

ISSN 2078-5658 (Print)  
ISSN 2541-8653 (Online)



# **ВЕСТНИК** **АНЕСТЕЗИОЛОГИИ** **И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

*Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*

[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

**5** **ТОМ 19**  
**2022**

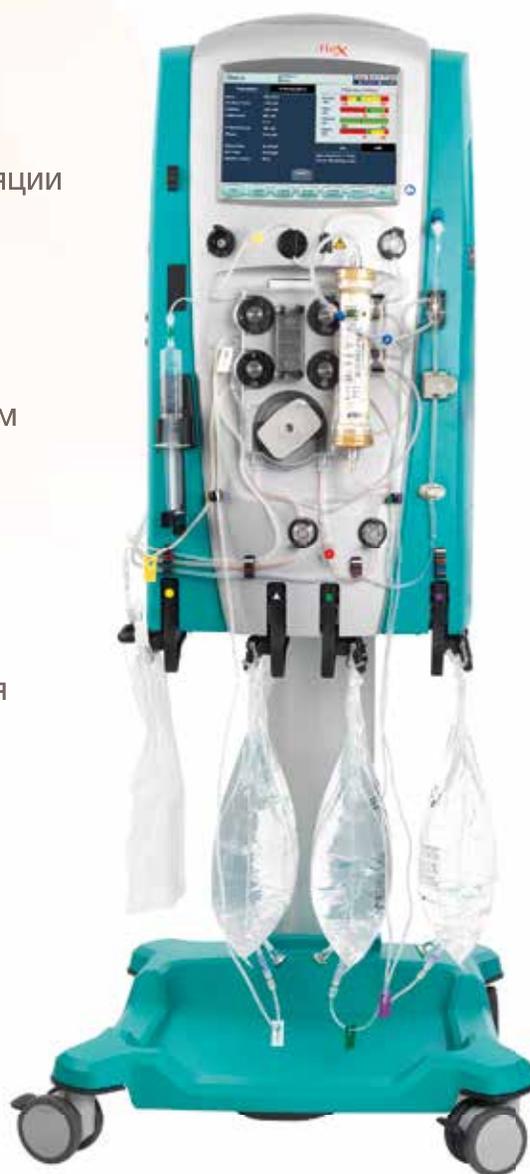
## АППАРАТ PRISMAFLEX

Для экстракорпоральной коррекции гомеостаза

Современная органозамещающая платформа,  
расширяющая ваши клинические возможности  
в терапии пациентов с острым почечным повреждением

- ✗ Самый большой выбор режимов терапии при цитратной антикоагуляции
- ✗ Сет полностью готовый к использованию
- ✗ Уникальные сорбционные свойства сета oXiris для пациентов с сепсисом
- ✗ Эффективная терапия острого почечного повреждения
- ✗ Высокий уровень безопасности
- ✗ Простота настроек и использования

prismaflex



Реклама

АО Компания «Бакстер»  
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д.16А, строение 1  
Тел.: +7 (495) 647-68-07 / +7 (495) 647-68-08  
<https://www.baxter.com.ru>

Аппарат для экстракорпоральной коррекции гомеостаза Prismaflex, №РЗН 2016/4173 от 19.08.2020.  
Baxter, Индивидуальный подход в лечении, Prismaflex являются товарными знаками Baxter International Inc. или ее дочерних компаний. Для безопасного и правильного использования указанных продуктов обратитесь к соответствующим руководствам оператора или инструкциям по применению.

Индивидуальный подход в лечении.  
RU-AT29-220001



## ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

### ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

#### Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ  
академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

#### Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА  
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

#### Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА  
к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

### Редакционная коллегия:

#### Авдеев Сергей Николаевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

#### Александрович Юрий Станиславович

д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург, Россия

#### Власенко Алексей Винторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

#### Выжигина Маргарита Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

#### Горобец Евгений Соломонович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

#### Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

#### Киров Михаил Юрьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия

#### Козлов Игорь Александрович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

#### Козлов Сергей Павлович

д.м.н., доцент, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

#### Кондратьева Екатерина Анатольевна

д.м.н., ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

#### Лаврентьева Афина

д.м.н., руководитель отделения интенсивной терапии ожогов, отделения интенсивной терапии, больница Папаниколау, Салоники, Греция

#### Ландони Джованни

доктор медицины Университета Святого Рафаэля (Universita Vita-Salute San Raffaele), научный руководитель Отделения анестезиологии и реаниматологии Научно-исследовательского Института Святого Рафаэля, Милан, Италия

#### Летманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

#### Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, заместитель руководителя НИИ Общей реаниматологии по научной работе; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета, Москва, Россия

#### Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

#### Неймари Михаил Израйлевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

#### Никода Владимир Владимирович

д.м.н., ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

#### Остерманн Марлиес

доктор философии, почетный старший лектор Королевского колледжа Лондона, консультант по помощи в критических состояниях и нефрологии в Больнице Гая и Томаса, Лондон, Великобритания

#### Проценко Денис Николаевич

к.м.н., главный врач Городской клинической больницы № 40, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета ДПО РНИМУ им. В. И. Пирогова, Москва, Россия

#### Пырегов Алексей Викторович

директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, Москва, Россия

#### Риммеле Томас

д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии, больница им. Эдуарда-Эррио, профессор Университета Клода Бернара, Лион, Франция

#### Руднов Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия

#### Субботин Валерий Вячеславович

д.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

#### Храпов Кирилл Николаевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

#### Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия

#### Шарипова Висолат Хамзаевна

д.м.н., Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан

#### Щеголев Алексей Валерианович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

#### Яворовский Андрей Георгиевич

д.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия



## RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

### NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian  
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main  
research results of doctoral and candidate's theses

#### Editor-in-Chief

**YURY S. POLUSHIN**

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

#### Deputy Editor-in-Chief

**IRINA V. SHLYK**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

#### Executive Editor

**IRINA V. VARTANOVA**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

### Editorial Board

#### **Sergey N. Avdeev**

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

#### **Yury S. Aleksandrovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Federal Agency of Health Care and Social Development, St. Petersburg, Russia

#### **Aleksey V. Vlasenko**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow Health Care Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Development, Moscow, Russia

#### **Margarita A. Vyzhigina**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

#### **Evgeny S. Gorobets**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Blokhin Russian Oncology Research Center, Moscow, Russia

#### **Aleksander A. Yerenenko**

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

#### **Mikhail Yu. Kirov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

#### **Ekaterina A. Kondratieva**

Doctor of Medical Sciences, Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

#### **Igor A. Kozlov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

#### **Sergey P. Kozlov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

#### **Giovanni Landoni**

MD, Associate Professor at Universita Vita-Salute San Raffaele, Head of Research of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

#### **Athina Lavrentieva**

MD, PhD, Director, Burn ICU, General ICU, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

#### **Andrey U. Lekmanov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Pediatric and Children Surgery Research Institute, Moscow, Russia

#### **Valery V. Likhvantsev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Head for Research of General Resuscitation Research Institute, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department of First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

#### **Vladimir V. Lomivorotov**

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

#### **Mikhail I. Neymark**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

#### **Vladimir V. Nikoda**

Doctor of Medical Sciences, B.V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

#### **Marlies Ostermann**

PhD, MD, Honorary Senior Lecturer at King's College London, Consultant in Critical Care and Nephrology at Guy's and Thomas' Hospital, London, UK

#### **Thomas Rimmele**

MD, PhD, Chef of Department Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Edouard-Herriot Hospital, Professor of Claude Bernard University, Lyon, France

#### **Denis N. Protsenko**

Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of City Clinical Hospital no. 40, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department of Professional Development Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

#### **Aleksey V. Pyregov**

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Director of Institute of Anesthesiology-Resuscitation and Transfusiology, Moscow, Russia

#### **Vladimir A. Rudnov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

#### **Valery V. Subbotin**

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

#### **Kirill N. Khrapov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

#### **Konstantin G. Shapovalov**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

#### **Visolat Kh. Sharipova**

Doctor of Medical Sciences, Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan Republic

#### **Aleksey V. Schegolev**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

#### **Andrey G. Yavorovskiy**

Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**«Вестник анестезиологии  
и реаниматологии»**

научно-практический рецензируемый журнал

Журнал для анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей. Является инструментом популяризации различных идей и точек зрения, способствующих развитию отечественной анестезиологии и реаниматологии.

**Том 19, № 5, 2022**

Основан в 2003 г.

**Свидетельство о регистрации** в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

**Периодичность** – 6 раз в год

**Тираж** – 1 000 экз.

**Издатель:** ООО «НЬЮ ТЕРРА»

**Тел.:** +7 (499) 665 28 01

**Ответственный за выпуск**

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

**Редактор**

Е. Н. Курючина

**Оригинал-макет, компьютерная верстка**

А. Д. Фуфаев

**Служба рекламы**

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

**Контакты с редакцией:**

**Тел.:** +7 (499) 130 23 28

**E-mail:** vestnikanestrear@gmail.com

**Типография** «Город»

115088, Москва, Угрешская ул., д. 2с76, БЦ «IQ-park»

**Подписка через ГК «Урал-Пресс»:** индекс 20804.

**Тел.:** +7 (499) 700 05 07.

Цена свободная

**Подписано в печать:** 25 октября 2022 г.

**Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrear@gmail.com**

**Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.**

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

**«Messenger of Anesthesiology  
and Resuscitation»**

scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is intended for anesthesiologists, emergency physicians and other medical doctors. It is aimed to popularize various ideas and points of view, facilitating the development of the Russian anesthesiology and intensive care.

**Volume 19, no. 5, 2022**

Founded in 2003

**Registration Certificate** no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

**Publication frequency** – 6 issues per year

**Run:** 1 000 copies.

**Publisher:** ООО NEW TERRA

**Phone:** +7 (499) 665 28 01

**Publication Manager**

Yu. B. Berdnikova,

Email: Julia@fiot.ru

**Editor**

E. N. Kuryuchina

**Layout and Computer Design**

A. D. Fufaev

**Advertisement Service**

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

**Editorial office contacts:**

**Phone:** +7 (499) 130 23 28

**Email:** vestnikanestrear@gmail.com

**Printed by** Gorod Printing House

IQ-park Business Center, 2с76, Ugrreshskaya St., Moscow, 115088

**Distribution through Ural-Press subscription:** index 20804.

**Phone:** +7 (499) 700 05 07.

The price is free of control

**Signed to print:** october 25, 2022

**For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrear@gmail.com**

**The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.**

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

## СОДЕРЖАНИЕ

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ****Соколов Д. А., Козлов И. А.**

Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях. . . . . 6

**Душин И. Н., Камнев С. А., Акчултанов Р. А., Савина Е. Н., Носкова К. К., Субботин В. В.**

Периоперационная динамика сывороточной концентрации глиального фибриллярного кислого протеина и замедленное когнитивное восстановление: экспериментальное обсервационное исследование. . . . . 14

**Лисиченко И. А., Гусаров В. Г., Теплых Б. А., Чайнов Н. В., Замятин М. Н.**

Количественная оценка эффекта амнезии и глубины угнетения сознания при терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси. . . . . 19

**Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А.**

Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком. . . . . 28

**Павлов В. Е., Первакова М. Ю., Кузнецова Д. А., Блинова Т. В., Суркова Е. А., Лапин С. В., Полушин Ю. С.**

Влияние дексаметазона и лидокаина на цитокиновый профиль и кровоточивость при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах. . . . . 40

**Неймарк М. И., Шмелев В. В., Рахмонов А. А., Назарчук Е. А.**

Медикаментозная терапия когнитивной дисфункции в малоинвазивной хирургии при анестезии севофлураном. . . . . 49

**Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В., Вишняков Д. С., Гражданкин А. А., Гилязова И. Р., Насибуллина А. Х., Кислицына М. В., Вахитова А. А., Золотухин К. Н., Кабиров И. Р., Павлов В. Н.**

Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19. . . . . 55

**Рыбаков Г. Ю., Кондратьева Е. А., Ценципер Л. М., Денисова А. А., Дрягина Н. В., Лестева Н. А., Иванова А. О., Кондратьев А. Н.**

Некоторые аспекты функционирования гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем у пациентов с хроническими нарушениями сознания. . . . . 63

**Ценципер Л. М., Дрягина Н. В., Терехов И. С., Айбазова М. И., Румянцева М. В., Петров А. Е., Петрова А. О., Кондратьев А. Н.**

Воспалительный ответ у пациентов со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями. . . . . 71

**Бударова К. В., Шмаков А. Н.**

Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии. . . . . 79

**Миронов П. И., Лекманов А. У., Амирова В. Р., Идрисова Р. Г.**

Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA. . . . . 87

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****Балахнин Д. Г., Чермных И. И., Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В.**

Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов. . . . . 93

**Плоткин Л. Л., Артамонов В. А.**

Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиаминана в комплексе адъювантной терапии сепсиса и септического шока. . . . . 102

## TABLE OF CONTENTS

### ANAESTHESIOLOGIC AND INTENSIVE CARE FOR A DULTS AND CHILDREN

*Sokolov D. A., Kozlov I. A.*

Information value of calculated hematological indices in the assessment of cardiac risk in oncological surgery ..... 6

*Dushin I. N., Kamnev S. A., Akchulpanov R. A., Savina E. N., Noskova K. K., Subbotin V. V.*

Perioperative changes in serum concentration of glial fibrillar acid protein and delayed cognitive recovery: an experimental observational study ..... 14

*Lisichenko I. A., Gusarov V. G., Teplykh B. A., Chayanov N. V., Zamyatin M. N.*

Assessment of amnesic effect and the depth of hypnosis during therapeutic inhalation of xenon-oxygen mixture ..... 19

*Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A.*

N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is a myocardial biomarker in pulmonary sepsis and septic shock ..... 28

*Pavlov V. E., Pervakova M. Yu., Kuznetsova D. A., Blinova T. V., Surkova E. A., Lapin S. V., Polushin Yu. S.*

Effect of dexamethasone and lidocaine on the cytokine profile and bleeding during endoscopic rhinosinus surgery ..... 40

*Neymark M. I., Shmelev V. V., Rakhmonov A. A., Nazarchuk E. A.*

Drug therapy of cognitive dysfunction in minimally invasive surgery during anesthesia with sevoflurane ..... 49

*Bakhtiyarova K. S., Papoyan A. O., Alekseev A. V., Vishnyakov D. S., Grazhdankin A. A., Gilyazova I. R., Nasibullina A. Kh., Kisitsyna M. V., Vakhitova A. A., Zolotukhin K. N., Kabirov I. R., Pavlov V. N.*

Early changes in clinical and laboratory parameters in patients died of COVID-19 ..... 55

*Rybakov G. Yu., Kondratyeva E. A., Tsentsiper L. M., Denisova A. A., Dryagina N. V., Lesteva N. A., Ivanova A. O., Kondratyev A. N.*

Some aspects of pituitary-adrenal and autonomic nervous systems functioning in patients with chronic consciousness disorders ..... 63

*Tsentsiper L. M., Dryagina N. V., Terekhov I. S., Aybazova M. I., Rummyantseva M. V., Petrov A. E., Petrova A. O., Kondratyev A. N.*

Inflammatory response in patients with spontaneous intracranial hemorrhages ..... 71

*Budarova K. V., Shmakov A. N.*

Significance of markers of transient myocardial ischemia and hemodynamic overload in critically ill neonates ..... 79

*Mironov P. I., Lekmanov A. U., Amirova V. R., Idrisova R. G.*

Assessment of severity and prediction of outcomes in premature newborns based on the nSOFA scale .... 87

### LITERATURE REVIEW

*Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A., Borisenko D. V., Grigoryev E. V.*

The issue of acute kidney injury in patients after cardiac surgery ..... 93

*Plotkin L. L., Artamonov V. A.*

Analysis of efficacy of ascorbic acid, hydrocortisone and thiamine as a part adjuvant therapy of sepsis and septic shock ..... 102



# Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях

Д. А. СОКОЛОВ<sup>1,2</sup>, И. А. КОЗЛОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить информативность отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) в оценке кардиального риска полостных онкологических оперативных вмешательств.

**Материалы и методы.** Обследовали 94 больных, возраст 68 [62–73] лет, которым выполняли плановые онкологические операции.

**Результаты.** Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были диагностированы у 69 (73,4%) больных. Зарегистрировали 11 (11,7%) периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Кардиальная летальность составила 4,3%. Гематологические индексы не были ассоциированы с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОНЛ: ОШ = 0,59–1,42; 95%-ный ДИ 0,14–2,60;  $p = 0,29–0,74$ , ОТЛ: ОШ = 0,99–1,00; 95%-ный ДИ 0,97–1,01;  $p = 0,31–0,99$ ). ОНЛ и ОТЛ не являлись предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ОШ = 0,67; 95%-ный ДИ 0,19–2,37;  $p = 0,46$  и ОШ = 1,00; 95%-ный ДИ 0,99–1,01;  $p = 0,68$ ) и летального исхода (ОШ = 0,21; 95%-ный ДИ 0,01–8,05;  $p = 0,23$  и ОШ = 0,99; 95%-ный ДИ 0,98–1,01;  $p = 0,79$ ).

**Заключение.** ОНЛ и ОТЛ не могут быть рекомендованы для оценки кардиального риска плановых онкологических оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы кардиальных осложнений, некардиальная хирургия, индексы кардиального риска, онкология

**Для цитирования:** Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13

## Information Value of Calculated Hematological Indices in the Assessment of Cardiac Risk in Oncological Surgery

D. A. SOKOLOV<sup>1,2</sup>, I. A. KOZLOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study information value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in the cardiac risk assessment in abdominal oncological surgery.

**Subjects and Methods.** 94 patients of 68 [62–73] years old who underwent elective surgery were examined.

**Results.** Cardiovascular comorbidity was diagnosed in 69 (73.4%) patients. 11 (11.7%) perioperative cardiovascular complications were registered. Cardiac mortality was 4.3%. Hematological indices were not associated with cardiovascular diseases (NLR: OR = 0.59–1.42; 95% CI 0.14–2.60;  $p = 0.29–0.74$ , PLR: OR = 0.99–1.00; 95% CI 0.97–1.01;  $p = 0.31–0.99$ ). NLR and PLR were not predictors of cardiovascular complications (OR = 0.67; 95% CI 0.19–2.37;  $p = 0.46$  and OR = 1.00; 95% CI 0.99–1.01;  $p = 0.68$ ) and cardiac death (OR = 0.21; 95% CI 0.01–8.05;  $p = 0.23$  and OR = 0.99; 95% CI 0.98–1.01;  $p = 0.79$ ).

**Conclusion.** NLR and PLR cannot be recommended for the cardiac risk assessment in abdominal oncological surgery.

**Key words:** neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, cardiovascular complications, predictors of cardiac complications, non-cardiac surgery, cardiac risk indices, oncology

**For citations:** Sokolov D. A., Kozlov I. A. Information value of calculated hematological indices in the assessment of cardiac risk in oncological surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 6-13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13

Для корреспонденции:

Козлов Игорь Александрович  
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:

Igor A. Kozlov  
Email: iakozlov@mail.ru

Проблема оценки кардиального риска в онкохирургии особенно актуальна, так как, наряду с самостоятельным неблагоприятным клиническим значением [23], периоперационные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) или обострение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) могут крайне неблагоприятно сказываться на исходе лечения злокачественного новообразования [8, 9, 38, 39]. Поэтому поиск информативных и легко

реализуемых в рутинной клинической практике методик обследования, позволяющих прогнозировать кардиальный риск радикальных онкологических операций, сохраняет постоянную актуальность.

В последние годы опубликованы сообщения об успешном прогнозировании ССО в некардиальной хирургии с помощью давно известных расчетных гематологических индексов – отношений абсолютных количеств форменных элементов крови – ней-

трофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) [11, 16, 24]. Результаты нашего предварительного исследования показали, что ОНЛ и ОТЛ могут быть использованы для стратификации кардиального риска в сосудистой хирургии [7].

Целенаправленных исследований по применению этих индексов для прогнозирования ССО в онкохирургии до настоящего времени не выполняли. Вместе с тем опубликован ряд сообщений, что ОТЛ и ОНЛ обладают определенной информативностью в оценке прогноза онкологических заболеваний [5, 17], хотя попытка их применения для прогнозирования выживаемости после радикальных операций по поводу рака поджелудочной железы оказалась неудачной [21], поэтому есть основания полагать, что в рассматриваемой клинической ситуации информативность ОНЛ и ОТЛ как предикторов ССО может иметь специфические особенности, которые нуждаются в целенаправленном изучении.

Цель исследования: изучить информативность ОНЛ и ОТЛ в оценке кардиального риска полостных онкологических оперативных вмешательств.

## Материал и методы

На основании разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 50/2021) выполнили одноцентровое проспективное обсервационное исследование. Обследовали больных, которым выполняли плановые онкологические операции в колопроктологическом отделении ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница».

Критерии включения в исследование:

- возраст 45–85 лет;
- плановые абдоминальные (с лапаротомией) онкологические операции в условиях общей анестезии;
- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- экстренные оперативные вмешательства;
- эндоскопические оперативные вмешательства;
- операции без общей анестезии;
- заболевания крови;
- эхокардиографическая фракция изгнания левого желудочка < 40%;
- пороки клапанного аппарата сердца или состояние после протезирования клапанов сердца;
- наличие постоянного электрокардиостимулятора;
- морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м<sup>2</sup>.

Критерии исключения:

- отмена операции;
- тяжелые интраоперационные хирургические осложнения;
- выполнение в течение госпитализации повторных оперативных вмешательств;

- отказ больного от дальнейшего участия в исследовании.

В соответствии с критериями включения первоначально отобрали 102 больных. Критериям невключения соответствовали 6 больных: в 4 наблюдениях были выполнены экстренные операции, 1 операция проведена эндоскопически, 1 больной отказался от участия в исследовании. Исключили из исследования 2 больных (повторные оперативные вмешательства во время госпитализации).

Обследовали 94 больных, средний возраст 68 [62–73] (67,30 ± 0,93) лет. Среди них было 37 мужчин в возрасте от 48 до 78 (69 [61–72]) лет и 57 женщин в возрасте от 45 до 83 (67 [63–78]) лет. Больные имели II–IV (3 [3–4]) степень анестезиолого-операционного риска по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA). ИМТ больных варьировался от 19,4 до 39,8 (26 [22,9–29,9]) кг/м<sup>2</sup>; ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> зарегистрировали в 21 (22,3%) наблюдении.

Больным выполнили: гемиколэктомии – 69, операции на панкреатодуоденальной зоне – 9, резекции печени и операции на желчных протоках – 16; все они относились к хирургическим вмешательствам с высоким кардиальным риском. Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с искусственной вентиляцией легких и стандартным периоперационным мониторингом. Продолжительность анестезии – 110–900 (300 [227,5–360,0]) мин. После операции больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

ОНЛ (усл. ед.) и ОТЛ (усл. ед.) рассчитывали по результатам общего анализа венозной крови, взятого накануне оперативного вмешательства и выполненного стандартным лабораторным методом с помощью гематологического анализатора MEDONIC M20 (Boule Medical AB, Швеция).

Анализировали наличие сопутствующих ССЗ: ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

В периоперационный период мониторировали развитие следующих ССО: периоперационного инфаркта миокарда (ИМ), преходящей ишемии миокарда, острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН, ОНМК, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), артериальной гипотензии, потребовавшей назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимых нарушений сердечного ритма, стойкой артериальной гипертензии, требовавшей мер интенсивной терапии. Регистрировали кардиальную летальность и композитный исход, включавший кардиальную летальность и/или любое ССО.

По методикам, описанным ранее [7], рассчитывали пересмотренный ИКР (ИКР Lee), индивидуальный ИКР (ИКР Хороненко) и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска инфаркта ми-

окарда или остановки сердца (ИКР МІСА); риск периоперационных кардиальных осложнений считали повышенным при значениях ИКР Lee ≤ 2 баллов, ИКР Хороненко ≥ 0,3 усл. ед. и МІСА ≥ 1%.

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Характер распределения данных анализировали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и Де Агостини – Пирсона. Описание данных представили в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Вычисляли среднюю частоту признаков (P). Выполнили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (rho) и значимости p.

С помощью логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимые (летальный исход, композитный исход), закодированные бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ и значимость влияния p.

Результаты статистического анализа считали значимыми при p < 0,05.

### Результаты

Значения гематологических индексов варьировались в широких пределах (табл. 1). Медианы всех ИКР соответствовали практически отсутствующему кардиальному риску, однако максимальные значения в отдельных наблюдениях указывали на высокую или очень высокую вероятность периоперационных ССО. ОНЛ и ОТЛ не коррелировали со значениями ИКР (rho = 0,097–0,286; p = 0,070–0,542).

Таблица 1. Изученные показатели

Table 1. The studied parameters

Значения Показатель	Min	Max	Me [P25–P75]
ОНЛ, усл. ед.	1,01	9,09	2,76 [1,91–4,01]
ОТЛ, усл. ед.	30	591,67	142,01 [112,16–194,69]
ИКР Lee, баллы	1	4	1 [1–1]
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,02	0,38	0,02 [0,02–0,03]
ИКР МІСА, %	0,14	5,87	1,18 [0,65–2,23]

Сопутствующие ССЗ были выявлены у 69 (73,4%) больных: ИБС – в 15 (16%) наблюдениях, ГБ – в 59 (62,8%), ХСН – в 15 (16%), диабет 2-го типа – в 14 (14,9%), ОНМК в анамнезе – в 4 (4,3%). ОНЛ и ОТЛ не были ассоциированы с сопутствующими ССЗ (табл. 2 и 3).

Зарегистрировали 11 (11,7%) периоперационных ССО у 8 (8,5%) больных: ИМ – в 1 (1,1%) наблюдении, переходящую ишемию миокарда – в 2 (2,1%), декомпенсацию ХСН – в 2 (2,1%),

Таблица 2. Ассоциированность ОНЛ с сопутствующими ССЗ

Table 2. Association of NLR with concomitant CVD

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ИБС	1,1559	0,7461–1,7909	0,5288
ГБ	1,1248	0,7804–1,6213	0,5194
ХСН	1,4152	0,7698–2,6018	0,2919
СД	1,0770	0,6993–1,6586	0,7408
ОНМК	0,5866	0,1405–2,4501	0,3735

Таблица 3. Ассоциированность ОТЛ с сопутствующими ССЗ

Table 3. Association of PLR with concomitant CVD

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ИБС	1,0026	0,9974–1,0079	0,3380
ГБ	0,9982	0,9938–1,0026	0,4228
ХСН	1,0000	0,9941–1,0059	0,9959
СД	1,0003	0,9943–1,0063	0,9286
ОНМК	0,9921	0,9748–1,0098	0,3090

ТЭЛА – в 1 (1,1%), артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, – в 5 (5,3%). У 4 (4,3%) больных наступил летальный исход в результате следующих ССО: ИМ – в 1 (1,1%) наблюдении, декомпенсации ХСН – в 2 (2,1%), ТЭЛА – в 1 (1,1%). Таким образом, частота композитного исхода составила 8,5%, а кардиальная летальность – 4,3%.

Оба гематологических индекса не были предикторами ССО как при оценке композитного исхода (табл. 4), так и кардиальной летальности (табл. 5). В этой же группе наблюдений все три ИКР уверенно прогнозировали ССО, а ИКР Хороненко и ИКР МІСА были независимыми предикторами кардиальной летальности, что подтверждает достаточную репрезентативность выборки, в которой установлена неинформативность ОНЛ и ОТЛ.

Таблица 4. Прогностическая значимость гематологических индексов и ИКР в отношении периоперационных ССО

Table 4. Prognostic value of hematological indices and CRIs in relation to perioperative CV events

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ОНЛ	0,6656	0,1869–2,3707	0,4615
ОТЛ	1,0015	0,9946–1,0085	0,6812
ИКР Lee	3,0591	1,3236–7,0702	0,0107
ИКР Хороненко	6 784,8830	32,4304–1 419 491,7018	0,0015
ИКР МІСА	3,3694	1,3990–8,1148	0,0007

### Обсуждение

Кардиальный риск в онкологии является предметом активного обсуждения специалистов [8, 9, 38].

**Таблица 5. Прогностическая значимость гематологических индексов и ИКР в отношении кардиальной летальности**

*Table 5. Prognostic value of hematological indices and CRIs in relation to cardiac mortality*

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ОНЛ	0,2050	0,0052–8,0489	0,2339
ОТЛ	0,9985	0,9864–1,0107	0,7972
ИКР Lee	2,7099	0,9424–7,7927	0,0838
ИКР Хороненко	2 100,3060	2,2350–1 973 716,5249	0,0380
ИКР МСА	2,2963	1,0279–5,1301	0,0411

Считают, что радикальное хирургическое лечение коморбидных больных сопряжено с крайне высокой вероятностью развития периоперационных ССО [12]. Результаты настоящего исследования полностью подтвердили это положение. Частота диагностированных ССО, составлявшая около 10%, была близка к результатам клиницистов, изучавших ССО при абдоминальных онкологических операциях, в том числе у гериатрических больных [4, 9]. Более того, ССО имели максимально неблагоприятное прогностическое значение и сопровождалась крайне высокой госпитальной летальностью, уровень которой практически совпал с данными о 45% неблагоприятных исходов у больных пожилого и старческого возраста с ССО после лапаротомных вмешательств [4]. Такая летальность значительно превышает средние показатели по всей популяции больных, которым выполняют полостные, в том числе онкологические операции [2].

