Полу жирным выделили статистически значимые корреляции ($p < 0,05$), ($n = 36$ парных наблюдений).

ставило 240 сут. Временной приоритет слоя V выявили только для первого пика КТ: 90 сут в слое V (+455%) против 210 сут в слое III (+1800%). Анализ динамики ГНН и ГН показал, что в слое III ГНН достигает максимума рано (30 сут) с последующим снижением, тогда как ГН имеет отсроченный пик (150 сут). В слое V оба параметра достигли пика синхронно на 90 сут.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые провели сравнительный анализ долгосрочной (до 270 сут) динамики реактивно измененных нейронов в слоях III и V сенсомоторной коры на модели хронической церебральной ишемии (ПОСА) с использованием корректных статистических методов, учитывающих парную зависимость (линейные смешанные модели со случайным перехватом для животного) и ограничения малого числа временных точек — в пользу Δ -анализа и анализа экстремумов. Хроническая ишемия, в отличие от острого инфаркта, чаще вызывает прогрессирующую дисфункцию и дистрофию, а не массовый коа-

гуляционный некроз [1, 3, 11]. Поэтому приоритетное распределение и градиция измененных нейронов с учетом специфики модели ПОСА имели свои особенности.

Морфологическая картина после ПОСА демонстрировала спектр изменений — от потенциально обратимых дистрофических (атрофия, вакуолизация) до необратимых некробиотических (коагуляционный некроз, лизис), что подтверждало модель прогрессирующей нейродегенерации в условиях хронической церебральной гипоперфузии. Обнаружение «красных нейронов» в отдаленном периоде свидетельствовало о динамичном, прогрессирующем характере повреждения, при котором на хронический процесс наслаивались острые ишемические эпизоды. Одновременно выявление гипертрофированных нейронов указывало на сопутствующие компенсаторно-пластические процессы. Подобная морфологическая мозаика отражала конкуренцию двух патогенетических тенденций: деструктивной (нейродегенерация) и адаптивной (нейропластичность). Сохранение пула гипертрофированных нейронов могло

Таблица 6. Анализ взаимосвязей между слоями III и V сенсомоторной коры мозга крыс.

6.1. Двухфакторный LMM со случайным перехватом для животного (эффект взаимодействия «Слой × Время»)

Параметры	F	df1	df2	p
ОЧП	38,4	5	29,1	<0,001
ГСН	71,2	5	28,9	<0,001
ГНН	36,8	5	29,0	<0,001
ГН	30,5	5	29,2	<0,001
КТ	24,1	5	28,8	<0,001
НГИ	28,6	5	29,0	<0,001

6.2. Корреляционный и Δ -анализ

Параметры	Корреляция r (95% ДИ)	Частная r	Согласованность, %	p
КТ	0,58 [0,31; 0,76]	0,52	68	0,004
ГСН	0,52 [0,23; 0,73]	0,48	66	0,008
НГИ	0,44 [0,14; 0,67]	0,37	64	0,016

Примечание. ОЧП — общая численная плотность нейронов; ГСН — гиперхромные сморщенные нейроны; ГНН — гиперхромные не сморщенные нейроны; ГН — гипохромные нейроны; КТ — клетки-тени; НГИ — нейроглиальный индекс; LMM (Linear Mixed Model) — линейная смешанная модель со случайным перехватом для фактора «Животное»: Параметр ~ Слой × Время + (1 \ Животное); df — степени свободы (по Саттервейту); частная корреляция — с контролем фактора «Время»; Δ -анализ выполнен на 80 парах изменений (4 временных перехода × 20 животных); биномиальный тест vs нулевая гипотеза 50% согласованности.

представлять собой структурный резерв коры и морфологический субстрат частичного функционального восстановления, что объясняло клиническую вариабельность неврологического дефицита при хронической ишемии мозга.

По нашим данным, слой III оказался более чувствителен к потере нейронов, накоплению обратимых дистрофических форм (ГНН, ГН) и отсроченной гибели (КТ), тогда как слой V характеризовался избирательно высокой уязвимостью к необратимому ишемическому повреждению по типу гиперхромных сморщенных нейронов (ГСН). Двухфазное снижение ОЧП в слое III с волнообразной динамикой (квадратичный тренд, $F=16,4, p<0,001$) указало на повреждение с элементами частичного восстановления и отсроченной вторичной дегенерации, что согласуется с концепцией разобщающей нейродегенерации при хронической ишемии [8]. Первая фаза снижения (на 44,6% на 30 сут, $p<0,001$) отражала прямые последствия острой гипоперфузии и энергетического кризиса. Последующее частичное восстановление (150–210 сут, ОЧП 55,6–56,3 клеток / 0,2 мм²) могло быть связано с адаптацией и компенсаторными механизмами, включая пластичность сохранившихся нейронов и временную функционально-пространственную перестройку сетей. Конечное снижение ОЧП к 270 сут (до 51,5 клеток / 0,2 мм², –28,0% от контроля) свидетельствовало об исчерпании компенсаторных возможностей и развитии отсроченной вторичной дегенерации. В слое V снижение ОЧП было менее выраженным (максимум –11,6% на 150 сут, $p=0,048$) и не демонстрировало статистически значимого тренда (тест Джонкхира–Терпстры, $p=0,154$; квадратичный компонент, $p=0,382$). Это соответствует модели медленно прогрессирующей атрофии без выраженных волн восстановления.

Таким образом, для слоя III была характерна немонотонная (волнообразная) динамика

ОЧП, ГНН, ГН и КТ, что отражало процессы частичного восстановления и отсроченной дегенерации. Для слоя V, напротив, была типична линейная (монотонная) динамика большинства параметров, что соответствовало модели медленно прогрессирующей атрофии без выраженных волн компенсации. Наиболее выраженное различие между слоями фиксировали для КТ: в слое III — немонотонный паттерн с отсроченным пиком (210 сут), в слое V — монотонное убывание после раннего пика (90 сут).

Экстремальный рост ГСН в слое V на 30 сут (на 945% от контроля) подтвердил высокую метаболическую уязвимость крупных пирамидных нейронов кортикоспинального тракта [7]. Отношение уязвимости V/III по ГСН составило 2,00, что указывало на значительно более высокую чувствительность слоя V к необратимому ишемическому повреждению. Феномен «темных нейронов» традиционно рассматривается как маркер тяжелого, часто необратимого ишемического повреждения [11, 13]. Монотонный убывающий тренд ГСН в слое V ($Z=-2,94, p=0,002$) свидетельствовал о постепенной элиминации этих клеток после острого повреждения. В слое III пик ГСН, напротив, был отсрочен до 90 сут и менее выражен (+473%), что могло указывать на более медленное развитие коагуляционного некроза в поверхностных слоях.

В слое III доминировали ГНН и ГН, однако их динамика принципиально различалась. ГНН достигли максимума на 30 сут (+683%), что отражало острую реакцию на ишемический стресс с гиперэкспрессией белка и сохранением клеточной архитектуры [14–16]. ГН, напротив, имели отсроченный пик на 150 сут (+500%), что свидетельствовало о нарастающем угнетении синтеза белка и хроматолизе, развивающихся по мере истощения компенсаторных механизмов. Разновременность пиков ГНН и ГН является новым, ранее не описанным феноменом, указывающим

на то, что гиперхромная и гипохромная реакции представляют собой не просто разные стадии одного процесса, а качественно различные механизмы ответа на хроническую ишемию. Волнообразная динамика ГНН (квадратичный тренд, $F=8,2$, $p=0,006$) и смешанный паттерн ГН (монотонно возрастающий тренд, $Z=2,45$, $p=0,007$; квадратичный компонент, $F=7,4$, $p=0,009$) указывали на рецидивирующий характер функциональных нарушений с периодами компенсации и декомпенсации. В слое V оба параметра достигали пика синхронно на 90 сут (ГНН: +527%, ГН: +364%), что могло свидетельствовать о более быстром истощении метаболических резервов в глубоких слоях.

Особого внимания заслуживает динамика клеток-теней — маркера завершенной гибели нейронов. В слое III КТ демонстрировали немонотонный паттерн с отсроченным пиком на 210 сут (квадратичный тренд, $F=19,2$, $p<0,001$; максималный рост +1800% от контроля). В слое V пик КТ регистрировали раньше (90 сут, +455% от контроля), с последующим монотонным убыванием ($Z=-3,85$, $p<0,001$). Это различие может указывать на разные механизмы гибели нейронов: в слое III — отсроченная вторичная дегенерация, наступающая после истощения компенсаторных механизмов; в слое V — более ранняя элиминация погибших клеток, непосредственно связанная с экстремальным накоплением ГСН на 30 сут. Полученные результаты указывают на то, что потеря нейронов в разных слоях происходила независимо, тогда как накопление ГСН умеренно синхронно. Отрицательные межслойные корреляции для ГНН ($r=-0,38$), ГН ($r=-0,39$) и КТ ($r=-0,54$) могли свидетельствовать о перераспределении функционального напряжения между слоями или об альтернативном характере завершенной дегенерации (преимущественное повреждение либо слоя III, либо слоя V у разных животных). Гибель нейронов в слое V наступала раньше, что может быть прямым следствием экстремального накопления ГСН на 30 сут. В слое III гибель нейронов (КТ) была отсрочена до 210 сут, что соответствует модели вторичной дегенерации после истощения компенсаторных механизмов [8, 17, 18].

Различная природа повреждения подтверждалась динамикой НГИ. Ранний транзиторный глиоз в слое III (пик на 30 сут, +95,5% от контроля, с последующим монотонным убыванием, $Z=-4,92$, $p<0,001$) соответствовал классической модели острой астроглиальной реакции с возможным участием астроцитов в нейропротекции и восстановлении гомеостаза [19, 20]. Напротив, устойчивое нарастание НГИ в слое V на протяжении 270 сут (максимум +42% к 270-м сут, смешанный паттерн: монотонно возрастающий тренд $Z=4,15$,

$p<0,001$; квадратичный компонент $F=5,1$, $p=0,028$) соответствовал о хроническом воспалительном процессе и пролонгированной глиальной активации, которая со временем может способствовать прогрессированию дегенерации [19–21]. Статистически значимое взаимодействие «Слой × Время» для НГИ ($F=28,6$, $p<0,001$) подтвердило принципиально разную временную динамику глиоза в исследуемых слоях.

Вопреки исходной гипотезе о каскадном распространении дегенерации от поверхностных слоев к глубоким, полученные данные анализа реактивно измененных нейронов не подтвердили направленного (лагового) влияния между слоями СМК. Корреляционный анализ на уровне отдельных животных ($n=36$) выявил статистически значимые положительные связи между слоями для КТ ($r=0,58$; 95% ДИ [0,31; 0,76]; $r_{\text{partial}}=0,52$; $p=0,004$), ГСН ($r=0,52$; [0,23; 0,73]; $r_{\text{partial}}=0,48$; $p=0,008$) и НГИ ($r=0,44$; [0,14; 0,67]; $r_{\text{partial}}=0,37$; $p=0,016$). Высокие значения частных корреляций (с контролем фактора «Время») указывали на внутригрупповую согласованность — у одних и тех же животных процессы дегенерации в разных слоях протекают синхронно.

Δ -анализ (согласованность направленности изменений между смежными временными точками) показал, что для КТ, ГСН и НГИ изменения в слоях III и V были сонаправлены значительно чаще случайного уровня: для КТ — 68% (55 из 80, $p=0,004$), для ГСН — 66% (53 из 80, $p=0,008$), для НГИ — 64% (51 из 80, $p=0,016$). Наиболее высокую согласованность отметили для КТ — маркера завершенной гибели нейронов. Таким образом, по данным анализа численной плотности реактивно измененных нейронов, патологические процессы в слоях III и V развивались параллельно и умеренно синхронно, а не последовательно. Это не исключало наличия сложных сетевых взаимодействий между слоями, но не подтвердило простую каскадную модель «сначала слой III, затем слой V».

Сравнение моментов экстремумов выявило различные паттерны временной динамики в слоях III и V. Синхронность зафиксировали для ГСН (пик на 30 сут в обоих слоях) и для вторичного пика КТ (210 сут в обоих слоях). Для ГСН это подтвердило одновременное развитие острого ишемического повреждения, однако интенсивность этого повреждения была значительно выше в слое V (+945% против +473% в слое III, где пик наступил на 90 сут), что согласуется с высокой метаболической уязвимостью крупных пирамидных нейронов кортикоспинального тракта [7].

Временной приоритет слоя III выявили для большинства параметров, отражающих

функциональное состояние нейронов (ОЧП, ГНН) и глиальную реакцию (НГИ). Первый минимум ОЧП фиксировали на 30 сут в слое III и на 150 сут в слое V. Максимум ГНН был достигнут на 30 сут в слое III и на 90 сут в слое V. Наиболее выраженное опережение (на 240 сут) фиксировали для НГИ: ранний транзитный пик в слое III (30 сут, +95,5%) и поздний пролонгированный пик в слое V (270 сут, +42%). Это указывает, по данным литературы, вероятно, на разные механизмы глиальной реакции: нейрорепротивная астроглиальная активация в поверхностных слоях и хроническое воспаление в глубоких слоях [22–24]. Для ГН выявили приоритет слоя V (пик на 90 сут против 150 сут в слое III), что могло отражать более быстрое истощение метаболических резервов в глубоких слоях.

Временной приоритет слоя V выявили также для первого пика КТ (90 сут против 210 сут). Это означает, что завершенная гибель нейронов в глубоких слоях наступала раньше, что может быть прямым следствием экстремального накопления ГСН в слое V на 30 сут. В слое III гибель нейронов была отсрочена до 210 сут, что соответствует модели вторичной дегенерации после истощения компенсаторных механизмов [8, 17, 18].

Таким образом, анализ экстремумов подтвердил, что патологические процессы в слоях III и V развивались не полностью синхронно: функциональные нарушения (ГНН) и глиальная реакция раньше возникали в слое III, тогда как завершенная гибель нейронов (КТ) и истощение метаболических резервов (ГН) раньше наступали в слое V. Однако для ключевого маркера необратимого повреждения (ГСН) фиксировали синхронность по сроку, но с разной интенсивностью и отсрочкой пика в слое III.

Полученные результаты согласуются с работами, показывающими гетерогенность повреждения корковых слоев при ишемии [10, 22–26], но впервые демонстрируют долгосрочную динамику (до 270 сут) на модели хронической гипоперфузии с использованием корректных статистических методов, учитывающих индивидуальную зависимость. В отличие от данных, полученных на модели острой ишемии [11, 18, 27–29], массивного коагуляционного некроза не наблюдали; вместо этого доминировала прогрессирующая дистрофия с полиморфизмом реактивных изменений, что соответствовало хроническому характеру повреждения и особенностям модели — наличию хорошо развитой коллатеральной сети у грызунов. Кроме этого, малое количество временных точек (6) ограничивало возможность выявления сложных нелинейных зависимостей, хотя исполь-

зование квадратичных трендов частично компенсировало это ограничение.

Заключение

Хроническая церебральная ишемия, вызванная двусторонней перевязкой общих сонных артерий, привела к статистически значимым и качественно различным изменениям в нейрональных популяциях слоев III и V СМК мозга крыс в отдаленном периоде (до 270 сут).

Слой III СМК характеризовался двухфазным снижением общей численной плотности нейронов (максимум на 30 сут), разновременной динамикой гиперхромных несморщенных (пик на 30 сут) и гипохромных нейронов (пик на 150 сут) (квадратичные тренды), отсроченным пиком клеток-теней (210 сут) и транзитным глиозом (пик на 30 сут, с последующим снижением). Это отразило модель повреждения с элементами частично восстановления и отсроченной вторичной дегенерации.

Слой V СМК характеризовался менее выраженным, но устойчивым снижением общей численной плотности нейронов (максимум на 150 сут, без значимого тренда), экстремальным ранним ростом гиперхромных сморщенных нейронов (30 сут, что вдвое превышало прирост в слое III), синхронным пиком гиперхромных не сморщенных и гипохромных нейронов (90 сут), монотонным истощением гипохромных нейронов (линейный возрастающий тренд), ранним пиком клеток-теней (90 сут) и пролонгированным нарастающим глиозом (к 270 сут). Это соответствовало модели прогрессирующей дегенерации с первичным метаболическим повреждением крупных пирамидных нейронов.

Линейные смешанные модели со случайным перехватом для животного подтвердили наличие статистически значимого взаимодействия факторов «Слой» и «Время» для всех ключевых морфометрических параметров, что доказывало различную временную динамику патологических процессов в исследуемых слоях.

Корреляционный анализ на уровне отдельных животных выявил умеренные положительные связи между слоями. Δ -анализ показал согласованность изменений для клеток-теней, гиперхромных сморщенных нейронов и нейроглиального индекса. Моменты экстремумов для гиперхромных сморщенных нейронов (30 сут) и вторичного пика клеток-теней (210 сут) были синхронными в обоих слоях. Временной приоритет слоя III СМК обнаружили для общей численной плотности нейронов, гиперхромных несморщенных нейронов и нейроглиального индекса (ранние сроки). Временной приоритет слоя V выявили для первого пика клеток-теней и гипохромных нейронов. Убедительных дока-

зательств каскадного распространения повреждения от поверхностных слоев к глубоким не получили, за исключением возможного опережения глиальной реакции в слое III СМК.

Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшего сравнительного изучения

Литература

1. *Iadecola C.* The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80 (4): 844–866. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008. PMID: 24267647.
2. *Morgan A. E., Mc Auley M. T.* Vascular dementia: from pathobiology to emerging perspectives. *Ageing Res Rev*. 2024; 96: 102278. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102278. PMID: 38513772.
3. *Kalaria R.N.* The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacol*. 2018; 134 (Pt B): 226–239. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.030. PMID: 29273521.
4. *Zhang X., Chang S., Liu J., Wang D.* Combined metabolomics and proteomics analysis of vascular cognitive impairment in hypertensive rats induced by endothelial injury. *PLoS One*. 2025; 20 (10): e0332827. DOI: 10.1371/journal.pone.0332827. PMID: 41066429.
5. *Schaechter J.D., Perdue K.L.* Enhanced corticospinal tract fiber integrity and motor recovery following stroke evidenced by diffusion tensor imaging. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22 (6): 758–772. DOI: 10.1177/1545968308317530.
6. *DeFelipe J.* The anatomical problem posed by brain complexity and size: a potential solution. *Front Neuroanat*. 2015; 9: 104. DOI: 10.3389/fnana.2015.00104. PMID: 26347617.
7. *Zhang S., Murphy T.H.* Imaging the impact of cortical microcirculation on synaptic structure and sensory-evoked hemodynamic responses *in vivo*. *PLoS Biol*. 2007; 5 (5): e119. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050119. PMID: 17456007.
8. *Carmichael S.T.* Brain excitability in stroke: the yin and yang of stroke progression. *Arch Neurol*. 2012; 69 (2): 161–167. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1175. PMID: 21987395.
9. *Kalinichenko S.G., Korobtsov A.V., Matveeva N.Yu., Pushchin I.I.* Structural and chemical changes in glial cells in the rat neocortex induced by constant occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Histochem*. 2020; 122 (5): 151573. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151573. PMID: 32622419.
10. *Zhang X., Wei M., Fan J., Yan W., Zha X., Song H., Wan R., Yin Y., Wang W.* Ischemia-induced upregulation of autophagy precludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons. *Autophagy*. 2021; 17 (6): 1519–1542. DOI: 10.1080/15548627.2020.1840796. PMID: 33111641.
11. *Авдеев Д.Б., Степанов С.С., Горбунова А.В., Шоронова А.Ю., Макарьева Л.М., Акулинин В.А., Коржук М.С. с соавт.* Темные нейроны сенсомоторной коры белых крыс после острой неполной ишемии в аспекте артефактов фиксации и нейроглиальных взаимоотношений. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2021; 10 (2): 9–22. *Avdeev D.B., Stepanov S.S., Gorbunova A.V., Shoronova A.Yu., Makaryeva L.M., Akulinin V.A., Korzhuk M.S., et al.* Dark neurons of the sensorimotor cortex of white rats after acute incomplete ischemia in terms of fixation artifacts and neuroglial relationships. *Journal of Anatomy and Histopathology = Zhurnal Anatomiya i Gistopatologiya*. 2021; 10 (2): 9–22. (in Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-9-22.
12. *Pekny M., Pekna M.* Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014; 94 (4): 1077–1098. DOI: 10.1152/physrev.00041.2013. PMID: 25287860.
13. *Зиматкин С.М., Бонь Е.И.* Темные нейроны мозга. *Морфология*. 2017; 152 (6): 81–86. *Zimatkin S. M., Bon E. I.* Dark neurons of the brain. *Morphology = Morfologiya*. 2017; 152 (6): 81–86. (in Russ.). DOI: 10.17816/morph.398200.
14. *Brown G.C.* Neuronal loss after stroke due to microglial phagocytosis of stressed neurons. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (24): 13442. DOI: 10.3390/ijms222413442. PMID: 34948237.
15. *Chen S., Shao L., Ma L.* Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood–brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825. PMID: 34483842.
16. *Kalinichenko S.G., Pushchin I.I., Matveeva N.Yu.* Neurotoxic and cytoprotective mechanisms in the ischemic neocortex. *J Chem Neuroanat*. 2023; 128: 102230. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2022.102230. PMID: 36603664.

слоев III и V СМК на большей выборке животных и разработки терапевтических стратегий, направленных как на защиту метаболически уязвимых пирамидных нейронов, так и на модуляцию глиальной реакции при хронической гипоперфузии.

17. *Hu C., Chen X., Wang M., Zhang L., Gao D., Zang L.* Analgesic protects against cerebral ischemia-reperfusion through apoptosis inhibition and anti-neuroinflammation in rats. *Neuropeptides*. 2022; 93: 102230. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102230. PMID: 35378359.
18. *Behrouzifar S., Esmaily H.* The biological efficacy of Apelin against focal transient cerebral ischemia-reperfusion injury. A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Brain Res*. 2024; 15: 1833: 148887. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.148887. PMID: 38552935.
19. *Sofroniew M.V.* Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16 (5): 249–263. DOI: 10.1038/nrn3898. PMID: 25891508.
20. *Wilson D.M., Cookson M.R., Van Den Bosch L., Zetterberg H., Holtzman D.M., Dewachter I.* Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023; 186: 693–714. DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.032. PMID: 36803602.
21. *Delgado-Martín S., Martínez-Ruiz A.* The role of ferroptosis as a regulator of oxidative stress in the pathogenesis of ischemic stroke. *FEBS Lett*. 2024; 598 (17): 2160–2173. DOI: 10.1002/18733468.14894. PMID: 38676284.
22. *Wang X., Zhang X.Y., Liao N. Q., He Z.H., Chen Q.F.* Identification of ribosome biogenesis genes and subgroups in ischaemic stroke. *Front Immunol*. 2024; 15: 1449158. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1449158. PMID: 39290696.
23. *Голубев А.М.* Морфологическая классификация повреждений нейронов. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 4–14. *Golubev A.M.* Morphological classification of neuronal damage. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (5): 4–14. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-5-2580.
24. *Sheikh A., Meng X., Kao J.P.Y., Kanold P.O.* Neonatal hypoxia-ischemia causes persistent intracortical circuit changes in layer 4 of rat auditory cortex. *Cereb Cortex*. 2022; 32 (12): 2575–2589. DOI: 10.1093/cercor/bhab365. PMID: 34729599.
25. *Chen J.-M., Shi G., Yu Lu-Lu., Shan W., Sun J.-Yu, Guo A.-C., Wu J.-P., Tang T.-S., Zhang X.-J., Wang Q.* 3-HKA promotes vascular remodeling after stroke by modulating the activation of A1/A2 reactive astrocytes. *Adv Sci (Weinh)*. 2025; 12 (11): e2412667. DOI: 10.1002/advs.202412667. PMID: 39854137.
26. *Yanumula A., Cusick J. K.* Biochemistry, extrinsic pathway of apoptosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32809646 Free Books & Documents.
27. *Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М., Новак А.А.* Изменения содержания bcl-2 в темной коре и гиппокампе крыс при ишемии головного мозга различной степени тяжести. *Новости медико-биологических наук*. 2025; 25 (2): 42–47. *Bon E.I., Maksimovich N.E., Karnyushko O.A., Zimatkin S.M., Novak A.A.* Changes in content of bcl-2 in the parietal cortex and hippocampus of rats with cerebral ischemia of varying severity *News of Biomedical Sciences = Novosti Mediko-biologicheskikh Nauk*. 2025; 25 (2): 42–47. (in Russ.).
28. *Боева Е.А., Калабушев С.Н., Варнакова Л.А., Любомудров М.А., Цоколаева З.И., Кузовлев А.Н., Мороз В.В. с соавт.* Аргон-кислородная смесь как мультисистемная терапия после остановки кровообращения: экспериментальное исследование. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 26–40. *Boeva E.A., Kalabushev S.N., Varnakova L.A., Lyubomudrov M.A., Tsokolayeva Z.I., Kuzovlev A.N., Moroz V.V., et al.* Argon-oxygen mixture as a multisystem therapy after circulatory arrest: an experimental study. *General Reanimatology = Obshchaya reanimatologiya*. 2026; 22 (1): 26–40. (in Russ. & Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2026-1-2618.
29. *Song W., Teng L., Wang H., Pang R., Liang R., Zhu Z.* Exercise preconditioning increases circulating exosome miR-124 expression and alleviates apoptosis in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain Res*. 2025; 15: 1851: 149457. DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149457. PMID: 39824375.

Поступила 18.02.2026

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 04.06.2026

Minimally Invasive Management of Superior Mesenteric Artery Syndrome with Concurrent Nutcracker Phenomenon: Case Report

Miloslav Mišánik¹, Marek Smolár^{1*}, Martin Grajciar¹, Diana Musová¹, Lukáš Spevák¹, Ján Janík¹, Beata Drobná Sániová², Juraj Miklušica¹

¹ Clinic of General, Visceral and Transplant Surgery, Jessenius Faculty of Medicine, Martin, Comenius University Bratislava, 2 Kollárova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

² Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Jessenius Faculty of Medicine, Martin, Comenius University Bratislava, 2 Kollárova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

For citation: Miloslav Mišánik, Marek Smolár, Martin Grajciar, Diana Musová, Lukáš Spevák, Ján Janík, Beata Drobná Sániová, Juraj Miklušica. Minimally Invasive Management of Superior Mesenteric Artery Syndrome with Concurrent Nutcracker Phenomenon: Case Report. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2026; 22 (3): 41–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2729> [In Engl.]

*Correspondence to: Marek Smolár, marino.smolar@gmail.com

Summary

Superior mesenteric artery (SMA) syndrome is a rare cause of high duodenal obstruction.

We report a case of an asthenic male (BMI 17.9 kg/m²) presenting with acute bowel obstruction.

Methods. Multiphase CT demonstrated marked pre-stenotic dilation of the D2 of the duodenum (max 8.8 cm) and compression of the D3 between the aorta and SMA, with an aortomesenteric angle of 11–12° and distance of 7 mm. A morphological, asymptomatic nutcracker phenomenon was present without hematuria. CT-suggested colitis was ruled out endoscopically and histologically. After consultation with vascular surgeon and shared decision-making, the patient opted for enteral bypass. The patient's preoperative anaesthesiology assessment revealed no contraindications to general anaesthesia for the planned laparoscopic procedure. A laparoscopic laterolateral, anisoperistaltic duodenojejunostomy was performed using a linear stapler (minimal blood loss; operative time 76 minutes) with a perianastomotic drain.

Results. Postoperatively, the nasogastric tube was removed on POD2, oral intake resumed from POD3, and the drain removed on POD4. Transient rise in CRP/leukocytosis on POD2 (negative presepsin) was managed empirically with ampicillin/sulbactam (Clavien–Dindo II). Patient was discharged on POD6 (7-day stay). At three months follow-up he remained symptom-free with objective nutritional gain (BMI +2.3 kg/m²).

Conclusion. This case supports laparoscopic duodenojejunostomy as a safe and effective definitive option in hemodynamically stable patients with CT-quantified SMA obstruction. A concomitant asymptomatic nutcracker phenomenon does not require vascular intervention nor alter operative strategy.

Keywords: superior mesenteric artery syndrome; SMA; Wilkie's; duodenal obstruction, aortomesenteric angle, nutcracker phenomenon, laparoscopic duodenojejunostomy

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

Acknowledgments. The authors of the case report would like to thank the patient for his willingness to cooperate and for his consent to share medical information for the purposes of the educational process and for the writing of publications.

Минимально инвазивное лечение при синдроме верхней брыжеечной артерии с сопутствующим феноменом «щелкунчика»: клиническое наблюдение

М. Мишаник¹, М. Смолар^{1*}, М. Грайчар¹, Д. Мусова¹, Л. Спевак¹, Я. Яник¹, Б. Дробна Саниова², Ю. Миклушица¹

¹ Клиника общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, медицинский факультет им. Йессениуса в Мартине Братиславского Университета им. Коменского, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

² Клиника анестезиологии и интенсивной терапии, медицинский факультет им. Йессениуса в Мартине Братиславского Университета им. Коменского, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

Для цитирования: М. Мишаник, М. Смолар, М. Грайчар, Д. Мусова, Л. Спевак, Я. Яник, Б. Дробна Саниова, Ю. Миклушица. Минимально инвазивное лечение при синдроме верхней брыжеечной артерии с сопутствующим феноменом «щелкунчика»: клиническое наблюдение. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 41–47. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2729> [На англ.]

*Адрес для корреспонденции: Marek Smolár, marino.smolar@gmail.com

Резюме

Синдром верхней брыжеечной артерии (ВБА) является редкой причиной высокой обструкции двенадцатиперстной кишки (ДПК).

В данной работе представили клиническое наблюдение острой дуоденальной непроходимости у мужчины астенического телосложения (ИМТ 17,9 кг/м²).

Методы. Многофазная КТ продемонстрировала выраженное предстенное расширение нисходящего (D2) сегмента ДПК (до 8,8 см) и компрессию третьего (D3) — горизонтального сегмента ДПК между аортой и ВБА с аорто-мезентериальным углом 11–12° и расстоянием между аортой и ВБА 7 мм. Морфологически сформированный феномен «щелкунчика» клинически не проявлялся гематурией. Предполагаемый (по данным КТ-исследования) колит исключили на основании эндоскопического и гистологического исследований. После консультации с сосудистым хирургом и совместного принятия решения пациент выбрал выполнение дуоденоэнтероанастомоза. Предоперационное анестезиологическое обследование пациента не выявило противопоказаний к общей анестезии для планового лапароскопического вмешательства. Лапароскопическую анизоперистальтическую латеро-латеральную дуоденоюностомию выполнили с использованием линейного степлера (минимальная кровопотеря; время операции 76 мин) и установкой периаанастомозного дренажа.

Результаты. Назогастральный зонд удалили на 2-й день, энтеральное питание разрешили на 3-й, а дренаж удалили на 4-й день после операции. Кратковременное повышение уровня СРБ и числа лейкоцитов на 2-е сутки (без повышения пресепсина) купировали эмпирически назначением ампициллина/сульбактама (Clavien–Dindo II). Пациента выписали на 6-е сутки после операции (из 7-дневного стационара). Через 3 месяца после операции пациент жалоб не предъявлял, отметили объективное улучшение нутритивного статуса (ИМТ + 2,3 кг/м²).

Заключение. Представленное наблюдение подтверждает, что лапароскопическая дуоденоюностомия является безопасным и эффективным методом лечения гемодинамически стабильных пациентов с СВБА, выявленного с помощью КТ-исследования. Сопутствующий бессимптомный феномен «щелкунчика» не требует вмешательства на сосудах и изменения хирургической тактики.

Ключевые слова: синдром верхней брыжеечной артерии; ВБА; синдром Уилки; дуоденальная обструкция, аорто-брыжеечный угол, феномен «щелкунчика», лапароскопическая дуоденоюностомия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы публикации благодарят пациента за готовность к сотрудничеству и его согласие на предоставление личной медицинской информации в целях образовательного процесса и написания статей.

Information about the authors:

Miloslav Mišánik / Милослав Мишаник: <https://orcid.org/0009-0000-8924-6645>

Marek Smolár / Марек Смолар: <https://orcid.org/0000-0002-7381-5513>

Martin Grajciar / Мартин Грайчар: <https://orcid.org/> — no ORCID

Diana Musová / Диана Мусова: <https://orcid.org/0009-0004-7008-4323>

Lukáš Spevák / Лукаш Спевак: <https://orcid.org/> — no ORCID

Ján Janík / Ян Яник: <https://orcid.org/> — no ORCID

Beata Drobna Saniova / Беата Дробна Саниова: <https://orcid.org/0009-0009-4453-4446>

Juraj Miklušica / Юрай Миклушица: <https://orcid.org/0009-0003-6442-4064>

Введение

Superior mesenteric artery (SMA) syndrome (Wilkie's syndrome) is a rare cause of high duodenal obstruction resulting from compression of the third (D3) portion of the duodenum between the aorta and the overlying SMA [1, 2].

Its estimated population incidence is low, most commonly reported at approximately 0.013–0.3%. Diagnosis relies on the clinical findings and contrast-enhanced CT with assessment of the aortomesenteric angle and the aortomesenteric distance [1, 2].

The nutcracker entity denotes compression of the left renal vein between the aorta and the SMA. The nutcracker phenomenon is a morphological, often incidental finding without symptoms, whereas the nutcracker syndrome represents the symptomatic form with hematuria and/or venous congestion [3, 4].

Coexistence of SMA syndrome with a nutcracker entity is rare and has been reported mainly in single case reports [5–7].

Here, we present SMA syndrome with a concurrent asymptomatic nutcracker phenomenon

managed by laparoscopic duodenojejunostomy. The case report was prepared in accordance with the SCARE criteria [8].

Patient consent

The authors of the case study obtained a written consent from the patient to publish this case study and to use the medical information and visual aids.

Ethics Commission

The approval of the ethics committee was not necessary as the article is a completely anonymized case study and no experiments were performed. A clear written consent was obtained from the patient regarding the photographs and information being published.

Case report

An asthenic man (BMI 17.9 kg/m²) was evaluated in the Emergency Department for acute ileus presenting with sudden epigastric pain, recurrent vomiting, and cessation of flatus. His history included

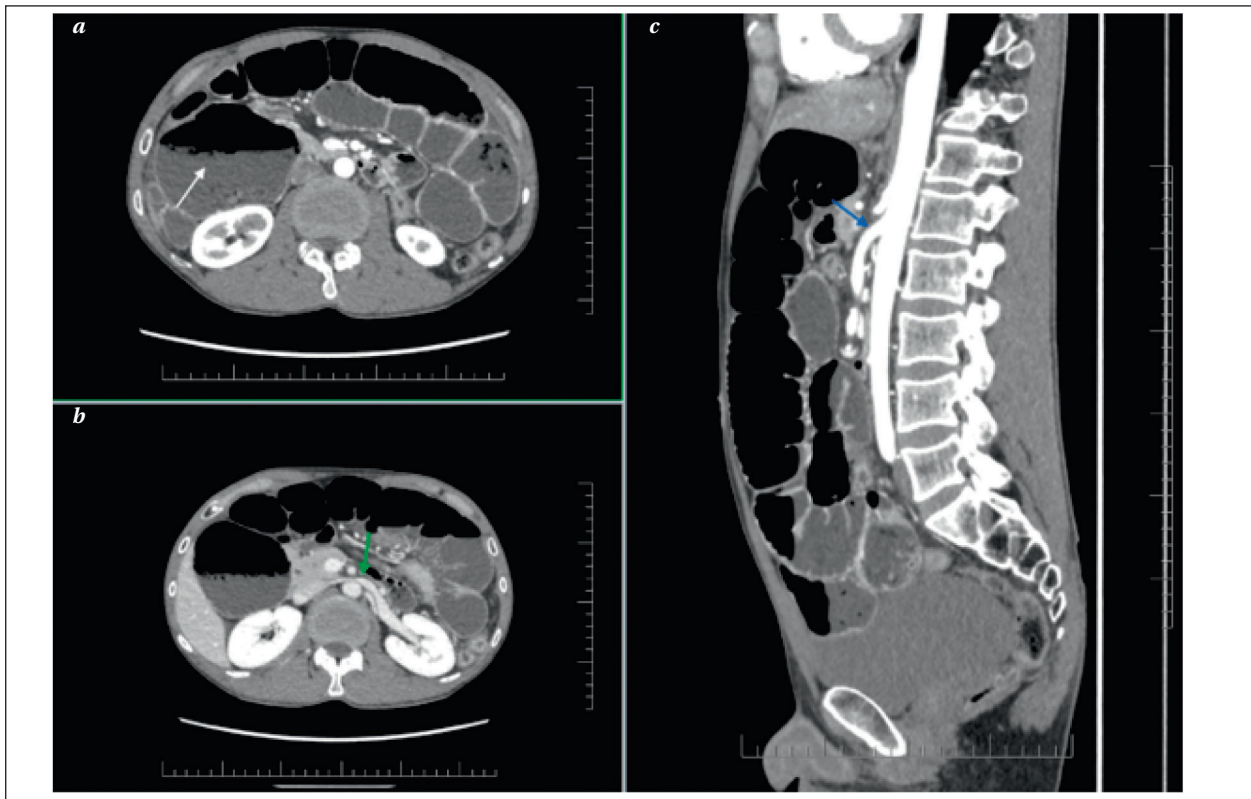


Fig. 1. CT findings in SMA syndrome with concurrent nutcracker phenomenon.

a — axial image — marked pre-stenotic dilation of D2 of the duodenum (max 8.8 cm, arrow); *b* — axial image — pre-stenotic dilation of the left renal vein with tapering at the aortomesenteric space (asymptomatic nutcracker phenomenon, arrow); *c* — sagittal image — narrow aortomesenteric angle ~11–12° with the transition point in D3 (arrow). Source: author.

hospitalization in 2013 for abdominal pain, then assessed as duodenoparesis with esophageal dysmotility. From that time until the current episode he tolerated solid food and maintained a stable weight without significant loss. On admission, abdominal distension was present with maximal tenderness in the epigastrium and absent bowel sounds. Laboratory tests showed leukocytes $19.6 \times 10^9/L$ and CRP 11 mg/L, with mild hyponatremia. Initial X-ray/ultrasound confirmed a sub-ileus/ileus pattern. A subsequent multiphase abdominal CT demonstrated marked prestenotic dilatation of the D2 duodenum (up to 8.8 cm) and compression of the D3 segment between the aorta and the superior mesenteric artery (SMA), with an aortomesenteric angle of 11–12° and an aortomesenteric distance of 7 mm (Fig. 1). Segmental colitic changes of the colon described on CT (suspected IBD) were later excluded by pancolonoscopy during differential work-up. Incidentally, the CT also revealed the morphological picture of an asymptomatic nutcracker phenomenon (compression of the left renal vein between the aorta and SMA) without clinical manifestations. The relevant measurements and threshold values are summarized in Table.

After consultation with vascular surgery, the diagnosis of Wilkie's syndrome was confirmed, operative options and risks were explained. SMA trans-

position was proposed, but the patient preferred an intestinal bypass. Following preoperative optimization (hydration, proton-pump inhibitor, LMWH prophylaxis, nutritional support; internal medicine/anaesthesiology assessment: ASA II), we performed a laparoscopic latero-lateral, anisoperistaltic, stapled duodenojejunostomy. General anaesthesia was administered in accordance with the requirements for a laparoscopic procedure (patient intubation, inhalational anaesthesia, and analgesia with opioids plus sedatives). Port configuration: a 10 mm camera port supraumbilically on the midline, above it, for triangulation, a 5 mm (left, operator) and a 10 mm (right, operator) port and a separate 5 mm assistant port to the right above the triangulation (Fig. 2). A drain was left near the anastomosis. The procedure was completed without intraoperative complications with minimal blood loss, an operative time 76 minutes and no need for conversion.