Одним из вариантов ССО, нередко заканчивающихся фатально, как показали и наши данные, является периоперационный ИМ. В зарубежной практике, несмотря на реализацию комплекса мер, снижающих риск, летальность при ИМ может достигать 30% [23]. В реальных клинических условиях ранняя диагностика ИМ затруднена недостаточным внедрением мониторинга кардиоспецифических тропонинов и плановой послеоперационной электрокардиографии [26]. В результате до 80% периоперационных ИМ своевременно не диагностируются [3], что резко ухудшает их прогноз. Эти данные также указывают на актуальность разработки и внедрения мер прогнозирования, способных стратифицировать в предоперационный период больных высокого кардиального риска [8]. Результаты ряда современных исследований [11, 16, 24] показали, что с этой целью могут быть использованы ОНЛ и ОТЛ, расчет которых не требует каких-либо дополнительных клинико-лабораторных обследований.

Изменения количественных соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов могут отражать нарушения процессов иммунитета, воспаления и тромбообразования, а также повреждения эндотелия, развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [1, 13]. ОНЛ и ОТЛ обладают предикторной значимостью в отношении риска неблагоприятного исхода ССЗ [10, 29]. Поэтому вполне

объяснима их ассоциированность с развитием ССО в некардиальной хирургии [11, 16, 24]. Наши предварительные результаты [7] продемонстрировали, что повышенные значения ОНЛ и ОТЛ удовлетворительно дискриминируют больных с высоким кардиальным риском в сосудистой хирургии. Однако у онкологических больных интерпретация отклонений ОНЛ и ОТЛ может иметь существенные особенности, так как оба индекса являются кандидатами маркерами для диагностики и оценки прогноза злокачественных новообразований.

Есть основания полагать, что ОНЛ и ОТЛ обладают определенной информативностью в диагностике ранних стадий различных солидных опухолей, например колоректального рака [31, 35], рака желудка [17] и др. ОНЛ эффективен как прогностический показатель при раке пищевода [22, 25, 37], колоректальном раке [31, 36], раке желудка [17, 34], немелкоклеточном раке легкого [33] и ряде других. ОТЛ также может являться предиктором неблагоприятного прогноза рака желудка, толстой кишки, почек, простаты, легких и еще некоторых солидных опухолей [17, 31, 32, 33, 37, 34, 40].

Потенциальная информативность ОНЛ и ОТЛ в онкологии обусловлена тем, что в процессе онкогенеза реализуется комплекс процессов, в которых принимают участие различные виды лейкоцитов и тромбоциты. Клеточные и гуморальные проявления хронического воспаления могут оказывать не только защитное действие, но и парадоксальный проопухольевый эффект, а также изменять чувствительность новообразований к терапии [15]. Увеличение количества нейтрофилов в крови ассоциировано с плохой выживаемостью при колоректальном раке [36], а секретируемые этим видом лейкоцитов цитокины и хемокины могут стимулировать онкогенез [15].

Лимфоциты, в отличие от нейтрофилов, способствуют цитотоксическому противоопухольевому эффекту. При колоректальных опухолях снижение количества лимфоцитов негативно влияет на прогноз жизни больных, а увеличение числа лейкоцитов этого вида ассоциировано с лучшей выживаемостью после химиотерапии [28, 36].

Увеличение ОТЛ у некоторых категорий онкологических больных может быть детерминировано тромбоцитозом, выявление которого при постановке диагноза указывает на риски инвазии опухоли, метастазирования и худшего исхода, которые обусловлены многообразными взаимодействиями тромбоцитов с опухолевыми клетками [6, 14]. Паранеопластический тромбоцитоз имеет комплексный патогенез [6, 14]. Он может быть реакцией на хроническое воспаление с патологической выработкой цитокинов, в частности интерлейкина-6. Последний стимулирует продукцию тромбопоэтина в печени. Кроме того, некоторые типы опухолевых клеток сами способны производить тромбопоэтин [6, 14].

В настоящее время считают, что тромбоциты стимулируют ангиогенез, метастазирование и рост

опухоли, как прямо взаимодействуя с опухолевыми клетками, так и влияя на их микроокружение, которое состоит из внеклеточного матрикса, различных клеточных компонентов, молекул адгезии, факторов роста и др. [6].

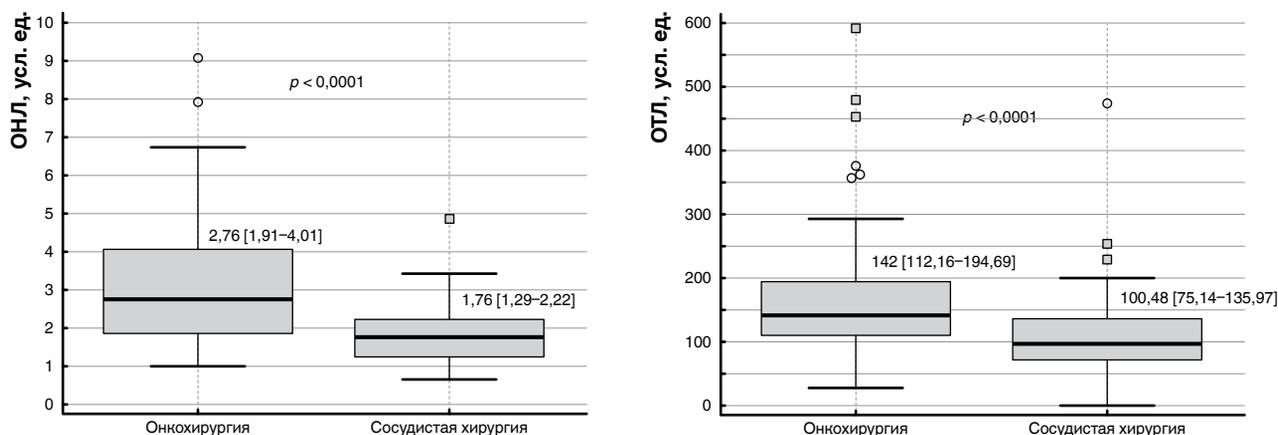
Несмотря на убедительные данные о неблагоприятной прогностической роли тех или иных количественных изменений форменных элементов крови, ОТЛ и ОНЛ не стали стандартными лабораторными маркерами в онкологии. В ряде работ прогностическая значимость гематологических индексов не подтвердилась. ОНЛ и ОТЛ оказались неинформативны при саркомах [30] и не предсказывали общую выживаемость больных, в том числе оперированных, с аденокарциномой поджелудочной железы [21, 40]. Неоднозначны результаты использования ОТЛ для оценки прогноза рака пищевода [22] и др.

Одной из возможных причин неоднородности сообщений о прогностической значимости гематологических индексов является существенная вариабельность их референсных значений. Нормальный уровень ОНЛ колеблется в пределах от 0,78–1,30 до 1,65–4,00 усл. ед. [18, 19, 20, 27], ОТЛ – от 42–95 до 141–239 усл. ед. [18, 19, 27]. Значения индексов варьируются в зависимости от расовой принадлежности, пола, возраста и конституции [18, 19, 20, 27]. У европейцев диапазон колебаний ОНЛ, вероятно, составляет 0,78–3,90, ОТЛ – 61–239 усл. ед. [19, 20]. Учитывая эти данные, становится понятно, что значения ОНЛ > 2,15 усл. ед. и ОТЛ > 123 усл. ед., уверенно дискриминирующие больных с ранними стадиями колоректального рака в одном из исследований [31], могут оказаться малоинформативными в другом. Сходным образом ОНЛ > 2,26 усл. ед. и ОТЛ > 147,37 усл. ед., установленные в качестве пороговых значений для диагностики рака желудка [17], формально находятся в диапазоне референсных значений.

Анализируя значения ОНЛ и ОТЛ у обследованных больных, можно констатировать, что медианы обоих индексов не выходили за границы ре-

ференсных значений [19, 20], хотя максимальные уровни показателей превышали норму в несколько раз. Вместе с тем медианы индексов практически совпали с пороговыми значениями, дискриминирующими онкологических больных [17, 31]. Кроме того, в онкохирургии ОНЛ и ОТЛ оказались существенно выше, чем у больных, которым выполняли сосудистые операции в нашем стационаре [7] (рис.). Медианы обоих индексов при хирургическом лечении злокачественных новообразований были максимально близки к пороговым значениям (ОНЛ > 2,1 усл. ед. и ОТЛ > 111,5 усл. ед.), указывающим на повышенный риск ССО после вмешательств на сосудах [7]. Можно с большой долей уверенности предположить, что наличие неопластического процесса приводило к увеличению ОНЛ и ОТЛ, причины чего обсуждены выше, и нивелировало влияние факторов, определяющих повышенный кардиальный риск [10, 11, 16, 24]. Именно этим, вероятно, следует объяснить отсутствие ассоциированности гематологических индексов с сопутствующими ССЗ и развитием периоперационных ССО в настоящем исследовании.

Завершая обсуждение полученных негативных результатов, отметим, что оценка кардиального риска некардиальных оперативных вмешательств с помощью ОНЛ и ОТЛ имеет ряд весьма существенных ограничений. Прежде всего, очевидно, оба индекса в настоящее время не могут быть рекомендованы для онкологических больных. Кроме того, внедряя ОНЛ и ОТЛ в других областях хирургии, следует учитывать, что пороговые значения индексов, указывающие на повышенный кардиальный риск, могут находиться в границах нормы. Поэтому для каждой клинической ситуации необходима валидизация этих маркеров. Вместе с тем максимальная простота оценки ОНЛ и ОТЛ, не требующая дополнительных экономических затрат, дает основания продолжить накопление и анализ научно-клинических данных, необходимых для изучения ассоциированности этих индексов с кардиальным риском различных



**Рис.** Предоперационные гематологические индексы у больных со злокачественными новообразованиями и с заболеваниями сосудов [7]

**Fig.** Preoperative hematological indices in patients with malignant neoplasms and vascular diseases [7]

оперативных вмешательств. Полагаем, что целесообразны дальнейшие исследования в обширных выборках хирургических больных, в результате чего может появиться возможность выработать конкретные клинические рекомендации.

### Заключение

Таким образом, можно констатировать, что ОНЛ и ОТЛ не могут быть рекомендованы для оценки кардиального риска плановых онкологических опе-

ративных вмешательств, так как изменения этих индексов не ассоциированы с сопутствующими ССЗ и не являются предикторами периоперационных ССО и госпитальной кардиальной летальности.

Ограничения исследования: ограниченное число клинических наблюдений, отсутствие результатов предоперационного кардиологического обследования с помощью специальных клинико-инструментальных методов, а также данных периоперационного мониторинга кардиоспецифических тропонинов и серийных электрокардиограмм.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

### REFERENCES

1. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 745-753. doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
2. Заболотских И. Б., Трембач Н. В., Магомедов М. А. и др. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 12-27. doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
3. Ломиворотов В. В., Ломиворотов В. Н. Периоперационное повреждение и инфаркт миокарда // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 51-56. doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56.
4. Мороз В. В., Добрушина О. Р., Стрельникова Е. П. и др. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 26-31. doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26.
5. Письменный Д. С., Савельева О. Е., Завьялова М. В. и др. Связь параметров провоспалительного статуса с развитием гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. doi.org/10.17513/spno.30317. URL: science-education.ru/article/view?id=30317 (дата обращения: 28.06.2022).
6. Слуханчук Е. В., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х. и др. Тромбоциты, тромбовоспаление и онкологический процесс // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 755-776. doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274.
7. Соколов Д. А., Каграманян М. А., Козлов И. А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 14-22. doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.
8. Хороненко В. Э., Осипова Н. А., Лагутин М. Б. и др. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у герiatricческих пациентов в онкохирургии // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – Т. 4. – С. 22-27. PMID: 19827200.
9. Чайка А. В., Хомяков В. М., Хороненко В. Э. и др. Хирургическое лечение больных раком желудка в пожилом возрасте // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – № 1. – С. 4-12. orcid.org/0000-0002-2178-9317.
10. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172-177. doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923.
11. Ackland G. L., Abbott T. E. F., Cain D. et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery // Brit. J. Anaest. – 2019. – Vol. 122, № 2. – P. 180-187. doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.002.
12. Badgwell B., Stanley J., Chang G. J. et al. Comprehensive geriatric assessment of risk factors associated with adverse outcomes and resource utilization in cancer patients undergoing abdominal surgery // J. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 182-186. doi.org/10.1002/jso.23369
1. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Meditinskaya Immunologiya*, 2006, vol. 8, no. 5-6, pp. 745-753. (In Russ.) doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
2. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Magomedov M.A. et al. Possibilities for preoperative risk assessment of adverse outcomes in abdominal surgery: preliminary results of the STOPRISK multicenter study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2020, no. 4, pp. 12-27. (In Russ.) doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
3. Lomivorotov V.V., Lomivorotov V.N. Perioperative myocardial injury and infarction. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 2, pp. 51-56. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-51-56.
4. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P. et al. Predictors of cardiac complications of abdominal and pelvic operations in elderly and senile patients. *Obschaya Reanimatologiya*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. 26-31. (In Russ.) doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26.
5. Pismenny D.S., Savelyeva O.E., Zavyalova M.V. et al. Association of the proinflammatory status and distant metastases in non-small cell lung cancer. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2020, no. 6. (In Russ.) doi.org/10.17513/spno.30317. Available: science-education.ru/article/view?id=30317 (Accessed: 28.06.2022).
6. Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Platelets, thrombo-inflammation and cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2021, vol. 15, no. 6, pp. 755-776. (In Russ.) doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274.
7. Sokolov D.A., Kagramanyan M.A., Kozlov I.A. Calculated hematological indices as predictors of cardiovascular complications in noncardiac surgery (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 14-22. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.
8. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B. et al. Diagnosis and prevention of the degree of risk of peri-operative cardiovascular complications of geriatric patients undergoing cancer surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2009, vol. 4, pp. 22-27. (In Russ.) PMID: 19827200.
9. Chayka A.V., Khomyakov V.M., Khoronenko V.E. et al. Surgical treatment in elderly patients with gastric cancer. *Herzen Journal of Oncology*, 2019, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.) orcid.org/0000-0002-2178-9317.
10. Chauhin A.M., Grigorieva Yu.V., Pavlova T.V. et al. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 12, pp. 172-177. (In Russ.) doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3923.
11. Ackland G.L., Abbott T.E.F., Cain D. et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Brit. J. Anaest.*, 2019, vol. 122, no. 2, pp. 180-187. doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.002.
12. Badgwell B., Stanley J., Chang G.J. et al. Comprehensive geriatric assessment of risk factors associated with adverse outcomes and resource utilization in cancer patients undergoing abdominal surgery. *J. Surg. Oncol.*, 2013, vol. 108, no. 3, pp. 182-186. doi.org/10.1002/jso.23369

13. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events // *Platelets*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 680-681. doi.org/10.3109/09537104.2014.979340.
14. Baranyai Z., Jóna V., Tóth A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in gastrointestinal cancer // *Platelets*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 269-275. doi.org/10.3109/09537104.2016.1170112.
15. Coussens L. M., Zitvogel L., Palucka A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? // *Science*. – 2013. – Vol. 339, № 6117. – P. 286-291. doi.org/10.1126/science.1232227.
16. Durmus G., Belen E., Can M. M. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery // *Heart Lung*. – 2018. – Vol. 47, № 3. – P. 243-247. doi.org/10.1016/j.hrtlung.2018.01.005.
17. Fang T., Wang Y., Yin X. et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer // *J. Immunol. Res.* – 2020. doi.org/10.1155/2020/9146042.
18. Fei Y., Wang X., Zhang H. et al. Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume to platelet ratio, mean platelet volume and red blood cell distribution width-standard deviation in healthy Han adults in Wuhan region in central China // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 500-507. doi.org/10.1080/00365513.2020.1793220.
19. Fest J., Ruiters R., Ikram M. A. et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 10566. doi.org/10.1038/s41598-018-28646-w.
20. Forget P., Khalifa C., Defour J. P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? // *BMC Res. Notes*. – 2017. Vol. 10, № 1. – P. 12. doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5.
21. Gupta V., Chaudhari V., Shrikhande S. V. et al. Does preoperative serum Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR), and Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) predict prognosis following radical surgery for pancreatic adenocarcinomas? Results of a retrospective study // *J. Gastrointest. Cancer*. – 2021. doi.org/10.1007/s12029-021-00683-1.
22. Ishibashi Y., Tsujimoto H., Yaguchi Y. et al. Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis // *Ann. Gastroenterol. Surg.* – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 56-63. doi.org/10.1002/ags3.12294.
23. Kristensen S. D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 35. – P. 2383-2431. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282.
24. Larmann J., Handke J., Scholz A. S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery // *BMC Cardiovasc. Disorders*. – 2020. – Vol. 20. – P. 230-239. doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6.
25. Li K. J., Xia X. F., Su M. et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1004. doi.org/10.1186/s12885-019-6157-4.
26. Lomivorotov V. V., Kozlov I. A. Diagnosis of myocardial infarction after noncardiac surgery: results of a national survey in Russia // *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 1897-1898. doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.099.
27. Luo H., He L., Zhang G. et al. Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: a large multi-center study from Western China // *Clin. Lab.* – 2019. – Vol. 65, № 3. doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
28. Noh O.K., Oh S. Y., Kim Y. B., Suh K. W. Prognostic significance of lymphocyte counts in colon cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41. – P. 2898-2905. doi: 10.1007/s00268-017-4104-6.
29. Papa A., Emdin M., Passino C. et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 395, № 1-2. – P. 27-31. doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019.
30. Schwartz P. B., Poultsides G., Roggin K. et al. PLR and NLR are poor predictors of survival outcomes in sarcomas: a new perspective from the USSC // *J. Surg. Res.* – 2020. – Vol. 251. – P. 228-238. doi.org/10.1016/j.jss.2020.01.008.
31. Stojkovic Lalosevic M., Pavlovic Markovic A., Stankovic S. et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic
13. Balta S., Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, 2015, vol. 26, no. 7, pp. 680-681. doi.org/10.3109/09537104.2014.979340.
14. Baranyai Z., Jóna V., Tóth A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in gastrointestinal cancer. *Platelets*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 269-275. doi.org/10.3109/09537104.2016.1170112.
15. Coussens L.M., Zitvogel L., Palucka A.K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*, 2013, vol. 339, no. 6117, pp. 286-291. doi.org/10.1126/science.1232227.
16. Durmus G., Belen E., Can M.M. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung*, 2018, vol. 47, no. 3, pp. 243-247. doi.org/10.1016/j.hrtlung.2018.01.005.
17. Fang T., Wang Y., Yin X. et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer. *J. Immunol. Res.*, 2020. doi.org/10.1155/2020/9146042.
18. Fei Y., Wang X., Zhang H. et al. Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume to platelet ratio, mean platelet volume and red blood cell distribution width-standard deviation in healthy Han adults in Wuhan region in central China. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2020, vol. 80, no. 6, pp. 500-507. doi.org/10.1080/00365513.2020.1793220.
19. Fest J., Ruiters R., Ikram M.A. et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 10566. doi.org/10.1038/s41598-018-28646-w.
20. Forget P., Khalifa C., Defour J.P. et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res. Notes*, 2017, vol. 10, no. 1, pp. 12. doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5.
21. Gupta V., Chaudhari V., Shrikhande S.V. et al. Does preoperative serum Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR), and Lymphocyte to Monocyte Ratio (LMR) predict prognosis following radical surgery for pancreatic adenocarcinomas? Results of a retrospective study. *J. Gastrointest. Cancer*, 2021. doi.org/10.1007/s12029-021-00683-1.
22. Ishibashi Y., Tsujimoto H., Yaguchi Y. et al. Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroenterol. Surg.*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 56-63. doi.org/10.1002/ags3.12294.
23. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, no. 35, pp. 2383-2431. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282.
24. Larmann J., Handke J., Scholz A.S. et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc. Disorders*, 2020, vol. 20, pp. 230-239. doi.org/10.1186/s12872-020-01500-6.
25. Li K.J., Xia X.F., Su M. et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. *BMC Cancer*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 1004. doi.org/10.1186/s12885-019-6157-4.
26. Lomivorotov V.V., Kozlov I.A. Diagnosis of myocardial infarction after noncardiac surgery: results of a national survey in Russia. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. 1897-1898. doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.099.
27. Luo H., He L., Zhang G. et al. Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: a large multi-center study from Western China. *Clin. Lab.*, 2019, vol. 65, no. 3. doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
28. Noh O.K., Oh S.Y., Kim Y.B., Suh K.W. Prognostic significance of lymphocyte counts in colon cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *World J. Surg.*, 2017, vol. 41, pp. 2898-2905. doi: 10.1007/s00268-017-4104-6.
29. Papa A., Emdin M., Passino C. et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta.*, 2008, vol. 395, no. 1-2, pp. 27-31. doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019.
30. Schwartz P.B., Poultsides G., Roggin K. et al. PLR and NLR are poor predictors of survival outcomes in sarcomas: a new perspective from the USSC. *J. Surg. Res.*, 2020, vol. 251, pp. 228-238. doi.org/10.1016/j.jss.2020.01.008.
31. Stojkovic Lalosevic M., Pavlovic Markovic A., Stankovic S. et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic

- inflammation in the diagnosis of colorectal cancer // *Dis. Markers*. – 2019. doi.org/10.1155/2019/6036979.
32. Templeton A. J., Ace O., McNamara M. G. et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2014. – Vol. 23, № 7. – P. 1204-1212. doi.org/10.1158/1055-9965.
33. Tong Y. S., Tan J., Zhou X. L. et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer // *J. Transl. Med.* – 2017. Vol. 15, № 1. – P. 221. doi.org/10.1186/s12967-017-1326-1.
34. Wang K., Diao F., Ye Z. et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer // *Chin. J. Cancer*. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 75. doi.org/10.1186/s40880-017-0243-2.
35. Yamamoto T., Kawada K., Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 8002. doi.org/10.3390/ijms22158002.
36. Yang J., Guo X., Wang M. et al. Pre-treatment inflammatory indexes as predictors of survival and cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 17166. doi.org/10.1038/s41598-017-17130-6.
37. Yodying H., Matsuda A., Miyashita M. et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 646-654. doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5.
38. Yu A. F., Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity // *Heart*. – 2015. – Vol. 102, № 6. – P. 425-430. doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307894.
39. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 105-139. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211.
40. Zhou X., Du Y., Huang Z. et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e101119. doi.org/10.1371/journal.pone.0101119.
- inflammation in the diagnosis of colorectal cancer. *Dis. Markers*, 2019. doi.org/10.1155/2019/6036979.
32. Templeton A.J., Ace O., McNamara M.G. et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidem. Biomark. Prev.*, 2014, vol. 23, no. 7, pp. 1204-1212. doi.org/10.1158/1055-9965.
33. Tong Y.S., Tan J., Zhou X.L. et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J. Transl. Med.*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 221. doi.org/10.1186/s12967-017-1326-1.
34. Wang K., Diao F., Ye Z. et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin. J. Cancer*, 2017, vol. 36, no. 1, pp. 75. doi.org/10.1186/s40880-017-0243-2.
35. Yamamoto T., Kawada K., Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 15, pp. 8002. doi.org/10.3390/ijms22158002.
36. Yang J., Guo X., Wang M. et al. Pre-treatment inflammatory indexes as predictors of survival and cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 17166. doi.org/10.1038/s41598-017-17130-6.
37. Yodying H., Matsuda A., Miyashita M. et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, vol. 23, no. 2, pp. 646-654. doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5.
38. Yu A.F., Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*, 2015, vol. 102, no. 6, pp. 425-430. doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307894.
39. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.*, 2017, vol. 22, no. 3, pp. 105-139. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211.
40. Zhou X., Du Y., Huang Z. et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. e101119. doi.org/10.1371/journal.pone.0101119.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Соколов Дмитрий Александрович**

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5.  
Тел.: +7 (4852) 58-91-13.  
E-mail: d\_inc@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

**Козлов Игорь Александрович**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,  
профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФУВ.  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: +7 (495) 631-04-55.  
E-mail: iakozlov@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Dmitry A. Sokolov**

Yaroslavl State Medical University,  
Associate Professor of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000.  
Phone: +7 (4852) 58-91-13.  
Email: d\_inc@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

**Igor A. Kozlov**

M.F. Vladimirsky Moscow Regional  
Research Clinical Institute,  
Professor of Anesthesiology and Intensive,  
Faculty of Medical Professional Development.  
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.  
Phone: +7 (495) 631-04-55.  
Email: iakozlov@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0003-1910-0207>



# Периоперационная динамика сывороточной концентрации глиального фибриллярного кислого протеина и замедленное когнитивное восстановление: экспериментальное наблюдательное исследование

И. Н. ДУШИН, С. А. КАМНЕВ, Р. А. АКЧУЛПАНОВ, Е. Н. САВИНА, К. К. НОСКОВА, В. В. СУББОТИН

Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В ряде исследований была обнаружена связь между повышенной концентрацией глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови у пациентов с различными вариантами поражения головного мозга (ишемическим инсультом, травматическим повреждением головного мозга, нейродегенеративными и нейроонкологическими заболеваниями), а также с быстрым снижением когнитивных функций у пожилых людей с исходно нормальными когнитивными способностями.

**Цель:** выявить взаимосвязь между замедленным когнитивным восстановлением и изменением концентрации GFAP сыворотки крови в периоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу различных онкологических заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака предстательной железы, колоректального рака и рака поджелудочной железы в условиях комбинированной общей анестезии. Критериями включения были ожидаемая продолжительность операции более 300 мин и возраст более 60 лет. GFAP определяли в плазме иммуноферментным анализом до введения анестезии, на следующий день после операции и на 4–5-е сут. Нейропсихологическое тестирование выполняли до операции и на 4–5-й послеоперационный день. Замедленное когнитивное восстановление определяли как снижение композитного z-балла более одного стандартного (SD) отклонения по сравнению с предоперационной оценкой. Корреляционный анализ проводили между изменениями композитного z-балла (в абсолютных значениях) и разницей в концентрации GFAP между исходом и первым послеоперационным днем, исходом и 4–5-м послеоперационным днем и первым и 4–5-м послеоперационными днями.

**Результаты.** В 5 (16,6%) случаях выявлено снижение композитного z-балла  $> 1$  SD, что указывало на замедленное когнитивное восстановление. У остальных 25 (83,4%) пациентов изменения композитного z-балла были менее одного стандартного отклонения. Медиана концентрации GFAP у пациентов с замедленным когнитивным восстановлением составила 0,13 [0,1; 0,14] до операции, 0,12 [0,09; 0,14] на следующий день после операции и 0,16 [0,05; 0,19] на 4–5-е сут после операции. У пациентов без когнитивных нарушений концентрация GFAP составила 0,15 [0,125; 0,184] до операции, 0,15 [0,121; 0,163] через 24 после операции и 0,13 [0,079; 0,151] на 4–5-е сут после операции. Значения корреляции между изменениями композитного z-балла и разницей концентраций GFAP составили: между исходом и первым послеоперационным днем  $-r_s = 0,107$ ,  $p = 0,37$ , исходом и 4–5-м послеоперационным днем  $-r_s = 0,134$ ,  $p = 0,37$ , первым и 4–5-м послеоперационными днями  $-r_s = 0,21$ ,  $p = 0,37$ .

**Обсуждение.** Не выявлено статистически значимой разницы в уровнях GFAP между пациентами с замедленным когнитивным восстановлением и пациентами без когнитивных нарушений. Также не обнаружено корреляции между разницей концентраций GFAP в плазме до операции и через 24 ч после, до операции и на 4–5-е сут послеоперационного периода и композитным z-счетом.

**Выводы.** Использование GFAP для прогнозирования снижения когнитивных функций, связанного с оперативным лечением колоректального рака, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы в условиях общей анестезии, пока не представляется возможным.

**Ключевые слова:** замедленное когнитивное восстановление, глиальный фибриллярный кислый белок, нейропсихологическое тестирование, z-оценка

**Для цитирования:** Душин И. Н., Камнев С. А., Акчулпанов Р. А., Савина Е. Н., Носкова К. К., Субботин В. В. Периоперационная динамика сывороточной концентрации глиального фибриллярного кислого протеина и замедленное когнитивное восстановление: экспериментальное наблюдательное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 14–18. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-14-18

## Perioperative Changes in Serum Concentration of Glial Fibrillar Acid Protein and Delayed Cognitive Recovery: an Experimental Observational Study

I. N. DUSHIN, S. A. KAMNEV, R. A. AKCHULPANOV, E. N. SAVINA, K. K. NOSKOVA, V. V. SUBBOTIN

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

A number of studies have found an association between the increased concentration of glial fibrillar acid protein (GFAP) in blood serum in patients with various types of brain damage (ischemic stroke, traumatic brain injury, neurodegenerative and neuro-oncological diseases), as well as with a rapid decline in cognitive functions in elderly people with initially normal cognitive abilities.