POD1: CRP 113 mg/L, leukocytes $16 \times 10^9/L$. POD2: leukocytes rose to $\sim 20 \times 10^9/L$ and CRP to 306 mg/L; presepsin was negative, therefore empiric antibiotic therapy with ampicillin/sulbactam (Unasyn) was initiated, with subsequent improvement and decline of inflammatory markers (Clavien–Dindo II). The nasogastric tube was removed on POD2. Oral refeeding began on POD3 with stepwise advancement (liquids to soft diet)

Table. Objective parameters, reference thresholds and clinical interpretation. Patient data: present case; reference thresholds per [1, 2]; nutcracker definition per [3]; BMI per WHO [9].

Parameter	Patient value	Reference values / thresholds	Interpretation
Aortomesenteric angle (CT)	11–12°	Physiologic ~28–65°; suspicious for SMA $\leq 22^\circ$ [1, 2]	Strongly supportive of SMA
Aortomesenteric distance (CT)	7 mm	Physiologic ~10–28 mm; suspicious for SMA ≤ 8 mm [1, 2]	Strongly supportive of SMA
D2 (second portion) dilation, max diameter	8.8 cm	In SMA typically marked proximal duodenal dilation (often >3–4 cm) [1,2]	High-grade obstruction proximal to D3
BMI	17.9 kg/m ²	< 18.5 kg/m ² = underweight (predisposing factor for SMA) [9]	Asthenic habitus — predisposition for AMS
Nutcracker phenomenon (left renal vein)	present; no hematuria	Phenomenon = morphologic LRV compression without symptoms; Syndrome = with hematuria/venous congestion [3]	Asymptomatic finding; does not change acute management
Endoscopy/histology for IBD	not confirmed	—	CT 'colitic' changes without endoscopic/histologic correlation

Note. Published «normal» ranges for aortomesenteric angle/distance vary slightly; the thresholds $\leq 22^\circ$ and ≤ 8 mm are among the most commonly cited and clinically used [1, 2].

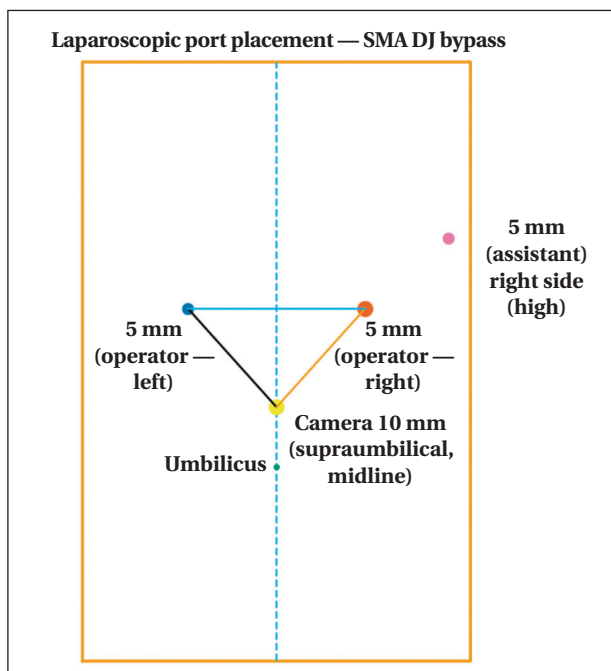


Fig. 2. Port Placement for laparoscopic DJ bypass.
Source: author.

and emphasis on small, frequent, high-energy/high-protein meals, complemented by oral nutritional supplements. Estimated requirements were calculated using a pragmatic weight-based method (ideally from ideal body weight): ~25–30 kcal/kg/day (≈ 105 – 126 kJ/kg/day; 1 kcal = 4.184 kJ) with ~1.2–1.5 g protein/kg/day [10]. Electrolytes (phosphate, potassium, magnesium) were monitored during refeeding according to local protocol. If oral intake remained insufficient (e. g., < 60% of the target), escalation to enteral feeding distal to the anastomosis (or short-term parenteral nutrition) was considered. The drain was removed on POD4. The patient was discharged on POD6 (total hospital stay of 7 days) with a structured nutritional plan for home focused

on ongoing weight gain (small frequent energy-dense meals) including a prescription for high-energy, high-protein oral nutritional supplements (e. g., 2–3 servings daily) in addition to meet the calculated targets. At 3-month outpatient follow-up he reported good dietary tolerance without dyspeptic symptoms and weight gain, with BMI increased by 2.3 kg/m².

Discussion

Superior mesenteric artery (SMA) syndrome (Wilkie's syndrome) is a rare vascular variant in which a narrowed aortomesenteric angle and reduced aortomesenteric distance lead to compression of the D3 portion of the duodenum between the aorta and the SMA. It typically occurs in asthenic patients with low BMI, after rapid weight loss, or in the presence of anatomic predispositions [1, 2, 11–13].

In our case, the clinical picture of high-grade obstruction correlated with the CT findings (aortomesenteric angle 11–12°, distance 7 mm) and marked prestenotic dilation of D2, meeting the most commonly reported diagnostic criteria for SMA syndrome [1, 2, 11, 13].

Diagnosis relies on contrast-enhanced CT with multiplanar reformations (MPR). The aortomesenteric angle is measured on a sagittal plane aligned to the SMA axis, the aortomesenteric distance on a coronal plane at the D3 level, with additional assessment of the extent of oral duodenal dilatation. Although published ranges vary slightly, thresholds of $\leq 22^\circ$ and ≤ 8 mm are among the most frequently cited and clinically used [1, 2, 11–13]. Because the aortomesenteric angle and distance vary with posture and respiration, standardizing measurement conditions (phase, MPR alignment) is important. In our case we used portal-venous phase with MPR aligned to the SMA axis and at the D3 level [11, 12]. Our diagnostic measurements and visual correlates (angle 11–12°, distance 7 mm, D2 dilatation) are

shown in Fig. 1 and summarized against reference thresholds in Table [1, 2, 9, 11–13].

As complementary tests in selected cases, an upper GI contrast study (barium transit) or EGD may be considered to document the transition zone and exclude an intraluminal obstruction [11, 12, 14].

The differential diagnosis of high duodenal obstruction includes annular pancreas, congenital membranes/webs, malrotation, Crohn's disease, and neoplasms, which can mimic SMA syndrome [11–13].

A concomitant nutcracker entity (compression of the left renal vein between the aorta and the SMA) represents a separate spectrum of vascular anomalies. The phenomenon denotes an isolated morphologic finding without clinical manifestations, whereas the syndrome is a symptomatic condition with hematuria, lumbar pain, or signs of venous congestion [3, 4]. Coexistence of SMA syndrome and a nutcracker entity has been reported in single case reports, and the two diagnoses are linked by a narrowed aortomesenteric angle [5–7]. In our case, this was an asymptomatic nutcracker phenomenon without hematuria that did not affect therapeutic decision-making focused on relieving the duodenal obstruction (Fig. 1, *b*).

Diagnostic ambiguity at the initial evaluation of our patient is also noteworthy. The index CT described segmental colitic changes (suspected IBD), which were ruled out by pancolonoscopy and histology. The dynamics of ileus, bowel distension, and reactive mucosal changes can mimic inflammatory bowel disease. Endoscopic verification with biopsy is therefore essential to avoid inappropriate treatment.

Management of SMA syndrome is stepwise. In selected patients, conservative therapy may be initiated (nutritional intervention aimed at restoring the fat pad within the aortomesenteric angle, postprandial positioning, prokinetics, and, if needed, enteral feeding distal to the obstruction). Conservative management works best with shorter symptom duration and lesser dilatation. In practice, a time-limited trial is undertaken with clear nutritional targets (weight/angle increase) and lifestyle measures [1, 2, 11–13]. Persistent symptoms, marked dilatation, or recurrences indicate surgery [1, 2, 11–13]. Because conservative management had failed to provide sustained symptom relief, surgical bypass was considered appropriate in our patient.

Nutritional rehabilitation is central in SMA syndrome because it targets the underlying mechanism: low BMI and loss of retroperitoneal/mesenteric fat reduce the aortomesenteric angle and distance, thereby aggravating duodenal compression, while weight restoration may rebuild the protective “fat cushion” and contribute to symptom improvement. Accordingly, conservative management when feasible is typically built around nutritional therapy

(together with postural measures, prokinetics and decompression) and should be guided by explicit, objectively monitored goals focused on weight restoration [1, 2, 11–13].

From a practical standpoint, energy and protein targets can be set pragmatically at approximately 25–30 kcal/kg/day (\approx 105–126 kJ/kg/day) and 1.2–1.5 g protein/kg/day (preferably using ideal body weight in underweight patients), with early re-establishment of oral intake supported by high-energy/high-protein oral nutritional supplements [10, 15]. If oral intake remains inadequate, enteral feeding distal to the obstruction (e. g., nasojejunal/jejunal feeding) should be considered, while parenteral nutrition is reserved for intolerance or failure of enteral strategies [10, 15]. In markedly underweight patients or after prolonged poor intake, cautious caloric escalation with monitoring and correction of phosphate, potassium and magnesium (and consideration of thiamine supplementation according to protocol) is recommended to mitigate refeeding syndrome risk [16]. Even after definitive surgical bypass, continuation of a structured nutritional plan after discharge (energy-dense small frequent meals, oral supplements, and dietitian follow-up) helps secure sustained weight restoration, which was also observed at follow-up in our patient.

Among operative options, duodenojejunostomy (DJ), preferably laparoscopic, is considered the first-line method, as it reliably bypasses the site of compression, provides rapid relief of obstruction, and has a favorable postoperative profile compared with open surgery. The surgical principle of the DJ bypass is illustrated in Fig. 3 [1, 2, 11–13, 17].

Alternatives to the intestinal bypass include Strong's procedure (division of the ligament of Treitz with derotation of the duodenum), which may fail when the duodenum is firmly fixed, and gastrojejunostomy, which does not address the obstruction at D3 and carries risks of bile reflux and blind-loop syndrome. Therefore, it is used only exceptionally [1, 2, 11–13].

Laparoscopic DJ shows high success rates and low morbidity in published series. Long-term outcomes confirm sustained improvement in symptoms and BMI, although patients with concomitant motility disorders may have a poorer prognosis [11, 12, 17]. In our case, given the marked D2 dilatation, unequivocal CT quantification, and patient preference, laparoscopic DJ was chosen. The procedure was performed with minimal blood loss, an operative time of 76 minutes, and no need for conversion. The postoperative course corresponded to a Clavien–Dindo II stage, consistent with common, pharmacologically manageable complications after minimally invasive visceral procedures. Published data support the safety profile of the laparoscopic approach in this indication as well [1, 2, 17].

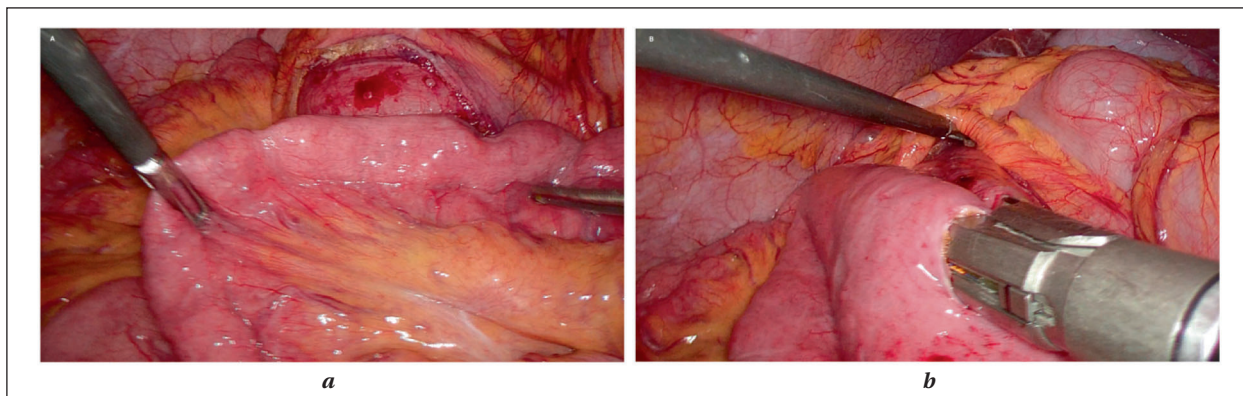


Fig. 3. Intraoperative views — duodenojejunostomy.

Note. *a* — jejunum aligned and approximated to the third part of the duodenum at the intended laterolateral anisoperistaltic anastomosis site; *b* — linear stapler positioned intraluminally across the duodenum and jejunum immediately before firing. After construction the enterotomies were oversewn in two layers. Source: author.

Transposition of the superior mesenteric artery is a less frequently used alternative in which caudal reimplantation of the SMA increases the aortomesenteric angle and relieves D3 compression. This technically demanding vascular procedure requires appropriate expertise and is considered on a case-by-case basis (e. g., after failure/contraindication of DJ/Strong's, specific anatomy, or concomitant planned vascular reconstruction). In available reviews, SMA transposition is described in small series and case reports and is not regarded as first-line because of its greater complexity compared with DJ [11–13].

When nutcracker syndrome is clinically manifest (hematuria, lumbar pain, venous congestion), options include open transposition of the left renal vein or endovascular stenting of the LRV. The choice depends on age, severity, anatomy, and institutional experience. LRV stenting is a less invasive solution with good short-term outcomes, but it requires antithrombotic therapy and surveillance for thrombosis or stent migration; long-term data are limited [3, 14, 18].

In overlap with SMA syndrome, when duodenal obstruction is treated by DJ bypass (and the patient declines vascular SMA transposition), LRV stenting can be considered for symptomatic nutcracker syndrome as a standalone or staged procedure. Rarely,

regression of duodenal compression after LRV stenting has been reported due to altered anatomic relationships [5].

Limitations and strengths of our case. This is a single-case report with a 3-month follow-up and without postoperative re-measurement of aortomesenteric parameters; generalizability is therefore limited. Strengths include quantified diagnostics (angle/distance, Table 1, Fig. 2), a detailed surgical description with a minimally invasive approach (Fig. 3), and an objective nutritional benefit (BMI + 2.3 kg/m²).

Conclusion

Minimally invasive duodenojejunostomy is a safe and effective definitive option in hemodynamically stable patients with superior mesenteric artery syndrome and clearly confirmed obstruction. Compared to alternatives (Strong's procedure, gastrojejunostomy), it reliably bypasses the site of compression and provides rapid recovery with low morbidity. Concurrent asymptomatic nutcracker phenomenon does not require vascular intervention and does not change the surgical strategy. Based on our case, we support a laparoscopic-first strategy within multidisciplinary decision-making in appropriately selected patients.

References

1. Van Horne N., Jackson J.P. Superior mesenteric artery syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Welsch T., Büchler M.W., Kienle P. Recalling superior mesenteric artery syndrome. *Dig Surg*. 2007; 24 (3): 149–156. DOI: 10.1159/000102097. PMID: 17476104.
3. Kurklinsky A.K., Rooke T.W. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (6): 552–559. DOI: 10.4065/mcp.2009.0586. PMID: 20511485.
4. Yoon T., Kim S.H., Kang E., Kim S. Nutcracker phenomenon and syndrome may be more prevalent than previously thought. *Korean J Radiol*. 2022; 23 (11): 1112–1114. DOI: 10.3348/kjr.2022.0617. PMID: 36305049.
5. Farina R., Iannace E.A., Foti P.V., Conti A., Ini F., Libra F., Fanzone L., et al. A case of nutcracker syndrome combined with Wilkie syndrome with unusual clinical presentation. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e922715. DOI: 10.12659/AJCR.922715. PMID: 32317620.
6. Shi Y., Shi G., Li Z., Chen Y., Tang S., Huang W. Superior mesenteric artery syndrome coexists with Nutcracker syndrome in a female: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 15. DOI: 10.1186/s12876-019-0932-1. PMID: 30674275.
7. Khan H., Al-Jabbari E., Shroff N., Barghash M., Shestopalov A., Bhargava P. Coexistence of superior mesenteric artery syndrome and nutcracker phenomenon. *Radiol Case Rep*. 2022; 17(6): 1927–1930. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.03.063. PMID: 35401899.
8. Agha R.A., Franchi T., Sohrabi C., Mathew G., Kerwan A., SCARE Group. The SCARE 2020 guideline: updating Consensus Surgical Case Report (SCARE) guidelines. *Int J Surg*. 2020; 84: 226–230. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.10.034. PMID: 33181358.
9. World Health Organization. Body mass index (BMI). <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index?ysclid=mpmidu791c13>.
10. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., et al. *ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery*. *Clin Nutr*. 2017; 36 (3): 623–650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013. PMID: 28385477.

11. England R.J., Li N. Superior mesenteric artery syndrome: a review of the literature. *J Am Coll Emerg Physician Open*. 2021; 2 (3): e12454. DOI: 10.1002/emp2.12454. PMID: 34179879.
12. Oka A., Awoniyi M., Hasegawa N., Yoshida Y., Tobita H., Ishimura N., Ishihara S. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and management. *World J Clin Cases*. 2023; 11 (15): 3691–3384. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i15.3369. PMID: 37383896.
13. Lee T.H., Lee J.S., Jo Y., Park K.S., Cheon J.H., Kim Y.S. Jang J.Y., et al. Superior mesenteric artery syndrome: where do we stand today? *J Gastrointest Surg*. 2012; 16 (12): 2203–2211. DOI: 10.1007/s11605-012-2049-5. PMID: 23076975.
14. Avgerinos E.D., Saadeddin Z., Humar R., Salem K., Singh M., Hager E., Makaroun M., et al. Outcomes of left renal vein stenting in patients with nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019; 7 (6): 853–859. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.06.016. PMID: 31471277.
15. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A. et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021; 40 (7): 4745–4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031. PMID: 34242915.
16. da Silva J.S.V., Seres D.S., Sabino K., Adams S.C., Berdahl G.J., City S.W., Cober M.P., et al. ASPEN Consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35 (2): 178–195. DOI: 10.1002/ncp.10474. PMID: 32115791.
17. Wills M.V., Barajas-Gamboa J.S., Mocanu V., Conner A., Brown J., Restrepo-Rodas G., Lee S., et al. Long-term outcomes of laparoscopic duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome. *Surg Endosc*. 2025; 39 (8): 5235–5243. DOI: 10.1007/s00464-025-11774-6. PMID: 40576774.
18. Reed N.R., Kalra M., Bower T.C., Vrtiska T.J., Ricotta 2nd J.J., Gliviczki P. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg*. 2009; 49 (2): 386–393. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.051. PMID: 19216958.

Received 07.10.2025
 Accepted 13.05.2026
 Online First 08.06.2026

Применение ВА-ЭКМО в дородовом периоде у пациентки с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком: клиническое наблюдение

Е. С. Думаньян^{1,2*}, Ю. Н. Марков¹, М. Ф. Мухамадеев¹, Р. Р. Хафизов¹,
Б. И. Загидуллин¹, А. Ж. Баялиева^{2,3}, В. Р. Давыдова^{2,3}, Н. А. Нигматулина³,
Г. М. Хайрутдинова¹, Л. А. Шакирзянова¹, А. А. Панина¹

¹ Больница Скорой Медицинской Помощи им. Р. С. Акчурина,
Россия, Республика Татарстан, 423803, г. Набережные Челны, пр. Набережночелнинский, д. 18.