**The objective:** to identify the relationship between delayed cognitive recovery and changes in serum GFAP concentration in the perioperative period in patients operated for various oncological diseases.

**Subjects and Methods.** The study included 30 patients who underwent surgical treatment for prostate cancer, colorectal cancer and pancreatic cancer under combined general anesthesia.

The inclusion criteria were the expected duration of the operation over 300 minutes and the age over 60 years. GFAP was determined in plasma by enzyme immunoassay before anesthesia, the next day after surgery and on the 4th–5th day. Neuropsychological testing was performed before surgery and on the 4th–5th postoperative day. Delayed cognitive recovery was defined as a decrease in the composite z-score of more than one standard deviation (SD) compared to the preoperative assessment.

Correlation analysis was performed between changes in the composite z-score (in absolute values) and the difference in GFAP concentration between the outcome and the first postoperative day, the outcome and the 4th–5th postoperative day and the first and 4th–5th postoperative days.

**Results.** In five cases (16.6%), a decrease in the composite z-score > 1 SD was revealed indicating a delayed cognitive recovery. In the remaining 25 (83.4%) patients, changes in the composite z-score were less than one standard deviation. The median concentration of GFAP in patients with delayed cognitive recovery was 0.13 [0.1; 0.14] before surgery, 0.12 [0.09; 0.14] the day after surgery and 0.16 [0.05; 0.19] on the 4th–5th day after surgery. In patients without cognitive impairment, the concentration of GFAP was 0.15 [0.125; 0.184] before surgery, 0.15 [0.121; 0.163] 24 hours after surgery and 0.13 [0.079; 0.151] on the 4th–5th day after surgery. The correlation values between changes in the composite z-score and the difference in GFAP concentrations were: between the outcome and the first postoperative day –  $r_s = 0.107, p = 0.37$ , outcome and the 4th–5th postoperative day –  $r_s = 0.134, p = 0.37$ , the first and 4th–5th postoperative days –  $r_s = 0.21, p = 0.37$ .

**Discussion.** There was no statistically significant difference in GFAP levels between patients with delayed cognitive recovery and patients without cognitive impairment. There was also no correlation between the difference in GFAP concentrations in plasma before surgery and 24 hours after, before surgery and on the 4th–5th day of the postoperative period and the composite z-score.

**Conclusions.** The use of GFAP to predict cognitive decline associated with surgical treatment of colorectal cancer, prostate cancer and pancreatic cancer under general anesthesia is not yet possible.

**Key words:** delayed cognitive recovery, glial fibrillar acid protein, neuropsychological testing, z-score

**For citations:** Dushin I. N., Kamnev S. A., Akchulpanov R. A., Savina E. N., Noskova K. K., Subbotin V. V. Perioperative changes in serum concentration of glial fibrillar acid protein and delayed cognitive recovery: an experimental observational study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 14-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-14-18

Для корреспонденции:

Душин Иван Николаевич  
E-mail: ivan-dushin@mail.ru

Correspondence:

Ivan N. Dushin  
Email: ivan-dushin@mail.ru

Периоперационные нейрокогнитивные расстройства – это когнитивные нарушения, возникающие после хирургического вмешательства в условиях общей или регионарной анестезии, которые характеризуются нарушением внимания, концентрации, памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации [11]. Диагностическим критерием когнитивных нарушений после операции является снижение показателей тестирования на одно стандартное отклонение по сравнению с предоперационными значениями [5]. Для оценки когнитивных нарушений используют различные тесты и шкалы [8]. Нейропсихологическое тестирование является объективным методом оценки, который позволяет выявить не только послеоперационные когнитивные расстройства, но и диагностировать различные нейродегенеративные заболевания. Однако часто возникают сложности с выбором тестов для диагностики когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. В связи с этим продолжается поиск высокоспецифичных маркеров повреждения центральной нервной системы, которые могли бы дополнить диагностическую картину [12]. Некоторые нейрональные белки выделяются в плазму при остром повреждении нервной ткани (при травме, ишемии), и зачастую степень увеличения их концентрации коррелирует с тяжестью повреждения центральной нервной системы и клиническим исходом [10, 14]. После операций в условиях общей анестезии отмечено повышение в сыворотке крови концентрации тау-протеина (tau) и нейрофиламента легкой цепи (NFL) [4], но данных о связи повышения концентраций этих биомаркеров после операций с когнитивным снижением пока недостаточно. Одним из маркеров повреждения центральной нервной системы является глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) – ключевой белок промежуточного филамента (IF) III астроцитов центральной нервной системы, играющий основную роль в активации клеток астроглии (астроглиозе) после повреждений центральной нервной

системы и нейродегенерации [2, 13, 16]. Высокий уровень GFAP у пожилых людей был связан с более быстрыми расстройствами памяти, внимания и исполнительных функций [15]. Мы предположили, что изменения концентрации GFAP в сыворотке крови могут быть связаны с замедленным когнитивным восстановлением после оперативного лечения у пожилых пациентов.

### Материалы и методы

В исследование включено 30 пациентов, которым выполняли оперативные вмешательства в условиях комбинированной общей анестезии по поводу колоректального рака, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы. Индукция анестезии: пропофол  $1,4 \pm 0,2$  мг/кг, фентанил  $3,0 \pm 0,5$  мкг/кг, цисатракурий  $0,15 \pm 0,05$  мг/кг. Поддержание анестезии: севофлуран  $0,9 [0,8; 1,1]$  МАС, фентанил  $1,5 \pm 0,5$  мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>, цисатракурий  $0,03 \pm 0,01$  мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>. Характеристика пациентов и вид анестезии представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Объем оперативного вмешательства и вид анестезии**

**Table 1. Volume of surgery and type of anesthesia**

Возраст	70 [67; 73]
М/Ж	16/14
Вид оперативного вмешательства:	
Лапароскопически ассистируемая простатэктомия	7
Лапароскопически ассистируемая резекция прямой кишки	16
Лапароскопически ассистируемая панкреатодуоденальная резекция	7
Время операции (мин)	330 [300; 360]
Севофлуран	30
Дни в стационаре	12 [9,5; 17]

Программа нейропсихологической оценки включала: тест рисования часов (пракис), устный счет (внимание), оценку кратковременной памяти (память), набор последовательностей (исполнительные функции), тест Векслера (оперативная память) и цветовой тест Штрупа (нейропластичность) [1]. Согласно последним рекомендациям по номенклатуре периоперационных когнитивных нарушений и их оценки, оптимальным способом представления результатов тестирования является z-счет [3, 4]. Замедленное когнитивное восстановление определяли как снижение композитного z-счета > 1 SD по сравнению с предоперационной оценкой. Пациентов тестировали до операции и на 4–5-е сут после. Уровни GFAP определяли в плазме методом иммуноферментного анализа при помощи набора реактивов «Глиальный фибриллярный кислый протеин ELISA» до введения анестезии, на следующий день после операции и на 4–5-е сут. Последняя проба совпадала с повторным тестированием.

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения дисперсий использовали F-тест и тест Левена. Для сравнения выборок со статистически значимо различающимися дисперсиями применяли непараметрические методы: тест Манна – Уитни; в остальных случаях – параметрические методы: t-тест Стьюдента. Для оценки связи между результатами тестирования и концентрацией GFAP использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Критерии включения:

- Пациенты старше 60 лет, которым запланировано оперативное вмешательство продолжительностью более 4 ч в условиях комбинированной общей анестезии.

- ASA I–III.
- Интраоперационная кровопотеря не более 300 мл.
- Отсутствие психических и нейродегенеративных заболеваний.

Критерии исключения:

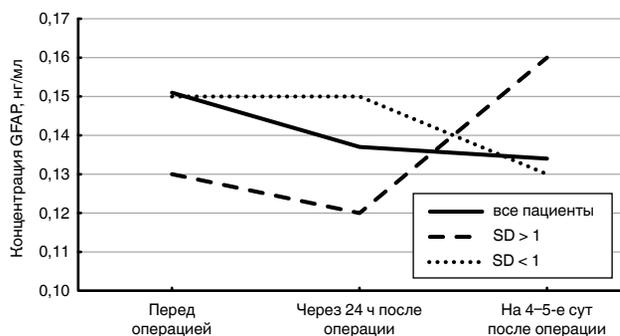
- Развитие какого-либо послеоперационного осложнения (несостоятельность анастомоза, кровотечение), которое потребовало повторного хирургического вмешательства.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

## Результаты

Динамика периоперационной концентрации глиального фибриллярного кислого протеина представлена на рис. 1.

Средние значения концентрации GFAP, полученные на следующий день после операции и на 4–5-е сут, статистически значимо не отличались от концентрации GFAP в плазме до операции и составили 0,151 [0,098; 0,184], 0,131 [0,115; 0,163], 0,134 [0,079; 0,164] нг/мл соответственно ( $p = 0,22$ ).

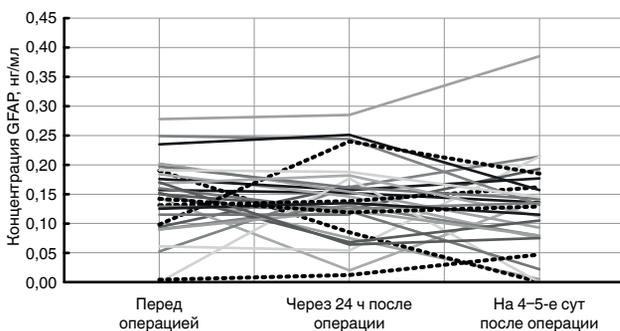
Замедленное когнитивное восстановление выявили в 5 (16,6%) наблюдениях. Мы не обнаружили



**Рис. 1.** Периоперационная динамика концентрации GFAP

**Fig. 1.** Perioperative changes in GFAP concentration

грубых когнитивных нарушений (снижение результатов тестирования > 2 стандартных отклонений). На рис. 2 показаны изменения периоперационной концентрации GFAP у пациентов с замедленным когнитивным восстановлением и без когнитивных нарушений. Пунктиром выделены данные о пациентах с замедленным когнитивным восстановлением.



**Рис. 2.** Изменения периоперационной концентрации GFAP у пациентов с замедленным когнитивным восстановлением и без когнитивных нарушений

**Fig. 2.** Changes in perioperative GFAP concentration in patients with delayed cognitive recovery and without cognitive impairment

В работе оценивали корреляцию между изменениями композитной z-оценки результатов тестирования и динамикой концентрации GFAP через 24 ч после операции по сравнению с исходными данными ( $r_s = 0,107, p = 0,37$ ), на 4–5-е сут после операции с исходными данными ( $r_s = 0,134, p = 0,37$ ) и послеоперационными изменениями концентрации GFAP ( $r_s = 0,21, p = 0,37$ ). Мы не обнаружили связи между изменениями концентрации GFAP в сыворотке и композитной z-оценкой. Также не выявлено различия между уровнем GFAP в плазме и его изменениями у пациентов с замедленным когнитивным восстановлением и без когнитивных нарушений (табл. 2).

## Обсуждение

Снижение когнитивных функций после хирургического вмешательства у пожилых пациентов – хорошо известная проблема, ее частота через 3 мес.

**Таблица 2. Медиана концентрации GFAP у пациентов с замедленным когнитивным восстановлением и без когнитивных нарушений**

**Table 2. Median GFAP concentration in patients with delayed cognitive recovery and without cognitive impairment**

Результаты тестирования	GFAP до операции (нг/мл)	GFAP 24 ч после операции (нг/мл)	GFAP 4–5-е сут после операции (нг/мл)
Замедленное когнитивное восстановление (SD > 1)	0,13 [0,1; 0,14]	0,12 [0,09; 0,14]	0,16 [0,05; 0,19]
Без когнитивных нарушений (SD < 1)	0,15 [0,125; 0,184]	0,15 [0,121; 0,163]	0,13 [0,079; 0,151]
Тест Манна – Уитни	Uemp = 43,5 p > 0,05	Uemp = 46 p > 0,05	Uemp = 52,5 p > 0,05

после операции составляет примерно 10% [9]. Нейропсихологическое тестирование, несмотря на некоторые трудности, ограничения и разнообразие тестов [6], в настоящее время является единственным способом диагностики послеоперационных когнитивных нарушений. Однако для объективной оценки послеоперационных когнитивных нарушений, прогнозирования и диагностики необходим набор биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью [12].

Несмотря на то что GFAP является биомаркером как острого повреждения, так и воспалительных заболеваний центральной нервной системы [2], мы не обнаружили взаимосвязи между результатами тестирований и изменением концентрации GFAP в плазме. Мы получили разнонаправленные изменения концентрации GFAP в периоперационном периоде, которые не были связаны с комбинированной z-оценкой и, следовательно, с наличием или от-

сутствием послеоперационных когнитивных расстройств. Одной из возможных причин полученного результата, на наш взгляд, является наличие онкологического заболевания у оперированных пациентов. У больных данной категории скомпрометированная иммунная система [14] может влиять на реактивность нервной ткани [7] и, следовательно, на плазменные концентрации маркеров повреждения.

### Вывод

По результатам данной работы можно сделать предварительный вывод, что измерение GFAP в сыворотке крови для прогнозирования развития когнитивных нарушений у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу онкологического заболевания в условиях общей анестезии, пока представляет большие сложности и требует дальнейшего изучения.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

### REFERENCES

1. Субботин В. В., Душин И. Н. Некоторые аспекты формирования Z-счета для оценки когнитивных расстройств // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 25–30. Doi:10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30.
2. Abdelhak A., Foschi M. et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders // Nat. Rev. Neurol. – 2022. – № 18. – P. 158–172. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3>.
3. Daffner K. R., Gale S. A., Barrett A. M. Improving clinical cognitive testing. Report of the AAN Behavioral Neurology Section Workgroup // Neurology. – 2015. – Vol. 85, № 10. – P. 910–918. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001763.
4. Evered L. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery // JAMA Neurol. – 2018. – Vol. 75, № 5. – P. 542–547. Doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4913.
5. Evered L., Silbert B., Knopman D. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018 // Br. J. Anaesth. – 2018. – Vol. 121, № 5. – P. 1005–1012. Doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
6. Liu J., Huang K. Neuropsychological Tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications // Front Psychol. – 2021. – Vol. 12. – 684307. Doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307.
7. Machaei V. Sofroniew astrocyte reactivity: subtypes, states, and functions in CNS innate immunity // Trends in Immunology, September. – 2020. – Vol. 41, № 9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.004>.
8. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2020. – Vol. 33. – P. 101–108. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000812.
9. Paredes S., Cortínez L., Contreras V. et al. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic
1. Subbotin V.V., Dushin I.N. Certain aspects of using Z-score to assess cognitive disorders. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 25-30. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2020-17-5-25-30.
2. Abdelhak A., Foschi M. et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 2022, no. 18, pp. 158-172. doi:<https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3>.
3. Daffner K.R., Gale S.A., Barrett A.M. Improving clinical cognitive testing. Report of the AAN Behavioral Neurology Section Workgroup. *Neurology*, 2015, vol. 85, no. 10, pp. 910-918. doi: 10.1212/WNL.0000000000001763.
4. Evered L. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery. *JAMA Neurol.*, 2018, vol. 75, no. 5, pp. 542-547. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4913.
5. Evered L., Silbert B., Knopman D. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery-2018. *Br. J. Anaesth.*, 2018, vol. 121, no. 5, pp. 1005-1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
6. Liu J., Huang K. Neuropsychological Tests in post-operative cognitive dysfunction: methods and applications. *Front Psychol.*, 2021, vol. 12, 684307. doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307.
7. Machaei V. Sofroniew astrocyte reactivity: subtypes, states, and functions in CNS innate immunity. *Trends in Immunology*, September, 2020, vol. 41, no. 9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.004>.
8. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2020, vol. 33, pp. 101-108. doi: 10.1097/ACO.0000000000000812.
9. Paredes S., Cortínez L., Contreras V. et al. Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic

- review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2016. - Vol. 60, № 8. - P. 1043-1058. Doi: 10.1111/aas.12724.
10. Randall J., Mörtberg E., Provuncher G. K. et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study // *Resuscitation.* - 2013. - Vol. 84, № 3. - P. 351-356. Doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
11. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. et al. The assessment of postoperative cognitive function // *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2001. - Vol. 45, № 3. - P. 275-289. Doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
12. Schaefer S. T., Koenigsperger S., Olotu C. et al. Biomarkers and postoperative cognitive function: Could it be that easy? // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2019. - Vol. 32. - P. 92-100. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000676.
13. Shahim P., Gren M., Liman V. et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury // *Sci. Rep.* - 2016. - Vol. 6. - P. 36791. Doi: 10.1038/srep36791.
14. Shalpour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil // *J. Clin. Invest.* - 2015. - Vol. 125, № 9. - P. 3347-3355. doi: 10.1172/JCI80007.
15. Verberk I. M. W., Laarhuis M. B. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study // *The Lancet.* - 2021. - Vol. 2, № 2. - P. E87-E95. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30061-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30061-1).
16. Yang Z., Wang K. K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker // *Trends Neurosci.* - 2015. - Vol. 38, № 6. - P. 364-374. Doi: 10.1016/j.tins.2015.04.003.
- review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2016, vol. 60, no. 8, pp. 1043-1058. doi: 10.1111/aas.12724.
10. Randall J., Mörtberg E., Provuncher G.K. et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: results of a pilot study. *Resuscitation*, 2013, vol. 84, no. 3, pp. 351-356. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
11. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2001, vol. 45, no. 3, pp. 275-289. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
12. Schaefer S.T., Koenigsperger S., Olotu C. et al. Biomarkers and postoperative cognitive function: Could it be that easy? *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2019, vol. 32, pp. 92-100. doi: 10.1097/ACO.0000000000000676.
13. Shahim P., Gren M., Liman V. et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 36791. doi: 10.1038/srep36791.
14. Shalpour S., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J. Clin. Invest.*, 2015, vol. 125, no. 9, pp. 3347-3355. doi: 10.1172/JCI80007.
15. Verberk I.M.W., Laarhuis M.B. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study. *The Lancet*, 2021, vol. 2, no. 2, pp. E87-E95. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30061-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30061-1).
16. Yang Z., Wang K.K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.*, 2015, vol. 38, no. 6, pp. 364-374. doi: 10.1016/j.tins.2015.04.003.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» ДЗМ,  
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86.

**Душин Иван Николаевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 1.  
Тел.: +7 (495) 304–30–39.  
E-mail: [ivan-dushin@mail.ru](mailto:ivan-dushin@mail.ru), [i.dushin@mknc.ru](mailto:i.dushin@mknc.ru)

**Камнев Сергей Анатольевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 1.

**Акчултанов Роман Альбертович**

врач-ординатор – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 1.

**Савина Елизавета Николаевна**

врач-ординатор – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации № 1.

**Носкова Карина Кадиевна**

кандидат медицинских наук,  
заведующая клинико-диагностической лабораторией.

**Субботин Валерий Вячеславович**

доктор медицинских наук, руководитель центра  
анестезиологии и реанимации.  
E-mail: [v.subbotin@mknc.ru](mailto:v.subbotin@mknc.ru), [subbotin67@mail.ru](mailto:subbotin67@mail.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center,  
86, Entuziastov Highway,  
Moscow, 111123.

**Ivan N. Dushin**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department no. 1.  
Phone: +7 (495) 304–30–39.  
Email: [ivan-dushin@mail.ru](mailto:ivan-dushin@mail.ru), [i.dushin@mknc.ru](mailto:i.dushin@mknc.ru)

**Sergey A. Kamnev**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department no. 1.

**Roman A. Akchulpanov**

Resident Physician, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.

**Elizaveta N. Savina**

Resident Physician, Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1.

**Karina K. Noskova**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Clinical Diagnostic Laboratory

**Valery V. Subbotin**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Center.  
Email: [v.subbotin@mknc.ru](mailto:v.subbotin@mknc.ru), [subbotin67@mail.ru](mailto:subbotin67@mail.ru)



# Количественная оценка эффекта амнезии и глубины угнетения сознания при терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси

И. А. ЛИСИЧЕНКО<sup>1</sup>, В. Г. ГУСАРОВ<sup>1</sup>, Б. А. ТЕПЛЫХ<sup>1</sup>, Н. В. ЧАЯНОВ<sup>2</sup>, М. Н. ЗАМЯТИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

<sup>2</sup>ООО «АТЕС МЕДИКА софт», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Информация о частоте интранаркозного пробуждения во время анестезии ксеноном в литературе не встречается. Это может быть связано с амнезией, предупреждающей воспоминания у пациентов при наступлении эпизода интранаркозного пробуждения.

**Цель исследования:** определить концентрацию ксенона в ксенон-кислородной смеси, при ингаляции которой у 100% пациентов развивается амнезия на события во время ингаляции, и сопоставить с глубиной угнетения сознания по шкале Kugler.

**Материалы и методы:** включены 34 пациента с хроническим нейрогенным болевым синдромом, которым проведено 111 ингаляций по 20 мин с концентрацией ксенона до 50%. Проводили оценку амнезии, ЭЭГ-мониторинг, оценку боли по визуально-аналоговой шкале.

**Результаты.** Амнестический эффект развивался у 100% пациентов при концентрации ксенона 45%. При ингаляции в концентрациях до 50% изменения ЭЭГ не превысили D1 по шкале Kugler. Снижение BIS не достигло уровня глубокой седации (Me 96,2%) при концентрации ксенона 50%. Снижение боли по визуально-аналоговой шкале составило ≈ 60%.

**Выводы.** Ингаляции ксеноном вызывают преходящую конградную амнезию при концентрации от 45%. Точность показаний BIS-мониторинга может быть снижена при использовании ксенона в моноварианте. Ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях до 50% показали хорошие анальгетические свойства в рамках проведения сочетанной терапии хронического болевого синдрома.

**Ключевые слова:** ксенон, интраоперационное пробуждение, амнезия, электроэнцефалография, ЭЭГ, анестезия, безопасность

**Для цитирования:** Лисиченко И. А., Гусаров В. Г., Теплых Б. А., Чайанов Н. В., Замятин М. Н. Количественная оценка эффекта амнезии и глубины угнетения сознания при терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 19-27. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-19-27

## Assessment of Amnesic Effect and the Depth of Hypnosis During Therapeutic Inhalation of Xenon-Oxygen Mixture

I. A. LISICHENKO<sup>1</sup>, V. G. GUSAROV<sup>1</sup>, B. A. TEPLYKH<sup>1</sup>, N. V. CHAYANOV<sup>2</sup>, M. N. ZAMYATIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>ATES MEDICA Soft, Moscow, Russia

ABSTRACT

The current literature lacks data on the incidence of intraoperative awakening during xenon anesthesia. This could be due to amnesia preventing memories of the intraoperative awakening.

**The objective:** to determine the concentration of xenon in the xenon-oxygen mixture, which causes amnesia for events during inhalation in 100% of patients, and to make correlations with the depth of hypnosis as per Kugler scale.

**Subjects and Methods:** 34 patients with chronic neurogenic pain who received 111 20-minute inhalations with concentration of xenon up to 50% were included in the study. Amnesia evaluation, EEG monitoring, and pain assessment on a visual analog scale (VAS) were performed.

**Results.** Amnesic effect developed in 100% of patients at xenon concentration of 45%. On inhalation of xenon at concentrations of up to 50%, EEG changes did not exceed D1 grade on Kugler scale. The decrease in bispectral index (BIS) did not reach the level of deep sedation (Me 96.2%) at xenon concentration of 50%. The decrease in pain on VAS was approximately 60%.

**Conclusions.** Xenon inhalations cause transient congradic amnesia at concentrations of 45% or more. The accuracy of the BIS monitoring readings may be reduced when using xenon in a monovariant. Inhalations of xenon-oxygen mixture in concentrations up to 50% showed good analgesic properties in the framework of combined therapy of chronic pain syndrome.

**Key words:** xenon, intraoperative awakening, amnesia, electroencephalography, EEG, anesthesia, safety

**For citations:** Lisichenko I. A., Gusarov V. G., Teplykh B. A., Chayanov N. V., Zamyatin M. N. Assessment of amnesic effect and the depth of hypnosis during therapeutic inhalation of xenon-oxygen mixture. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 19-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-19-27

Для корреспонденции:

Лисиченко Иван Александрович  
E-mail: lisichenko2007@yandex.ru

Correspondence:

Ivan A. Lisichenko  
Email: lisichenko2007@yandex.ru

Эффективность ингаляций ксенон-кислородной смеси с целью коррекции различной терапевтической патологии известна и описана в работах многих авторов. Минимальной альвеолярной концентрацией ксенона, по данным литературы, считается концентрация от 63 до 71% [11, 14]. В концентрациях от 25 до 50% ксенон обладает анальгетиче-

ским, антигипоксическим, иммуностимулирующим, кардиопротективным, нейропротективным, антистрессовым эффектами, в более высоких концентрациях применяется также для проведения общей анестезии при оперативных вмешательствах [3, 5, 9]. При ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях 30–50% сохраняются спонтанное

дыхание, ответ на звуковой и болевой раздражитель, частью авторов описывается преходящая амнезия без указания точного момента ее возникновения [3]. Необходимо обратить внимание, что информация о частоте интранаркозного пробуждения во время анестезии ксенонком в литературе практически не встречается. Возможно, это связано с тем, что амнезия, описываемая рядом авторов, может являться эффектом, предупреждающим воспоминания у пациентов при наступлении эпизода интранаркозного пробуждения, который остается нераспознанным анестезиологом в результате применения миорелаксантов или других препаратов, применяемых во время анестезии и оказывающих дополнительное влияние на уровень угнетения сознания (наркотические анальгетики, бензодиазепины) [2]. Точных данных о концентрации ксенона, при которой развивается преходящая амнезия, в мировой литературе обнаружить не удалось.

Цель исследования: определить концентрацию ксенона в ксенон-кислородной смеси, при ингаляции которой у 100% пациентов развивается амнезия на события во время ингаляции, и сопоставить с глубиной угнетения сознания по шкале Kugler.

### Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (далее – Центр) проведено проспективное открытое когортное исследование. Период исследования составил 1 год 7 мес. (01.2019 г. – 08.2020 г.). Когорта пациентов: больные, страдающие хроническим нейрогенным болевым синдромом различного генеза и имеющие показания к терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси в составе сочетанной терапии на основании рекомендации невролога.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Центра (протокол заседания № 11 от 26.11.2018 г.) и проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Синхронизация интраоперационных записей и экспертный анализ параметров БИС-монитора глубины угнетения сознания, сигналов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) при проведении общей анестезии».

Критерии включения:

- Наличие показаний к лечебной ингаляции ксенон-кислородной смеси у пациентов с хроническим болевым синдромом в составе сочетанной терапии.
- Успешное прохождение нейропсихологического теста для определения снижения когнитивной функции Mini-Cog (результат 3 балла и выше).
- Отсутствие в анамнезе заболеваний и операций, которые могли бы изменять амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ (острое нарушение мозгового кровообращения с сохраняющимся неврологическим дефицитом, эпилепсия, новообразования головного мозга).

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин различного генеза).
- Наличие в анамнезе заболеваний, приводящих к повышению внутричерепного давления (новообразования головного мозга, черепно-мозговая травма, гидроцефалия различного генеза).
- Пациенты, степень угнетения сознания которых при ингаляции ксенон-кислородной смеси достигнет Ramsay IV (сон), будут исключены из учета статистических данных при оценке ЭЭГ и амнезии.
- Беременность.

На основании критериев включения и невключения в исследование вошло 34 пациента, которым проведено всего 111 ингаляций. Набор в группу исследования проходил последовательно в хронологическом порядке в соответствии с дизайном и задачами исследования.

*Методика проведения ингаляций.* Всем пациентам в рамках терапии хронического болевого синдрома был назначен курс ингаляций в количестве 5 сеансов. Ингаляции проводили в тихой комнате, без источников прямого яркого света, в положении лежа, с закрытыми глазами.

Для ингаляции использовали ксенон медицинский (ООО «АКЕЛА-Н», Россия), процедуру проводили по закрытому контуру с применением наркозно-дыхательного аппарата Felix Dual (Air Liquide Medical Systems, Франция), для дыхания использовали герметично-фиксированную лицевую маску индивидуального размера (NovaStar, Dräger, Германия).

Для соблюдения баланса между терапевтической эффективностью и безопасностью применения метода в амбулаторных условиях в исследовании применяли ингаляции с концентрацией ксенона до 50% включительно с продолжительностью не более 20 мин.

После денитрогенизации 100%-ным кислородом в течение 5 мин начиналась подача ксенон-кислородной смеси в соотношении 70/30 с потоком 1 л/мин до достижения концентрации ксенона на вдохе 50% или прекращения контакта пациента с исследователем. Во время всей процедуры проводили контроль сатурации артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) и ЭКГ.

В исследовании под термином «амнезия» понимали конградную амнезию – выпадение воспоминаний, ограничиваемое только периодом нарушенного сознания во время ингаляции ксенон-кислородной смеси. В качестве внешнего раздражителя, который должен был запомнить пациент, использовали звуковой сигнал, иные раздражители (световые, болевые, температурные) в исследовании не применялись. В ходе проведения ингаляции ксенон-кислородной смеси (при достижении концентраций ксенона 30, 40, 45, 50%) пациентам с аудионесителем громкостью в 70 дБ, что соответству-

ет громкому разговору, воспроизводился хорошо знакомый звук (лай собаки, мяуканье кошки, крик петуха, звук будильника и так далее – для каждой концентрации отдельный звук). Задачей пациента было запомнить звук и сообщить его при опросе после окончания ингаляции и пробуждения. Данные заносили в опросник, разработанный на основании Монреальской когнитивной шкалы (MoCA). Для исключения забывания при повторных ингаляциях порядок и вид воспроизводимых звуков менялись исследователем без предупреждения пациента. С целью исключения избыточного уровня угнетения сознания (Ramsay IV–V) при достижении концентраций ксенона, кратных 5 (20, 25, 30, 35, 40 и т. д.), пациенту громко задавали вопрос: «Вы меня слышите?», при положительном результате задачей пациента было согнуть руку в локте и затем опустить ее обратно на кушетку; при отсутствии контакта уровень угнетения сознания расценивали как избыточный и подачу ксенона прекращали. Осложнений, связанных с избыточным угнетением сознания, в ходе исследования не зарегистрировано.

В течение всей процедуры также проводили регистрацию ЭЭГ с помощью шлема с гелевыми электродами в соответствии с международной «системой 10–20%» и международным стандартом International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology от стандартных фронтальных (F), центральных (C), темпоральных (T), париетальных (P) и окципитальных (O) отведений с автоматическим подавлением артефактов. В процессе записи оцифрованной ЭЭГ с помощью программы Neurotravel (Атес Медика Софт, Москва) расставляли метки начала и конца подачи ксенона,

процентный состав ксеноновой смеси. После ингаляции (ретроспективно) данные ЭЭГ подвергали преобразованию в процентный состав ритмов на разных этапах анестезии при помощи программного обеспечения Axes Graphics (Атес Медика Софт, Москва) и анализу сертифицированным специалистом.

Для оценки глубины угнетения сознания при расшифровке ЭЭГ использовали шкалу Kugler (табл. 1). Эта шкала была предложена в 1981 г. для визуальной оценки угнетения сознания по ЭЭГ, стадии шкалы разделены на 16 этапов в зависимости от преобладания разновидности паттерна ЭЭГ на момент снятия сигнала [12].

С целью соблюдения этических аспектов исследования, оценки эффективности терапии хронического болевого синдрома, уменьшения влияния на изменения ЭЭГ, в соответствии с условиями критериев включения, пациентам разрешали не отменять препараты, входящие в комплексную программу лечения хронического болевого синдрома, в отношении которых нет данных литературы о влиянии на спонтанную активность ЭЭГ (ибупрофен, кетопрофен). Также пациентам было разрешено принимать лекарственные средства, потенциально меняющие активность ритмов ЭЭГ с максимальным учетом периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) перед ингаляцией. Это касалось прегабалина ( $T_{1/2}$  – 6,3 ч), который увеличивает активность  $\theta$ -ритма и не влияет на  $\alpha$ - и  $\delta$ -активность, габапентина ( $T_{1/2}$  – 5–7 ч) – увеличивает  $\alpha$ -активность, не влияя на  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмы, дулоксетина ( $T_{1/2}$  – 12 ч) – уменьшает  $\alpha$ -активность без влияния на  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмы [13]. Перед началом и после окончания ингаляции оценивали интенсивность болевого синдрома на основании визуаль-

Таблица 1. Шкала Kugler

Table 1. Kugler scale

Клиническая стадия анестезии	Визуальное описание эксперта	№ стадии
Бодрствование	A0: бодрствование; преобладание альфа-ритма ( $\alpha$ -ритм), низкие бета ( $\beta$ ), тета ( $\theta$ ), дельта ( $\delta$ )	0
	A1: бодрствование с незначительной седацией; $\alpha$ -ритм $\leq 15\%$ $\theta$ -ритма, $\theta$ растёт, низкий $\delta$ , $\beta$	1
	A2: $\alpha$ -волны низкие и редкие, $\theta$ -ритм $\leq 30\%$	2
Сонливость	B0: сонливость – поверхностная седация; $\theta$ -волны $\leq 30\%$ совместно с низкими $\alpha$ , $\beta$ , $\delta$	3
	B1: умеренные $\theta$ -волны и возрастающая амплитуда $\delta$ , $\beta$	4
	B2: появление вертексных волн, умеренный $\theta$ , низкий $\delta$	5
Неглубокий сон, седация	C0: поверхностный сон; диффузный возрастающий $\theta$ , возрастающий $\delta$ -ритм; низкий $\beta$ в затылочных каналах и К-комплексы после сенсорной стимуляции	6
	C1: учащенный $\alpha$ -ритм («сонные веретена») К-комплексы, низкий $\delta$	7
	C2: частые $\beta$ (лобный), височные приходящие нарастающие $\delta$ -волны, низкие К-комплексы	8
Сон средней глубины, небольшое корковое подавление	D0: умеренно глубокий сон; $\delta$ -волны $\leq 30\%$ , уменьшающиеся $\beta$ , редкие К-комплексы	9
	D1: высокие $\delta$ -волны $\leq 50\%$ , низкий $\beta$ , умеренный $\theta$	10
	D2: преобладающие медленные $\delta$ -волны $\leq 80\%$ , низкие $\theta$ , $\beta$	11
Глубокий сон, умеренное корковое подавление	E0: очень глубокий сон: замедление 2–3/сек $\delta$ -увеличивается, 100–300 $\mu V$ , нет К-комплексов	12
	E1: замедление 1–3/сек $\delta$ -растет, 100–400 $\mu V$ , нет К-комплексов	13
	E2: продолжается замедление 0,5–3/сек $\delta$ -волны, 100–400 $\mu V$ , нет К-комплексов	14
Очень глубокий сон, тотальное корковое подавление, кома	F: кома. Двусторонняя депрессия, нерегулярные волны 0,5–3/сек, $\delta$ -растет 100–400 $\mu V$ с наложениями 7–9/сек сериями 20–80 $\mu V$ и ускорения 12–14/сек серии по 10–30 $\mu V$	15

но-аналоговой шкалы боли (ВАШ) по 10-балльной шкале, где 0 (отсутствие боли), 1–3 (слабая боль), 4–6 (умеренно-сильная боль), 7–9 (очень сильная боль), 10 (нестерпимая боль). Безусловно, существуют и другие разновидности шкал для определения боли, такие как опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), краткий опросник боли Brief Pain Inventory (BPI), шкала Critical-Care Pain Observation Tool (CROT) – оценивает невербальные эквиваленты боли. Однако шкала ВАШ, применяемая в нашем исследовании, – это простая, эффективная и минимально обременительная для больного методика, которая хорошо коррелирует с другими достоверными тестами, она определяет только интенсивность боли, не предоставляя информации о качественных характеристиках, что не входило в задачи исследования. Преимуществом ВАШ является ее доступность для статистической обработки, пациенты легко овладевают шкалой, ее использование не вызывает трудностей, систематическое измерение боли с помощью ВАШ дает наглядную картину динамики боли и эффективности проводимого лечения, тогда как альтернативные шкалы часто громоздки, требуют до 15 мин на заполнение пациентом, что может вызывать психологическое отторжение и затруднять использование данных шкал в повседневной клинической практике.

Так как ингаляции проходили ежедневно, включая выходные и праздничные дни, динамику интенсивности болевого синдрома оценивали при следующем визите.

*Статистические методы*

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica version 10.0. Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) или 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов) *n* (%). Для определения статистической значимости различий групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна – Уитни. С целью изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и индекс детерминации (R<sup>2</sup>). Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

**Результаты**

Характеристика включенных пациентов представлена в табл. 2.

Всего было проведено 111 ингаляций у 34 пациентов, полный курс из 5 предложенных ингаляций выполнила половина пациентов – 17 человек. У остальных пациентов причиной отказа от после-

**Таблица 2. Характеристика пациентов**

*Table 2. Description of the patients*

Переменная	Значение переменной
Женщины, <i>n</i> (%)	25 (74)
Возраст, лет Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	50,5 (36;65)
Масса тела, кг Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	69,5 (57;82)

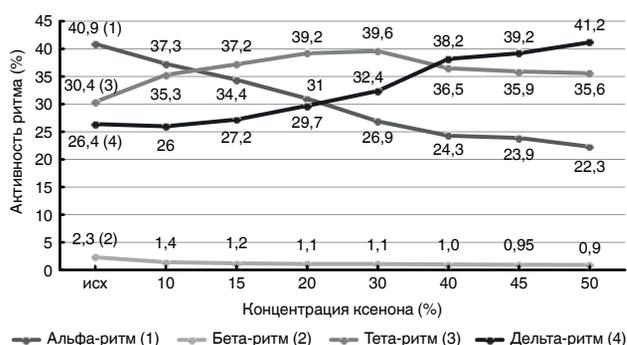
*Примечание:* значение признаков представлено в виде Me и межквартильного интервала

дующих сеансов чаще всего служила тошнота после ингаляции, ее отметили 8 (23,5%) пациентов, особенно этот эффект был выражен после первой ингаляции, при дальнейших процедурах данные жалобы не отмечались. Другими причинами были дискомфорт вследствие головокружения при нарастании концентрации анестетика, который отметили 5 (14,7%) пациентов, а также личные незазванные причины – 4 (11,8%) пациента.

Следуя условиям критериев невключения, из статистической обработки удалены данные 4 пациентов, у которых уровень угнетения сознания достиг Ramsay IV (сон), что суммарно составило 13 ингаляций.

На основании данных, которые были получены при опросе пациентов после пробуждения, в соответствии с целью исследования установлено, что при концентрации ксенона 30% в дыхательной смеси амнезия развивалась у 33,3% пациентов, при 40% – у 79,1%, при концентрации ксенона 45% и выше у 100% пациентов выявлено развитие амнезии на происходящие во время сеанса ингаляции события.

При анализе динамики ритмов ЭЭГ в зависимости от прироста концентрации ксенона мы получили данные, представленные на рис. 1.



**Рис. 1. Динамика изменений ритмов ЭЭГ**

*Fig. 1. EEG rhythms changes*

Альфа-ритм – это ритм с частотой 8–13 Гц, характерен для состояния бодрствования, наибольшую амплитуду  $\alpha$ -ритм имеет в состоянии спокойного расслабленного бодрствования, особенно при закрытых глазах в затемненном помещении. Альфа-активность считается нормальной, если она фиксируется с индексом не менее 50%. При повы-

шении уровня функциональной активности мозга (напряженное внимание, интенсивная психическая работа, чувство страха, беспокойство) амплитуда  $\alpha$ -ритма уменьшается, с этим мы связываем умеренное снижение исходной величины  $\alpha$ -ритма у наших пациентов перед ингаляцией (рис. 1).

Бета-ритм имеет частоту колебаний 14–35 Гц, его доля исходно не превышала 2,3%, после начала ингаляции активность  $\beta$ -ритма снижалась еще больше. В связи с незначительным представительством анализ  $\beta$ -ритма не имел научной ценности для нашей работы.

Тета-ритм ( $\theta$ -ритм) – ритм с частотой от 4 до 8 Гц, увеличивает активности ритма данного спектра происходит во время засыпания и дремоты (поверхностный сон), при дальнейшем увеличении степени угнетения сознания происходит постепенное замедление электрофизиологической активности мозга с замещением более медленным  $\delta$ -ритмом.

Дельта-ритм ( $\delta$ -ритм) – это медленно-волновой ритм с частотой 0,5–3,0 Гц. Повышение активности ритма связывают с увеличением уровня угнетения сознания, характерного для глубокого сна.

Вариации  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмов ЭЭГ, BIS, уровни угнетения сознания по Kugler, выраженность амнезии в зависимости от концентрации ксенона представлены в табл. 3.

При анализе изменений ЭЭГ-активности во время ингаляции ксенон-кислородной смеси (рис. 1, табл. 3) видно, что  $\alpha$ -активность показала уверенное снижение пропорционально увеличению концентрации ксенона в контуре пациента. Отмечается повышение  $\theta$ -активности головного мозга с его пиком при 30%-ной концентрации ксенона в смеси: Me 39,61% (95%-ный ДИ 38,38; 40,27), с дальнейшим снижением и замещением более медленным  $\delta$ -ритмом. Повышение активности  $\delta$ -ритма показано на всех этапах ингаляции, однако выраженное увеличение активности отмечается при концентрациях от 30% ксенона в смеси Me 32,42% (95%-ный ДИ 29,69; 33,23), что соответствовало стадии D0 по шкале Kugler; амнезия при данной

концентрации отмечалась у 33,3% опрошенных пациентов. При концентрации 40% уровень  $\delta$ -ритма Me 38,28% (95%-ный ДИ 36,45; 39,23) соответствовал стадии D1 по Kugler, доля пациентов с амнезией составила 79,1%. При концентрации ксенона 45% и выше изменения ЭЭГ соответствовали уровню D1 по шкале Kugler, а амнезия присутствовала у всех пациентов (100% случаев). Кроме того, при концентрации ксенона 45% все пациенты выполняли команды исследователя, однако после окончания ингаляции не могли вспомнить данный факт. Только 4 пациента (средний возраст  $72,70 \pm 2,98$  года) при достижении концентрации 50% переставали выполнять команды исследователя вследствие засыпания, крайнее воспоминание у этих пациентов было при концентрации ксенона 40%, эти пациенты были исключены из анализа в соответствии с критериями включения/невключения. Необходимо отметить, что амнезия при 30% отмечалась у более молодых пациентов (7 человек) – средний возраст  $46,40 \pm 16,84$  года.

Как видно из табл. 3, BIS-индекс отражал тенденцию к снижению, однако показатели уровня угнетения сознания, характерные для глубокой седации, не были достигнуты даже при высоких (до 50%) концентрациях анестетика. Проведенный корреляционный анализ по Спирмену на наличие зависимости между переменными  $\delta$ -ритма и BIS-индекса показал значимую ( $p < 0,001$ ) обратную корреляцию  $r = -0,63$  (связь средней силы) с индексом детерминации  $R^2 = 39\%$ .

Данные, полученные при оценке анальгетической эффективности ингаляции ксенон-кислородной смеси у пациентов с хроническим болевым синдромом, представлены на рис. 2.

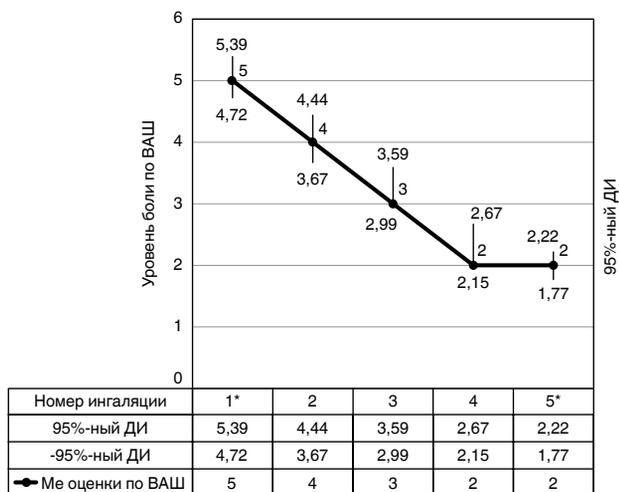
В результате анализа полученных данных видно, что пациенты, обращавшиеся за консультацией к врачу-неврологу и затем направленные для проведения ингаляций ксенон-кислородной смеси в рамках сочетанной терапии хронического болевого синдрома, исходно имели уровень боли по ВАШ Me 5 (95%-ный ДИ 4,72; 5,39) баллов (рис. 2).

**Таблица 3. Сводная таблица показателей ритмов ЭЭГ, уровня угнетения сознания и наличия амнезии**

**Table 3. Summary table of parameters of EEG rhythms, the level of depression of consciousness and presence of amnesia**

Концентрация ксенона (%)	Me $\theta$ -ритма (%)	95%-ный ДИ $\theta$ -ритма (%)	Me $\delta$ -ритма (%)	95%-ный ДИ $\delta$ -ритма (%)	Me BIS (%)	95%-ный ДИ BIS (%)	Уровень угнетения сознания по Kugler	Доля пациентов с амнезией (%)
Исх.	30,41	(30,09; 32,01)	26,42	(24,59; 26,79)	98,0	(97,45; 98,5)	-	-
10	35,32	(34,91; 36,62)	26,03	(25,13; 27,02)	97,5	(97,28; 98,01)	-	-
15	37,25	(36,56; 38,51)	27,24	(24,87; 28,78)	97,0	(96,54; 97,69)	-	-
20	39,23	(38,83; 40,91)	29,75	(27,02; 30,41)	97,0	(96,88; 97,34)	C2	0
30	39,61	(38,38; 40,27)	32,42	(29,69; 33,23)	97,0	(96,64; 97,19)	D0	33,3
40	36,54	(35,45; 37,21)	38,28	(36,45; 39,23)	96,5	(96,31; 96,82)	D1	79,1
45	35,91	(34,53; 36,78)	39,25	(37,42; 41,17)	96,3	(96,10; 96,63)	D1	100,0
50	35,62	(33,38; 36,42)	41,23	(40,16; 43,02)	96,2	(95,16; 96,64)	D1	100,0

*Примечание:* значение признаков представлено в виде Me и 95%-ного ДИ



**Рис. 2.** Динамика показателей оценки уровня боли по ВАШ перед каждой ингаляцией ксенон-кислородной смеси

**Fig. 2.** Changes in the parameters assessing the level of pain according to VAS before each inhalation of xenon-oxygen mixture

Наиболее выраженный эффект анальгезии наступал сразу после ингаляции. Так, например, после первой ингаляции пациенты отмечали снижение оценки боли до Me 2 (95%-ный ДИ 1,57; 2,19) баллов по ВАШ, что составило ≈ 60%. Положительная динамика отмечена и при последующих ингаляциях, в среднем снижение уровня боли происходило на ≈ 55,3% сразу после ингаляции, в то же время «отскок» уровня боли перед следующей ингаляцией составил в среднем ≈ 54,1% в сравнении с уровнем ВАШ конца предыдущей ингаляции. Анальгетическая эффективность ингаляций ксенон-кислородной смеси в краткосрочной перспективе показала убедительный результат, снижение уровня боли по ВАШ без изменения дозировок, применяемых в сочетанной терапии лекарственных препаратов, перед заключительной пятой ингаляцией составило 60% от исходного,  $p < 0,001$  (рис. 2). Оценка устойчивости анальгетического эффекта в среднесрочной перспективе не входила в задачи исследования.

**Обсуждение**

По данным рекомендаций Американской ассоциации анестезиологов (ASA) и результатов пятого аудиторского проекта Великобритании (NAP-5), среди факторов риска, увеличивающих возможность интранаркозного пробуждения, выделяют: использование миорелаксантов, тотальную внутривенную анестезию, экстренные хирургические вмешательства, кесарево сечение, кардиохирургические вмешательства, отказ от опиоидов во время индукции анестезии, сложную интубацию, ожирение пациента, эпизоды интранаркозного пробуждения в анамнезе, хроническое употребление этанола, опиоидов, бензодиазепинов, технические проблемы оборудования. Также в них описаны способы профилактики эпизодов интранаркозного пробужде-

ния и воспоминаний в интраоперационном периоде при выявлении таковых, все эти положения касаются галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (севофлуран, десфлуран) и внутривенных анестетиков (пропофол, тиопентал, кетамин), однако подобных данных, относящихся к ксенону, не описывается [10, 15].

Главной особенностью и основной целью нашего исследования стало определение концентрации ксенона, при которой у 100% пациентов развивается амнезия, защищающая пациентов в периоперационном периоде от негативных воспоминаний в случае возникновения эпизода интранаркозного пробуждения. В мировой литературе не удалось обнаружить данные, которые бы точно определяли минимальную концентрацию ксенона, достаточную для достоверного исключения воспоминаний. После проведения опроса пациентов и анализа полученных данных установлено, что амнезия у 100% опрошенных пациентов развивалась уже при концентрации анестетика 45%, данная концентрация ксенона в моноварианте соответствует изменениям ЭЭГ стадии D1 (сон средней глубины) по шкале Kugler и показателю BIS индекса 96%. Однако при данной концентрации ксенона все пациенты выполняли команды исследователя (сгибали руку в локте), но после окончания ингаляции не могли этого вспомнить. Необходимо отметить, что развитие амнезии соответствует 1-му уровню хирургической стадии эфирного наркоза по Гведелу (поверхностный наркоз), этот уровень является недостаточным для проведения болезненных процедур без применения дополнительного обезболивания и в практической деятельности не предполагает выполнение хирургических вмешательств при данной стадии наркоза [2].

По нашему мнению, во время общей анестезии ксенон анестезиологу необходимо учитывать эффект амнезии при определенной концентрации анестетика и не допускать снижения концентрации ниже минимально безопасных значений, даже с использованием препаратов, которые способны в сочетании оказывать дополнительное угнетающее влияние на уровень сознания. Необоснованное снижение концентрации ксенона интраоперационно в клинической практике может приводить к невыявленным эпизодам интранаркозного пробуждения, которые могут проявляться лишь отдельными гемодинамическими сдвигами, но приводить в дальнейшем к тяжелым психоэмоциональным расстройствам у пациентов.

Также одной из задач исследования было определение уровня по шкале Kugler на основании оценки активности ритмов ЭЭГ при ингаляции ксенон-кислородной смеси в монотерапии в концентрациях ксенона до 50%. Полученные данные показали, что изменения  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмов при концентрации ксенона 30% соответствовали уровню D0 по шкале Kugler, при 40, 45, 50% уровень активности ЭЭГ был равен D1. Показатель BIS-индекса хоть и имел обратную корреляцию, но сила связи ( $r=0,63$ ) и индекс детер-

минации  $R^2 = 39\%$  показали, что точность показаний BIS при монотерапии ксеноном может быть снижена. Показатели прироста медленно-волновых ритмов ЭЭГ при ингаляции смеси показывают меньший прирост по сравнению с другой нашей работой, где оценивались похожие точки во время операции эндопротезирования коленного сустава при концентрациях ксенона до 65% [6]. Вероятно, меньший прирост медленно-волновых ритмов ЭЭГ у пациентов при ингаляции связан с разницей в возрастном аспекте в сравнении с пациентами при эндопротезировании коленного сустава (средний возраст составил 66,5 года), при ингаляции – 50,5 года, а также с применением адъювантных препаратов в интраоперационном периоде.

Достаточный анальгетический эффект в сочетанной терапии болевых синдромов, описанный ранее [1, 4, 7, 8], подтвердился и в нашем исследовании – снижение уровня боли по ВАШ составило в среднем 60% ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

Амнестический эффект развивается у 100% включенных пациентов при концентрации ксенона на

вдохе от 45% без применения адъювантных препаратов, способных оказывать симульганное угнетающее влияние на уровень сознания. Данное явление должно учитываться в практической работе врачами для профилактики эпизодов интранаркозного пробуждения.

При проведении сеансов ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях до 50% включительно изменения ЭЭГ не превысили уровень D1 по шкале Kugler. Данная шкала может использоваться при оценке уровня угнетения сознания, но необходимо учитывать возрастные характеристики пациентов и изменения активности ЭЭГ.

Снижение показателя BIS-индекса не достигло уровня глубокой седации (Me 96,2; 95%-ный ДИ 95,16; 96,64) даже при концентрации ксенона 50%, что может свидетельствовать о низкой чувствительности показателей BIS при моноанестезии ксеноном ( $r=0,63$ ,  $R^2 = 39\%$ ).

Оценка уровня боли по ВАШ в рамках сочетанной терапии нейрогенного хронического болевого синдрома показала снижение с исходных Me 5 (95%-ный ДИ 4,72; 5,39) баллов до Me 2 (95%-ный ДИ 1,77; 2,22) баллов после пятой ингаляции, снижение составило  $\approx 60\%$ ,  $p < 0,001$ .

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Сарманаева Р. Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – Т. 4. – С. 48–57. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57.
2. Буров Н. Е., Миронова И. И., Корниенко Л. Ю. и др. Клинические стадии и субъективные ощущения при ксеноновой анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 4. – С. 7–11.
3. Буров Н. Е., Молчанов И. В., Николаев Л. Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее // Журнал Клиническая практика. – 2011. – № 2. – С. 3–11. год. ISSN: 2220–309.
4. Герасимова Ю. Ю., Ермаков М. А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. – № 3 (18). – С. 21–24.
5. Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шпичко А. И. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – № 9 (1). – С. 85–95. doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
6. Лисиченко И. А., Гусаров В. Г., Теплых Б. А. и др. Оценка глубины угнетения сознания ксеноном по шкале Kugler у пациентов пожилого и старческого возраста при эндопротезировании коленного сустава: проспективное открытое когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2022. – № 2. – С. 121–131. doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131.
7. Потиевская В. И., Шветский Ф. М., Сидоров Д. В. и др. Оценка влияния ксенона на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у онкологических пациентов: рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 140–150. doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
8. Розенко Д. А., Шихлярова А. И., Попова Н. Н. и др. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптацион-

### REFERENCES

1. Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Sarmanaeva R.R. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of Xenon in cancer pain therapy. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2020, vol. 4, pp. 48-57. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57.
2. Burov N.E., Mironova I.I., Kornienko L.Yu. et al. Clinical stages and subjective sensations during xenon anesthesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1993, no. 4, pp. 7-11. (In Russ.)
3. Burov N.E., Molchanov I.V., Nikolaev L.L. Xenon in medicine: past, present and future. *Journal Klinicheskaya Praktika*, 2011, no. 2, pp. 3-11. (In Russ.) ISSN: 2220-309.
4. Gerasimova Yu.Yu., Ermakov M.A. Neuroprotective effects of subnarcotic and narcotic concentrations of medical xenon. *Vestnik Soveta Molodykh Uchenykh i Spetsialistov Chelyabinskoy Oblasti*, 2017, no. 3 (18), pp. 21-24. (In Russ.)
5. Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., Shpichko A.I. et al. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2020, no. 9 (1), pp. 85-95. (In Russ.) doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
6. Lisichenko I.A., Gusarov V.G., Teplykh B.A. et al. Assessment of xenon-induced depth of hypnosis according to Kugler's scale in elderly and senile patients undergoing knee replacement surgery: a prospective open-label cohort study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2022, no. 2, pp. 121-131. (In Russ.) doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131.
7. Potievskaya V.I., Shvetskiy F.M., Sidorov D.V. et al. Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2021, no. 3, pp. 140-150. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
8. Rozenko D.A., Shikhlyarova A.I., Popova N.N. et al. Efficiency mark postoperative pain management and normalization of adaptation status in patients with reproductive system oncopathology. *Yuzhno-Rossiyskiy*

- ного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – № 2 (1). – С. 14–25. doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-2.
9. Шпичко А. И., Гребенчиков О. А., Молчанов И. В. и др. Кардиопротективные свойства ксенона // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – № 9 (2). – С. 264–272. doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
  10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 4. – P. 847–864. doi: 10.1097/00000542-200604000-00031.
  11. Cullen S. C., Eger E. I. 2nd, Cullen B. F. et al. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane // *Anesthesiology*. – 1969. – Vol. 31, № 4. – P. 305–309. doi: 10.1097/00000542-196910000-00003.
  12. Kugler J. *Electroencephalographie in Klinik und Praxis* [Electroencephalography in clinics and practice]. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 1981.
  13. Malver L., Brokjaer A., Staahl C. et al. Electroencephalography and analgesics // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77, № 1. – P. 72–95. doi: 10.1111/bcp.12137.
  14. Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 94, № 4. – P. 611–614. doi.org/10.1097/00000542-200104000-00014.
  15. Pandit J., Andrade J., Bogod D. et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: protocol, methods and analysis of data // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1078–1088. doi: 10.1111/anae.12811.
  9. Shpichko A.I., Grebenchikov O.A., Molchanov I.V. et al. Cardioprotective properties of xenon. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2020, no. 9 (2), pp. 264–272. (In Russ.) doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
  10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*, 2006, vol. 104, no. 4, pp. 847–864. doi: 10.1097/00000542-200604000-00031.
  11. Cullen S.C., Eger E.I. 2nd, Cullen B.F. et al. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*, 1969, vol. 31, no. 4, pp. 305–309. doi: 10.1097/00000542-196910000-00003.
  12. Kugler J. *Electroencephalographie in Klinik und Praxis* [Electroencephalography in clinics and practice]. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 1981.
  13. Malver L., Brokjaer A., Staahl C. et al. Electroencephalography and analgesics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, vol. 77, no. 1, pp. 72–95. doi: 10.1111/bcp.12137.
  14. Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 4, pp. 611–614. doi.org/10.1097/00000542-200104000-00014.
  15. Pandit J., Andrade J., Bogod D. et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: protocol, methods and analysis of data. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 10, pp. 1078–1088. doi: 10.1111/anae.12811.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,  
105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.  
Тел.: +7 (499) 464–03–03.