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

³ Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан,
Россия, 420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Для цитирования: Е. С. Думаньян, Ю. Н. Марков, М. Ф. Мухамадеев, Р. Р. Хафизов, Б. И. Загидуллин, А. Ж. Баялиева, В. Р. Давыдова, Н. А. Нигматулина, Г. М. Хайрутдинова, Л. А. Шакирзянова, А. А. Панина. Применение ВА-ЭКМО в дородовом периоде у пациентки с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком: клиническое наблюдение. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 48–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2668> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Евгений Сергеевич Думаньян, pro_medol@mail.ru

Резюме

Цель — демонстрация успешного применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО) у пациентки в третьем триместре с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и кардиогенным шоком (КШ) в результате спонтанной диссекции коронарных сосудов.

Пациент и методы исследования. Анализировали лабораторные и гемодинамические показатели, параметры искусственной вентиляции и ЭКМО у пациентки на 32-й неделе беременности с острым инфарктом миокарда, кардиогенным шоком в результате спонтанной диссекции коронарных сосудов. Рассмотрели этапы лечения от момента поступления до подключения ЭКМО, а также проведения кесарева сечения на фоне проведения экстракорпоральной поддержки, с последующей транспортировкой пациентки в медицинскую организацию для трансплантации сердца.

Результаты. Применение ВА-ЭКМО при остром инфаркте миокарда у пациентки со сроком беременности 32 недели позволило купировать кардиогенный шок, провести стентирование коронарных сосудов, обеспечить достаточный для сохранения жизни плода плацентарный кровоток. На фоне продолжающейся ВА-ЭКМО выполнили кесарево сечение с рождением живой девочки весом 1,8 кг, характеристикой по шкале Апгар 5/6 баллов. Родильницу в последующем транспортировали в Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова Минздрава России, где ей была проведена экстренная ортотопическая трансплантация сердца.

Заключение. Представили клиническое наблюдение спонтанной диссекции коронарных артерий, результатом которой стал ОИМ и КШ, что потребовало механической поддержки кровообращения в виде ВА-ЭКМО. Показали, что при подобной патологии, необходимо сочетание как классических подходов к лечению, таких как проведение коронароангиографии с чрескожным коронарным вмешательством, так и своевременного индивидуального подхода, включающего ВА-ЭКМО, внутриорральную баллонную контрпульсацию, декомпрессию левого желудочка. Использование высокотехнологичных методик и профессиональный мультидисциплинарный подход позволили спасти жизни матери и ребенка.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация, беременность, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, спонтанная диссекция коронарных сосудов, кесарево сечение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of VA-ECMO in the Prenatal Period in a Patient with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Case Report

Evgeniy S. Dumanyan^{1,2*}, Yuri N. Markov¹, Marat F. Mukhamadeev¹, Radik R. Khafizov¹,
Bulat I. Zagidullin¹, Ainagul Zh. Bayaliev^{2,3}, Veronica R. Davydova^{2,3}, Nigina A. Nigmatullina³,
Gulnara M. Khairutdinova¹, Liliya A. Shakirzyanova¹, Antonina A. Panina¹

¹ R.S. Akchurin Emergency Hospital,
18 Naberezhnochelninsky Ave., 423803, Naberezhnye Chelny, Republic of Tatarstan, Russia

² Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia,
49 Butlerova Str., 420012 Kazan, Russia

Summary

The aim is to demonstrate the successful use of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in a patient developing acute myocardial infarction (AMI) and cardiogenic shock due to spontaneous coronary artery dissection in the third trimester of pregnancy.

Patient and investigative techniques. We analyzed laboratory and hemodynamic parameters, mechanical ventilation settings and ECMO circuit parameters in a 32-week pregnant woman with acute myocardial infarction and cardiogenic shock caused by spontaneous coronary artery dissection. We reviewed all stages of patient's management from hospital admission, including initiation of ECMO, performing of cesarean section under extracorporeal support, and patient's transportation to tertiary center for heart transplantation.

Results. The use of VA-ECMO in a patient with AMI at 32 weeks of gestation provided biventricular circulatory support, which allowed to stabilize severe cardiogenic shock and safely place coronary stents, providing sufficient placental blood flow to preserve the life of the fetus. A cesarean section (CS) was performed under VA-ECMO support resulting in delivery of a live baby-girl weighing 1.8 kg with an Apgar score of 5/6. The mother was transported after CS to the V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, where emergency orthotopic heart transplantation (OHT) was performed.

Conclusion. We present a case report of spontaneous coronary artery dissection leading to AMI and cardiogenic shock and requiring life-saving circulatory support with VA-ECMO. The case demonstrates the urgent need of both treatment arms including established protocol of coronary angiography with percutaneous coronary intervention, and timely employed individual approach, that include VA-ECMO, intra-aortic balloon pump, and left ventricular decompression. The use of high-tech methods and a professionally employed multidisciplinary approach saved the lives of both the mother and the child.

Keywords: *extracorporeal membrane oxygenation; pregnancy; acute myocardial infarction; cardiogenic shock; spontaneous coronary artery dissection; caesarean section*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Думаньян Евгений Сергеевич / Evgeniy S. Dumanyan: <https://orcid.org/0000-0003-0937-4060>

Марков Юрий Николаевич / Yuri N. Markov: <https://orcid.org/0000-0002-8211-5981>

Загидуллин Булат Искандарович / Bulat I. Zagidullin: <https://orcid.org/0000-0001-5294-7288>

Мухаммадеев Марат Фанисович / Marat F. Mukhamadeev: <https://orcid.org/0000-0003-4371-7151>

Хафизов Радик Рашитович / Radik R. Khafizov: <https://orcid.org/0000-0003-4345-1234>

Баялиева Айнагуль Жолдошевна / Ainagul Zh. Bayalieva: <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>

Давыдова Вероника Рустэмовна / Veronica R. Davydova: <https://orcid.org/0000-0003-4718-5076>

Нигматуллина Нигина Амоновна / Nigina A. Nigmatullina: <https://orcid.org/0000-0003-4441-8858>

Хайрутдинова Гульнара Маратовна / Gulnara M. Khairutdinova: <https://orcid.org/0000-0002-8152-8514>

Шакирзянова Лилия Александровна / Liliya A. Shakirzyanova: <https://orcid.org/0009-0004-2696-0330>

Панина Антонина Александровна / Antonina A. Panina: <https://orcid.org/0000-0003-4399-8723>

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

Введение

Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США в 2023 г. среди всех причин материнской смертности «другие кардиоваскулярные причины» занимали 10,4%, а лидирующую позицию занимали кровотечения — 18,1%. В эту статистику были включены все летальные исходы в течение беременности и в течение 1 года после родов [1]. Частота острого коронарного синдрома (ОКС) во время беременности составляет 3–6 случаев на 100000 беременностей. Материнская смертность при ОКС колеблется от 5 до 10% [2]. Причиной ОКС у беременной может быть и атеросклероз [3, 4] и спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) [5]. СДКА, которая развивается как до, так и после родов, является причиной острого инфаркта миокарда (ОИМ) у беременных в 27–43% случаев. Летальность при ОИМ у беременных в настоящее время составляет 5–11% [6].

СДКА — это спонтанное, нетравматическое и не ятрогенное расслоение стенки коронарной артерии (КА) с формированием ее ложного просвета [7]. Лишь 43% СДКА наблюдаются в перипартальный период. Две патогистологических теории ее развития описаны в публикации S. N. Hayes и соавт. [7]. Предполагается, что гормональные сдвиги (изменения чувствительности рецепторов к эстрогену и прогестерону), сопровождающие беременность, приводят к изменению архитектоники артерий. СДКА редко связана с воспалительными заболеваниями.

По данным многоцентрового проспективного исследования сердечно-сосудистые заболевания занимают основную долю заболеваемости беременных женщин и являются причиной более 25% материнских смертей в США [8]. Существует несколько заболеваний, приводящих к сердечно-сосудистым нарушениям в период беременности: гипертензивные расстрой-

ства, аритмии и кардиомиопатии, врожденные или приобретенные клапанные пороки, ишемическая болезнь сердца (ведущая причина СДКА), легочная гипертензия и венозная тромбоземболия, или эмболия околоплодными водами. Кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность составляют более 50% сердечно-сосудистых нарушений во время беременности. Кардиогенный шок (КШ) в период беременности может быть вызван выраженным повреждением миокарда, которое приводит к снижению сердечного выброса, гипоперфузии органов-мишеней, гипоксии материнского организма и плода. КШ предвещает неблагоприятный прогноз с показателями госпитальной летальности 30–50% и долгосрочной смертности — около 50%. При лечении КШ, вызванного кардиомиопатией или СДКА, применяют временную или длительную механическую поддержку кровообращения (МПК) [8]. МПК в виде вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО) решает проблему гипоперфузии тканей, но создает угрозу кровотечений, в совокупности с угрозой отслойки плаценты, что прямо угрожает жизни плода [8].

В публикациях о применении ЭКМО у акушерских пациенток фигурирует как вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВВ-ЭКМО), поводом для применения которой служили эмболия легочной артерии, вирусные пневмонии, сепсис, так и ВА-ЭКМО [9, 10]. Сообщения о применении ВА-ЭКМО в перипартальном периоде крайне редки и чаще представлены единичными наблюдениями. Так, в литературном обзоре S. A. Moore и соавт. [10] рассмотрено 45 случаев применения ЭКМО в родовом периоде: 41 — ВВ-ЭКМО и 4 — ВА-ЭКМО. Общая выживаемость матерей составила 77,8% и плодов — 65%. По данным систематического обзора, проведенного E. E. Naoum и соавт. [11], из 358 женщин, которым МПК проводилась в околородовом периоде, ЭКМО применяли в родовом периоде у 22,6% пациентов, ВА-ЭКМО — в 40,5% случаев, общая материнская выживаемость составила 74,3%. Из 358 беременных, включенных в исследование, только у 3 пациенток причиной жизнеугрожающего состояния была СДКА.

В Российской Федерации частота применения технологии ЭКМО в последние 15 лет заметно возрастает [12–15]. В акушерстве чаще всего этот метод лечения применяется в послеродовом периоде. Первый опыт кесарева сечения на фоне ВВ-ЭКМО описан коллективом авторов из г. Краснодар [16].

Цель клинического наблюдения — демонстрация успешного применения ВА-ЭКМО у пациентки, находившейся на 32-й неделе бе-

ременности, с подтвержденным диагнозом спонтанной диссекции коронарных сосудов, ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным КШ.

Клиническое наблюдение

04.07.2025 в 08:40 бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение Больницы скорой медицинской помощи им. Р. С. Акчурина (БСМП им. Р. С. Акчурина, Республика Татарстан, г. Набережные Челны) доставлена пациентка 31 года с диагнозом «ОИМ с подъемом сегмента ST передне-боковой локализации. Спонтанная диссекция коронарных артерий (?). Кардиогенный шок SCAI C [17]. Беременность, 31–32 неделя. Согласно обновленной классификации стадий кардиогенного шока SCAI состояние кардиогенного шока на момент поступления соответствовало стадии C с прогрессированием до стадии D. Жалобы при поступлении на общую слабость, периодическое жжение в грудной клетке, интенсивностью по ВАШ 2–3 балла в течение последних 5–6 дней, максимальная интенсивность болей в текущее утро. Объективно — пациентка находилась в сознании, гемодинамические показатели на фоне вазопрессорной поддержки (норадреналин в дозе 0,25 мкг/кг/мин) АД — 105–110/75 мм рт. ст., ЧСС — 67–72/мин, SpO₂ — 98%. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 67/мин, QS в V₂–V₃, qR в V₄, подъем сегмента ST в I, AVL, V₂–V₆. Депрессия сегмента ST в III, AVF. Концентрация тропонина в крови — 367 пг/мл.

Для определения объема поражения коронарных сосудов провели коронароангиографию (КАГ). Особое внимание уделили укладке пациентки на операционном и столе защите плода от рентгеновского излучения. По данным КАГ: тип кровоснабжения — правый. Ствол ЛКА — окклюзия в д/3 (диссекция ПМЖА, ОА). ПМЖА — окклюзирована. Кровоток TIMI 0. ОА — окклюзирована. Кровоток TIMI 0. ПКА — стенозов не выявлено. Кровоток TIMI 3. Выполнили канюляцию левых общей артерии и вены. Инициировали ВА-ЭКМО. Выполнили непосредственное стентирование ствола ЛКА, ПМЖА (5, 6 сегменты) коронарными DES стентами с лекарственным покрытием Калипсо (P-Васкуляр) 3,0×33 мм, Калипсо (P-Васкуляр) 3,5×33 мм, соответственно. Баллонная ангиопластика ОА. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) пациентку транспортировали в отделение кардиореанимации. АД — 98/89–120/87 мм рт. ст., ЦВД — 14–10 мм рт. ст., давление в ЛА — 42/15 мм рт. ст., ДЗЛК — 25–29 мм рт. ст., ЧСС — 104–112×мин⁻¹. ЭКГ ритм синусовый. Норадреналин 0,05 мкг/кг/мин, Добутамин 3 мкг/кг/мин. Темп диуреза составлял

0,8–1,2 мл/кг/ч. Лактат артериальной крови — 2,1–1,8 ммоль/л. УЗИ сердца: ФВ ЛЖ 33%, VTJ VTЛЖ 8 см. КДО 136 мл, КСО ЛЖ 91 мл. Постоянный мониторинг сердцебиения плода, ЧСС плода варьировало от 138 до 152×мин⁻¹.

Магистралы и оксигенатор ЭКМО заправили раствором NaCl 0,9%, в раствор добавили гепарин 5000 Ед. Перед подключением, параллельно канюляции сосудов, контур поставили на циркуляцию и подогрели до 37,0°C, FoxuO₂ 100%, поток свежего газа 3 л/мин. Предварительно провели ультразвуковое сканирование паховых сосудов для определения их диаметра, наличия анатомических особенностей и аномалий. Канюляция сосудов пункционно-дilatационным методом под рентгенконтролем, с местной инфльтрационной анестезией 1% раствором лидокаина 40 мл, с потенцированием фентанилом — 50 мкг внутривенно. Использовали аппарат ЭКМО MEDOS DELTASTREAM III (Medos Medizintechnik AG, Германия), канюля артериальная — 15Fr, 31 см, венозная — 21Fr, 60 см с многоуровневыми фенестрами. Время «дверь–старт ВА-ЭКМО» составило 80 мин. Поток крови по контуру ЭКМО составлял 3,5 л/мин, 8400 об/мин, поток кислорода 3,5 л/мин, FiO₂ — 100%. Антикоагуляция гепарином 10–17 Ед/кг/ч с целевым значением АЧТВ 60–70 сек, двойная антиагрегантная терапия — аспирин 125 мг, клопидогрель 75 мг.

Спустя 14,5 ч пациентка отметила рецидив загрудинных болей, интенсификацию одышки. Провели повторную ангиографию, где обнаружили диссекцию ПМЖА дистальнее области стентирования. Выполнили стентирование диссекции, внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий. Через правую общую бедренную артерию в аорту провели катетер ВАБК в виду снижения сократимости ЛЖ и с целью декомпрессии ЛЖ. Аппарат работал в режиме 1:1. В этот период наблюдали снижение сократимости миокарда ЛЖ: ФВ ЛЖ 33 до 28%.

На 2-е сутки (04.07.2025) от момента госпитализации отметили прогрессирование сердечной недостаточности, что проявлялось в снижении сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 25–28%, VTJ VTЛЖ 6–7 см, КДО ЛЖ 155 мл, КСО ЛЖ 116 мл) (рис.), нарастании выраженности дыхательной недостаточности по причине реци-

дивирующего отека легких. Проводили также респираторную поддержку: чередование высокопоточной назальной инсуффляции кислорода (FiO₂ 60–65%) с неинвазивной масочной вентиляцией (FiO₂ 60–65%).

На 3-и сутки лечения (06.07.2025) в связи выраженным снижением ФВ ЛЖ, нарастанием сердечно-сосудистой недостаточности, снижением скорости маточно-плацентарного кровотока, приняли решение о проведении на фоне ВА-ЭКМО родоразрешения методом кесарева сечения. В связи с высоким риском послеоперационного маточного кровотечения создали запас эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата, криопреципитата, свежезамороженной плазмы, за 2 ч до операции прекратили инфузию гепарина.

Операцию выполнили в условиях рентгеноперационной. После вводной анестезии (пропофол 1,5 мг/кг, фентанил 1,5 мкг/кг, рокуроний 50 мг) интубировали трахею с применением видеоларингоскопии. На момент интубации поток крови по контуру ЭКМО увеличили на 0,7 л/мин, поток свежего газа — на 0,5 л/мин. Параметры ИВЛ составили: FiO₂ — 40–50%, f — 10–12/мин, Vt — 5 мл/кг, РЕЕР — 5–6 см H₂O, P_{insp} — 13 см H₂O. Параметры ВА-ЭКМО после перехода на ИВЛ: поток крови по контуру ЭКМО — 3,5–3,7 л/мин, 8400–8700 об./мин, поток кислорода — 2,5–2,0 л/мин, FiO₂ — 70%. До извлечения плода через интродьюсеры лучевых артерий к устьям маточных артерий подвели проводниковые катетеры. Плод извлекли. После извлечения плода выполнили баллонную окклюзию и эмболизацию маточных артерий. Наложили швы на матку, родилась девочка, весом 1,8 кг, 8 баллов по шкале Апгар. Ребенка перевели на ИВЛ и транспортировали наземным транспортом в Детскую республиканскую клиническую больницу (Республика Татарстан, г. Казань).

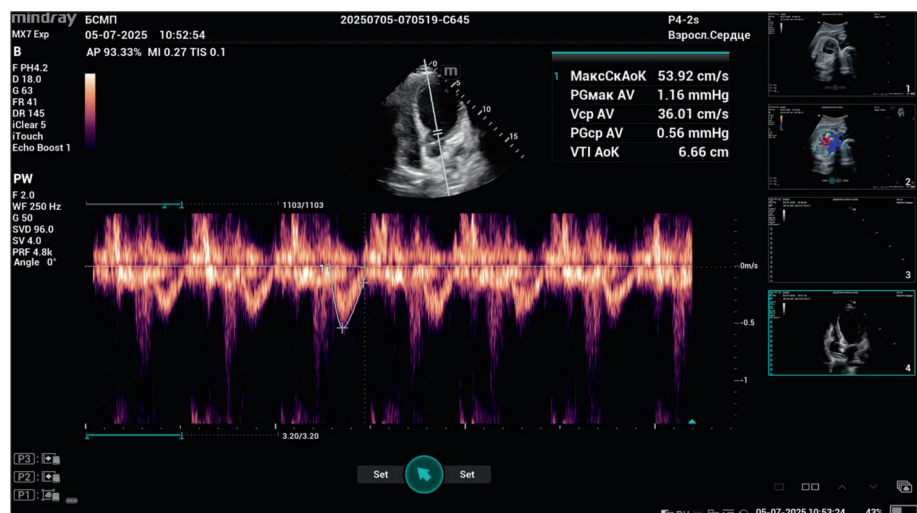


Рис. Показатели сократительной функции сердца (2-е сутки).

Анестезия — тотальная внутривенная: фентанил в дозе 2 мкг/кг, пропофол в дозе 2 мг/кг/ч, миоплегия — рокурония бромидом 50 мг. Интраоперационная кровопотеря составила 400 мл. Объем послеоперационной кровопотери в течение следующих суток составил около 70–90 мл. Инфузию гепарина возобновили через 8 ч после операции в дозе 8 Ед/кг/ч.

На 4-е сутки (07.07.25) по данным ЭхоКС насосная функция сердца оставалась крайне низкой (шарообразная камера ЛЖ, эффект спонтанного контрастирования, ФВ ЛЖ 10–15%), это создавало риски внутрисердечного тромбообразования. С целью декомпрессии ЛЖ пациентке выполнили пункцию межпредсердной перегородки. Дополнительную канюлю (21Fr) провели через правую общую бедренную вену в полость левого предсердия. Схема механической поддержки была следующей: кровь из ЛП, ПП, НПВ забиралась в контур ЭКМО, возвращалась через канюлю левой общей бедренной артерии + катетер ВАБК в аорте.