**Лисиченко Иван Александрович**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации стационара, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ.  
E-mail: lisichenko2007@yandex.ru

**Гусаров Виталий Геннадьевич**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ, главный врач стационара.  
Тел.: +7 (499) 463–00–00.  
E-mail: gusarov1974@mail.ru

**Теплых Борис Анатольевич**

заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ.  
E-mail: batru@mail.ru

**Замятин Михаил Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального центра медицины катастроф, заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях ИУВ.  
E-mail: mnz1@yandex.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov National Medical and Surgical Center,  
70, Nizhnaya Pervomayskaya St.,  
Moscow, 105203.  
Phone: +7 (499) 464–03–03.

**Ivan A. Lisichenko**

Anesthesiologist and Emergency Physician of In-Patient Anesthesiology and Intensive Care Department, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education.  
Email: lisichenko2007@yandex.ru

**Vitaly G. Gusarov**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education, Head Physician of In-Patient Unit.  
Phone: +7 (499) 463–00–00.  
Email: gusarov1974@mail.ru

**Boris A. Teplykh**

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education.  
Email: batru@mail.ru

**Mikhail N. Zamyatin**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Director of Disaster Medicine Federal Center, Head of Department of Organization of Medical Care in Emergency Situations, Institute for Advanced Medical Education.  
Email: mnz1@yandex.ru

**Чаянов Никита Васильевич**

ООО «АТЕС МЕДИКА софт»,

кандидат биологических наук, психофизиолог.

115419, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 11.

Тел.: +7 (495) 925-11-02.

E-mail: [nvchayan@mail.ru](mailto:nvchayan@mail.ru)

**Nikita V. Chayanov**

ATES MEDICA Soft,

Candidate of Biological Sciences, Psychophysicologist.

11, Ordzhonikidze St., Moscow, 115419.

Phone: +7 (495) 925-11-02.

Email: [nvchayan@mail.ru](mailto:nvchayan@mail.ru)



# Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком

И. Н. ТЮРИН<sup>1,2</sup>, Д. Н. ПРОЦЕНКО<sup>1,2</sup>, И. А. КОЗЛОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Номмунарна» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить динамику и прогностическую значимость содержания NT-proBNP в крови больных с пульмоногенным сепсисом.

**Материал и методы:** обследовали 34 больных с пульмоногенным сепсисом или септическим шоком в возрасте  $54,5 \pm 2,9$  года. Летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила 47,1%. Содержание NT-proBNP, уровень прокальцитонина (ПКТ), лактатемия и показатели гемодинамики регистрировали в 1-е сут (I этап) и 4–5-е сут нахождения в ОРИТ (II этап). Гемодинамику оценивали с помощью транспульмональной термодилуции. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** на I этапе содержание NT-proBNP в крови составляло  $5\,220 [1\,380–17\,850]$  пг/мл, на II этапе не снижалось ( $p = 0,726$ ) и составляло  $1\,760 [631–847]$  пг/мл. На I этапе NT-proBNP коррелировал с индексом внесосудистой воды легких ( $\rho = 0,445; p = 0,038$ ) и систолическим давлением в легочной артерии ( $\rho = 0,414; p = 0,023$ ). На II этапе NT-proBNP коррелировал с ПКТ ( $\rho = 0,569; p = 0,003$ ), лактатемией ( $\rho = 0,525; p = 0,001$ ) и отношением среднего артериального давления к дозе норэпинефрина ( $\rho = -0,422; p = 0,035$ ). Уровень NT-proBNP на I этапе не был предиктором летальности в ОРИТ: ОШ 1,0000; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0001. На II этапе уровень NT-proBNP  $> 4\,260$  пг/мл (чувствительность 87,5%, специфичность 94,4%) был предиктором летальности: ОШ 1,0004, 95%-ный ДИ 1,0000–1,0008,  $p = 0,046$  (площадь под ROC-кривой 0,893, 95%-ный ДИ 0,732–0,974). Любая степень прироста NT-proBNP ( $> 0$  пг/мл) между I и II этапами предсказывала летальность (чувствительность 87,5%, специфичность 94,4%): ОШ 119,0, 95%-ный ДИ 9,7432–1 453,4241,  $p = 0,0002$  (площадь под ROC-кривой 0,903, 95%-ный ДИ 0,751–0,977).

**Заключение:** для больных с пульмоногенным сепсисом характерно существенное повышение содержания NT-proBNP в крови. На I этапе биомаркер коррелировал с показателями легочной гипертензии и умеренного отека легких и не являлся предиктором летальности. На II этапе NT-proBNP коррелировал с показателями тяжести инфекции и сепсиса (ПКТ, лактатемия, отношение АД<sub>ср</sub>/доза НЭ). На этом этапе уровень NT-proBNP, превышающий 4 000 пг/мл, и/или любая степень увеличения содержания биомаркера в крови являлись чувствительными и специфичными предикторами летального исхода. Особенности этиопатогенеза в гиперпродукции BNP при пульмоногенном сепсисе затрудняют интерпретацию повышения NT-proBNP как показателя септической кардиомиопатии, что не снижает ценность биомаркера в качестве чувствительного и специфичного предиктора летальности.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, септическая кардиомиопатия, натрийуретический пептид В-типа, N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа, NT-proBNP

**Для цитирования:** Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А. Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 28–39. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-28-39

## N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is a Myocardial Biomarker in Pulmonary Sepsis and Septic Shock

I. N. TYURIN<sup>1,2</sup>, D. N. PROTSSENKO<sup>1,2</sup>, I. A. KOZLOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study changes and prognostic significance of the blood NT-proBNP in the patients with pulmonary sepsis.

**Subjects and Methods.** The study included 34 patients aged  $54.5 \pm 2.9$  years with pulmonary sepsis or septic shock. Lethality in the intensive care unit (ICU) was 47.1%. NT-proBNP, procalcitonin (PCT) levels, blood lactate and hemodynamic parameters were registered on the 1st day (stage 1) and on the 4th–5th day of the ICU stay (stage 2). Hemodynamics was assessed through transpulmonary thermodilution. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** At stage 1, NT-proBNP level was  $5,220 [1,380–17,850]$  pg/ml, did not decrease ( $p = 0.726$ ) at stage 2 and amounted to  $1,760 [631–847]$  pg/ml. At stage 1, NT-proBNP correlated with extravascular lung water index ( $\rho = 0.445; p = 0.038$ ) and systolic pulmonary artery pressure ( $\rho = 0.414; p = 0.023$ ). At stage 2, NT-proBNP correlated with PCT ( $\rho = 0.569; p = 0.003$ ), blood lactate ( $\rho = 0.525; p = 0.001$ ), and mean arterial pressure to norepinephrine dosage ratio ( $\rho = -0.422; p = 0.035$ ). At stage 1, NT-proBNP was no predictor of lethality in the ICU: OR 1.0000; 95% CI 1.0000–1.0001. At stage 2, NT-proBNP  $> 4,260$  pg/ml (sensitivity 87.5%, specificity 94.4%) was a predictor of lethality: OR 1.0004, 95% CI 1.0000–1.0008,  $p = 0.046$  (AUC 0.893, 95% CI 0.732–0.974).

Any increase of NT-proBNP level ( $> 0$  pg/ml) between stages 2 and 1 was a predictor of lethality (sensitivity 87.5%, specificity 94.4%): OR 119.0, 95% CI 9.7432–1,453.4241,  $p = 0.0002$  (AUC 0.903, 95% CI 0.751–0.977).

**Conclusion:** Patients with pulmonary sepsis are characterized by a significant increase of blood NT-proBNP. At stage 1, the biomarker correlated with pulmonary hypertension and moderate pulmonary edema and was no predictor of lethality. At stage 2, NT-proBNP correlated with the indices of infection and sepsis severity (procalcitonin, blood lactate, and mean arterial blood pressure/norepinephrine dosage ratio). At this stage, NT-proBNP levels greater than 4,000 pg/mL and/or any degree of increase in blood levels of the biomarker were both sensitive and specific predictors of a lethal outcome. Specific features of etiopathogenesis of BNP hyperproduction in pulmonary sepsis make it difficult to interpret the elevation of NT-proBNP as an indicator of septic cardiomyopathy but does not reduce its value as a sensitive and specific predictor of lethality.

*Key words:* sepsis, septic shock, septic cardiomyopathy, B-type natriuretic peptide, N-terminal segment of B-type natriuretic prepeptide, NT-proBNP

**For citations:** Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is a myocardial biomarker in pulmonary sepsis and septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 28-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-28-39

*Для корреспонденции:*

Козлов Игорь Александрович  
E-mail: iakozlov@mail.ru

*Correspondence:*

Igor A. Kozlov  
Email: iakozlov@mail.ru

В течение последних лет определение содержания в крови натрийуретического пептида (НУП) В-типа (BNP) и/или N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP) в качестве кандидатных маркеров септической кардиомиопатии и предикторов исхода сепсиса привлекает постоянное внимание клиницистов [7, 12, 14, 19, 24, 26, 44]. Однако, интерпретируя соответствующие лабораторные данные, следует учитывать, что гиперпродукция НУП при сепсисе имеет в достаточной степени сложный патогенез, который сводится не только к перегрузке миокарда, но и к реализации ряда других факторов. Последние могут варьироваться в зависимости от заболеваний, которые осложнились сепсисом [14, 43], а также от вовлеченности тех или иных систем организма [17, 45]. Сепсис, как считают, имеет несколько подклассов (субфенотипы), отличающихся вариантом полиорганной недостаточности, состоянием системы кровообращения, реакцией на инфузионную нагрузку и возможным исходом [45]. Одним из отдельных подклассов может быть сепсис, осложняющий заболевания легких [31, 45].

В исследованиях, посвященных диагностической и прогностической ценности НУП, данные, полученные при пульмоногенном, абдоминальном и других вариантах сепсиса, как правило, анализируют совместно в гетерогенной выборке [10, 20, 24, 26, 41, 44]. Динамика и предикторная значимость NT-proBNP при сепсисе у больных с заболеваниями легких представлены лишь в единичных сообщениях [3, 31]. Вместе с тем опубликован ряд результатов исследований, в которых показана неблагоприятная роль повышенного и/или нарастающего уровня BNP (NT-proBNP) в прогнозе внебольничной пневмонии (ВП) [2, 7, 9, 18, 20, 32, 34]. Данные о том, осложнялась ли ВП сепсисом и как это сказывалось на динамике биомаркеров, в этих публикациях не приведены.

Цель исследования: изучить динамику и прогностическую значимость содержания NT-proBNP в крови больных с пульмоногенным сепсисом.

## Материал и методы

В соответствии с разрешением локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова № 212 (2021) выполнили одноцентровое простое наблюдательное проспективное исследование.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;
- наличие сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35], осложнившего ВП;

- наличие письменного информированного согласия больного на включение в исследование, использование инвазивных мер наблюдения и лечения.

Критерии невключения:

- сепсис в сочетании с нозокомиальной пневмонией;
- терминальная стадия хронических легочных заболеваний;
- терминальная стадия онкологического заболевания;
- тяжелые заболевания эндокринной системы, черепно-мозговая или сочетанная травма;
- беременность;
- сопутствующие клапанные заболевания сердца и осложненные формы ишемической болезни сердца, хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе;
- отказ больного от участия в исследовании.

Критерии исключения:

- ранний летальный исход, не позволивший завершить исследование;
- технические проблемы с выполнением лабораторных анализов и/или инвазивным мониторингом;
- летальный исход, не связанный с сепсисом;
- перевод больного в другое отделение или стационар.

Первично включили в исследование 39 больных ВП, осложненной сепсисом или септическим шоком, установленным в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35]. Исключили из исследования 5 больных: в связи с ранним летальным исходом ( $n = 1$ ), техническими проблемами ( $n = 3$ ), летальным исходом на фоне продолжающегося кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода ( $n = 1$ ).

Проанализировали данные обследования и лечения 34 больных. Септический шок по критериям «Сепсис-3» [35] диагностировали у 12 (35,3%) больных. Уровень гиперлактатемии в этих наблюдениях составлял 2,3–14,0 (4,3 [2,60–11,65]) моль/л. Летальный исход на 6–33-и (13,5 [10,5–19,0]) сут нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) наступил у 16 (47,1%) больных, 14-суточная летальность составила 26,5%, 28-суточная – 38,2%.

Больные получали стандартное интенсивное лечение, включавшее деэскалационную антибиотикотерапию со сменой препаратов согласно результатам бактериологических посевов биологических сред, инфузии сбалансированных кристаллоидных растворов и другие лечебные меры. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов

выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [35]. В 24 (70,6%) наблюдениях больным проводили искусственную вентиляцию легких и седацию пропофолом в дозах 0,7–2,9 (1,7 [0,9–1,8]) мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>.

Всем больным при поступлении выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии. В течение первых 24 ч нахождения в ОРИТ (I этап) и на 4–5-е сут (II этап) интенсивного лечения забирали пробы венозной крови для определения содержания NT-proBNP фотометрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension Xpand Plus (Siemens, США) и уровня прокальцитонина (ПКТ) иммуноферментным методом с использованием анализатора miniVIDAS (BioMerieux, Франция). Нормой считали значения NT-proBNP < 450 пг/мл.

В бедренную артерию вводили катетер Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Dräger. В процессе PiCCO-мониторинга и транспульмональной термодилуции регистрировали комплекс стандартных показателей [4].

С помощью портативного ультразвукового портативного аппарата Vivid I (фирма GE Healthcare) выполняли прикроватную эхокардиографию (ЭхоКГ). Объемы и фракцию изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) определяли в В-режиме по методу Симпсона (метод «дисков»). Определение систолического давления в легочной артерии (ДЛА<sub>с</sub>) проводили по систолическому градиенту давления на трикуспидальном клапане между правыми желудочком и предсердием с использованием модифицированного уравнения Бернулли.

Проанализировали возраст больных и оценку по шкале APACHE II на I этапе. На I и II этапах регистрировали и анализировали: оценку по шкале SOFA, среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>), частоту сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД), сердечный индекс (СИ), индексы ударного объема (ИУО), общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) и глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС = СИ/ИГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), ФИЛЖ и ДЛА<sub>с</sub>. Кроме того, рассчитывали и анализировали:

- индекс мощности сердца (ИМС = СИ × АД<sub>ср</sub>/451);

- инотропный индекс (ИИ) и вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) [1] по формулам:

ИИ (у. е.) = доза допамина (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + доза добутамина (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + доза эпинефрина (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) × 100;

ВИИ (у. е.) = доза норэпинефрина (НЭ) (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) × 100 + доза допамина

(мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + доза добутамина (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + доза эпинефрина (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) × 100;

- отношение АД<sub>ср</sub>/доза НЭ (у. е.).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Учитывая ограниченный объем выборки, характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Д’Агостино – Пирсона. Все данные представили в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей (P25–P75), а данные, имевшие нормальное распределение, дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Частоту признаков представили в виде средней частоты (P). Отличия данных несвязанных выборок оценивали по критерию Манна – Уитни, отличия в связанных выборках – с помощью критерия Вилкоксона.

Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (rho).

Оценивали 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ rho) и величину *p*. При значениях rho < 0,3 связь считали слабой, при значениях 0,3–0,7 – умеренной, более 0,7 – сильной.

Для установления прогностической значимости показателей изучили влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно (1 – есть признак, 0 – нет признака), с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (*p*).

Для оценки разделительной способности независимых переменных (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ ППК и статистической значимости (*p*) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК > 0,9 отличным, 0,80–0,89 – очень хорошим, 0,70–0,79 – хорошим, 0,60–0,69 – средним, 0,50–0,59 – неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, точка cut-off), т. е. значение переменной, указывающее на риск наличия признака, определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Отличия и выявленные закономерности считали значимыми при *p* < 0,05.

**Результаты**

При поступлении в ОРИТ состояние больных ВП, осложненной пульмоногенным сепсисом, было тяжелым (табл. 1).

Практически нормальный уровень NT-proBNP в 1-е сут интенсивного лечения был выявлен только у 4 (11,8%) больных. Значения биомаркера в этих наблюдениях варьировались от 359 до 448 пг/мл. Медианные значения NT-proBNP в течение всего периода исследования были резко увеличены и значимо не изменялись (табл. 2). Уровень ПКТ указывал на выраженный инфекционный процесс. Параметры центральной гемодинамики в 1-е сут пребывания в ОРИТ свидетельствовали о значимой кардиодепрессии: были существенно снижены медианные значения СИ, ИМС, ИУО, ГФИС и ИФС. ЦВД, ИГКДО и ИОПСС находились в пределах нормы, а ЧСС соответствовала умеренной тахикардии.

Повышенный ИВСВЛ свидетельствовал об отеке легких. Медианные значения ФИЛЖ находились в пределах нормы, а средние (медианные) значения ДЛА<sub>с</sub> указывали на значимую легочную гипертензию. Медиана лактатемии находилась в пределах нормы, хотя, как отмечено выше, у больных в состоянии септического шока показатель превышал 2 ммоль/л. Судя по ИИ, ВИИ и АД<sub>ср</sub>/доза НЭ, для поддержания рекомендуемого уровня АД<sub>ср</sub> была необходима активная симпатомиметическая терапия.

На протяжении 4–5 сут интенсивного лечения значимо уменьшалась оценка по SOFA, повышались АД<sub>ср</sub>, СИ, ИМС, ИУО и ИФС. Медианные значения АД<sub>ср</sub>, СИ и ИМС начинали соответствовать физиологической норме, а ИУО и ИФС оставались сниженными. ГФИС не менялась и оставалась крайне низкой. Данные ЭхоКГ также не изменялись. Не регистрировали значимых изменений ИВСВЛ, лактатемии, ИИ, ВИИ и АД<sub>ср</sub>/доза НЭ.

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных и тяжесть их состояния при поступлении в ОРИТ**

*Table 1. Characteristics of the examined patients and the severity of their state by admission to ICU*

Показатели	Значения показателей на этапах исследования		Значения <i>p</i>
	1-е сут	4–5-е сут	
NT-proBNP, пг/мл	5 220,0 [1 380,0–17 850,0]	1 760,0 [631,0–8 470,0]	0,726
SOFA, баллы	10,0 [9,0–12,0]	8,0 [5,0–11,0]	0,001
ПКТ, пг/мл	5,3 [1,6–38,7]	8,5 [1,2–39,2]	0,741
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	75,0 [56,5–82,7] (70,4 ± 3,3)	84,0 [80,0–90,0] (84,6 ± 1,9)	0,0002
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	106,0 [88,0–118,7] (104,4 ± 3,9)	99,5 [87,5–108,1]	0,285
ЦВД, мм рт. ст.	9,0 [5,25–10,75] (8,5 ± 0,6)	8,0 [7,0–10,25]	0,478
СИ, л/(мин · м <sup>2</sup> )	2,0 [1,4–3,9]	3,3 [2,7–3,8] (3,3 ± 0,2)	< 0,0001
ИМС, Вт/м <sup>2</sup>	0,291 [0,207–0,419] (0,334 ± 0,03)	0,621 [0,503–0,754]	< 0,0001
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	20,7 [14,6–24,4] (20,6 ± 1,6)	33,0 [26,4–43,7]	0,0001
ИОПСС, дин · с · см <sup>-5</sup> · м <sup>2</sup>	2 267,0 [1 448,0–2 815,0]	1 848,5 [1 464,0–2 529,0]	0,277
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	729,5 [629,0–847,0]	804,0 [700,7–893,0]	0,155
ГФИС, %	16,7 [12,2–20,25] (17,2 ± 1,0)	17,1 [12,4–24,0]	0,281
ИФС, мин <sup>-1</sup>	2,9 [2,1–4,1] (3,1 ± 0,2)	4,0 [3,0–5,0]	0,002
ИВСВЛ, мл/кг	10,5 [8,0–16,0]	10,0 [8,25–16,00]	0,938
ФИЛЖ, %	50,0 [41,0–55,0]	49,5 [44,0–54,0] (48,1 ± 1,4)	0,673
ДЛА <sub>с</sub> , мм рт. ст.	49,5 [40,0–55,0] (49,5 ± 2,3)	51 [41,0–55,0] (48,7 ± 2,1)	0,491
Лактатемия, моль/л	1,9 [1,45–2,65]	1,75 [1,1–2,5]	0,100
ИИ, у. е.	8,0 [5,0–10,0]	5,0 [5,0–8,0]	0,211
ВИИ, у. е.	30,0 [18,25–61,25]	37,5 [16,0–55,0]	0,397
АД <sub>ср</sub> /доза НЭ, у. е.	190,3 [83,2–381,2]	270,0 [166,2–449,0]	0,388

**Таблица 2. Лабораторные, клинические и гемодинамические показатели у обследованных больных с пульмоногенным сепсисом**

*Table 2. Laboratory, clinical and hemodynamic parameters in the examined patients with pulmonary sepsis*

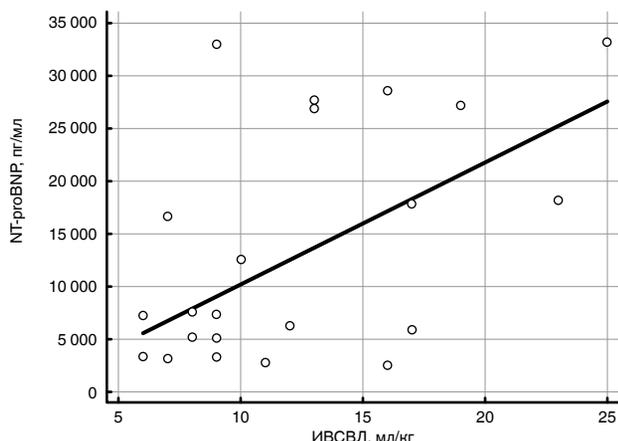
Значения / показатели	Min	Max	Me [P25–P75] (M ± m)
Мужчин/женщин, <i>n</i>	28/6		
Возраст, лет	20	85	56,0 [42–67] (54,5 ± 2,9)
CURB-65, баллы	2	5	4,0 [3,0–4,0]
APACHE II, баллы	9	33	20,0 [16,0–24,0] (20,2 ± 0,8)
SOFA, баллы	5	16	10,0 [9,0–12,0]

NT-proBNP в 1-е сут наблюдения (табл. 3) умеренно прямо коррелировал с ИВСВЛ (рис. 1) и ДЛА<sub>с</sub> (рис. 2). Корреляционных связей с другими клинико-лабораторными показателями и параметрами центральной гемодинамики, включая ФИЛЖ, не было.

**Таблица 3.** Корреляции уровня NT-proBNP в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ с клиническими, гемодинамическими и эхокардиографическими показателями

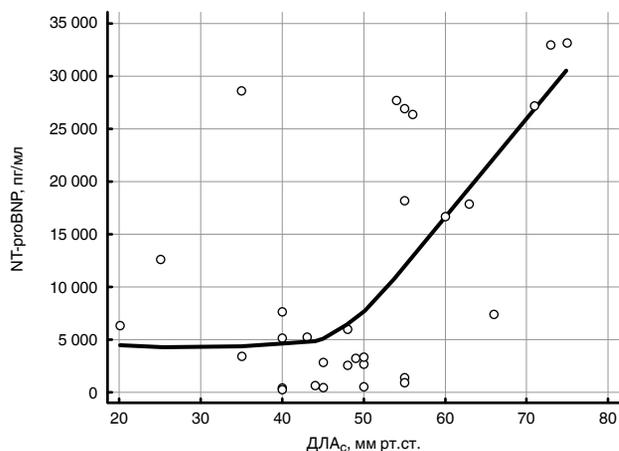
**Table 3.** Correlations of NT-proBNP level on the 1st day of stay in ICU with clinical, hemodynamic and echocardiographic parameters

Показатели	r	95%-ный ДИ	p
Возраст	-0,094	-0,419–0,252	0,597
CURB-65	-0,168	-0,497–0,180	0,342
APACHE II	-0,032	-0,366–0,310	0,859
SOFA	0,244	-0,103–0,538	0,164
ПКТ	0,195	-0,247–0,570	0,385
АД <sub>ср</sub>	0,296	-0,065–0,588	0,106
ЧСС	-0,078	-0,420–0,285	0,678
ЦВД	0,119	-0,246–0,454	0,524
СИ	0,020	-0,320–0,356	0,910
ИМС	0,254	-0,110–0,558	0,168
ИУО	0,197	-0,169–0,516	0,288
ИОПСС	-0,189	-0,514–0,184	0,318
ИГКДО	0,050	-0,294–0,381	0,781
ГФИС	0,132	-0,216–0,450	0,456
ИФС	-0,104	-0,427–0,243	0,559
ИВСВЛ	0,445	0,028–0,730	0,038
ФИЛЖ	-0,250	-0,560–0,121	0,182
ДЛА <sub>с</sub>	0,414	0,063–0,674	0,023
Лактатемия	0,215	-0,139–0,520	0,231
ИИ	-0,054	-0,558–0,110	0,268
ВИИ	-0,219	-0,542–0,161	0,254
АД <sub>ср</sub> /доза НЭ	0,224	-0,188–0,569	0,282



**Рис. 1.** Корреляция между уровнем NT-proBNP и ИВСВЛ в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ

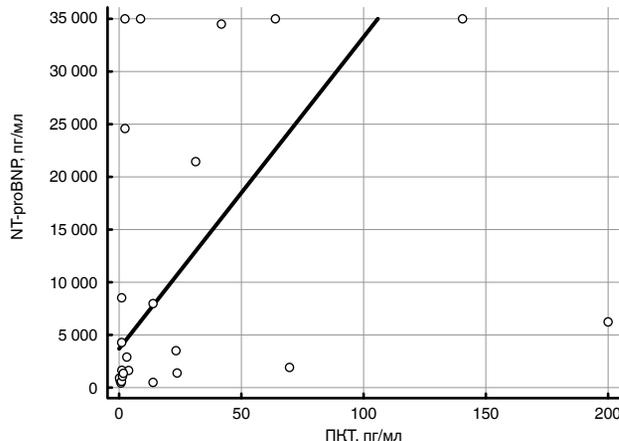
**Fig. 1.** Correlation of NT-proBNP level with extravascular lung water index on the 1st day of the ICU stay



**Рис. 2.** Корреляция между уровнем NT-proBNP и ДЛА<sub>с</sub> в 1-е сут пребывания больных в ОРИТ

**Fig. 2.** Correlation of NT-proBNP level with systolic pulmonary artery pressure on the 1st day of the ICU stay

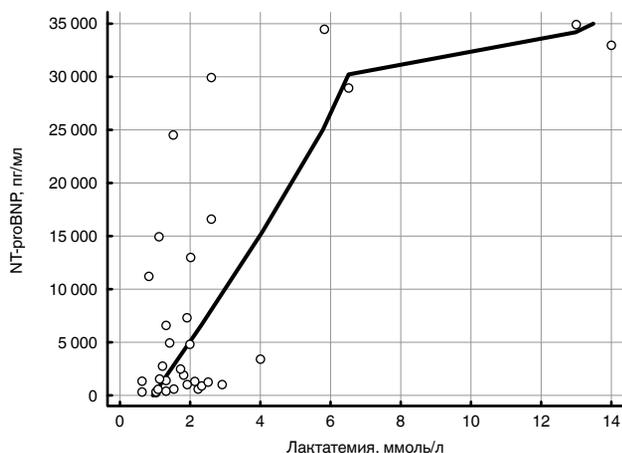
На 4–5-е сут интенсивного лечения зарегистрировали умеренные прямые корреляционные связи между NT-proBNP и ПКТ (рис. 3), между NT-proBNP и лактатемией (рис. 4), а также обратную связь уровня биомаркера и значений показателя АД<sub>ср</sub>/доза НЭ (рис. 5). На этом этапе исследования связей между NT-proBNP и показателями транспульмональной термодилуции и ЭхоКГ не было (табл. 4).



**Рис. 3.** Корреляция между уровнем NT-proBNP и содержанием в крови ПКТ на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

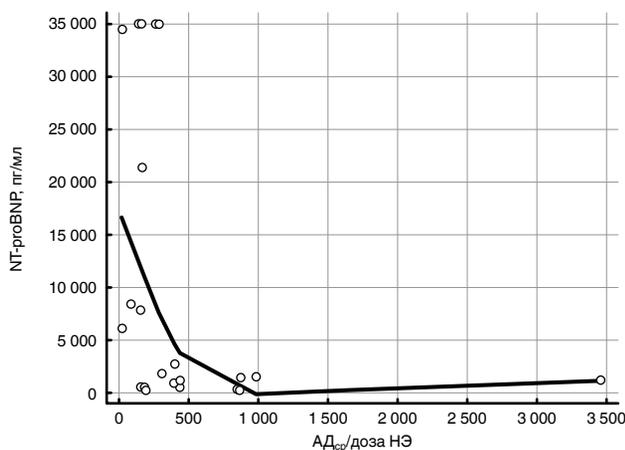
**Fig. 3.** Correlation of NT-proBNP level with blood level of PCT on the 4th-5th day of the ICU stay

Содержание в крови NT-proBNP в 1-е сут интенсивного лечения пульмогенного сепсиса не было ассоциировано с летальностью в ОРИТ: ОШ 1,0000; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0001;  $p = 0,395$ . На 4–5-е сут интенсивного лечения NT-proBNP становился независимым предиктором летальности в ОРИТ: ОШ 1,0004; 95%-ный ДИ 1,0000–1,0008;  $p = 0,046$ . При ROC-анализе качество модели было очень хорошим: ППК 0,893; 95%-ный ДИ 0,732–0,974;  $p < 0,0001$ . ПЗ  $> 4\ 260$  пг/мл предсказывало не-



**Рис. 4.** Корреляция между уровнем NT-proBNP и лактатемией на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

**Fig. 4.** Correlation of NT-proBNP level with blood lactate on the 4th-5th day of the ICU stay



**Рис. 5.** Корреляция между уровнем NT-proBNP и отношением АД<sub>ср</sub>/доза НЭ на 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ

**Fig. 5.** Correlation of NT-proBNP level with mean arterial blood pressure/norepinephrine dosage ratio on the 4th-5th day of the ICU stay

благоприятный исход с чувствительностью 85,7% (95%-ный ДИ 57,10–98,2%) и специфичностью 94,4% (95%-ный ДИ 72,7–99,9%) (рис. 6).

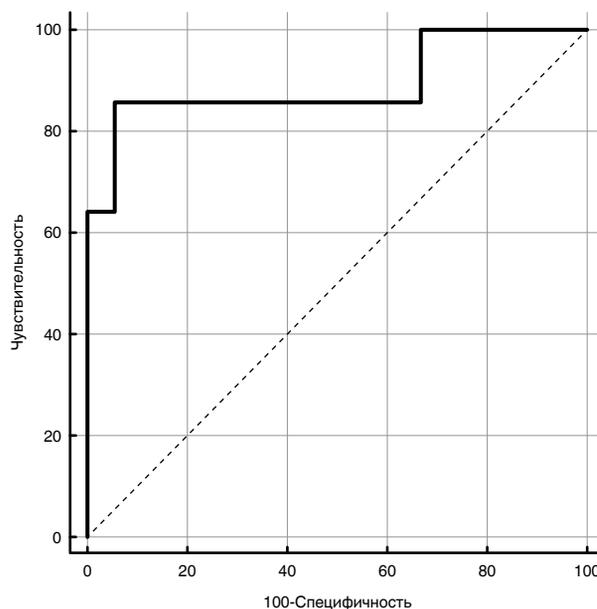
В 1-е сут пребывания в ОРИТ уровень NT-proBNP у выживших и умерших больных значимо не отличался (рис. 7). К 4–5-м сут у больных с неблагоприятным исходом уровень биомаркера резко увеличивался, а в остальных, напротив, значимо снижался. Очевидно, разнонаправленная динамика NT-proBNP определяла отсутствие значимых межэтапных изменений медианных значений по всей группе обследованных.

Из 16 умерших уровень NT-proBNP в течение 4–5 сут наблюдения увеличился у 15 (93,7%) больных (рис. 8). Степень прироста широко варьировалась: от 139 до 17 300 пг/мл (2 140 [529–14 205]) пг/мл. Прирост биомаркера являлся предиктором летального исхода: ОШ 119,0; 95%-ный

**Таблица 4.** Корреляции уровня NT-proBNP в 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ с клиническими и гемодинамическими показателями

**Table 4.** Correlations of NT-proBNP level with clinical and hemodynamic parameters on the 4th-5th day of the ICU stay

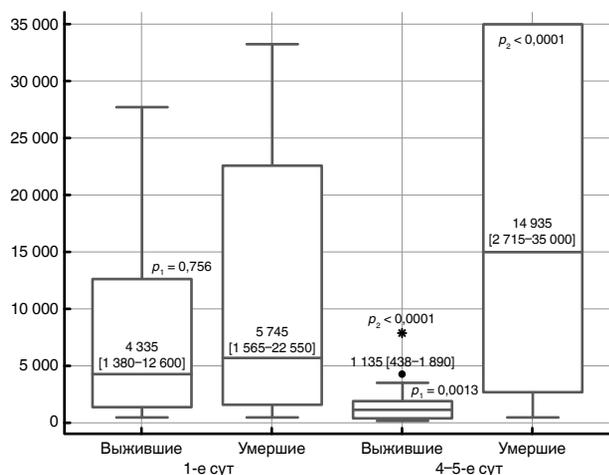
SOFA	0,311	-0,055–0,604	0,094
ПКТ	0,569	0,224–0,787	0,003
АД <sub>ср</sub>	0,134	-0,232–0,466	0,473
ЧСС	0,129	-0,236–0,462	0,490
ЦВД	0,225	-0,155–0,546	0,241
СИ	0,071	-0,291–0,415	0,705
ИМС	0,028	-0,329–0,379	0,879
ИУО	-0,247	-0,553–0,117	0,180
ИОПСС	-0,077	-0,451–0,320	0,709
ИГНДО	-0,012	-0,365–0,344	0,948
ГФИС	-0,135	-0,467–0,231	0,471
ИФС	0,006	-0,349–0,359	0,975
ИВСВЛ	0,183	-0,247–0,554	0,402
ФИЛЖ	-0,093	-0,418–0,253	0,601
ДЛас	0,276	-0,069–0,562	0,114
Лактатемия	0,525	0,228–0,733	0,001
ИИ	0,056	-0,305–0,402	0,766
ВИИ	0,132	-0,233–0,465	0,479
АД <sub>ср</sub> /доза НЭ	-0,422	-0,723... -0,036	0,035



**Рис. 6.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность уровня NT-proBNP на 4–5-е сут пребывания больных с пульмоногенным сепсисом в ОРИТ в отношении летальности

**Fig. 6.** ROC-curve demonstrating the separating power of NT-proBNP level in patients with pulmonary sepsis on the 4th–5th day of the ICU stay in relation to lethality

ДИ 9,7432–1 453,4241;  $p = 0,0002$ . При ROC-анализе качество модели было отличным (рис. 8): ППК 0,903 (95%-ный ДИ 0,751–0,977;  $p < 0,0001$ ). Любой прирост содержания NT-proBNP в крови

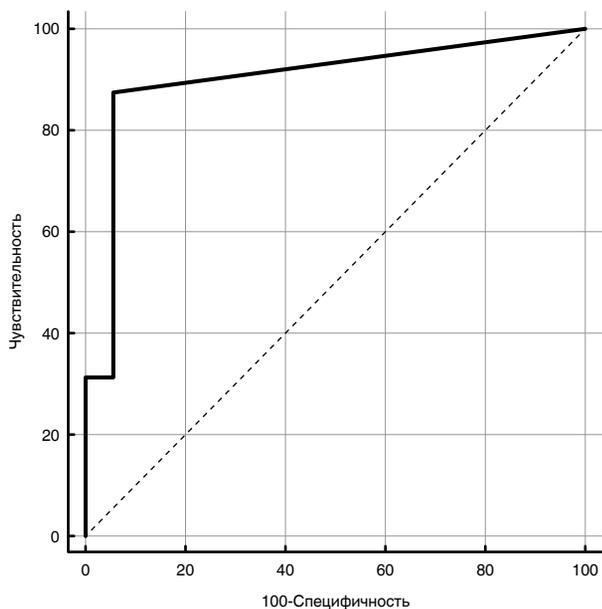


**Рис. 7.** Динамика NT-proBNP у выживших и умерших больных.

Примечание:  $p_1$  – достоверность отличий у выживших и умерших больных по критерию Манна – Уитни;  $p_2$  – достоверность отличий между данными в 1-е и 4–5-е сут пребывания больных в ОРИТ по критерию Вилкоксона

**Fig. 7.** Changes in NT-proBNP level in survivors and non-survivors.

Note:  $p_1$  – significance of differences in survivors and non-survivors according to the Mann–Whitney test;  $p_2$  – significance of differences between the data on the 1st and 4–5th days of patients’ stay in ICU according to the Wilcoxon test



**Рис. 8.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность динамики уровня NT-proBNP в течение 4–5 сут пребывания больных с пульмоногенным сепсисом в ОРИТ в отношении летальности

**Fig. 8.** ROC-curve demonstrating the separating power of NT-proBNP changes level in patients with pulmonary sepsis during 4-5 days of the ICU stay in relation to lethality

(> 0 пг/мл) предсказывал летальность в ОРИТ с чувствительностью 87,5% (95%-ный ДИ 61,2–98,9%) и специфичностью 94,4% (95%-ный ДИ 72,6–99,9%).

## Обсуждение

Повышенный уровень NT-proBNP у обследованных больных вполне соответствует сообщением о накоплении биомаркера в крови при сепсисе и/или септическом шоке до медианных значений 1 500–5 000 пг/мл [6, 8, 10, 19, 24, 38, 44]. Такая степень увеличения содержания в сыворотке NT-proBNP и/или BNP многократно превышает их значения, используемые в качестве диагностических и прогностических показателей в кардиологии [27] и в некардиальной хирургии у больных высокого риска [11]. Причины резкого выброса в кровь BNP (NT-proBNP) в рассматриваемой клинической ситуации остаются предметом дискуссии. Есть веские основания полагать, что гиперпродукция миокардиальных НУП обусловлена сочетанием ряда причин и различных патофизиологических механизмов.

Учитывая, что повышенные концентрации биомаркера могут быть выявлены у больных без явных признаков дисфункции ЛЖ [21], обсуждают ряд негемодинамических этиопатогенетических факторов. Экспрессия гена, регулирующего синтез BNP, и усиление продукции последнего в кардиомиоцитах происходит под влиянием эндотоксина грамотрицательных бактерий, а также провоспалительных интерлейкинов-1 $\beta$ , -6, -18 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [13, 16, 36, 39]. Предполагают стимулирующие эффекты на инкрецию BNP катехоламинов, ангиотензина II и эндотелина-1 [25]. Косвенным подтверждением того, что прогрессирование провоспалительных и нейроэндокринных сдвигов детерминирует гиперпродукцию BNP, являются более низкие уровни NT-proBNP при ВП, предположительно не осложненной сепсисом [2, 9, 18, 34].

Вместе с тем опубликованы многочисленные свидетельства связи гиперпродукции BNP при сепсисе с нарушениями гемодинамики и проявлениями септической кардиомиопатии [19, 30]. Показана ассоциированность повышенного уровня НУП со снижением ФИЛЖ, уменьшением СИ и ИУО ЛЖ [21], а также корреляции биомаркеров с рядом других гемодинамических параметров [14, 15, 28] и ЭхоКГ-признаками диастолической дисфункции ЛЖ [23], которую считают наиболее ранним проявлением септической кардиомиопатии [42].

В ранние сроки интенсивного лечения (I этап) уровень NT-proBNP не коррелировал с тяжестью ВП (CURB-65), осложнившейся сепсисом. Есть основания полагать, что ухудшение состояния больного ВП за счет развития сепсиса нарушает возможную связь между NT-proBNP и CURB-65 [2]. На этом этапе также не было корреляций между биомаркером и оценкой по SOFA и ПКТ, которые описаны при абдоминальном сепсисе [6].

В 1-е сут наблюдения NT-proBNP коррелировал с ДЛА<sub>c</sub> и ИВСВЛ. Медианное (среднее) значение ДЛА<sub>c</sub> указывало на умеренную легочную гипертензию, которая может сопровождать как

ВП [5], так и сепсис [14, 37]. Ранее указывали на возможную связь повышения NT-proBNP и ДЛА<sub>c</sub>, характеризующего сопротивление сосудов малого круга, у больных тяжелой ВП [2]. Можно полагать, что одной из причин прироста биомаркера при пульмогенном сепсисе является перегрузка и дисфункция правого желудочка (ПЖ), характерная для ВП [5] и возможная при септической кардиомиопатии [14, 42].

Повышенное медианное значение ИВСВЛ указывало на умеренный интерстициальный отек легочной ткани [4] и полностью совпало с уровнем показателя, выявленным при пульмогенном сепсисе [22]. Причины зависимости между ИВСВЛ и NT-proBNP остаются не вполне ясными. Между этими параметрами при остром респираторном дистресс-синдроме, в том числе у больных с сепсисом, корреляция не выявлена [3]. Вместе с тем ИВСВЛ взаимосвязан с тяжестью сепсис-индуцированного повреждения легких, в том числе при пульмогенном сепсисе, и содержанием в крови эндотелина-1 [22]. Учитывая выраженные сосудистые эффекты последнего и данные о его стимулирующем эффекте на секрецию BNP [25], есть основание предположить, что именно эндотелин-1 определяет взаимосвязь ИВСВЛ и NT-proBNP. Параллельная динамика этих двух параметров может быть обусловлена изменениями легочной микро- и макроциркуляции с прогрессирующей легочной гипертензией и, соответственно, перегрузкой миокарда ПЖ, которая дополнительно стимулирует усиление синтеза BNP [5, 14, 22, 33, 42].

Спустя 4–5 сут после поступления в ОРИТ (II этап) взаимосвязи NT-proBNP с ДЛА<sub>c</sub> и ИВСВЛ исчезали, но появлялись корреляции с ПКТ, лактаемией и АД<sub>ср</sub>/доза НЭ, т. е. общепринятыми показателями тяжести сепсиса. Тенденция к корреляции с оценкой по SOFA приближалась к степени статистической значимости ( $p < 0,1$ ). Сходные данные были получены на 3–4-е сут после поступления в ОРИТ больных с абдоминальным сепсисом [6]. Корреляция NT-proBNP с оценкой по SOFA описана также в смешанных выборках больных, где пульмогенный сепсис составлял 60–70% от общего числа наблюдений [24, 44]. Связей уровня биомаркера с показателями центральной гемодинамики [15, 21, 28] и ассоциированности с использованием инотропных лекарственных средств [6] при абдоминальном сепсисе не отметили. Возможное объяснение этого заключается в специфике нарушений центральной гемодинамики в обсуждаемой клинической ситуации, когда значимым источником BNP (NT-proBNP) может являться миокард ПЖ, в то время как используемый метод инвазивного мониторинга регистрирует интегральные показатели насосной функции сердца [4], а прикроватная ЭхоКГ оценивает преимущественно сократительную функцию ЛЖ.

Обсуждая обратную корреляцию между NT-proBNP и показателем АД<sub>ср</sub>/доза НЭ, необходи-

мо отметить, что эта связь теоретически может указывать на усугубление артериальной гипотензии за счет резко повышенного уровня BNP, обладающего вазодилатирующими свойствами [38]. Реализуется ли этот эффект при сепсисе, неизвестно. Например, при хронической недостаточности кровообращения повышение содержания BNP в крови может сопровождаться десенситизацией рецепторов НУП, что снижает его биологические (диуретический, натрийуретический, а возможно, и вазодилатирующий) эффекты [13].

Можно предположить, что в различные сроки от начала пульмогенного сепсиса этиопатогенез гиперпродукции BNP (NT-proBNP) варьируется. На ранних стадиях осложнения прирост уровня биомаркера, вероятно, обусловлен нарушениями кровообращения в малом круге и возможной перегрузкой ПЖ, характерной для ВП. Вклад BNP-стимулирующих процессов, типичных для сепсиса, на этом этапе развития осложнения может отсутствовать или быть минимальным. В дальнейшем основными стимуляторами синтеза BNP становятся провоспалительные и нейроэндокринные сдвиги. Определенную роль в повышении уровня биологически инертного NT-proBNP, экскретируемого почками, может играть прогрессирование почечной дисфункции [17]. Относительный вклад гемодинамических причин в усиление секреции BNP (NT-proBNP) у отдельных больных, вероятно, различен, что препятствует линейной корреляции биомаркера с параметрами функции сердца и потребностью в инотропной терапии.

По нашим данным, уровень NT-proBNP становится предиктором летальности не сразу, а только к 4–5-м сут после поступления в ОРИТ. Предикторная значимость повышенного содержания NT-proBNP в крови в отношении госпитальной летальности при сепсисе продемонстрирована в целом ряде целенаправленных исследований и метаанализов [6, 8, 10, 21, 24, 29, 38, 40, 41, 44]. Качество прогностических моделей при ROC-анализе варьируется от среднего до очень хорошего (ППК 0,620–0,825), а сроки проявления предикторной значимости составляют 24–72 ч после поступления в ОРИТ [6, 10, 24, 29, 38, 41]. При этом значения биомаркера, дискриминирующие больных с риском летального исхода, колеблются в диапазоне от 1 000 до 8 000–9 000 пг/мл [8, 10, 15, 21, 38, 44]. Значительный диапазон ПЗ в опубликованных исследованиях, вероятно, связан с различной тяжестью состояния больных, спецификой лечебного процесса и различными субфенотипами сепсиса у обследованных больных [45]. ПЗ, установленное в настоящем исследовании, укладывается в диапазон значений 3 500–5 000 пг/мл, дискриминирующих больных с летальным исходом абдоминального сепсиса [6]. Результаты анализа динамики NT-proBNP у выживших и умерших больных с пульмогенным сепсисом практически совпали с данными, полученными при изучении биомаркера у больных с сочетанием септического

шока и острого респираторного дистресс-синдрома [31]. В этих наблюдениях в течение первых 2 сут резко повышенное содержание NT-proBNP в крови выживших и умерших больных не различалось; значимое различие появлялось только к 3-м сут наблюдения, причем прирост уровня биомаркера регистрировали только при неблагоприятном исходе сепсиса, а у выживших больных, напротив, происходило уменьшение показателя [31]. В настоящем исследовании также отметили разнонаправленную динамику содержания NT-proBNP в подгруппах выживших и умерших, а любая степень прироста биомаркера к 4–5-м сут интенсивного лечения являлась максимально неблагоприятным прогностическим признаком.

Таким образом, можно констатировать, что при пульмогенном сепсисе в большинстве наблюдений содержание NT-proBNP резко повышено. Этиопатогенез гиперпродукции BNP, вероятно, варьируется в зависимости от стадии и течения сепсиса. В ранние сроки от начала осложнения увеличение уровня биомаркера в значимой степени детерминировано перегрузкой миокарда ПЖ на фоне легочной гипертензии и, возможно, умеренного интерстициального отека легочной ткани, характерных не только для сепсиса, но и для ВП. При этом высокий уровень NT-proBNP не является предиктором летального исхода. В дальнейшем основными BNP-стимулирующими факторами становятся гуморальные провоспалительные и нейроэндокринные сдвиги, характерные для неблагоприятного течения сепсиса. Это определяет дальнейший прирост содержания NT-proBNP в крови, появление корреляций биомаркера с ПКТ, лактатемией и отношением АД<sub>ср</sub>/доза НЭ. Прогрессирующее увеличение уровня NT-proBNP к 4–5-м сут интенсивного лечения характерно для больных с неблагоприят-

ным исходом сепсиса, в остальных наблюдениях его содержание в эти сроки значимо снижается. Многофакторный этиопатогенез гиперпродукции BNP при пульмогенном сепсисе затрудняет интерпретацию уровня NT-proBNP в качестве маркера септической кардиомиопатии, но не снижает его ценности как чувствительного и специфичного предиктора летального исхода.

### Ограничения

Основными ограничениями настоящего исследования являются небольшое число наблюдений в рамках одноцентрового исследования и отсутствие данных, полученных с помощью ЭхоКГ экспертного уровня с детальной оценкой диастолической функции ЛЖ и сократимости ПЖ.

### Заключение

Таким образом, для больных с пульмогенным сепсисом характерно существенное повышение содержания NT-proBNP в крови. В 1-е сут нахождения в ОРИТ биомаркер коррелировал с показателями легочной гипертензии и умеренного отека легких и не являлся предиктором летальности. На 4–5-е сут NT-proBNP коррелировал с показателями тяжести инфекции и сепсиса (ПКТ, лактатемия, отношение АД<sub>ср</sub>/доза НЭ). На этом этапе уровень NT-proBNP, превышающий 4 000 пг/мл, и/или любая степень увеличения содержания биомаркера в крови являлись чувствительными и специфичными предикторами летального исхода. Особенности этиопатогенеза в гиперпродукции BNP при пульмогенном сепсисе затрудняют интерпретацию повышения NT-proBNP как показателя септической кардиомиопатии, что не снижает ценность биомаркера в качестве чувствительного и специфичного предиктора летальности.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Белопицкий С. С. и др. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 66–74. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-66-74>.
2. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н. и др. Биомаркер NTproBNP у больных тяжелой внебольничной пневмонией // Общая реаниматология. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 24–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-24-33>.
3. Комаров С. А., Киров М. Ю. Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 31–35. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35>.
4. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.

### REFERENCES

1. Bautin A.E., Ksendikova A.V., Belopiletskiy S.S. et al. On the possibility of using pharmacological indices to predict the course of the post-operative period of cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2019, no. 2, pp. 66-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-66-74>.
2. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Avdeikin S.N. et al. Biomarker NTproBNP in patients with severe community acquired pneumonia. *Obschaya Reanimatologiya*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 24-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-3-24-33>.
3. Komarov S.A., Kirov M.Yu. Evaluation of correlation between NT-proBNP biomarker with rates of hemodynamics and pulmonary extravascular water in patients with acute respiratory distress syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 31-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35>.
4. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring hemodinamiki v intensivnoy treapi i anestezologii*. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd ed., Arkhangelsk, Northern State Medical University, 2015, pp. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.

5. Титова О. Н., Кузубова Н. А., Александров А. Л. и др. Особенности центральной гемодинамики у больных внебольничной пневмонией в зависимости от течения заболевания и сердечно-сосудистой коморбидности // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 29–34. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000441>.
6. Тюрин И. Н., Раутбарт С. А., Проценко Д. Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 65–77. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77>.
7. Akpınar E. E., Hoşgün D., Akpınar S. et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? // *J. Bras. Pneumol.* – 2019. – Vol. 45, № 4. – P. e20180417. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180417>.
8. Alataby H., Nfonoyim J., Diaz K. et al. The levels of lactate, troponin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* – 2021. – Vol. 27. – P. e927834. <http://dx.doi.org/10.12659/MSMBR.927834>.
9. Chang C. L., Mills G. D., Karalus N. C. et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>.
10. Cheng H., Fan W., Wang S.-C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30. – № 3. – P. 654.e9–654e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.008>.
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 407–465. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
12. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 167–176. <https://doi.org/10.1002/ehf.656>.
13. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 450–461. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872613499282>.
14. Ehrman R. R., Sullivan A. N., Favot M. J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 112. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.
15. Guaricci A. I., Santoro F., Paoletti Perini A. et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock // *Acta Cardiol.* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 545–552. <http://dx.doi.org/10.2143/AC.70.5.3110515>.
16. Harada E., Nakagawa O., Yoshimura M. et al. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1999. – Vol. 31, № 11. – P. 1997–2006. <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1999.1030>.
17. Honore P. M., David C., Mugisha A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during the acute phase of sepsis may be a useful indicator of higher risk of long-term impairments: some confounders to consider // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 93. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2820-z>.
18. Jagadeesan S., Tripathi Bk., Pranav P. et al. Can B-type natriuretic peptide (bnp) be a predictor of severity and outcome of community-acquired pneumonia (cap)? A prospective follow-up study // *J. Assoc. Physicians India.* – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 11–12. PMID: 35443466
19. Jeong H. S., Lee T. H., Bang C. H. et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 13. – P. e0263. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>.
20. Jeong K. Y., Kim K., Kim T. Y. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia // *Emerg. Med. J.* – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 122–127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. e13374. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kuzkov V. V., Kirov M. Y., Sovershaev M. A. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1647–1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>.
5. Titova O.N., Kuzubova N.A., Aleksandrov A.L. et al. Features of central hemodynamics in patients with community-acquired pneumonia depending on the course of the disease and cardiovascular comorbidity. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 12, pp. 29-34. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000441>.
6. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 65-77. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-65-77>.
7. Akpınar E.E., Hoşgün D., Akpınar S. et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? *J. Bras. Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 4, pp. e20180417. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180417>.
8. Alataby H., Nfonoyim J., Diaz K. et al. The levels of lactate, troponin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Med. Sci. Monit. Basic. Res.*, 2021, vol. 27, pp. e927834. <http://dx.doi.org/10.12659/MSMBR.927834>.
9. Chang C.L., Mills G.D., Karalus N.C. et al. Biomarkers of cardiac dysfunction and mortality from community-acquired pneumonia in adults. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 5, pp. e62612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062612>.
10. Cheng H., Fan W., Wang S.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: a retrospective study. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 654.e9–654e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.008>.
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, no. 6, pp. 407-465. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
12. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur. J. Heart Fail.*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 167-176. <https://doi.org/10.1002/ehf.656>.
13. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S. et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2017, vol. 6, no. 5, pp. 450-461. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872613499282>.
14. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 112. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.
15. Guaricci A.I., Santoro F., Paoletti Perini A. et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock. *Acta Cardiol.*, 2015, vol. 70, no. 5, pp. 545-552. <http://dx.doi.org/10.2143/AC.70.5.3110515>.
16. Harada E., Nakagawa O., Yoshimura M. et al. Effect of interleukin-1 beta on cardiac hypertrophy and production of natriuretic peptides in rat cardiocyte culture. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999, vol. 31, no. 11, pp. 1997-2006. <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1999.1030>.
17. Honore P.M., David C., Mugisha A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels during the acute phase of sepsis may be a useful indicator of higher risk of long-term impairments: some confounders to consider. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 93. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2820-z>.
18. Jagadeesan S., Tripathi Bk., Pranav P. et al. Can B-type natriuretic peptide (bnp) be a predictor of severity and outcome of community-acquired pneumonia (cap)? A prospective follow-up study. *J. Assoc. Physicians India*, 2022, vol. 70, no. 4, pp. 11-12. PMID: 35443466
19. Jeong H.S., Lee T.H., Bang C.H. et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 13, pp. e0263. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>.
20. Jeong K.Y., Kim K., Kim T.Y. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg. Med. J.*, 2011, vol. 28, no. 2, pp. 122-127. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2009.089383>.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2019, vol. 73, no. 7, pp. e13374. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kuzkov V.V., Kirov M.Y., Sovershaev M.A. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2006, vol. 34, no. 6, pp. 1647-1653. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000218817.24208.2E>.