Сосудистым доступом для канюли ЛП служила правая общая бедренная вена. На этапе катетеризации, методом ангиографии обнаружили тромбоз общей подвздошной вены. Выполнили тромбоаспирацию и баллонную ангиопластику правой общей подвздошной вены. После этого стало возможным провести канюлю в ЛП через межпредсердную перегородку.

На 5-е сутки лечения (08.07.25) по данным УЗИ диагностировали забрюшинную гематому

размерами 4 × 6 см в проекции правой подвздошной вены, которая потребовала релапаротомии. Источник кровотечения не обнаружили.

После релапаротомии пациентка в сознании. Продолжили ИВЛ через оротрахеальную трубку в режиме SIMV-PC, FiO₂ — 45%, f — 10/мин, Vt — 5 мл/кг, PEEP — 6 см H₂O, P_{insp} — 13–12 см H₂O. Параметры гемодинамики — АД — 128/68–121/72, ДЛА — 32/15 мм рт. ст, ЧСС — 125–122/мин, SpO₂ — 98–99%. Параметры ЭКМО — 3,5–3,7 л/мин, 8400–8700 об/мин, поток кислорода = 2,0 л/мин, FiO₂ — 70%, инфузия гепарина — 8 ед/кг/ч, АЧТВ составляло 55–85 сек.

На 6-е сутки (09.07.25) пациентку транспортировали из г. Набережные Челны в г. Москва комбинированным способом: 40 км от БСМП им. Р.С. Акчурина до аэропорта Бегишево (г. Нижнекамск), далее около 900 км самолетом до аэропорта Жуковский (г. Москва), далее 60 км от аэропорта Жуковский до Федерального национального медицинского исследовательского центра (НИМЦ) трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова Минздрава России. Суммарное время медицинской эвакуации составило около 5 ч.

Этапы лечения и проведенных оперативных вмешательств представили в таблице.

Обсуждение

Ведение пациенток с острым инфарктом миокарда в период беременности и в послеродовом периоде сочетает множественные цели

Таблица. Оперативные вмешательства и их осложнения.

Этап лечения, дата	Медицинские вмешательства		Осложнения, последствия
	Название	Детали	
1-е сутки, 04.07.2025	Канюляция бедренных сосудов для ВА-ЭКМО	Канюлированы левая общая бедренная артерия, левая общая бедренная вена	нет
	КАГ/ЧКВ ПМЖА, ВСУЗИ		нет
	КАГ/ЧКВ ПМЖА, ВАБК	ЧКВ дистальных отделов ПМЖА. Катетеризация правой общей бедренной артерии для проведения ВАБК	нет
2-е сутки, 05.07.2026	Продолжение интенсивной терапии, проведение консультаций и консилиума		
3-и сутки, 06.07.2025	Кесарево сечение, эмболизация маточных артерий		Кровопотеря 400 мл
4-е сутки, 07.07.2025	КАГ, пункция межпредсердной перегородки с проведением дополнительной канюли в ЛП	Тромбоз общей подвздошной вены, баллонная ангиопластика	Геморрагический шок, забрюшинная гематома
5-е сутки, 08.07.2025	Релапаротомия	В проекции правой подвздошной вены гематома размерами 4 × 6 см мягкая, объемом 100–150 мл	Нет
6-е сутки, 09.07.2025	Медэвакуация автомобилем + самолет	ИВЛ, ВА-ЭКМО, ВАБК	Нет
	Доставлена в НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова МЗ РФ		Нет
8-е сутки, 11.07.2025	Релапаротомия		Нет
	Ортопедическая трансплантация сердца		Нет
9-е сутки, 12.07.2025	Отлучение от ВА-ЭКМО, ВАБК		Нет

(купирование кардиогенного шока, лечение инфаркта миокарда, сохранение жизнеспособного плода, подготовка пациентки к родоразрешению, включая стратегию гипокоагуляции, чего требует схема лечения ОИМ и проведение ЭКМО, и стратегию гемостаза в период родоразрешения). Дополнительную сложность представляет вопрос назначения ряда препаратов в период беременности: фуросемид, седативные средства (декмедетомедин, пропофол) имеют строгие ограничения в период беременности, однако должны назначаться по жизненным показаниям, в т. ч. для лечения отека легких. Эти, а также многие иные факторы, затрудняют эффективное лечение при кардиогенном шоке в период беременности.

Приведенное клиническое наблюдение отражает необходимость как использования стандартных протоколов лечения, так и быстрого принятия решений «здесь и сейчас». Высокий интерес к СДКА у беременных обусловлен, прежде всего, недостаточным количеством эмпирических данных, которые позволили бы выработать структурированный протокол диагностики и лечения при ее развитии. Говоря об эпидемиологии, важно отметить, что подавляющее большинство подобных пациенток —

это молодые женщины с низкими показателями традиционного сердечно-сосудистого риска, однако оценить истинную распространенность данного заболевания сложно, ввиду недостаточной диагностики и особенностей клинической картины [18].

Подготовку пациентки, оборудования к наземной и воздушной транспортировке не описали, т.к. это отдельная тематика, достойная дополнительной публикации.

Заключение

Продемонстрировали наблюдение СДКА у беременной, результатом которого которой стал ОИМ и КШ, что потребовало механической поддержки кровообращения в виде ВА-ЭКМО. Показали, что при подобной патологии, необходимо сочетание как классических подходов к лечению, таких как проведение коронароангиографии с чрескожным коронарным вмешательством, так и своевременного индивидуального подхода, включающего ВА-ЭКМО, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, декомпрессию левого желудочка. Использование высокотехнологичных методик и профессиональный мультидисциплинарный подход позволили спасти жизни матери и ребенка.

Литература

1. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Maternal Mortality Review Information Application («Maria»): The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023. <https://www.cdc.gov/maternal-mortality/php/data-research/mmria-methods/index.html>
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации *Российский кардиологический журнал*. 2018 (3): 91–134. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines *Russian Journal of Cardiology=Rossiyskiy Kardiologicheskyy Zhurnal*. 2018 (3): 91–134. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
3. *Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Барбараш О.Л.* Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. *Эндovasкулярная хирургия*. 2015 (2): 95–98. *Kochergin N.A., Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Barbarash O.L.* Myocardial infarction with ST segment elevation. *Russian Journal of Endovascular Surgery = Endovaskulyarnaya Khirurgiya*. 2015 (2): 95–98. (in Russ.).
4. *Шахова О.Б., Кузьмина И.И., Гвинджилли Т.Р., Дамиров М.М., Мурадян Н.А., Пархоменко М.В.* Инфаркт миокарда в послеродовом периоде. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (2): 368–373. *Shakhova O.B., Kuzmina I.I., Gvindzhiliya T.R., Damirov M.M., Muradyan N.A., Parkhomenko M.V.* Myocardial infarction in the postpartum period. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2022; 11 (2): 368–373. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-368-373.
5. *Кузнецов А.А., Намитокоев А.М., Сажнева А.В., Некрасов А.С., Космачёва Е.Д.* Клинический случай спонтанной диссекции левой коронарной артерии в послеродовом периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2022: 46–56. *Kuznetsov A.A., Namitokov A.M., Sazhneva A.V., Nekrasov A.S., Kosmacheva E.D.* Spontaneous left coronary artery dissection in the postpartum period: a case report. *Russian Journal of Cardiology=Rossiyskiy Kardiologicheskyy Zhurnal*. 2022: 46–56. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5059.
6. *Pierce T., Hovnanian M., Hedgire S., Ghoshhajra B.* Imaging of cardiovascular disease in pregnancy and the peripartum period. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017; 19 (12): 94. DOI: 10.1007/s11936-017-0593-8. PMID: 29134367.
7. *Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J., Adlam D., Arisian-Engoren S., Economy K.E., Ganesh S.K., et al.* Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (19): e523–e557. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000564. PMID: 29472380.
8. *Elad B., Karas M., Changhee L., Oren D., Fried J., Raikhelkar J., Clerkin K., et al.* Mechanical circulatory support for cardiogenic shock during the peripartum period. *Artif Organs*. 2025; 49 (2): 276–280. DOI: 10.1111/aor.14870. PMID: 39345176.
9. *Webster C.M., Smith K.A., Manuck T.A.* Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a ten-year case series. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; 2(2): 100108. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100108. PMID: 32835205.
10. *Moore S.A., Diel C.A., Coleman D.M.* Extracorporeal life support during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151 (4): 1154–60. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.027. PMID: 26825433.
11. *Naoum E.E., Chalupka A., Haft J., MacEachern M., Vandeven C.J.M., Easter S.R., Maile M., et al.* Extracorporeal life support in pregnancy: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (13): e016072. DOI: 10.1161/JAHA.119.016072. PMID: 32578471.
12. *Сконец А.А.* Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в акушерстве и гинекологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2019; (4): 6–11. *Skopets A.A.* Experience of extracorporeal membrane oxygenation in obstetrics and gynecology. *Innovative Medicine of Kuban= Innovatsionnaya Meditsina Kubani*. 2019; (4): 6–11. (in Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-6-11.
13. *Золотухин К.Н., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Поляков И.В., Быстрова Ю.Р., Мухаметкулова А.Р., Клявлин С.В.* Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у роженицы с тяжелой преэклампсией. *Уральский медицинский журнал*. 2022; 21 (5): 88–93. *Zolotukhin K.N., Fatkullina I.B., Lazareva A.Yu., Polyakov I.V., Bystrova Yu.R., Mukhametkulova A.R., Klyavlin S.V.* Experience of extracorporeal membrane oxygenation in a woman with severe preeclampsia. *Ural Medical Journal = Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2022; 21 (5): 88–93. (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-88-93.

14. Шелухин Д.А., Павлов А.И., Кузнецов С.В. Первый в России успешный опыт применения продленной экстракорпоральной мембранной оксигенации у роженицы с синдромом Такоцубо. *Акушерство и гинекология*. 2019; 7: 131–136. Shelukhin D.A., Pavlov A.I., Kuznetsov S.V. The first successful experience in Russia of using prolonged extracorporeal membrane oxygenation in a woman with Takotsubo syndrome. *Obstetrics and Gynecology = Akusherstvo i Ginecologiya*. 2019; 7: 131–136. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.7.131-136.
15. Шилова А.С., Кецкало М.В., Площенков Е.В., Раимов М.Б., Вачнадзе Д.И., Троицкий Д.А., Самострол Н.Т. с соавт. Тромбоэмболия высокого риска при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2025; 1: 118–126. Shilova A.S., Ketskalo M.V., Ploshchenkov E.V., Raimov M.B., Vachnadze D.I., Troitsky D.A., Samostrol N.T., et al. High-risk thromboembolism in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology = Akusherstvo i Ginecologiya*. 2025; 1: 118–126. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2024.239.
16. Скопец А.А., Жаров А.С., Потапов С.И., Афонин Е.С., Андреева М.Д., Галдина Т.В., Шульженко Л.В., с соавт. Первый случай кесарева сечения у беременной во время экстракорпоральной мембранной оксигенации в Российской Федерации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; (3): 90–97. Skopets A.A., Zharov A.S., Potapov S.I., Afonin E.S., Andreeva M.D., Galdina T.V., Shulzhenko L.V., et al. The first case of Cesarean section in a pregnant woman during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in Russia. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova*. 2019; (3): 90–97. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-90-97.
17. Kapur N.K., Kanwar M., Sinha S.S., Thayer K.L., Garan A.R., Hernandez-Montfort J., Zhang Y, et al. Criteria for defining stages of cardiogenic shock severity. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80 (3): 185–198. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.049. PMID: 35835491.
18. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В. Инфаркт миокарда беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (3): 25–30. Tkacheva O.N., Sharashkina N.V. Myocardial infarction and pregnancy. *Women's Health Issues = Problemy Zhenskogo Zdorovya*. 2008; 3 (3): 25–30. (in Russ.).

Поступила 27.01.2026

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 16.06.2026

Хроническое критическое состояние: определение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления (краткий обзор)

Н. Ю. Довбыш^{1,2}, А. И. Грицан^{1,2*}, А. С. Чеверкова^{1,2}

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

² Красноярская краевая клиническая больница, Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

Для цитирования: Н. Ю. Довбыш, А. И. Грицан, А. С. Чеверкова. Хроническое критическое состояние: определение, эпидемиология, патогенез и клинические проявления (краткий обзор). *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 55–66. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2678> [На русск. и англ.]

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

Резюме

Сочетание синдромов и проявлений органной недостаточности, развивающихся после острого критического состояния (ОКС) и детерминирующих продолжение интенсивной терапии, не имеет на данный момент единого определения. В то же время, постоянный стойкий рост числа пациентов с подобными проявлениями представляет вызов всей системе здравоохранения. Сложный патогенез, различие субтипов хронического критического заболевания (ХКЗ) обуславливают индивидуализированный подход к терапии таких пациентов.

Цель. Уточнить имеющиеся сведения о терминологии ХКЗ, его распространенности, сроках развития, клинических проявлениях, патогенезе, субтипах и вариантах исходов.

Материал и методы. Провели анализ научной литературы с использованием баз данных PubMed, ScholarGoogle и eLibrary. В обзор включили 60 источников, отражающих подходы к определению ХКЗ, терминологии, изучению патогенеза, клиники и субтипов ХКЗ.

Результаты. Выявили несколько терминов для определения ХКЗ, что отражает отношение к данному состоянию — либо как к одному из периодов ОКС, либо как к новому патологическому состоянию. Также установили 2 основных подхода к постановке диагноза ХКЗ: первый — по длительности нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вследствие необходимости проведения интенсивной терапии, и второй — по развитию вновь обнаруженных специфических клинико-лабораторных проявлений. Развитие ХКЗ является неблагоприятным вариантом исхода ОКС, приводя к повышению инвалидизации пациентов и росту летальности.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение вопроса формирования ХКЗ с установлением единых подходов к его определению, оценкой факторов риска, выделением субтипов развития и характерных органных нарушений.

Ключевые слова: хроническое критическое заболевание; хроническое критическое состояние; эпидемиология; патогенез; субтипы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic Critical Illness: Definition, Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations (Brief Review)

Nikolay Yu. Dovbysh^{1,2}, Alexey I. Gritsan^{1,2*}, Anna S. Cheverkova^{1,2}

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

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

Summary

The combination of syndromes and organ failure manifestations that develop after an acute critical illness (ACI) and demand the continuation of intensive care does not currently have a single definition. Meanwhile, the steadily increasing number of patients with such manifestations poses a challenge to the entire healthcare system. The complex pathogenesis and the differences in subtypes of chronic critical illness (CCI) necessitate a personalized approach to management of these patients.

Objective. To clarify the available data on the terminology of CCI, its prevalence, development timelines, clinical manifestations, pathogenesis, subtypes, and outcomes.

Materials and Methods. A literature review was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases. The review included 60 papers covering approaches to CCI definition, associated terminology, the investigation of pathogenesis, clinical aspects, and CCI subtypes.

Results. Several case definitions were identified for CCI, reflecting the attitude toward this condition — either as one of the phases of acute critical illness or as a new disease. Additionally, two main approaches to diagnosing CCI were established: the first based on the duration of patient's stay in post-anesthesia care and intensive therapy (PACU/ICU) due to the need for intensive care, and the second based on the emergence of newly identified specific clinical and laboratory manifestations. The development of CCI is an unfavorable outcome of acute critical illness, leading to increased patient disability and a rise in mortality.

Conclusion. Further research is needed for deeper insights into development of CCI, establishing unified approaches to its definition, assessing risk factors, identifying its subtypes and associated organ dysfunctions.

Keywords: *chronic critical illness; chronic critical condition; epidemiology; pathogenesis; subtypes*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Николай Юрьевич Довбыш / Nikolay Yu. Dovbysh: <https://orcid.org/0000-0001-7222-9224>

Грицан Алексей Иванович / Alexey I. Gritsan: <https://orcid.org/0000-0002-0500-2887>

Анна Сергеевна Чеверкова / Anna S. Cheverkova: <https://orcid.org/0009-0004-0691-6623>

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

Введение

В ранних публикациях о пациентах с длительным нахождением в ОРИТ рассматривались вопросы проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Так в статье J. M. Cox [1] обсуждаются показания к началу ИВЛ, подходы и способы обеспечения ее проведения — трахеотомия или назотрахеальная интубация трахеи при длительной вентиляции. Отмечено, что автор имел опыт проведения ИВЛ у 1-го ребенка через назотрахеальную интубационную трубку в течение 30-ти дней и у 4-х детей — с длительностью стояния трахеостомы 4,5 года, а также рассмотрен вопрос, при каких условиях и каким образом проводить отлучение от ИВЛ.

Вместе с тем появились работы [2, 3], в которых обсуждается то, каким образом объем проводимой терапии зависит от состояния пациентов, находящихся в критическом состоянии, и каковы показания для ограничения, либо прекращения проведения интенсивной терапии с целью предупреждения поддержания жизни у тех «у кого жизнь технически существует, но как личности человека уже нет» [3].

В 1982 г. F.J. Indihar, D.P. Forsberg [4] указали, что «хронические, долгосрочные, продолжительные заболевания привлекают нарастающее внимание как большая медико-социальная проблема нашего времени». В этой же статье авторы указывают на 3-х уровневую зависимость пациентов от проводимой интенсивной терапии в условиях отделения продленной респираторной поддержки. На 1 уровне находятся пациенты, которым необходимо проведение оксигенотерапии, небулайзерной терапии, реабилитации и обучающих мероприятий. На 2 уровне — пациенты, имеющие минимальную активность в течение дня и нуждающиеся в проведении ИВЛ, уходе за трахеостомой, физиотерапии. На 3 уровне — пациенты, не имеющие никакой активности, полностью зависимые от сестринского ухода и респираторной терапии.

Интересна структура заболеваний, приведших к госпитализации в описанное отделение:

у большинства пациентов выявили хроническую обструктивную болезнь легких ($n=72$), у остальных — последствия закрытой черепно-мозговой травмы ($n=5$) и нейромышечные заболевания ($n=11$).

Таким образом, к моменту появления предложенного в 1985 г. K. Girard и T. A. Raffin термина «chronic critical ill» [2] проблема зависимости от проведения продленной ИВЛ и прочих мероприятий интенсивной терапии пациентов, переживших острый период критического заболевания, была уже обозначена в ряде публикаций [1, 4].

В последнее время также отмечается интерес к проблеме развития ХКЗ у пациентов, переживших ОКС, что заметно по тематическим отечественным и зарубежным публикациям [5, 6]. Это можно объяснить увеличением числа таких пациентов, значимыми медико-социальными, этическими проблемами и экономическими тратами при оказании им помощи.

Цель исследования — уточнить имеющиеся сведения о терминологии ХКЗ, его распространенности, сроках развития, клинических проявлениях, патогенезе, субтипах, и вариантах исходов.

Материал и методы

Поиск статей, посвященных длительному нахождению пациентов в ОРИТ вели в базах данных PubMed, ScholarGoogle и eLibrary по ключевыми словами: «chronic critical ill», «chronic critical illness», «persistent critical illness», «хроническое критическое состояние», «хроническое критическое заболевание». Критериями включения служили соответствие тематике обзора (патогенез, терминология и исходы ХКЗ) и наличие полнотекстового доступа. Критериями исключения — малоинформативные виды публикаций, срок публикации более 10 лет за исключением фундаментальных работ, имеющих основополагающее значение для формирования терминологии и концепции рассматриваемой проблемы.

Исследование выполнили в соответствии с международными рекомендациями по написанию си-

стематических обзоров и метаанализов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) [7]. Схему отбора источников представили на рисунке.