23. Landesberg G., Levin P.D., Gilon D. et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 1. – P. 93-102. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2259>.
24. Liu J., Bai C., Li B. et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units // *Sci. Rep.* – 2021. – № 11. – P. 1275. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>.
25. Ma K.K., Banas K., de Bold A. J. Determinants of inducible brain natriuretic peptide promoter activity // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 128, № 3. – P. 169-176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.025>.
26. Martín-Rodríguez F., Melero-Guijarro L. et al. Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality // *Dis. Markers*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5351137. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5351137>.
27. Mueller C., McDonald K., de Boer R. A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715-731. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1494>.
28. Omar S., Ali A., Atiya Y. et al. Changes in B-type natriuretic peptide and related hemodynamic parameters following a fluid challenge in critically ill patients with severe sepsis or septic shock // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 117-121. [http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_318\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_318_16).
29. Ozcan N., Ozcan A., Kaymak C. et al. Comparison of prognostic value of N-terminal probrain natriuretic peptide in septic and non-septic intensive care patients // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 418-425. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54196>.
30. Pandompatam G., Kashani K., Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock // *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. 368-378. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190060>.
31. Park B.H., Park M.S., Kim Y.S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock // *Shock*. – 2011. – Vol. 36, № 2. – P. 109-114. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e31821d8f2d>.
32. Ranzani O. T., Coelho L., Torres A. Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly? // *J. Bras. Pneumol.* – 2019. – Vol. 45, № 4. – P. e20190189. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190189>.
33. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS // *Ann. Intens. Care*. – 2014. – Vol. 4. – P. 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>.
34. Seo H., Cha S.I., Shin K. M. et al. Clinical impact of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide on patients hospitalized with community-acquired pneumonia // *Am. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 360, № 4. – P. 383-391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.042>.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801-810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
36. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T. et al. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes // *J. Int. Med. Res.* – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 57-61. <http://dx.doi.org/10.1177/147323000403200109>.
37. Vallabhajosyula S., Geske J. B., Kumar M. et al. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock // *J. Crit. Care*. – 2019. – Vol. 50. – P. 201-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2018.12.008>.
38. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 1277-1283. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>.
39. Vila G., Resl M., Stelzeneder D. et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 1741-1745. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.90442.2008>.
40. Wang F., Wu Y., Tang L. et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. R74. <https://doi.org/10.1186/cc11331>.
41. Wang J., Ji W., Xu Z. et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 154-156. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2863>.
42. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 18. – P. 2205-2211. <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000929>.
23. Landesberg G., Levin P.D., Gilon D. et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest*, 2015, vol. 148, no. 1, pp. 93-102. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-2259>.
24. Liu J., Bai C., Li B. et al. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units. *Sci. Rep.*, 2021, no. 11, pp. 1275. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>.
25. Ma K.K., Banas K., de Bold A.J. Determinants of inducible brain natriuretic peptide promoter activity. *Regul. Pept.*, 2005, vol. 128, no. 3, pp. 169-176. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.025>.
26. Martín-Rodríguez F., Melero-Guijarro L. et al. Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality. *Dis. Markers*, 2022, vol. 2022, pp. 5351137. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5351137>.
27. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 715-731. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1494>.
28. Omar S., Ali A., Atiya Y. et al. Changes in B-type natriuretic peptide and related hemodynamic parameters following a fluid challenge in critically ill patients with severe sepsis or septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 117-121. [http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_318\\_16](http://dx.doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_318_16).
29. Ozcan N., Ozcan A., Kaymak C. et al. Comparison of prognostic value of N-terminal probrain natriuretic peptide in septic and non-septic intensive care patients. *Arch. Med. Sci.*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 418-425. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.54196>.
30. Pandompatam G., Kashani K., Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2019, vol. 31, no. 3, pp. 368-378. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20190060>.
31. Park B.H., Park M.S., Kim Y.S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock. *Shock*, 2011, vol. 36, no. 2, pp. 109-114. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e31821d8f2d>.
32. Ranzani O.T., Coelho L., Torres A. Biomarkers in community-acquired pneumonia: can we do better by using them correctly? *J. Bras. Pneumol.*, 2019, vol. 45, no. 4, pp. e20190189. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190189>.
33. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann. Intens. Care*, 2014, vol. 4, pp. 28. <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-014-0028-6>.
34. Seo H., Cha S.I., Shin K.M. et al. Clinical impact of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide on patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 360, no. 4, pp. 383-391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.042>.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
36. Tanaka T., Kanda T., Takahashi T. et al. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J. Int. Med. Res.*, 2004, vol. 32, no. 1, pp. 57-61. <http://dx.doi.org/10.1177/147323000403200109>.
37. Vallabhajosyula S., Geske J.B., Kumar M. et al. Doppler-defined pulmonary hypertension in sepsis and septic shock. *J. Crit. Care*, 2019, vol. 50, pp. 201-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2018.12.008>.
38. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2007, vol. 35, no. 5, pp. 1277-1283. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>.
39. Vila G., Resl M., Stelzeneder D. et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J. Appl. Physiol.*, 2008, vol. 105, no. 6, pp. 1741-1745. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.90442.2008>.
40. Wang F., Wu Y., Tang L. et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*, 2012, vol. 16, no. 3, pp. R74. <https://doi.org/10.1186/cc11331>.
41. Wang J., Ji W., Xu Z. et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis. *Exp. Ther. Med.*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 154-156. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2863>.
42. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 18, pp. 2205-2211. <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000929>.

43. Yin S., Zhang Y., Guo Y. et al. Female-specific association of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide with organ dysfunction and prognosis in sepsis: a retrospective study // *Crit. Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. e0392. <http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000000392>.
44. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 1. – P. 44–58. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518793791>
45. Zhang Z., Zhang G., Goyal H. et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 347. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2279-3>.
43. Yin S., Zhang Y., Guo Y. et al. Female-specific association of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide with organ dysfunction and prognosis in sepsis: a retrospective study. *Crit. Care Explor.*, 2021, vol. 3, no. 5, pp. e0392. <http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000000392>.
44. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 44–58. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518793791>
45. Zhang Z., Zhang G., Goyal H. et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 347. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2279-3>.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»,  
108814, Москва, поселение Сосенское, посёлок Коммунарка,  
ул. Сосенский Стан, д. 8.

**Тюрин Игорь Николаевич**

кандидат медицинских наук,  
заместитель директора по лечебной работе – главный врач.  
E-mail: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)

**Проценко Денис Николаевич**

доктор медицинских наук, директор.  
E-mail: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)

**Козлов Игорь Александрович**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФУВ.  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: +7 (495) 631–04–55.  
E-mail: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center,  
8, Sosenskiy Stan St.,  
Kommunarka,  
the Settlement of Sosenskoye,  
Moscow, 108814.*

**Igor N. Tyurin**

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Care – Chief Physician.  
Email: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)*

**Denis N. Protsenko**

*Doctor of Medical Sciences, Director.  
Email: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)*

**Igor A. Kozlov**

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Professor of Anesthesiology and Intensive Department,  
Faculty of Medical Professional Development.  
61/2, Schepkina St.,  
Moscow, 129110.  
Phone: +7 (495) 631–04–55.  
Email: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)*



# Влияние дексаметазона и лидокаина на цитокиновый профиль и кровоточивость при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах

В. Е. ПАВЛОВ, М. Ю. ПЕРВАКОВА, Д. А. КУЗНЕЦОВА, Т. В. БЛИНОВА, Е. А. СУРКОВА, С. В. ЛАПИН, Ю. С. ПОЛУШИН

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить целесообразность использования дексаметазона и лидокаина для потенцирования эффекта анестезии у больных хроническим полипозным риносинуситом при эндоскопических риносинусохирургических (ЭРСХ) вмешательствах.

**Материалы и методы.** Клинические данные, образцы сыворотки крови были собраны проспективно у 52 больных, перенесших ЭРСХ-вмешательства. Сформировано три группы: контрольная (К,  $n = 26$ ), в которой больным не вводили дексаметазон и лидокаин; группа Д ( $n = 13$ ), в которой использовали дексаметазон (0,10–0,15 мг/кг), и группа Л ( $n = 13$ ), где во время анестезии внутривенно вводили 1%-ный раствор лидокаина. Исследуемые показатели: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, альфа1-антитрипсин и ферритин.

**Результаты.** Прирост ИЛ-6, ИЛ-6/ИЛ-10 наблюдался в группе К. В группе Д концентрация ИЛ-6 и соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 снижались, а уровень ИЛ-10 нарастал. В группе Л ИЛ-6, ИЛ-6/ИЛ-10 значимо не изменились. Проявления кровоточивости в группах Л ( $p < 0,001$ ) и Д ( $p < 0,05$ ) были ниже, чем в группе К. Изменения концентрации других изученных биомаркеров не выходили за пределы нормы.

**Выводы.** Изменения цитокинового профиля у больных с хроническим полипозным риносинуситом при ЭРСХ-вмешательствах, выполняемых в условиях сочетанной анестезии, являются незначительными. Убедительных данных о необходимости интраоперационного применения дексаметазона или внутривенного лидокаина не получено.

**Ключевые слова:** полипоз, эндоскопическая риносинусохирургия, лидокаин, дексаметазон, цитокины, кровотечение

**Для цитирования:** Павлов В. Е., Первакова М. Ю., Кузнецова Д. А., Блинова Т. В., Суркова Е. А., Лапин С. В., Полушин Ю. С. Влияние дексаметазона и лидокаина на цитокиновый профиль и кровоточивость при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 40–48. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-40-48

## Effect of Dexamethasone and Lidocaine on the Cytokine Profile and Bleeding during Endoscopic Rhinosinus Surgery

V. E. PAVLOV, M. YU. PERVAKOVA, D. A. KUZNETSOVA, T. V. BLINOVA, E. A. SURKOVA, S. V. LAPIN, YU. S. POLUSHIN

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the feasibility of using dexamethasone and lidocaine to potentiate the effect of anesthesia in patients with chronic polypous rhinosinusitis during functional endoscopic sinus surgery (FESS) interventions.

**Subjects and Methods.** Clinical data, blood serum samples were collected prospectively from 52 patients who underwent FESS intervention. The patients were divided into 3 groups: Control Group – C ( $n = 26$ ), anti-inflammatory drugs were not administered; Dexamethasone Group – D ( $n = 13$ ), dexamethasone was administered (0.10–0.15 mg/kg); and Lidocaine Group – L ( $n = 13$ ), a 1% solution of lidocaine was administered intravenously. The following parameters were studied: IL-6, IL-10, IL-18, alpha1-antitrypsin, and ferritin.

**Results.** An increase of IL-6, IL-6/IL-10 was observed in Group C. An increase of IL-10 and a decrease of IL-6, IL-6/IL-10 were noted in Group D. In Group L, IL-6, IL-6/IL-10 did not change significantly. The intensity of bleeding was lower in Groups L ( $p < 0.001$ ) and D ( $p < 0.05$ ) versus Group C. Relative changes in the concentration of biomarkers within the normal range were detected in all groups.

**Conclusions.** Changes in the cytokine profile are insignificant in patients with chronic polyposis rhinosinusitis during FESS performed under combined anesthesia.

No convincing data on the need for intraoperative use of dexamethasone or intravenous lidocaine have been received.

**Key words:** polyposis, endoscopic rhinosinus surgery, lidocaine, dexamethasone, cytokines, bleeding

**For citations:** Pavlov V. E., Pervakova M. Yu., Kuznetsova D. A., Blinova T. V., Surkova E. A., Lapin S. V., Polushin Yu. S. Effect of dexamethasone and lidocaine on the cytokine profile and bleeding during endoscopic rhinosinus surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 40–48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-40-48

**Для корреспонденции:**

Павлов Владимир Евгеньевич  
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

**Correspondence:**

Vladimir E. Pavlov  
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Хронический полипозный риносинусит (ХПР) представляет собой воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с формированием полипов, которое существенно ухудшает качество жизни больного. Эндоскопическое риносинусохирургическое (ЭРСХ) вмешательство, выполняемое при ХПР и предусматривающее удаление разросшейся ткани, не влияет на этиопатогенетические механизмы полипоза [16, 17], но

рекомендовано при отсутствии эффективности медикаментозной терапии, нарушении носового дыхания из-за обтурации полипозной тканью, а также при одностороннем полипозе, ассоциированном с доброкачественной опухолью или анатомическим дефектом [14, 23]. С анестезиологических позиций можно выделить два обращаящих на себя внимание аспекта: неприятные болевые ощущения в зоне операции в послеоперационном периоде, а также

возможность развития выраженной интраоперационной кровоточивости [2, 9]. Для снижения интенсивности боли рекомендуют в ходе анестезии вводить дексаметазон, чтобы уменьшить выраженность послеоперационного воспалительного ответа [13]. Однако есть данные, что при этом усиливается интраоперационная кровоточивость [22, 24], да и сама возможность снизить интенсивность боли таким способом также подвергается сомнению [3]. Другой препарат, который предлагается использовать с этой целью, – лидокаин. Показано, что внутривенное его введение во время операции способствует ускорению реабилитации за счет уменьшения послеоперационной боли без усиления кровоточивости в ходе вмешательства [1, 7].

Цель работы: оценить целесообразность использования дексаметазона и лидокаина для потенцирования эффекта анестезии у больных ХПР при ЭРСХ-вмешательствах.

### Материалы и методы

Клинические данные и образцы сыворотки крови собраны проспективно у 52 больных ХПР в возрасте 21–73 лет, перенесших ЭРСХ, в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в 2020–2021 гг. Сопутствующие заболевания у них были представлены гипертонической болезнью I–III стадии (28,5%), контролируемой, с достигнутой нормотонией, бронхиальной астмой (35,7%), ожирением (21,4%), аспириновой триадой (10,7%) и сахарным диабетом 2-го типа (1,7%). Выраженность ринологической патологии оценивали с помощью клинической системы стадирования на основании данных компьютерной томографии околоносовых пазух и полости носа, разработанной W. H. Friedman et al. [8].

Все пациенты случайным образом разделены на три группы. В группе № 1 (Д,  $n = 13$ ) после индукции анестезии внутривенно вводили глюкокортикостероид дексаметазон (0,10–0,15 мг/кг), а в группе № 2 (Л,  $n = 13$ ) – 1%-ный раствор лидокаина. Лидокаин начинали вводить после обработки операционного поля перед началом основного этапа операции (1,0–1,5 мг/кг со скоростью 1 мг/с шприцевым насосом), продолжая по ходу вмешательства (1–2 мг/кг в 1 ч, но не более 300 мг/ч), ориентируясь на уровень артериального давления и травматичность манипуляций [1, 2]. Группа № 3 – контрольная (К,  $n = 26$ ), дексаметазон и лидокаин в ней не использовали.

Общую анестезию во всех группах выполняли по однотипной методике: премедикацию осуществляли в операционной фентанилом 0,002–0,003 мг/кг в/в и атропином 0,005 мг/кг в/в (по показаниям); индукцию анестезии проводили пропофолом (2,0–3,0 мг/кг), миорелаксацию – рокурония бромидом (0,4–0,6 мг/кг). После установки ларингеальной маски (LMA Classic) начинали искусственную вентиляцию легких с дыхательным объемом

6–8 мл/кг с контролем углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Поддержание общей анестезии обеспечивали десфлураном (4–12 об. %) с минимальной альвеолярной концентрацией 0,8–1,4 и в/в введением фентанила (по 50–100 мкг). В начале операции выполняли инфильтрационную анестезию полости носа стандартным раствором артикаина гидрохлорида с эпинефрина гидрохлоридом 1 : 100 000 – 3,4 мл. Все ЭРСХ-вмешательства осуществлял один и тот же хирург, который оценивал выраженность кровоточивости (ИК) по 6-балльной шкале средних категорий (Fromme-Boezaart Score), в которой 0 баллов соответствует отсутствию кровотечения в области операционного поля, а 6 баллов – сильному кровотечению с невозможностью визуализации операционного поля и продолжения оперативного вмешательства [12].

Оценку интенсивности боли в послеоперационном периоде проводили с помощью 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) через 30, 60 и 180 мин после хирургического вмешательства.

*Лабораторные исследования.* Точки забора крови на исследование: 1) после установки внутривенного периферического катетера, до начала инфузии и введения медикаментозных препаратов (до операции), 2) сразу после пробуждения пациента из вен противоположной конечности, в которую медикаментозные препараты и инфузионные растворы не вводили (после операции).

Исследуемые показатели: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 (метод иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Vector-Best», Россия), альфа1-антитрипсин и ферритин (турбидиметрический метод с использованием наборов реактивов и биохимического полуавтоматического анализатора А25, Biosystems, Испания) в сыворотке крови. Оценку изменения их концентраций проводили как в абсолютных значениях, так и в относительных (в % от исходного уровня).

На изменение тактики анестезиологического обеспечения получено информированное добровольное согласие пациентов, внутривенное введение лидокаина выполнялось по разрешению врачебной комиссии.

*Статистическую обработку* данных проводили с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, LLC, версия 9.1.0 для Windows 64-bit). Количественные результаты исследования представлены как медиана  $\pm$  75% с интерквартильным интервалом (InterQuartile range, IQR). Для сравнения концентраций биомаркеров в каждой группе до и после ЭРСХ-вмешательства использован тест Вилкоксона. Для сравнительного анализа частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления ( $AD_{\text{сист}}$ ), диастолического артериального давления ( $AD_{\text{диаст}}$ ), среднего артериального давления (САД), интенсивности кровотечения и процента изменения концентраций цитокинов после хирургического вмешательства между группами

больных ХПР использован ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с попарным множественным сравнением по Данну.

## Результаты

Демографические и клинические данные пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Исследуемые группы были однородны по полу, возрасту пациентов, выраженности полипоза по шкале Friedman. Длительность ЭРСХ-вмешательств, время пробуждения и выраженность болевого синдрома после операции не отличались между группами. Результаты сравнения уровня цитокинов и острофазных белков в каждой группе больных ХПР до и после ЭРСХ-вмешательства представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, сывороточные концентрации цитокинов (за исключением ИЛ-18) и острофазных белков не превышали референсные границы ни в одной из групп исследования. Тем

не менее при сравнении уровня показателей до и после проведения ЭРСХ в каждой выборке пациентов были выявлены определенные изменения. Концентрации ИЛ-6 и соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 наиболее существенно возросли после операции в группе К, но достоверно не изменились в группах Л и Д. Значимый прирост концентрации ИЛ-10 после операции зафиксирован у больных, получивших дексаметазон, в других группах подобных изменений не отмечено. Зато уровень ИЛ-18 после операции достоверно снизился во всех группах. Значимое снижение сывороточного уровня альфа1-антитрипсина было только в группах К и Л, концентрации ферритина только в группах К и Д.

Оценка изменений концентрации цитокинов в процентах от исходного уровня выявила значимые отличия лишь при сравнении групп К и Д (рис. 1А–1Г). Динамика концентрации альфа1-антитрипсина и ферритина в относительных цифрах достоверных различий между группами К, Д и Л не имела.

**Таблица 1. Демографические показатели больных ХПР, включенных в исследование**

*Table 1. Demographic characteristics of patients with chronic polypous rhinosinusitis enrolled into the study*

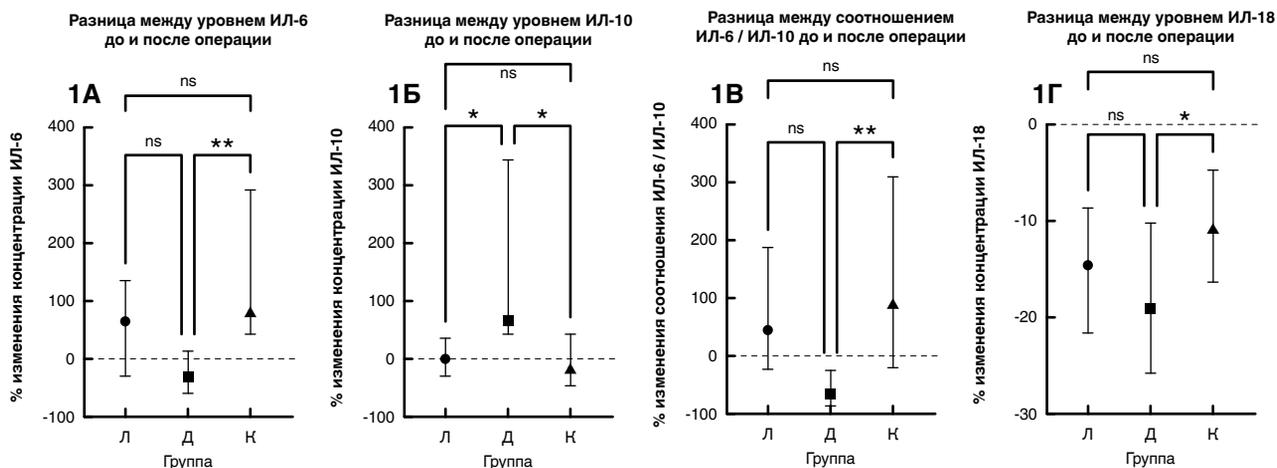
Показатель	Группа К	Группа Д	Группа Л
Возраст, лет	42,0 (33,7–56,3)	44,0 (36,5–59,0)	47,0 (40,5–49,0)
Пол, м/ж	15/11	8/5	10/3
Стадия ХПР по шкале Friedman, баллы	2,0 (1,0–2,0)	3,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,2–3,0)
ВАШ, баллы			
ВАШ 30	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–4,0)	2,0 (2,0–2,0)
ВАШ 60	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)
ВАШ 180	2,0 (0,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)
Длительность операции	90,0 (70,0–102,5)	89,0 (72,5–110,0)	95,0 (70,0–115,0)
Время пробуждения	12,0 (11,0–13,0)	12,0 (11,5–14,0)	12,0 (11,5–14,0)
Послеоперационный койко-день	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (4,0–4,0)	4,0 (3,0–5,0)

**Таблица 2. Уровень цитокинов и острофазных белков у больных до и после хирургического вмешательства (тест Вилкоксона)**

*Table 2. The level of cytokines and acute phase proteins in patients before and after surgery (Wilcoxon test)*

Биомаркер	Группа К		<i>p</i>	Группа Д		<i>p</i>	Группа Л		<i>p</i>
	до	после		до	после		до	после	
ИЛ-6, пг/мл (0,0–10,0)	0,91 (0,02–1,63)	1,79 (0,52–3,35)	<b>&lt; 0,0001*</b>	0,30 (0,03–1,40)	0,15 (0,02–1,04)	0,096	1,03 (0,22–1,55)	1,26 (0,30–2,65)	0,080
ИЛ-10, пг/мл (0,0–31,0)	2,05 (0,57–2,96)	2,27 (0,35–3,29)	0,946	3,18 (1,94–6,34)	6,07 (2,73–26,69)**	<b>0,003*</b>	3,41 (2,16–5,14)	3,86 (1,36–7,01)	0,413
ИЛ-6/ИЛ-10	0,22 (0,01–0,51)	1,05 (0,44–1,99)	<b>0,027*</b>	0,15 (0,01–0,31)	0,44 (0,00–0,08)	0,08	0,27 (0,07–0,47)	0,42 (0,16–0,85)	0,191
ИЛ-18, пг/мл (< 270)	168,5 (141,4–264,3)	160,7 (121,6–230,2)	<b>&lt; 0,0001*</b>	270,9 (185,0–285,4)	190,8 (158,5–222,8)	<b>0,005*</b>	243,8 (149,2–370,1)	237,7 (142,3–292,1)	<b>0,002*</b>
А1АТ, мг/л (900,0–2 000,0)	1415,0 (1 009,0–1 603,0)	1154,0 (729,4–1 354,0)	<b>0,0001*</b>	1019,0 (806,4–1 300,0)	898,1 (765,6–1 201,0)	0,110	1222,0 (943,5–1 420,0)	833,7 (762,9–1 069,0)	<b>0,005*</b>
Ферритин, мг/л (10,0–250,0)	169,8 (87,63–307,1)	150,9 (74,83–226,70)	<b>0,0003*</b>	129,8 (52,9–241,7)	119,8 (50,85–198,7)	<b>0,017*</b>	178,7 (88,85–421,30)	221,8 (70,35–351,7)	0,266

*Примечание:* Ме (Q25%–Q75%) – медиана (интерквартильный интервал); \* – статистически значимые различия внутри группы ( $p < 0,05$ ). А1АТ – альфа1-антитрипсин



**Рис. 1А–1Г.** Межгрупповой сравнительный анализ изменения концентрации цитокинов и острофазных белков, выраженного в процентах, после операции. Тест Краскела – Уоллиса с попарным сравнением по Данну. Уровень значимости  $p$  для каждой пары представлен как «ns» при значении более 0,05 (недостаточно), \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ )

**Fig. 1A–1B.** Intergroup comparative analysis of changes in the concentration of cytokines and acute phase proteins, expressed as a percentage, after surgery. Kruskal–Wallis test with pairwise comparison according to Dunn. The  $p$ -significance level for each pair is presented as ns when the value is greater than 0.05 (not significant), \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ )

При сравнении показателей ЧСС, АД<sub>сист</sub>, АД<sub>диаст</sub>, САД наиболее заметные изменения были выявлены в группе Л (табл. 3): на 10-й мин операции в ней были зафиксированы самые низкие показате-

**Таблица 3.** Интраоперационные гемодинамические показатели в точках исследования

**Table 3.** Intraoperative hemodynamic parameters at the endpoints

Показатели	Группы сравнения	Me (Q25%–Q75%) в точках исследования		
		10 мин	30 мин	60 мин
ЧСС (уд/мин)	К	78 (70–83)	72 (67–82)	73 (68–79)
	Д	68 (65–77)	69 (63–77)	67 (61–70)
	Л	71 (66–79)	64 (61–67)	56 (54–63)
	$p$	0,192 $p_{к-д} = 0,297$ $p_{к-л} = 0,410$ $p_{д-л} = 0,741$	0,057 $p_{к-д} = 0,396$ $p_{к-л} = 0,050^*$ $p_{д-л} = 0,360$	< 0,001* $p_{к-д} = 0,052$ $p_{к-л} < 0,001^*$ $p_{д-л} = 0,052$
АД <sub>сист</sub> (мм рт. ст.)	К	106 (100–115)	104 (100–110)	110 (104–116)
	Д	104 (99–113)	105 (102–109)	109 (104–116)
	Л	104 (98–105)	101 (96–102)	103 (95–106)
	$p$	0,303 $p_{к-д} = 0,756$ $p_{к-л} = 0,378$ $p_{д-л} = 0,581$	0,020* $p_{к-д} = 0,756$ $p_{к-л} = 0,036^*$ $p_{д-л} = 0,036^*$	0,012* $p_{к-д} = 0,722$ $p_{к-л} = 0,011^*$ $p_{д-л} = 0,056$
АД <sub>диаст</sub> (мм рт. ст.)	К	62 (56–66)	63 (55–67)	55 (52–57)
	Д	56 (49–63)	64 (57–67)	59 (55–64)
	Л	52 (47–57)	55 (54–58)	58 (56–61)
	$p$	0,004* $p_{к-д} = 0,051$ $p_{к-л} = 0,006^*$ $p_{д-л} = 0,468$	0,052 $p_{к-д} = 0,621$ $p_{к-л} = 0,077$ $p_{д-л} = 0,077$	0,032* $p_{к-д} = 0,090$ $p_{к-л} = 0,090$ $p_{д-л} = 0,959$
САД (мм рт. ст.)	К	78 (72–80)	76 (71–81)	74 (70–78)
	Д	72 (65–77)	77 (73–80)	76 (73–79)
	Л	68 (65–75)	70 (68–71)	74 (69–76)
	$p$	0,013* $p_{к-д} = 0,172$ $p_{к-л} = 0,013^*$ $p_{д-л} = 0,328$	0,020* $p_{к-д} = 0,562$ $p_{к-л} = 0,034^*$ $p_{д-л} = 0,030^*$	0,317 $p_{к-д} = 0,512$ $p_{к-л} = 0,570$ $p_{д-л} = 0,420$

Примечание: Me (Q25%–Q75%) – медиана (интерквартильный интервал), \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ )

тели АД<sub>диаст</sub> и САД, а на 30-й и 60-й мин – ЧСС и САД.

Результаты оценки выраженности интраоперационной кровоточивости в группах исследования представлены на рис. 2.

Медианы выраженности кровоточивости в группе К не отличались между собой на 10, 30, 60-й мин операции и составляли 3,0 балла (3,0–4,0 балла), 3,0 балла (2,0–4,0 балла) и 2,5 балла (2,0–3,0 балла) соответственно. При использовании дексаметазона различие по этому параметру с контролем проявилось на 30-й и 60-й мин. В группе с лидокаином операционное поле было более «сухим» уже на 10-й мин после начала операции, причем не только по сравнению с контролем, но и с группой Д (и весьма значимо). Однако уже к 30-й мин различия в выраженности кровоточивости в группах Л и Д нивелировались, хотя по отношению к контролю – сохранялись.

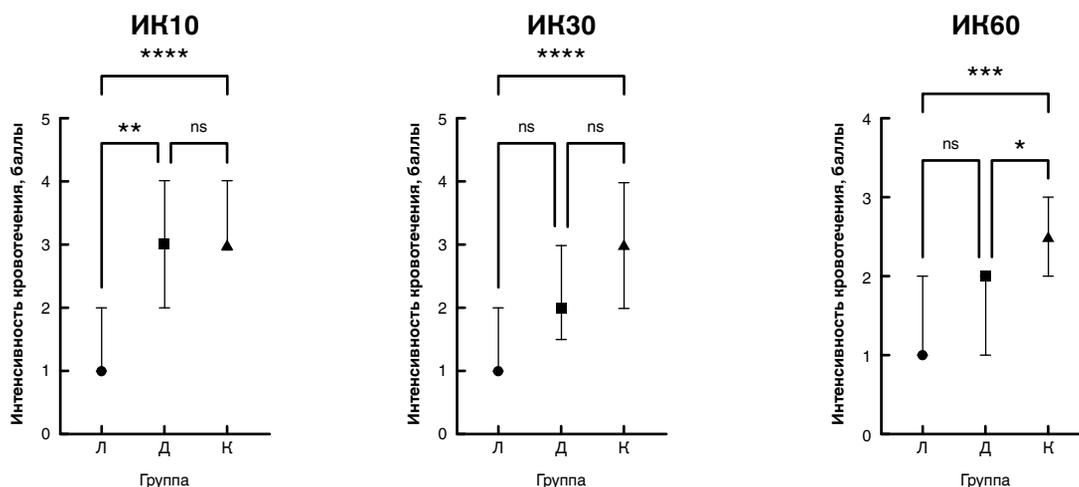
### Обсуждение

Считается, что патогенез полипоза основан на бактериальной или грибковой колонизации слизистой дыхательных путей на фоне локального нарушения врожденного иммунного ответа, включающего снижение экспрессии антимикробных факторов и нарушение целостности эпителиального барьера [11]. При этом формирование полипозных разрастаний происходит прежде всего под действием медиаторов аллергического ответа, опосредованного Т-хелперами II типа: ИЛ-5, ИЛ-13, эотаксина-2, МСР-4 [19], гистамина и IgE [23]. Природа воспаления, развивающегося в ответ на повреждение ткани, несколько иная: здесь ключевую роль играют медиаторы острой фазы: ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН-γ. Их экспрессия стимулируется под действием аларминов, которые высвобождаются из

поврежденных клеток. Можно предположить, что вследствие исходных иммунных изменений воспалительный ответ на манипуляции в довольно рефлексогенной зоне может усиливаться с развитием гиперемии слизистой и, соответственно, повышением кровоточивости, а также может повлиять на интенсивность послеоперационного болевого синдрома.