Результаты

Терминология ХКЗ. В ранних исследованиях при формировании когорт пациентов, длительно находящихся в ОРИТ, характерно использование термина «chronically critically ill», а с конца 2010-х гг. начинает более активно применяться термин «chronic critical illness» и «persistent critical illness». Все эти термины нашли широкое применение в англоязычной литературе [2, 6, 8]. Во франкоязычной медицине для данной категории пациентов применяется определение «Patients Long Séjour» [9], что также подразумевает пациентов с длительным нахождением в ОРИТ.

В русскоязычной литературе встречается как термин «хроническое критическое заболевание» [5], так и «хроническое критическое состояние» (ХКС) [10].

На данный момент наряду с отсутствием единого термина для определения данного заболевания отсутствуют и единые подходы, в каких случаях можно диагностировать у пациента развитие ХКЗ. Авторы термина ХКЗ К. Girard и Т. А. Raffin определяли его как отсутствие выживания пациента, не смотря на экстраординарную поддержку в течение нескольких недель [2].

Ряд авторов при определении ХКЗ основными критериями считают продолжительность нахождения в ОРИТ и длительность проведения ИВЛ.

В 1991 г. В. Daly и соавт. к критериям развития ХКЗ отнесли следующие факторы: проведение ИВЛ не менее 72 ч при условии, что пациент выжил и выписан из больницы [11].

В 1997 г. D. Scheinhorn и соавт. определяют пациента с развитием ХКЗ как пациента с дыхательной недостаточностью, требующей длительной ИВЛ. Также в 1997 г. I. S. Douglas и соавт. относят к пациентам с ХКЗ таких пациентов, которым требуются проведение длительной ИВЛ, интенсивного сестринского ухода после проведения интенсивной терапии по поводу первичного заболевания с общей продолжительностью нахождения в ОРИТ не менее 2 недель.

В 2002 г. S. Carson и соавт. [12] определяют пациента с ХКЗ как пациента, который требует продленной терапии, включающей ИВЛ, в условиях ОРИТ, и предлагают индикатор — 21-и сутки нахождения в ОРИТ как наиболее простой критерий.

В 2005 г. N. R. MacIntyre и соавт. [13] предложили следующие критерии ХКЗ: продолжительность проведения непрерывной ИВЛ от 21 суток при ее длительности не менее 6 ч в сутки. Необходимо отметить, что ИВЛ продол-

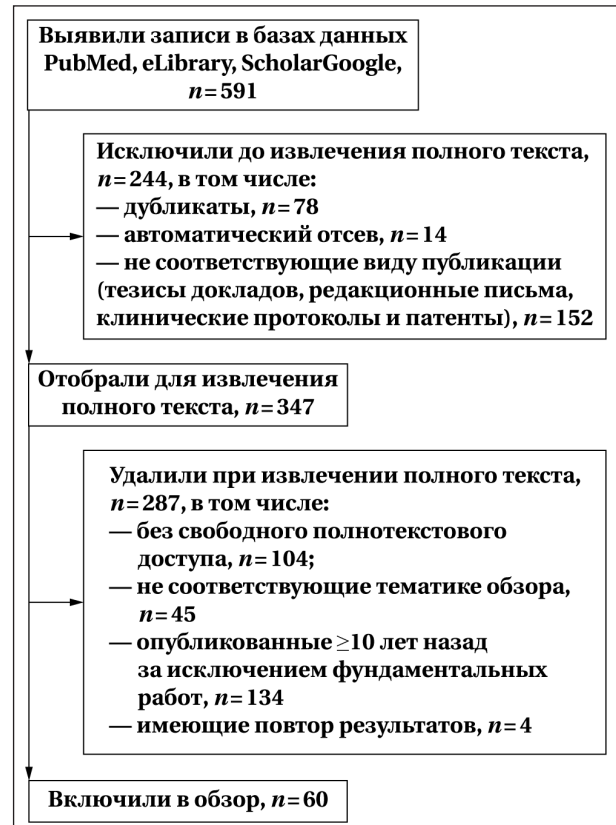


Рисунок. Схема отбора источников.

жительностью 21 и более суток считается длительной ИВЛ [10].

В 2008 г. M. D. Zilberberg и соавт. [14] опубликовали статью, в которой обусловили развитие ХКЗ пролонгированием ИВЛ более чем на 96 ч после ее начала.

В 2019 г. G. Hermans и соавт. [15] для постановки диагноза ХКЗ предложили установить срок нахождения в ОРИТ равным 8 и более суток в связи с тем, что согласно их наблюдениям, после достижения этого лимита времени, летальность пациентов уже не зависела от первичной тяжести заболевания и диагноза при поступлении.

Все временные критерии для определения ХКЗ у пациента имеют недостаток, связанный с тем, что при развитии ХКЗ формируются определенные синдромы, которые могут отсутствовать у пациента, несмотря на предустановленную длительность проведения ИВЛ и нахождения в ОРИТ. Считается, что в зависимости от характеристики первичного заболевания ХКЗ формируется в различные сроки — от 7 до 22 сут [16]. Также имеется предложение считать временем развития ХКЗ время, с момента наступления которого на исход заболевания у пациента ОРИТ, начинает влиять не исходное острое нарушение физиологических параметров, а его предыдущий статус [17]. Необходимо отметить, что в исследовании T. Jeffcote и соавт. только 66% паци-

ентам с установленным диагнозом ХКЗ потребовалось проведение ИВЛ на 10-е сут [18].

Другие исследователи, в свою очередь, к диагностике ХКЗ относят появление у пациента нового функционального дефицита и новых синдромов, что позволяет отойти от субъективных критериев для установки диагноза ХКЗ — длительности нахождения в ОРИТ и проведения ИВЛ.

В 2002 г. вышла статья D. M. Nierman [19], в которой к пациентам с ХКЗ автор относит тех пациентов, которые выжили после развития ОКС, но имеют при этом выраженные функциональные нарушения, оставаясь зависимыми от проведения интенсивного сестринского ухода.

В 2010 г. J. E. Nelson и соавт. [20] дали определение ХКЗ как синдрому значительных нарушений метаболизма, нейроэндокринных, нейрорепсихиатрических функций и иммунного статуса при наличии трахеостомы и невозможности прекращения ИВЛ. Наличие подобного комплексного критерия позволяет объективизировать время перехода ОКС в ХКЗ.

В 2014 г. в Research Triangle Institute [21] с целью стандартизации процессов оплаты и места нахождения пациентов с ХКЗ было разработано и внедрено определение ХКЗ, включающее следующие критерии: наличие трахеостомы; сепсиса, либо тяжелых инфекций; тяжелых ранений; полиорганной недостаточности, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, в сочетании с длительностью ИВЛ не менее 96 ч непрерывно и не менее 8 дней нахождения в ОРИТ. Включение трахеостомии в критерии ХКЗ имеет недостатки, связанные с тем, что нет единых стандартов по времени ее выполнения — сроки операции могут значительно отличаться между различными ОРИТ.

Не всех пациентов, которым проводится длительная ИВЛ, можно отнести к пациентам с ХКЗ. Так пациентов с необратимыми нейромышечными заболеваниями, приведшими к необходимости проведения длительной ИВЛ, вследствие отсутствия развития системного воспаления и полиорганной недостаточности не относят к пациентам с ХКЗ. К когорте пациентов, которые также не рассматриваются как пациенты с ХКЗ, относят и пациентов с терминальными стадиями цирроза, бронхолегочной патологией, т. е. в тех случаях, когда само заболевание привело к невозможности поддерживать гомеостаз пациента без проведения интенсивной терапии [8].

В Методических рекомендациях «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» [22] предложено следующее определение: «ХКЗ представляет собой про-

дленную полиорганную недостаточность со сменяющимся преобладающим синдромом недостаточности жизненных функций».

В 2024 г. H. Ohbe и соавт. предложили следующее определение ХКЗ — это состояние при котором пациенты выжили после критического заболевания, но требуют дальнейшего длительного нахождения в ОРИТ (чаще 10 сут и более), из них большинству требуется длительное проведение ИВЛ (около 90%), около 50% пациентов могут быть трахеостомированы, для этих пациентов характерно длительное снижение функциональной активности и развитие психосоциальных проблем [6]. Авторы данного определения отмечают, что необходимо проведение дальнейших исследований по установлению признаков, характеризующих ХКЗ и стандартизации самого определения.

Альтернативный взгляд представил коллектив российских авторов в статье 2024 г. [23]. Рассматривая вопросы ведения пациентов, переживших критическое состояние, авторы уходят от определения ХКЗ, говоря о синдроме последствий интенсивной терапии (ПИТС) с указанием того, что острый период данного состояния длится с 3-х по 14-е сут пребывания в ОРИТ.

В свою очередь в статье G. Voiriot и соавт. [24] дается определение ХКЗ как подострой стадии заболевания, требующего проведения интенсивной терапии в течение длительного периода времени, характеризующегося длительным нахождением в больнице, значительными страданиями пациента, высокой летальностью и высоко затратной медицинской помощью. ПИТС, в свою очередь, представляет собой «остаточные проблемы со здоровьем пациента» после его выписки из больницы, связанные с пребыванием в ОРИТ.

Эпидемиология, факторы риска развития и исходы ХКЗ. Данные о частоте развития ХКЗ отличаются в зависимости страны, года оценки, уровня медицинского учреждения, организации медицинской помощи и критериев диагностики ХКЗ [25].

Необходимо отметить, что в последние годы отмечается увеличение числа пациентов ОРИТ, у которых развивается ХКЗ, что связано с совершенствованием проводимой интенсивной терапии и со снижением ранней летальности. Так по данным 2019 г. отмечено, что в 1997 г. диагноз ХКЗ был установлен у 88000 пациентов, в 2009 г. — у 380000 пациентов, в 2020 г. — ожидается увеличение числа пациентов с ХКЗ до 605000 [15].

В исследовании E. M. Viglianti и соавт., проведенном на основании анализа 153512 случаев госпитализации на протяжении 2015–2017 гг. в

ОРИТ 100 больниц США, показано, что ХКЗ развилось у 4,9% пациентов. Критериями развития ХКЗ в данном исследовании авторы считали продолжительность нахождения пациента в ОРИТ более 10 сут [26]. В вышедшей несколько ранее статье G. Van den Berghe [27] указана значительно более высокая частота развития ХКЗ у пациентов после ОКС — 25%. Летальность этих пациентов в ОРИТ составила 15–20%.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Шотландии [25] и включившем пациентов, госпитализированных в ОРИТ на протяжении 2005–2014 гг., частота развития ХКЗ составила 33,8%. Авторы устанавливали диагноз ХКЗ при длительности нахождения пациента в ОРИТ более 5 сут и наличии проявлений критического состояния. При этом было отмечено, что суммарная продолжительность нахождения этих пациентов в ОРИТ составила 72,3% от всего количества койко-дней. 90-дневная выживаемость у пациентов с ХКЗ оказалась такой же, как у пациентов без его развития, при условии, что пациент с ХКЗ не умер в первые 30 сут нахождения в ОРИТ.

Среди 2500 пациентов, госпитализируемых ежегодно в ОРИТ г. Женева пациенты с ХКЗ составляли от 12 до 18% со средней продолжительностью нахождения в ОРИТ 13,8 дней (средняя продолжительность нахождения всех реанимационных пациентов составила 3,8 дней). На их лечение было потрачено около 52% от всех ресурсов ОРИТ [9]. При этом авторы отмечают, что средний возраст пациентов с ХКЗ не превышал таковой в общей популяции реанимационных пациентов и составил 60 ± 19 лет. Летальность пациентов с ХКЗ была выше, чем у пациентов без развития данного состояния, достигая 15% в отличие от летальности 8–12% в общей группе пациентов ОРИТ.

В Великобритании число пациентов, которым проводилась продленная ИВЛ (21 и более суток) составляло 4,4 на 100 госпитализаций в ОРИТ; 6,3 на 100 пациентов, которым проводилась ИВЛ при поступлении в ОРИТ, а суммарный койко-день, нахождения этих пациентов в ОРИТ составил 1/3 от всех койко-дней [28].

В мультицентровом обсервационном исследовании S. M. Bagshaw и соавт. [17], проведенном на протяжении 2012–2014 гг. в 12 ОРИТ в Канаде, в провинции Альберта, с общим числом включенных пациентов 17783, ХКЗ развилось у 2856 (16,1%) пациентов. Внутрибольничная летальность в группе пациентов с ХКЗ составила 23,9% против 15,5% у пациентов без развития ХКЗ.

В исследовании H. Ohbe [29], в которое включили 2395016 пациентов ОРИТ, у 216434 (9,0%) был установлен диагноз ХКЗ на основании

проведения длительной ИВЛ после развития сепсиса, инсульта или выполнения трахеостомии. Летальность среди пациентов с ХКЗ составила 28,6%. Авторы отмечают, что в 2011 г. в Японии было зарегистрировано 47729 случаев развития ХКЗ у пациентов ОРИТ, а в 2017 г. — 46494 случая. За это время при снижении летальности с 30,6 до 28,2% произошло увеличение числа пациентов, которые полностью зависимы от ухода, а также с 18,7 до 19,6% увеличилась доля пациентов, выписанных со сниженным уровнем сознания.

По данным K. R. Chadda и соавт. у 10% пациентов ОРИТ развивается ХКЗ, при этом частота его развития выше у пациентов, поступивших с острыми критическими состояниями, включая сепсис — 28%, травмы — 24%. Выше риск развития ХКЗ у пожилых пациентов, с более тяжелым течением болезни и наличием сопутствующих заболеваний [30]. T. Jeffcote и соавт. [18] в результате исследования причин развития ХКЗ среди 100 пациентов установили, что пациенты, у которых причинами госпитализации в ОРИТ является дыхательная недостаточность, сепсис, нейрохирургическая патология, имеют большую вероятность развития ХКЗ.

В исследовании турецких авторов частота развития ХКЗ у пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, составила 22%. Диагноз ХКЗ устанавливали при продолжительности нахождения пациента в ОРИТ от 21 и более суток.

В проведенном исследовании E. M. Viglianti и соавт. [31], включившем пациентов 6-ти ОРИТ различных университетских госпиталей штата Мичиган на протяжении 2014–2016 гг. установили, что среди 3777 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, ХКЗ развилось у 50 (13,2%) пациентов (в качестве критерия ХКЗ была использована длительность нахождения в ОРИТ более 14 сут). Внутрибольничная летальность в группе пациентов с ХКЗ составила 30%, а в группе пациентов без развития ХКЗ — 8,2%. Исследователями также было установлено, что развитие ХКЗ менее вероятно у пациентов молодого возраста.

Исходная астения у пациента, которая подразумевает плохой функциональный статус, наличие саркопении, слабость мускулатуры, сниженные физиологические резервы, плохой нутритивный статус и снижение когнитивных способностей, оказывает существенное влияние на вероятность неблагоприятного исхода заболевания [32], включая повышенную летальность и более длительный срок нахождения в ОРИТ. Необходимо отметить, что астения встречается не только у пожилых пациентов [33]. Интегральный индекс старческой астении CFS (Clinical Frailty Status), характеризующий воз-

растную астению, был выше у пациентов с ХКЗ. Так при CFS 7–8 риск развития ХКЗ достигает 4,8%, а при CFS 1–2 — риск развития ХКЗ составляет только 2,8% [32]. Авторы также отметили, что большая астения согласно оценке по шкале CFS связана с большим возрастом, более тяжелым состоянием, оцененным по шкале APACHE III, чаще отмечалась у женщин, у этих пациентов чаще отмечали наличие сепсиса при госпитализации.

В публикации S. Okahara и соавт. [34] на основании анализа истории болезней 59319 пациентов, которым проводилась ИВЛ, выделили группу пациентов с астенией — 8331 (14%) пациентов. Именно в этой группе пациентов вероятность прекращения ИВЛ была статистически значимо ниже, чем у пациентов без астении. При этом авторы отметили, что в наибольшей степени влияние астении на неуспешность прекращения ИВЛ проявляется у пациентов молодого возраста.

В ряде публикаций [35, 36] авторы отмечают, что ни шкала APACHE, ни другие шкалы, оценивающие вероятность смерти у пациентов в остром критическом состоянии, не показали своей информативности при применении у пациентов с развитием ХКЗ.

Такое же мнение высказывают С. А. R. Feijó и соавт. на основании анализа истории болезни 86 пациентов, при котором у 13 (15%) было диагностировано ХКЗ. Авторы указали, что большая балльная оценка по шкалам APACHE II и SOFA не является предиктором развития ХКЗ, в то время как наличие таких хронических заболеваний как хроническая болезнь почек и сахарный диабет являются предрасполагающими факторами развития ХКЗ [37]. В приведенном исследовании диагноз ХКЗ устанавливали при условии проведения ИВЛ от 6 ч день в течение не менее 21 сут.

Предикторами развития ХКЗ согласно исследованию S. H. Loss и соавт. являются: повышенный индекс массы тела, использование ИВЛ, развитие сепсиса, снижение уровня сознания при оценке по шкале ком Глазго, неадекватная нутритивная поддержка к 7-м сут от момента регистрации заболевания [35].

В проспективном обсервационном когортном исследовании J. C. Mira и соавт. [38] установили, что факторами риска развития ХКЗ у 135 взрослых пациентов с тяжелой травмой и развитием геморрагического шока, не умерших в течение первых 48 часов от момента травмы, являются: возраст пострадавшего ≥ 55 лет; тяжелая степень шока при поступлении (АД сист. ≤ 70 мм рт. ст.); трансфузия 5 и более доз эритроцитарной взвеси в первые 24 ч; выраженная органная недостаточность, оцененная по шкале

Denver Multiple Organ Failure, и наличие инфекционных осложнений. В данном исследовании диагноз ХКЗ пациенту выставляли при условии его нахождения в ОРИТ ≥ 14 -ти дней и при наличии органной недостаточности. ХКЗ развилось у 25 (19%) пациентов, летальность в первые 4-е месяца у этих пациентов составила 16% (в группе без развития ХКЗ летальность — 1,6%), также эти пациенты чаще переводились в лечебно-реабилитационные учреждения — в 56% случаев.

В 2008 г. S. S. Carson и соавт. [39] оценили факторы, повышающие вероятность смерти в сроки 3 мес., или один год от начала заболевания пациентов, которым проводится длительная ИВЛ. Они установили, что потребность в вазопрессорах, проведении гемодиализа, число тромбоцитов менее 150×10^9 /л и возраст 50 и более лет являются ее предикторами. Разработанная авторами шкала ProVent (Prolonged Mechanical Ventilation Prognostic) score на основании перечисленных параметров нашла широкое применение для оценки вероятности смерти у пациентов, которым проводится ИВЛ. В то же время авторы отмечают, что различные подходы к ведению пациентов могут привести к искажению результатов при оценке с применением данных показателей.

В дальнейшем шкала ProVent показала высокую чувствительности и специфичность в определении годичной летальности. Так в обсервационном исследовании, проведенном среди 150 пациентов терапевтического и хирургического профиля, которым проводилась ИВЛ более 21 сут от момента интубации трахеи, S. Jaiswal и соавт. [36] подтвердили информативность параметров шкалы для идентификации вероятности смерти как в первые 3 мес., так и в течение первого года.

С. I. Udeh и соавт. выявили, что возраст пациентов больше 65 лет при проведении длительной ИВЛ является сильнейшим предиктором смерти в течение первого года у пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля [40].

Модифицированная шкала ProVent оценивает в 1 балл наличие на 21-й день проведения ИВЛ тромбоцитопении (менее 150×10^9), необходимости в проведении диализной терапии и введения вазопрессоров; возраст пациента 50 и более лет; в 2 балла — возраст 65 и более лет. Согласно исследованию С. Dibiasi и соавт. [41] летальность в течение первого года в группе пациентов с ХКЗ достигает 49%.

Если шкала ProVent оценивает риски развития летального исхода у пациентов с ХКЗ, где критерием данного заболевания является ИВЛ продолжительностью 21 сутки и более, то

разработанная С. L. Hough и соавт. шкала ProVent14 направлена на оценку вероятности летального исхода при проведении ИВЛ 14 и более суток [42]. В данную шкалу было включено 5 параметров: возраст 50–64 года — 1 балл, возраст ≥ 65 лет — 2 балла, тромбоцитопения (менее $100\,000 \times 10^9$) — 1 балл, применение вазопрессоров — 1 балл, гемодиализа — 1 балл и факт госпитализации в ОРИТ пациента не связанный с травмой — 1 балл. У пациентов с оценкой по шкале ProVent 14 0–1 балл годовая летальность составила 30%, в то время как при оценке 4 и более баллов годовая летальность — 90%.

H. Ohbe и соавт. установили, что 25% пациентов, у которых развивается ХКЗ, умирают в больнице, более чем у 50% выживших требуется длительное нахождение в больнице или в специализированных стационарах, с возможностью высококвалифицированного сестринского ухода, где последующая годовая летальность достигает 45%, и около 25% пациентов с ХКЗ выписываются домой [6].

J. N. Darvall и соавт. установили, что наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов с ХКЗ явились сепсис и полиорганная недостаточность, приведшие к смерти 16,7% пациентов. Диагноз ХКЗ в данном исследовании использовали при условии нахождения пациента в ОРИТ более 10 сут, при условии, что первоначальное заболевание уже не определяло причины его дальнейшего пребывания в отделении. При этом у 1/3 из этих пациентов на 10-е сут нахождения ИВЛ уже была прекращена [43].

Для пациентов, переживших ХКЗ, характерна высокая частота повторных госпитализаций. По данным M. Unroe и соавт. 67% пациентов с диагнозом ХКЗ были повторно госпитализированы в больницы в течение первого года после выписки [44].

A. Marchioni и соавт. в исследовании, проведенном на базе респираторного центра ОРИТ университетской клиники в г. Модена (Италия), установили, что ОКС переходило в ХКЗ у 33% пациентов с острой дыхательной недостаточностью [45]. Из них 50% умерло в течение полугода от момента выписки из ОРИТ и только 10% могли обслуживать себя дома. Исследователи установили, что факторами риска развития ХКЗ у пациентов с дыхательной недостаточностью являются большая тяжесть по шкале APACHE II — от 17 баллов, наличие септического шока при поступлении, выявление полирезистентной флоры, дисфункции диафрагмы (по данным ультразвукового исследования), развитие повторной инфекции во время нахождения в ОРИТ и нарастание С-реактивного белка в течение 7-ми сут от момента госпитализации. Критериями постановки диагноза ХКЗ в данном

исследовании были: нахождение в ОРИТ более 8 дней, наличие трахеостомы или проведение ИВЛ более 21 дня с ее продолжительностью в течение суток не менее 6 ч.

Публикации российских исследователей в первую очередь рассматривают вопросы проведения длительной ИВЛ у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Так В. И. Ершов с соавт. [46] на основании проведенного исследования «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)» делают вывод, что развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии определяет летальность у пациентов с ОНМК по окончании острого периода инсульта. В другой статье те же авторы отмечают, что фактором риска неблагоприятного исхода при длительной ИВЛ у пациентов с ОНМК является выраженность неврологического дефицита, оцененная по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) при значении более 14 баллов в комплексе проявлениями недостаточности питания [47].

Патогенез ХКЗ. В развитии ХКЗ большую роль играют нарушения со стороны нервной, гормональной и иммунной систем. В период ОКС происходит повышение содержания гормонов гипофиза что сопровождается изменением «периферических» гормонов — снижается концентрация анаболических гормонов и трийодтиронина, повышается концентрация катаболического гормона кортизола. При развитии ХКЗ отмечается снижение активности всей оси взаимодействия гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что связывают с ростом продукции дофамина и кортизола, а также с нарушением процессов обратной связи. Отмечается снижение адренокортикотропного гормона (АКТГ), что связано с нарушением процессов его пульсирующей секреции при сохраняющемся высоком содержании кортизола — данное явление получило название диссоциация АКТГ-кортизол и связано со снижением активности распада кортизола, при этом длительное снижение концентрации АКТГ приводит к развитию атрофии коры надпочечников [48].

В результате подавления оси гонадотропин-рилизинг гормон — фолликулостимулирующий/лютеинизирующий гормоны — гонады происходит снижение тестостерона у мужчин и прогестерона у женщин, при этом парадоксально повышается концентрация эстрогенов, что связывают с повышением активности фермента ароматазы. При лечении пациентов в критическом состоянии нарушается также циркадный ритм, что сопровождается нарушением пульсирующей функции гипоталамо-гипофизарной системы, пульсирующей выработкой

кортизола и тиреотропного гормона, изменением содержания мелатонина.

Эти изменения приводят к нарушению сна у пациентов ОРИТ, что негативно влияет на когнитивные функции и процессы адаптивного иммунного ответа и приводит к развитию делирия. На формирование нарушений циркадного ритма наряду с воспалением большое влияние оказывают искусственный свет, шум, проводимое энтеральное питание. При развитии ХКЗ развиваются дезадаптивные процессы, которые в отличие от адаптивных процессов в период ОКС, поддерживают избыточный катаболизм и подавляют анаболические процессы [49].

Нарушения со стороны автономной нервной системы связаны с дисфункцией как симпатической, так и парасимпатической системы [50]. Гормоны симпатической нервной системы — адреналин и норадреналин активируют лейкоциты, повышают синтез цитокинов, стимулируют синтез остро-фазовых белков в печени. Гормон парасимпатической системы ацетилхолин обладает противовоспалительным эффектом, при его взаимодействии с ацетилхолиновыми рецепторами лейкоцитов и лимфоидной ткани снижается синтез провоспалительных цитокинов. Для ОКС характерна активация симпатической системы и снижение тонуса парасимпатической нервной системы. При развитии ХКЗ в результате снижения двигательной активности, неадекватном энтеральном питании происходит снижение активности парасимпатической системы.

Формирование полинейромиопатии критического состояния является неотъемлемым проявлением ХКЗ [51]. Развитие полинейромиопатии, по мнению исследователей, связано как с микрососудистой недостаточностью и нарушением проницаемости сосудисто-нервного барьера, так и с процессами потери молекул миозина на фоне лизосомальной аутофагии [52]. В основе активации этих процессов лежат воспалительный ответ, недоедание, мышечное бездействие, связанное с иммобилизацией. Седация, применение миорелаксантов и кортикостероидов, гипергликемия также являются факторами развития полинейромиопатии критического состояния.

Проявлением ХКЗ со стороны сердечно-сосудистой системы служит развитие сердечной недостаточности, проявления со стороны системы дыхания связаны как с нарушениями функции вентиляции (вентилятор-индуцированной слабости диафрагмы и дополнительной дыхательной мускулатуры), так и с развитием инфекции — вентилятор-ассоциированной и нозокомиальной пневмонии. Со стороны почек возможно развитие острого почечного по-

вреждения, олиго- или анурии. Со стороны эндокринной системы ХКЗ проявляется повышенным катаболизмом с потерей мышечной массы у пациента, резорбцией костной ткани вследствие иммобилизации, дефицитом витамина D, развитием надпочечниковой недостаточности, повышением объема жировой ткани. Со стороны системы кроветворения и иммунной системы развивается иммунодефицит, анемия, формируется хроническое воспаление. Инфекционные заболевания проявляются рецидивирующими инфекциями, вызванными полирезистентной флорой, плохим заживлением ран. Со стороны желудочно-кишечного тракта — развитием мальнутриции/мальдсорбции [20, 52, 53].

В 2012 г. в статье С. Е. Сох [54] было обсуждено 2 простых модели развития ХКЗ. Согласно первой модели, пациенты переживают ОКС, но у них невозможно прекратить мероприятия интенсивной терапии. В данной модели, по мнению автора, остается непонятным вследствие каких факторов сохраняется необходимость подобных мероприятий. Вторая модель подразумевает то, что формируется длительный воспалительный ответ, который и приводит к формированию ХКЗ с наличием специфических проявлений.

В работе 2012 г. L. F. Gentile и соавт. [55] установили следующие характерные для ХКЗ критерии: персистирующее воспаление, иммуносупрессия и катаболический синдром (persistent inflammation, immunosuppression, catabolism syndrome — PICS): хронизация состояния (длительность нахождения в ОРИТ 10 и более суток или длительность нахождения в больнице более 14-ти сут); наличие воспаления — (концентрация С-реактивного белка более 1,5 мг/л); иммуносупрессии (абсолютное число лимфоцитов меньше $0,80 \times 10^9$ /л); проявления катаболизма (концентрация альбумина менее 30 г/л, креатинин-ростовой индекс менее 80%, потеря веса более 10%, МРИ менее 18, концентрация ретинол-связывающего белка меньше 100 мкг/л).

По данным J. C. Mira и соавт. PICS встречается у 30–50% пациентов с ХКЗ [38]. Авторы предлагают следующие лабораторные маркеры PICS: СРБ более 0,5 мг/л как маркер персистирующего воспаления; абсолютное число лимфоцитов менее $0,80 \times 10^9$ /л — показателем персистирующей иммуносупрессии, а к показателям катаболического состояния относят: концентрацию альбумина менее 30 г/л, преальбумина — менее 100 мг/л, креатинин-ростовой индекс менее 80%, потерю веса пациента более 10% от исходного или МРИ менее 18. Концепция PICS, которая подразумевает развитие персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболического синдрома, была описана на основании

наблюдения за пациентами хирургических ОРИТ, у которых причинами развития первичного выраженного воспаления была травма/хирургический сепсис и у которых отмечалось повторное повреждающее воздействие, в основном нозокомиальная инфекция. PICS представляет собой самовоспроизводящийся цикл органной недостаточности, воспаления, иммуносупрессии, приводящих к развитию повторных инфекций, метаболическим расстройствам и потере мышечной массы [56]. Необходимо отметить, что наличие PICS не является обязательным для развития ХКЗ.

Так, в исследовании Q. Zhou и соавт. [57], в котором была проведена оценка наличия ХКЗ и PICS среди 168 пациентов с длительностью нахождения в ОРИТ 14 и более дней, частота их регистрации не совпала: у 17 пациентов отмечалось изолированный PICS без развития ХКЗ; у 70 пациентов — развилось ХКЗ без проявлений PICS; у 50 пациентов диагностировали ХКЗ и PICS одновременно; и у 30 пациентов не было проявлений ни ХКЗ, ни PICS. Эти пациенты различались по проявлениям органной недостаточности, длительности нахождения в больнице, летальности на 28-е сут нахождения в больнице. Авторы считают, что наличие PICS при ХКЗ ухудшает прогноз. К таким же выводам в своей работе приходят и V. V. Likhvantsev и соавт. [58] — наличии триады симптомов: воспаления, катаболизма и иммуносупрессии (авторы в данном случае используют аббревиатуру ICIS — inflammation, catabolism, and immunosuppression) приводит к увеличению летальности в группе пациентов с ХКЗ в 2,5 раза.

В исследовании L. Hesselink и соавт. [59] указывают, что нет единого определения как для ХКЗ, так и для PICS. Авторы считают, что PICS имеется при наличии у пациентов следующих клинических проявлений: длительность нахождения в ОРИТ 14 и более суток, выявление 3-х и более инфекционных осложнений, а также наличие катаболического состояния. Инфекционные осложнения определяли, как наличие инфекции во время госпитализации, которая требовала любого вмешательства — назначение антибактериальной терапии и/или проведения операции. Наличием катаболического состояния считали: потерю веса на 10% и более, МРИ менее 18 или снижение концентрации альбумина менее 30 г/л. Данный вариант PICS авторы считали «клиническим PICS» в отличие от «лабораторного PICS», при котором отмечали снижение абсолютного числа лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 2-х или более дней как проявление иммуносупрессии, СРБ более 50 мг/л на протяжении 2-х и более дней и катаболическое состояние с критериями как при «клиническом

PICS» в течение первых 30-ти дней госпитализации. У 78 пациентов из 183 пациентов с политравмой было диагностировано ХКЗ, из них «клинический PICS» — у 18 пациентов, «лабораторный PICS» — у 22 пациентов и у 8 пациентов — сочетание как «клинического, так и лабораторного PICS».

В статье, посвященной влиянию персистирующего воспаления и иммуносупрессии на развитие ХКЗ, R. V. Hawkins и соавт. [56] заключают, что ХКЗ имеет несколько фенотипов, в том числе связанный не только с воспалением, но и с развитием иммуносупрессии, либо сочетанием воспаления и иммуносупрессии.

В результате сравнительного исследования, проведенного в группах пациентов с первичными повреждениями головного мозга (ППГМ) (черепно-мозговые травмы (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)), включившим в себя 29 пациентов, и пациентов без ППГМ — 121 пациент, были установлены различия, которые позволили авторам предложить невролого-метаболический тип развития ХКЗ, характерный для пациентов с повреждениями головного мозга [60]. Для данного варианта развития ХКЗ в 1-й день нахождения в ОРИТ у пациентов с ЧМТ/ОНМК характеризовался более высокими показателями гемоглобина, гематокрита, лимфоцитов, общего белка и альбумина и более низкими азота мочевины крови, креатинина и глюкозы по сравнению с пациентами без ППГМ, а на 20-й день лечения у пациентов с повреждением мозга показатели общего кальция крови, креатинина, азота мочевины и глюкозы были ниже.

Согласно исследованию E. M. Viglianti и соавт. для пациентов с ХКЗ характерно развитие в отдаленные сроки «новой» органной недостаточности [31]. Авторы установили, что только у 11 пациентов из 50 в группе пациентов с ХКЗ не развилась новая органная недостаточность на 4–14-е сут нахождения в ОРИТ (критерием ХКЗ являлась длительность нахождения пациента в ОРИТ более 14 сут). У 15 (30%) пациентов с ХКЗ развивалась недостаточность 1 системы, у 24 (48%) — органная недостаточность более, чем 1 системы. Наиболее часто развивалась сердечно-сосудистая недостаточность — у 24 (61,5%) пациентов, дыхательная — у 13 пациентов, почечная — у 14 пациентов, печеночная — у 14 пациентов и коагулопатия — у 5 пациентов. Причинами развития сердечно-сосудистой недостаточности служили сепсис — в 19 из 27 случаев, гиповолемия — в 5 случаях, кардиогенные причины — в 2 случаях и напряженный пневмоторакс — в 1 случае. При этом у 22 пациентов из 50 была успешна экстубирована трахея в срок до 14 суток нахождения в ОРИТ

(медианное время экстубации трахеи составило 5 сут) и только 28 пациентам на 15-е сут нахождения в ОРИТ проводилась ИВЛ. Это позволило авторам сделать вывод, что в формировании ХКЗ вновь развившаяся органная недостаточность играет большую роль, чем продолженная ИВЛ, а ориентация только на сроки вентиляции может привести к недооценке наличия ХКЗ.

Такие же данные были получены Т. Jeffcote и соавт. [18] — на 10-е сут нахождения в ОРИТ более чем у 66% пациентов с ХКЗ не проводилась ИВЛ. В тоже время у пациентов с ХКЗ, в отличие от пациентов без развития ХКЗ, авторы значительно чаще встречали резистентные к проводимой терапии метаболические нарушения (у 12 и у 3% соответственно), вентилятор-ассоциированные пневмонии (соответственно у 21 и у 1%), респираторный дистресс синдром (у 10% и отсутствовал), печеночную недостаточность (у 10 и у 5%), синдром системной воспалительной реакции (у 57 и у 14%), делирий (у 51 и у 24%), хирургические осложнения (у 15 и у 2%). При этом частота развития миопатии критического состояния была низкой как в группе пациентов

с ХКЗ, составив 2 случая, так и в группе пациентов без ХКЗ — 1 случай. Авторы, считают, что ХКЗ имеет характер каскадных взаимосвязанных патофизиологических процессов, влияющих на несколько систем и органов.

Заключение

Совершенствование методов интенсивной терапии привело к росту числа пациентов, переживших ОКС, с развитием комплекса новых синдромов, не связанных с основным ХКЗ. Подходы к определению времени развития ХКЗ отличаются в зависимости от взглядов авторов на сроки формирования нового функционального дефицита и развитие новой органной недостаточности. При ХКЗ могут формироваться различные субтипы, характеризующиеся комплексом показателей: белкового и углеводного обмена, иммуносупрессии, воспаления, электролитного состава крови, что влияет на тяжесть его течения.

Необходимы единые подходы к определению ХКЗ, оценка факторов риска его формирования и выделение субтипов развития, выявление характерных органных нарушений.

Литература

- Cox J.M. Prolonged pediatric ventilatory assistance and related problems. *Crit Care Med.* 1973; 1 (3): 158–167. DOI: 10.1097/00003246-197305000-00011. PMID: 4585444.
- Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care.* 1985; 30 (5): 339–347. PMID: 10315661.
- Tagge G.F. *Linacre Q.* 1975; 42 (2): 99–104. PMID: 11661177.
- Indihar F.J., Forsberg D.P. Experience with a prolonged respiratory care unit. *Chest.* 1982; 81 (2): 189–192. DOI: 10.1378/chest.81.2.189. PMID: 6799254.
- Парфенов А. Л., Разживин В. П., Петрова М. В. Хроническое критическое заболевание: современные аспекты проблемы (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2022; 14 (3): 70–83. Parfenov A. L., Razzhivin V. P., Petrova M. V. Chronic critical illness: current aspects of the problem (review). *Modern Technologies in Medicine= Sovrem Tekhnologii Med.* 2022; 14 (3): 70–83. (in Russ.). DOI: 10.17691/stm2022.14.3.08.
- Ohbe H., Satoh K., Totoki T., Tanikawa A., Shirasaki K., Kuribayashi Y., Tamura M., et al.; J-STAD (JAPAN Sepsis Treatment and Diagnosis) Study Group. Definitions, epidemiology, and outcomes of persistent/chronic critical illness: a scoping review for translation to clinical practice. *Crit Care.* 2024; 28 (1): 435. DOI: 10.1186/s13054-024-05215-4. PMID: 39731183.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62 (10): e1–34. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006. PMID: 19631507.
- Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Orford N., Santamaria J.D., Bailey M., Bellomo R. Towards defining persistent critical illness and other varieties of chronic critical illness. *Crit Care Resusc.* 2015; 17 (3): 215–218. PMID: 26282262.
- Desarmenien M., Blanchard-Courtois A.L., Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: w14336. DOI: 10.4414/smw.2016.14336. PMID: 27723899.
- Шестопалов А.Е., Яковлева А.В., Лукьянец О.Б., Петрова М.В. Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм.* 2022; 3 (1): 38–49. Shestopalov A.E., Yakovleva A.V., Lukyanets O.B., Petrova M.V. Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness. *Clinical Nutrition and Metabolism=Klinicheskoye Pitaniye i Metabolizm.* 2022; 3 (1): 38–49. DOI: 10.17816/clinutr105625.

- Daly B., Phelps W., Rudy E. A nurse-managed special care unit. *J Nur Adm.* 1991; (7–8): 31–38. PMID: 1870004.
- Carson S., Bach P. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002; 18 (3): 461–476. DOI: 10.1016/s0749-0704 (02)00015-5. PMID: 12140908.
- MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., Scheinhorn D., Christopher K., Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NANDRC consensus conference. *Chest.* 2005; 128 (6): 3937–3954. DOI: 10.1378/chest.128.6.3937. PMID: 16354866.
- Zilberberg M.D., Luippold R.S., Sulsky S., Shorr A.F. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med.* 2008; 36 (3): 724–30. DOI: 10.1097/CCM.0B013E31816536F7. PMID: 18209667.
- Hermans G., Van Aerde N., Meersseman P., Van Mechelen H., Debaveye Y., Wilmer A., Gunst J. et al. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax.* 2019; 74 (11): 1037–1045. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-213020. PMID: 31481633
- Iwashyna T.J., Hodgson C.L., Pilcher D., Bailey M., van Lint A., Chavan S., Bellomo R. Timing of onset and burden of persistent critical illness in Australia and New Zealand: a retrospective, population-based, observational study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (7): 566–573. DOI: 10.1016/S2213-2600 (16)30098-4. PMID: 27155770.
- Bagshaw S.M., Stelfox H.T., Iwashyna T.J., Bellomo R., Zuege D., Wang X. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (12): 2134–2144. DOI: 10.1007/s00134-018-5440-1. PMID: 30421256.
- Jeffcote T., Foong M., Gold G., Glassford N., Robbins R., Iwashyna T.J., Darvali J., et al. Patient characteristics, ICU-specific supports, complications, and outcomes of persistent critical illness. *J Crit Care.* 2019; 54: 250–255. DOI: 10.1016/j.jccr.2019.08.023. PMID: 31630075.
- Nierman D.M. A structure of care for the chronically critically ill. *Crit Care Clin.* 2002; 18 (3): 477–491. DOI: 10.1016/s0749-0704 (02)00010-6. PMID: 12140909.
- Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (4): 446–454. DOI: 10.1164/rccm.201002-0210CI. PMID: 20448093.
- Kandilov A.M., Ingber M., Morley M., Coomer N., Dalton K., Gage B., Superina C., et al. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). Final report. Research Triangle Park, NC: RTI International; 2014. 156 p. URL: <https://www.cms.gov/priorities/innovation/Files/reports/ChronicallyCriticallyIllPopulation-Report.pdf>. Accessed 05/06/2026.

22. «Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ)» «Rehabilitation in the Department of Resuscitation and Intensive Care (ReabIT)» (in Russ.). (https://rehabrus.ru/Docs/2021/MR-ReabIT_3.0.pdf).
23. Белкин А.А., Рудник Е.М., Белкин В.А., Нагаев Н.С., Пинчук Е.А., Рудник А.Е., Ткачук М.М. Разработка и валидация ПИТС-индекса для оценки тяжести синдрома последствий интенсивной терапии: описательное проспективное не сравнительное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024; 4: 58–72. Belkin A.A., Rudnik E.N., Belkin V.A., Nagayev N.S., Pinchuk E.A., Rudnik A.E., Tkachuk M.M. Development and validation of the PICS index to assess the severity of the syndrome of consequences of intensive care: a descriptive prospective and unmatched cohort study. *Ann Crit Care = Vestnik Intenzivnoy Terapii imeni A.I. Saltanova*. 2024; 4: 58–72. (in Russ.).
24. Voiriot G., Oualha M., Pierre A., Gandonnière C.S., Gaudet A., Jouan Y., Kallel H., et al.; la CRT de la SRLF. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022; 12 (1): 58. DOI: 10.1186/s13613-022-01038-0. PMID: 35779142.
25. Shaw M., Viglianti E.M., McPeake J., Bagshaw S.M., Pilcher D., Bellomo R., Iwashyna T.J., et al. Timing of onset, burden, and postdischarge mortality of persistent critical illness in Scotland, 2005–2014: a retrospective, population-based, observational study. *Crit Care Explor*. 2020; 2 (4): e0102. DOI: 10.1097/CCE.000000000000102. PMID: 32426744
26. Viglianti E.M., Bagshaw S.M., Bellomo R., McPeake J., Wang X.Q., Seelye S., Iwashyna T.J. Hospital-level variation in the development of persistent critical illness. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1567–1575. DOI: 10.1007/s00134-020-06129-9. PMID: 32500182.
27. Van den Berghe G. On the neuroendocrinopathy of critical illness. Perspectives for feeding and novel treatments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194 (11): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201607-1516CI. PMID: 27611700.
28. Lone N.I., Walsh T.S. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care*. 2011; 15 (2): R102. DOI: 10.1186/cc10117. PMID: 21439086.
29. Ohbe H., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study. *Crit Care Med*. 2021; 49 (1): 70–78. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004723. PMID: 33177360.
30. Chadda K.R., Puthucherry Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *Br J Anaesth*. 2024; 132 (3): 507–18. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.052. PMID: 38177003.
31. Viglianti E.M., Kramer R., Admon A.J., Sjöding M.W., Hodgson C.L., Bellomo R., Iwashyna T.J. Late organ failures in patients with prolonged intensive care unit stays. *J Crit Care*. 2018; 46: 55–57. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.03.029. PMID: 29684773.
32. Darvall J.N., Bellomo R., Bailey M., Young P.J., Rockwood K., Pilcher D. Impact of frailty on persistent critical illness: a population-based cohort study. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (3): 343–351. DOI: 10.1007/s00134-022-06617-0. PMID: 35119497.
33. Rockwood K., Song X., MacKnight C., Bergman H., Hogan D.B., McDowell I., Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005; 173 (5): 489–495. DOI: 10.1503/cmaj.050051. PMID: 16129869.
34. Okahara S., Subramaniam A., Darvall J.N., Ryo Ueno R., Bailey M.M., David V. Pilcher D.V. The relationship between frailty and mechanical ventilation: a population-based cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2022; 19 (2): 264–271. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-178OC. PMID: 34214022.
35. Loss S.H., Marchese C.B., Boniatti M.M., Wawrzyniak I.C., Oliveira R.P., Nunes L.N., Victorino J.A. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013; 59 (3): 241–247. DOI: 10.1016/j.ramb.2012.12.002. PMID: 23680275.
36. Jaiswal S., Sadacharam K., Shrestha R.R., Bhatta P., Ghimire R.K., Rimal A., Berhane Z., et al. External validation of prognostic model of one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *J Nepal Health Res Council*. 2012; 10 (1): 47–51. PMID: 22929637.
37. Feijó C.A.R., Borges A.E.P.P., da Cunha E.Q., de Meneses E.A., Albuquerque M.P., Natália LP Aragão N.L.P., Pinheiro T.O., et al. Chronic critical illness: reason for concern during and after ICU admission!. *Crit Care*. 2015; 19 (Suppl 2): P20. DOI: 10.1186/cc14674.
38. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin*. 2017; 33 (2): 245–258. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.001. PMID: 28284293.
39. Carson S.S., Garrett G., Hanson L.C., Lanier J., Govert J., Brake M.C., Landucci D.L., et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2008; 36 (7): 2061–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817b8925. PMID: 18552692.
40. Udeh C.I., Hadder B., Udeh B.L. Validation and extension of the prolonged mechanical ventilation prognostic Mmodel (ProVent) score for predicting 1-year mortality after prolonged mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (12): 1845–51. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-200OC. PMID: 26418231.
41. Dibiasi C., Kimberger O., Bologheanu R., Staudinger T., Heinz G., Zauner C., G., et al. External validation of the ProVent score for prognostication of 1-year mortality of critically ill patients with prolonged mechanical ventilation: a single-centre, retrospective observational study in Austria. *BMJ Open*. 2022; 12 (9): e066197. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066197. PMID: 36127078.
42. Hough C.L., Caldwell E.S., Cox C.E., Douglas I.S., Kahn J.M., White D.B., Seeley E.J.; the ProVent Investigators and the National Heart Lung and Blood Institute's Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Development and validation of a mortality prediction model for patients receiving 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2015; 43 (11): 2339–2345. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001205. PMID: 26247337.
43. Darvall J.N., Boonstra T., Norman J., Murphy D., Bailey M., Iwashyna T.J., Bagshaw S.M., et al. Persistent critical illness: baseline characteristics, intensive care course, and cause of death. *Crit Care Resusc*. 2019; 21 (2): 110–118. PMID: 31142241.
44. Unroe M., Kahn J.M., Carson S.S., Govert J.A., Martinu T., Sathy S.J., Clay A.S., et al. One year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010; 153 (3): 167–175. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-20100803-00007. PMID: 20679561.
45. Marchioni A., Tonelli R., Sdanganelli A., Gozzi F., Musaro L., Fantini R., Tabbi L., et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 151–158. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.006. PMID: 31672594.
46. Еришов В.И., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., с соавт. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS): инфекционные осложнения при искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; 1: 19–25. Ershov V.I., Belkin A.A., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Leyderman I.N., et al. Russian multicenter observational clinical study «Register of Respiratory Therapy in Patients with Ischemic Stroke (RETAS)»: infectious complications of mechanical ventilation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2023; 1: 19–25. (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202301119.
47. Еришов В.И., Лейдерман И.Н., Белкин А.А., Горбачев В.И., Грицан А.И., Лебединский К.М., Петриков С.С., с соавт. Распространенность и влияние белково-энергетического недостаточности на осложнения и исход тяжелого инсульта, требующего респираторной поддержки: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2024; 1: 58–68. Ershov V.I., Leyderman I.N., Belkin A.A., Gorbachev V.I., Gritsan A.I., Lebedinsky K.M., Petrikov S.S., et al. Protein-energy malnutrition prevalence and influence on complications and outcome of severe stroke requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective observational trial. *Ann Crit Care = Vestnik Intenzivnoy Terapii im. A. I. Saltanova*. 2024; 1: 58–68. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-1-58-68.
48. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect*. 2019; 8 (8): R131–R143. DOI: 10.1530/EC-19-0318. PMID: 31340197.
49. Boonen E., van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (5): 1569–1582. DOI: 10.1210/jc.2013-4115. PMID: 24517153.
50. Schmidt H., Hoyer D., Wilhelm J., Söffker G., Heinroth K., Hottenrott K., Said S.M., et al. The alteration of autonomic function in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin*. 2008; 24 (1): 149–163. ix. DOI: 10.1016/j.ccc.2007.10.003. PMID: 18241783.
51. Wang W., Xu C., Ma X., Zhang X., Xie P. Intensive care unit-acquired weakness: a review of recent progress with a look toward the future. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 559789. DOI: 10.3389/fmed.2020.559789. PMID: 33330523.

52. *Macintyre N.R.* Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care*. 2012; 57 (6): 1021–1027. DOI: 10.4187/respcare.01768. PMID: 22663975.
53. *Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., Morandi A., Thompson J.L., Pun B.T., Brummel N.E., et al.; BRAIN-ICU Study Investigators.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1306–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372. PMID: 24088092.
54. *Cox C.E.* Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care*. 2012; 57 (6): 859–864. DOI: 10.4187/respcare.01719. PMID: 22663963.
55. *Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., Bihorac A., McKinley B.A., Moldauer L.L., et al.* Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72 (6): 1491–1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000. PMID: 22695412.
56. *Hawkins R.B., Raymond S.L., Stortz J.A., Hiroguchi H., Brakenridge S.C., Gardner A., Efron P.A., et al.* Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol*. 2018; 9: 1511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01511. PMID: 30013565.
57. *Zhou Q., Qian H., Yang A., Lu J., Liu J.* Clinical and prognostic features of chronic critical illness/persistent inflammation immunosuppression and catabolism patients: a prospective observational clinical study. *Shock*. 2023; 59 (1): 5–11. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002035. PMID: 36383370.
58. *Likhvantsev V.V., Berikashvili L.B., Yadgarov M.Y., Yakovlev A.A., Kuzovlev A.N.* The tri-steps model of critical conditions in intensive care: introducing a new paradigm for chronic critical illness. *J Clin Med*. 2024; 13: 3683. DOI: 10.3390/jcm13133683. PMID: 38999249.
59. *Hesselink L., Hoepelman R.J., Spijkerman R., de Groot M.C.H., van Wessel K.J.P., Koenderman L., Leenen L.P.H., et al.* Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) after polytrauma: a rare syndrome with major consequences. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 191. DOI: 10.3390/jcm9010191. PMID: 31936748.
60. *Berikashvili L.B., Shestopalov A.E., Polyakov P.A., Yakovleva A.V., Yadgarov M.Y., Kuznetsov I.V., Said M.T.S.M., et al.* The neurological metabolic phenotype in prolonged/chronic critical illness: propensity score matched analysis of nutrition and outcomes. *Nutrients*. 2025; 17 (14): 2302. DOI: 10.3390/nu17142302. PMID: 40732927.

Поступила 11.02.2026

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 15.06.2026

Из правил оформления разделов статьи (редакция 21.04.2025)

Библиография

Новизна источников. Обсуждение результатов исследований и формулировку выводов необходимо делать в контексте современных данных. В связи с этим рекомендуем включать в библиографию 70% источников последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Преобладание ссылок на источники 10-летней давности (и более) снижает интерес к статье и, как следствие, ее цитируемость, т. к. анализ результатов не учитывает современную точку зрения на тему исследования.

Разнообразие и количество источников. Всестороннее раскрытие темы и нетенденциозная подача материала требуют широкого охвата отечественных и зарубежных источников по теме исследования. Это достигается ассортиментом и количеством источников.

Рекомендуем включать в библиографию источники из большинства ведущих профильных отечественных журналов. Такой подход снимает ограничения индивидуальной редакторской политики и делает контекст обсуждения результатов более объективным и многоаспектным.

Данная рекомендация относится и к зарубежным источникам.

Рекомендуемое количество источников основано на экспертной оценке достаточности материала для полноценного представления темы во введении, а также для обсуждения результатов и построения выводов. Рекомендуемый объем библиографии оригинальной статьи составляет 25–45 ссылок; краткого сообщения — 10–25; обзора — 80–120.

НЕДОПУСТИМЫЕ источники. В список литературы **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** включение диссертационных работ и авторефератов диссертаций, основное содержание которых изложено в публикациях, приведенных в библиографическом списке автореферата. Ссылки на данные публикации представляются более корректными. Исключение составляют диссертационные работы, содержащие неопубликованные результаты части исследования. В таком случае автор отмечает при цитировании диссертации, что материал, на который он ссылается, ранее не был опубликован.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ также ссылки на тезисы докладов, содержание которых, как правило, является подготовительным или заключительным этапом написания статьи, ссылка на которую представляется более уместной. Исключение составляют тезисы, в которых опубликованы предварительные результаты, представленные в статье в расширенном виде.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на учебники и словари, поскольку они относятся к учебной, а не к научной литературе, содержат данные, основанные на переработке материалов конкретных статей и монографий, не включают новейшие данные. Ссылки на первичные источники научных данных, приведенных в учебной литературе, являются более точными и целесообразными для поиска обновлений по конкретной тематике.

Эти положения соответствуют международной практике приведения библиографических ссылок.

Библиография печатается после всех разделов статьи через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. Для интернет-источников приводится полная форма URL (uniform Resource Locator): protocol://hostname/filename.

Порядок составления списка следующий: 1) автор(ы) книги или статьи: если авторов не более 7, то указываются все авторы; если авторов более 7, то указываются семь первых фамилий (с инициалами после фамилий), далее — с соавт./et al.; 2) название книги или статьи; 3) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные. В конце описания книги указывают ее ISBN.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы авторов курсивом (число авторов отмечено выше в порядке составления списка), название статьи, журнала (название журнала — курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки.

Сокращённые названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed. В конце описания статьи указывают DOI; PMID (при наличии) — эти идентификаторы дают доступ к первоисточнику с полным списком авторов публикации и могут быть определены на сайте PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Если на сайте PubMed индексы не указаны, они определяются на сайтах: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db> и <http://www.crossref.org/guestquery/>.

Примеры оформления библиографии — на сайте www.reanimatology.com в архивных выпусках журнала 2025–2026 гг.

Из правил оформления разделов статьи (редакция 22.06.2026)

Материалы и методы содержат критерии включения/исключения материала и обоснование выбора методов исследования. Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе помещают информацию о наличии информированного согласия пациента(ов) на участие в исследовании и обезличенную публикацию полученных результатов; приводят ссылки на документы, регламентирующие содержание экспериментальных животных и проведение с ними экспериментов; описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных. Если при подготовке материала использовали искусственный интеллект (ИИ), необходимо указать название и версию модели(ей) ИИ, в подготовке каких частей он был задействован.

При описании методов исследования следует:

- Подробно описать дизайн исследования.
- Указать место и период проведения исследования, критерии включения и исключения (для клинических исследований), метод рандомизации и ослепления (для рандомизированных исследований), блок-схему отбора пациентов в исследование (для клинических исследований).
- Достаточно подробно описать статистические тесты, использованные в исследовании, с указанием названия и версии статистического пакета, чтобы читатели могли воспроизвести те же результаты при наличии исходных данных.
- Описать цель исследования и гипотезу, конечные точки исследования.
- Привести метод проверки «нормальности» закона распределения данных. При использовании параметрического метода описать, соблюдены ли основные статистические допущения.
- При анализе категориальной переменной, если частота событий мала, использовать точный тест Фишера или асимптотический метод хи-квадрат

теста с соответствующими поправками (напр. поправкой Йейтса). Стандартный тест хи-квадрат можно проводить только при достаточно большом объеме выборки и количестве событий.

- Приводить точные p -значения для результатов статистических тестов (для значений менее 0,001 рекомендуется использовать вид « $p < 0,001$ »). Описать показатели p -уровней значимости в поле или примечании рисунков и таблиц с четким указанием групп сравнения.

- Описать априорный расчет объема выборки для проспективных исследований. Мощность должна быть равна или превышать 80%.

- Для представления репрезентативных значений количественных (непрерывных) переменных рекомендуется использовать формат среднего $\pm SD$ (для параметров, распределение которых соответствует нормальному закону) или медианы и квартилей ($Q1, Q3$).

В конце раздела «Материалы и методы», после описания методов статистической обработки данных, необходимо поместить информацию о применении/неприменении искусственного интеллекта (ИИ) в подготовке материала статьи. Эти сведения размещаются в подразделе «Информация о применении искусственного интеллекта» и содержат:

1. Наименование модели(ей) и версии программы(программ) ИИ.
2. Перечисление разделов статьи (включая иллюстрации, библиографию) и технических операций (улучшение стиля, перевод и т. п.), в которых применялся ИИ.
3. Основные запросы в инструкции(ях) для ИИ (основу промпта(ов)).

Копию(и) полного промпта(ов) необходимо предоставить по запросу рецензента или редактора при необходимости уточнения смысловой логики текста, сформированного с помощью ИИ.

В формулировании исследовательской и/или практической цели работы, обсуждении результатов и построении выводов применение ИИ не допускается.

Если авторы подготовили материалы статьи без помощи ИИ, то в соответствующем подразделе отмечается: «Искусственный интеллект в подготовке статьи не применяли».

Основная информация для подачи статьи (редакция 22.06.2026)

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, метаанализ: 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 (включая обязательную информацию о применении/неприменении интеллекта), 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. Стиль: 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.



XXVIII Всероссийская конференция
с международным участием

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

16-17 октября 2026 г. | Москва



ТЕМАТИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

- Доказательная медицина критических состояний
- Дыхательная недостаточность и респираторная поддержка
- Иммунология и генетика критических состояний
- Искусственный интеллект и цифровая трансформация в реаниматологии
- Критические состояния в акушерстве
- Критические состояния в педиатрии
- Метаболизм и нутритивная поддержка при критических состояниях
- Мониторинг микроциркуляции при критических состояниях
- Нейроанестезиология, нейрореаниматология
- Неотложная кардиология и неврология
- Общая патология хронических критических состояний
- Организация медицинской помощи в экстремальных условиях удаленных промышленных объектов
- Органопroteкция при критических состояниях
- Остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация
- Персонализация в медицине критических состояний
- Ранняя нейрореабилитация пациентов в критических состояниях
- Сепсис
- Сестринское дело в анестезиологии-реаниматологии
- Экспериментальные исследования в реаниматологии
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация



ФОРМАТ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Очно — Международный мультимедийный пресс-центр
«РИА Новости», г. Москва, Зубовский бульвар, 4

CRITICALCONF.RU

Тел.: +7 (499) 390 34 38

E-mail: criticalconf@confreg.org