Глюкокортикоиды, как известно, оказывают быстрое противовоспалительное действие, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов [15]. В моделях на животных установлено, что лидокаин тоже вмешивается в первые этапы системного воспалительного ответа, модулируя миграцию, адгезию и проникновение полиморфно-ядерных клеток к месту повреждения, ингибируя выработку активных форм кислорода и высвобождение гистамина. Через рецепторы, связанные с G-белком, он препятствует таким проявлениям воспалительного процесса, как сенсibilизация и лизосомальная деградация нейтрофилов, продукция активных форм кислорода и секреция цитокинов в макрофагах и в глиальных клетках. Изменяя цитоскелет или ослабляя высвобождение хемотаксических факторов, лидокаин блокирует высвобождение ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-8 в полиморфно-ядерных клетках. Он также снижает уровни ИЛ-6 и фермента фосфолипазы A2 [18].

Анализ полученных данных, однако, показал, что примененная нами тактика анестезиологического обеспечения ЭРСХ (сочетание местной инфильтрационной с общей комбинированной анестезией) является вполне достаточной, чтобы обеспечить приемлемый для больного контроль боли в зоне хирургических манипуляций в течение как минимум 3 ближайших часов после операции. Причем независимо от факта использования или неиспользования дополнительной медикаментозной терапии выраженность боли у всех пациентов оценивалась



**Рис. 2.** Выраженность кровоточивости по шкале Fromme–Boezaart Score в группах исследования на 10 (ИК10), 30 (ИК30) и 60-й (ИК60) мин операции. Уровень значимости *p* для каждой пары представлен как «ns» при значении более 0,05 (недостаточно), \* (*p* < 0,05), \*\* (*p* < 0,01), \*\*\* (*p* < 0,001) и \*\*\*\* (*p* < 0,0001)

**Fig. 2.** The severity of bleeding according to the Fromme–Boezaart Score scale in the groups at the 10 (IC10), 30 (IC30) and 60th (IC60) minutes of surgery. The *p*-significance level for each pair is presented as ns for values greater than 0.05 (not significant), \* (*p* < 0.05), \*\* (*p* < 0.01), \*\*\* (*p* < 0.001), and \*\*\*\* (*p* < 0.0001)

в среднем в 2 балла (табл. 1); значимых различий между группами по этому показателю не выявлено.

Избыточная кровоточивость затрудняет визуализацию, что может привести к дополнительной травматизации тканей [1, 2, 3]. Исходя из данных, представленных на рис. 2, более выраженной, по мнению оперировавших хирургов, она была в контрольной группе. Дополнение анестезии дексаметазоном сопровождалось значимым улучшением визуализации к 30-й и 60-й мин операции, однако наиболее существенное уменьшение кровоточивости отмечено ими при использовании лидокаина. В сравнении с группой Д эти различия статистически не получили подтверждения, но по отношению к контрольной группе разница оказалась значимой ( $p < 0,01$ ). Таким образом, наши данные не подтвердили утверждение G. Tirelly et al. [22], что применение топических глюкокортикостероидов увеличивает интраоперационную кровоточивость. Наоборот, скорее, можно было думать о том, что дексаметазон, так же как и лидокаин, возможно, способствует уменьшению кровоточивости, препятствуя развитию гиперемии в зоне операции посредством своего противовоспалительного действия.

Оценка динамики маркеров воспаления в определенной степени это подтвердила, поскольку в контрольной группе в конце операции был зафиксирован рост значений ИЛ-6 ( $p < 0,0001$ ), снижение концентрации А1АТ ( $p < 0,0001$ ), а также отношения ИЛ-6/ИЛ-10 ( $p < 0,027$ ). Исходя из данных исследований, выполненных в других направлениях хирургии, изменения провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10, а также их соотношения отражают системный воспалительный ответ [5, 15, 20, 21]. Провоспалительный цитокин ИЛ-18 относится к семейству ИЛ-1 и обладает сходной структурой и рядом общих свойств с ИЛ-1 $\beta$ . Важнейшей функцией ИЛ-18 является участие в поляризации Т-хелперов I типа и продукции ИФН- $\gamma$  [6, 10]. Преимуществом определения ИЛ-18 является его относительная стабильность: период его полужизни составляет 16 ч [14], тогда как у ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  – менее 20 мин [4]. Снижение его уровня в ответ на повреждение в нашем исследовании, вероятно, следует рассматривать либо как отражение слабости развивающихся воспалительных изменений, либо как следствие активации противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10.

Добавление изучаемых препаратов несколько затушевывало картину воспалительной реакции (табл. 2). Наиболее отчетливо это проявилось при оценке динамики цитокинов в процентах от исходных значений (рис. 1), причем в случае использования дексаметазона все сдвиги по сравнению с контролем оказались значимыми. Применение

лидокаина не сопровождалось каким-либо очевидным эффектом, что позволило сомневаться в выраженности его противовоспалительного действия, описываемого в литературе.

В итоге сложилось мнение, что дексаметазон оказывал более выраженное иммуномодулирующее, но менее заметное гемостатическое действие, чем лидокаин. Это может свидетельствовать о том, что существенную роль в механизмах уменьшения кровоточивости при использовании лидокаина играет не столько предотвращение воспалительной гиперемии, сколько гемодинамический профиль на конкретных этапах вмешательства (табл. 3), что подтверждает нашу точку зрения, изложенную в предыдущих публикациях [2].

Нельзя, однако, исключить, что отсутствие разницы в изменениях цитокинового профиля в группе Л по сравнению группой Д могло быть связано и с тем, что при меньшей интраоперационной кровоточивости снижалась травматичность выполнения ЭРСХ. При «сухом» операционном поле хирургическое воздействие (повреждение тканей) осуществляется точно в минимально необходимом объеме. При выраженной кровоточивости и недостаточной видимости операционного поля объем повреждения местных тканей увеличивается, и это может приводить к усилению воспалительного ответа. Стоит отметить, что в любом случае низкие значения как медиан концентрации цитокинов, так и величин их изменений к концу операции указывают на отсутствие большой необходимости целенаправленной коррекции воспалительной реакции при таких операциях, что подтверждается также и незначительной выраженностью болевого синдрома в ближайшие часы после ее окончания, неосложненным течением послеоперационного периода и небольшой продолжительностью срока до выписки из стационара пациентов всех трех рассмотренных групп. Признавая определенное воздействие дексаметазона и особенно лидокаина на выраженность кровоточивости, полагаем, что решение этой задачи может достигаться иными методами.

## Выводы

1. Изменения цитокинового профиля у больных с ХПР при ЭРСХ-вмешательствах, выполняемых в условиях сочетанной анестезии, являются незначительными.
2. Дексаметазон, по сравнению с лидокаином, оказывает более заметное действие на интраоперационный цитокиновый профиль.
3. Оба препарата незначительно и одинаково снижают интраоперационную кровоточивость, хотя действие лидокаина проявляется быстрее.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Павлов В. Е., Карпищенко С. А. Внутривенное применение лидокаина в составе общей комбинированной анестезии в ринопластике // *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 1–8.
2. Павлов В. Е., Полушин Ю. С., Колотилов Л. В. и др. Влияние способа поддержания проходимости дыхательных путей при эндоскопических риносинусохирургических вмешательствах на кровоточивость в области операционного поля // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 32–39. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-32-39>.
3. Al-Qudah M., Rashdan Y. Role of dexamethasone in reducing pain after endoscopic sinus surgery in adults: a double-blind prospective randomized trial // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2010. – Vol. 119, № 4. – P. 266–269. <https://doi.org/10.1177/000348941011900410>.
4. Biancofiore G., Bindi L., Miccoli M. et al. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cirrhotic patients undergoing liver transplantation // *Transpl. Immunol.* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.04.001>.
5. De Brito R. de C. C. M., Lucena-Silva N., Torres L. C. et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia // *BMC Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 170. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0324-z>.
6. Dinarello C. A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83, № 2. – P. 447S–455S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.447S>.
7. Elaziz R. A. E. A., Shaban S., Elaziz S. A. Effects of lidocaine infusion on quality of recovery and agitation after functional endoscopic sinus surgery: randomized controlled study // *Open J. Anesth.* – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 435–448. <https://doi.org/10.4236/ojanes.2020.1012038>.
8. Friedman W. H., Katsantonis G. P., Sivore M. et al. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis // *Laryngoscope*. – 1990. – Vol. 100, № 11. – P. 1161–1165. <https://doi.org/10.1288/00005537-199011000-00005>.
9. Hopkins C., Browne J. P., Slack R. et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales // *Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116, № 8. – P. 1494–1499. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000230399.24306.50>.
10. Hosohara K., Ueda H., Kashiwamura S.-I. et al. Interleukin-18 induces acute biphasic reduction in the levels of circulating leukocytes in mice // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 777–783. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.4.777-783.2002>.
11. Hulse K. E., Stevens W. W., Tan B. K. et al. Pathogenesis of nasal polyposis // *Clin. Exper. Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 328–346. <https://doi.org/10.1111/cea.12472>.
12. Kelly E. A., Gollapudy S., Riess M. L. et al. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: a systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia // *Int. Forum of Allergy & Rhinology*. – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. 474–481. <https://doi.org/10.1002/alr.21125>.
13. Pundir V., Pundir J., Lancaster G. et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery – a systematic review and meta-analysis // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 3–19. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.079>.
14. Ragab S. M., Lund V. J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 923–930. <https://doi.org/10.1097/00005537-200405000-00027>.
15. Rossaint J., Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 126, № 3. – P. 1058–1067. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002484>.
16. Ryazantsev S. V., Budkovaya M. A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Rossiiskaya Rinologiya*. – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 54. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
17. Scadding G. K., Durham S. R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis // *Clin. Exp. Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 260–275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x>.
18. Soto G., Naranjo González M., Calero F. Intravenous lidocaine infusion // *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*. – 2018. – Vol. 65, № 5. – P. 269–274. doi: 10.1016/j.redar.2018.01.004.
19. Stevens W. W., Ocampo C. J., Berdnikov S. et al. Cytokines in chronic rhinosinusitis. role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, № 6. – P. 682–694. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2278OC>.
1. Pavlov V.E., Karpischenko S.A. Intravenous use of lidocaine as part of general combined anesthesia in rhinosurgery. *Folia Otorhinolaryngologiae Et Pathologiae Respiratoriae*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 1-8. (In Russ.)
2. Pavlov V.E., Polushin Yu.S., Kolotilov L.V. et al. The effect of the method of airway management during endoscopic sinus surgery procedures on the intraoperative bleeding. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-32-39>.
3. Al-Qudah M., Rashdan Y. Role of dexamethasone in reducing pain after endoscopic sinus surgery in adults: a double-blind prospective randomized trial. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2010, vol. 119, no. 4, pp. 266–269. <https://doi.org/10.1177/000348941011900410>.
4. Biancofiore G., Bindi L., Miccoli M. et al. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Transpl. Immunol.*, 2013, vol. 28, no. 4, pp. 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.04.001>.
5. De Brito R. de C.C.M., Lucena-Silva N., Torres L.C. et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. *BMC Pulm. Med.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 170. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0324-z>.
6. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, vol. 83, no. 2, pp. 447S–455S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.447S>.
7. Elaziz R.A.E.A., Shaban S., Elaziz S.A. Effects of lidocaine infusion on quality of recovery and agitation after functional endoscopic sinus surgery: randomized controlled study. *Open J. Anesth.*, 2020, vol. 10, no. 12, pp. 435–448. <https://doi.org/10.4236/ojanes.2020.1012038>.
8. Friedman W.H., Katsantonis G.P., Sivore M. et al. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 1990, vol. 100, no. 11, pp. 1161–1165. <https://doi.org/10.1288/00005537-199011000-00005>.
9. Hopkins C., Browne J.P., Slack R. et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope*, 2006, vol. 116, no. 8, pp. 1494–1499. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000230399.24306.50>.
10. Hosohara K., Ueda H., Kashiwamura S.I. et al. Interleukin-18 induces acute biphasic reduction in the levels of circulating leukocytes in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2002, vol. 9, no. 4, pp. 777–783. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.4.777-783.2002>.
11. Hulse K.E., Stevens W.W., Tan B.K. et al. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin. Exper. Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 2015, vol. 45, no. 2, pp. 328–346. <https://doi.org/10.1111/cea.12472>.
12. Kelly E.A., Gollapudy S., Riess M.L. et al. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: a systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia. *Int. Forum of Allergy & Rhinology*, 2013, vol. 3, no. 6, pp. 474–481. <https://doi.org/10.1002/alr.21125>.
13. Pundir V., Pundir J., Lancaster G. et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery – a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, 2016, vol. 54, no. 1, pp. 3–19. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.079>.
14. Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*, 2004, vol. 114, no. 5, pp. 923–930. <https://doi.org/10.1097/00005537-200405000-00027>.
15. Rossaint J., Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth. Analg.*, 2018, vol. 126, no. 3, pp. 1058–1067. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002484>.
16. Ryazantsev S.V., Budkovaya M.A. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiiskaya Rinologiya*, 2017, vol. 25, no. 1, pp. 54. <https://doi.org/10.17116/rosrino201725154-59>.
17. Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin. Exp. Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 2007, vol. 38, no. 2, pp. 260–275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x>.
18. Soto G., Naranjo González M., Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. (Engl. Ed.)*, 2018, vol. 65, no. 5, pp. 269–274. doi: 10.1016/j.redar.2018.01.004.
19. Stevens W.W., Ocampo C.J., Berdnikov S. et al. Cytokines in chronic rhinosinusitis. role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 192, no. 6, pp. 682–694. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2278OC>.

20. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 27, № 7. – P. 1262–1264. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00005>.
21. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma // *Am. J. Emerg. Med.* – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 548–551. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(99\)90194-8](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(99)90194-8).
22. Tirelli G., Lucangelo U., Sartori G. et al. Topical steroids in rhinosinusitis and intraoperative bleeding: more harm than good? // *Ear, Nose & Throat J.* – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 388–394. <https://doi.org/10.1177/0145561319850817>.
23. Tritt S., McMains K. C., Kountakis S. E. Unilateral nasal polyposis: clinical presentation and pathology // *Am. J. Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 230–232. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.07.001>.
24. Zhang T., Xu Y., Yao Y. et al. Randomized controlled trial: perioperative dexamethasone reduces excessive postoperative inflammatory response and ileus after surgery for inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1756–1765. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab065>.
20. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 1999, vol. 27, no. 7, pp. 1262–1264. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00005>.
21. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J. et al. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am. J. Emerg. Med.*, 1999, vol. 17, no. 6, pp. 548–551. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(99\)90194-8](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(99)90194-8).
22. Tirelli G., Lucangelo U., Sartori G. et al. Topical steroids in rhinosinusitis and intraoperative bleeding: more harm than good? *Ear, Nose & Throat J.*, 2020, vol. 99, no. 6, pp. 388–394. <https://doi.org/10.1177/0145561319850817>.
23. Tritt S., McMains K.C., Kountakis S.E. Unilateral nasal polyposis: clinical presentation and pathology. *Am. J. Otolaryngol.*, 2008, vol. 29, no. 4, pp. 230–232. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.07.001>.
24. Zhang T., Xu Y., Yao Y. et al. Randomized controlled trial: perioperative dexamethasone reduces excessive postoperative inflammatory response and ileus after surgery for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 1756–1765. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab065>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

##### **Павлов Владимир Евгеньевич**

ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
Тел.: +7 (812) 338–70–19.  
E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

##### **Первакова Маргарита Юрьевна**

кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории НМЦ молекулярной медицины.  
E-mail: margaritalerner@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

##### **Кузнецова Дарья Александровна**

кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории НМЦ молекулярной медицины.  
E-mail: lariwar@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

##### **Блинова Татьяна Владимировна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины.  
E-mail: tvblinova@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>

##### **Суркова Елена Аркадьевна**

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины.  
E-mail: easurkova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

##### **Ларин Сергей Владимирович**

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022.

##### **Vladimir E. Pavlov**

Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Phone: +7 (812) 338-70-19.  
Email: pavlov-vladimir2007@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0351-511X>

##### **Margarita Yu. Pervakova**

Candidate of Medical Sciences, Physician of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine Research Center.  
Email: margaritalerner@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>

##### **Darya A. Kuznetsova**

Candidate of Medical Sciences, Physician of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine Research Center.  
Email: lariwar@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

##### **Tatiana V. Blinova**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine Research Center.  
Email: tvblinova@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>

##### **Elena A. Surkova**

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine Research Center.  
Email: easurkova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>

##### **Sergey V. Lapin**

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory

диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ  
молекулярной медицины.

E-mail: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Полушин Юрий Сергеевич**

академик РАН, профессор, заведующий кафедрой  
анестезиологии и реаниматологии, руководитель  
Научно-клинического центра анестезиологии и  
реаниматологии.

E-mail: [polushin1@gmail.com](mailto:polushin1@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>

for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Molecular Medicine  
Research Center.

Email: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

**Yury S. Polushin**

Academician of RAS, Professor,  
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology  
and Intensive Care.

Email: [polushin1@gmail.com](mailto:polushin1@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>



# Медикаментозная терапия когнитивной дисфункции в малоинвазивной хирургии при анестезии севофлураном

М. И. НЕЙМАРК, В. В. ШМЕЛЕВ, А. А. РАХМОНОВ, Е. А. НАЗАРЧУК

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести сравнительную оценку эффективности применения цитофлавина и целлекса для коррекции когнитивных расстройств после видеолaparоскопической холецистэктомии, выполненной в условиях общей ингаляционной анестезии севофлураном.

**Результаты.** В трех репрезентативных группах по 30 пациентов исследовали маркеры воспаления (С-реактивный белок и IL-6), уровень мозгоспецифических белков (S-100 и NSE), проводили нейропсихологическое тестирование с помощью MoCA-теста, батареи тестов лобной дисфункции (FAB) на двух этапах (I этап – накануне операции, II этап – на 7-е сут послеоперационного периода). У пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) сохранялись расстройства высших психических функций (ВПФ) раннего послеоперационного периода, что послужило основанием для поиска путей устранения и коррекции выявленных нарушений. С этой целью во 2-й группе ( $n = 30$ ) применяли цитофлавин, а в 3-й ( $n = 30$ ) – целлекс.

Сравнительная характеристика уровня мозгоспецифических белков выявила статистически значимое их снижение на II этапе во 2-й и 3-й группах пациентов по сравнению с 1-й группой. Наименьший уровень как NSE (на 1,45 мкг/л,  $p = 0,041$ ), так и S-100 (на 10,1 нг/л,  $p = 0,044$ ) отмечался в 3-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой. Также на II этапе исследования наибольшая выраженность воспалительного ответа отмечалась во 2-й и 3-й группах больных по сравнению с 1-й и могла быть потенцирована проводимой медикаментозной терапией. Если в 1-й группе больных сохранялись расстройства ВПФ на 7-е сут послеоперационного периода, то в результате проводимой медикаментозной терапии во 2-й и 3-й группах удалось достичь статистически значимо лучших результатов нейропсихологического тестирования.

**Заключение.** Проведение медикаментозной терапии способствовало улучшению состояния ВПФ, устраняя когнитивный дефицит в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** когнитивная дисфункция, высшие психические функции, севофлуран, ингаляционная анестезия

**Для цитирования:** Неймарк М. И., Шмелев В. В., Рахмонов А. А., Назарчук Е. А. Медикаментозная терапия когнитивной дисфункции в малоинвазивной хирургии при анестезии севофлураном // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 49-54. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-49-54

## Drug Therapy of Cognitive Dysfunction in Minimally Invasive Surgery during Anesthesia with Sevoflurane

M. I. NEYMARK, V. V. SHMELEV, A. A. RAKHMONOV, E. A. NAZARCHUK

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

**The objective:** To conduct a comparative assessment of efficacy of Cytoflavin and Cellex for management of cognitive disorders after videolaparoscopic cholecystectomy performed under general inhalation anesthesia with sevoflurane.

**Results.** In three representative groups ( $n = 30$ ) of patients, markers of inflammation (CRP and IL-6), levels of brain-specific proteins (S-100 and NSE) were studied.

Neuropsychological testing were performed by using the MoCA test, frontal dysfunction test battery (FAB) by two stages (stage I – on the eve of the operation, stage II – on the 7th day of the postoperative period).

In patients of Group I ( $n = 30$ ), disorders of higher mental functions of the early postoperative period persisted, which served as the basis for finding ways to eliminate and manage the identified disorders. For this purpose, Cytoflavin was used in Group II ( $n = 30$ ), and Cellex was used in Group III ( $n = 30$ ).

Comparative characteristics of the level of brain-specific proteins revealed a statistically significant decrease at stage I in Groups II and III versus Group I. The lowest level of both NSE (by 1.45  $\mu\text{g/l}$ ,  $p = 0.041$ ) and S-100 (by 10.1  $\text{ng/l}$ ,  $p = 0.044$ ) was observed in Group III versus Group II. In addition, at the second stage of the study, the greatest severity of the inflammatory response was noted in Groups II and III of patients compared to Group I and this degree of severity could be potentiated by the ongoing drug therapy. If in Group I, disorders of higher mental functions persisted on the 7th day of the postoperative period, then as a result of the ongoing drug therapy in Groups II and III, it was possible to achieve significantly better results of neuropsychological testing.

**Conclusion.** Administration of drug therapy contributed to the improvement of higher mental function eliminating cognitive deficit in the early postoperative period.

**Key words:** cognitive dysfunction, higher mental functions, sevoflurane, inhalation anesthesia

**For citations:** Neymark M. I., Shmelev V. V., Rakhmonov A. A., Nazarchuk E. A. Drug therapy of cognitive dysfunction in minimally invasive surgery during anesthesia with sevoflurane. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 49-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-49-54

Для корреспонденции:  
Шмелев Вадим Валентинович  
E-mail: vsh270104@mail.ru

Correspondence:  
Vadim V. Shmelev  
Email: vsh270104@mail.ru

Одной из важнейших задач современной анестезиологической практики является обеспечение комфортного состояния пациентов в послеопера-

ционном периоде. Этот принцип трактуется очень широко, начиная от отсутствия болевого синдрома, мышечной дрожи, послеоперационной тошноты и

рвоты, избыточной седации и заканчивая устранением когнитивных расстройств. Патогенез послеоперационных расстройств высших психических функций (ВПФ) у больных, перенесших хирургическое вмешательство в условиях общей анестезии, является актуальной проблемой современной клинической практики [7, 10]. В формировании послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) играют роль нейротоксические эффекты препаратов для общей анестезии [9, 12], неблагоприятные гемодинамические изменения во время анестезии и оперативного вмешательства, возраст и гендерная принадлежность пациентов, коморбидная патология; особое внимание при этом уделяется нейрососудистой недостаточности [4–6] (табл. 1 и 2). Рассматриваются молекулярные механизмы формирования когнитивной дисфункции, обусловленные дисбалансом медиаторных систем центральной нервной системы с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий. Предполагается участие системного воспалительного ответа на операцион-

ную травму в потенцировании интраоперационного мозгового повреждения [11]. В этой связи понятен и закономерен интерес клиницистов к дальнейшему изучению этой проблемы, а также поиску возможных путей профилактики и лечения развивающихся расстройств [1, 2]. Рядом исследователей показана клиническая эффективность цитофлавина, обладающего метаболотропным и антиоксидантным эффектами, в терапии ПОКД. Определенный интерес может представлять применение относительно нового отечественного препарата целлекс, обладающего нейропластичностью с возможной модуляцией нарушенных нейротрансмиттерных связей [2]. Целлекс изготавливается из эмбриональной мозговой ткани свиней, находящихся на ранних стадиях гестации, и стимулирует процессы нейрогенеза и миграции нейрональных стволовых клеток и нейробластов в область повреждения мозгового вещества, снижает уровень медиаторов возбуждения [3].

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности применения цитофлавина

**Таблица 1. Сравнительная характеристика динамики уровня маркеров воспаления между группами**

*Table 1. Comparative characteristics of changes in the level of inflammation markers between Groups*

Тесты в группах		I этап	II этап	<i>p</i> между этапами
IL-6, пг/мл	1-я группа	3,05 (1,88; 6,08)	5,20 (3,46; 8,30)	<b>&lt; 0,001</b>
	2-я группа	2,20 (1,80; 3,40)	4,75 (3,35; 7,90)	<b>&lt; 0,001</b>
	3-я группа	2,50 (1,50; 3,75)	4,65 (3,15; 6,40)	<b>0,045</b>
		$p_1 = 0,845$ $p_2 = 0,861$ $p_3 = 0,949$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,041$	–
СРБ, МЕ/л	1-я группа	2,20 (1,68; 2,84)	4,70 (2,86; 6,13)	<b>&lt; 0,001</b>
	2-я группа	4,50 (1,62; 5,33)	8,32 (4,72; 9,99)	<b>&lt; 0,001</b>
	3-я группа	2,48(1,78; 5,11)	6,45 (4,73; 9,05)	<b>&lt; 0,001</b>
		$p_1 = 0,174$ $p_2 = 0,083$ $p_3 = 0,921$	$p_1 = 0,009$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,044$	–

*Примечание:* здесь и в табл. 2 и 3  $p_1$  – значимость различия показателей между 1-й и 2-й группами;  $p_2$  – значимость различия показателей между 1-й и 3-й группами;  $p_3$  – значимость различия показателей между 2-й и 3-й группами; жирный шрифт (здесь и в табл. 2 и 3) – статистически значимые показатели

**Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей нейропсихологического тестирования между группами пациентов**

*Table 2. Comparative characteristics of neuropsychological testing parameters between Groups*

Тесты в группах		I этап	II этап	<i>p</i> между этапами
MoCA	1-я группа	23,85 (22,59; 25,1)	24,9 (23,57; 26,23)	0,051
	2-я группа	24,44(23,73; 25,15)	27,4 (26,76;28,03)	<b>&lt; 0,001</b>
	3-я группа	26,0 (25,0;28,0)	27,5 (26,76;28,03)	<b>0,045</b>
		$p_1 = 0,669$ $p_2 = 0,054$ $p_3 = 0,051$	$p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,726$	–
FAB	1-я группа	15,58 (14,86; 16,31)	15,85 (15,26; 16,43)	0,244
	2-я группа	16,3 (15,83; 16,76)	17,4 (17,11; 17,69)	<b>&lt; 0,001</b>
	3-я группа	17,00 (16,0; 17,0)	17,5 (17,10; 18,0)	0,685
		$p_1 = 0,211$ $p_2 = 0,247$ $p_3 = 0,397$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,045$ $p_3 = 0,921$	–

и целлекса для коррекции когнитивных расстройств после видеолaparоскопической холецистэктомии, выполненной в условиях общей ингаляционной анестезии севофлураном.

### Материалы и методы

Проанализированы данные 90 пациентов старше 55 лет без коморбидных факторов риска развития ПОКД, составивших три репрезентативные группы. В 1-й группе (сравнения,  $n = 30$ , 14 мужчин и 16 женщин) в результате проведенных исследований было выявлено сохранение умеренных когнитивных расстройств в течение 7 сут послеоперационного периода. Это явилось основанием для поиска путей медикаментозной коррекции выявленных нарушений. С этой целью во 2-й группе ( $n = 30$ , 15 мужчин и 15 женщин) больные получали цитофлавин – 20 мл препарата на 250 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида внутривенно капельно однократно перед операцией, далее в течение 4 дней послеоперационного периода. У пациентов 3-й группы ( $n = 30$ , 16 мужчин и 14 женщин) применяли целлекс по 0,1 мг п/к один раз в день в течение 5 дней послеоперационного периода. Больные 2-й и 3-й групп были рандомизированы методом конвертов.

Все группы были сопоставимы по 6 основным признакам: возрасту, полу, антропометрическим параметрам, методу анестезии, риску анестезии (по классификации ASA) и продолжительности операции, все обследуемые пациенты соответствовали критериям включения.

Критерии включения: возраст  $\geq 55$  лет; уровень образования – среднее профессиональное, незаконченное высшее, высшее; проведение лапароскопической холецистэктомии по поводу хронического калькулезного холецистита; длительность операции  $\leq 90$  мин; анестезиологическое пособие – ингаляционная анестезия (севофлуран); согласие пациента на сбор персональных медицинских данных.

Критерии исключения: непереносимость препаратов цитофлавин и целлекс; длительность операции более 90 мин; эпизоды гипоксемии и/или гипогликемии и/или гемодинамической нестабильности в интраоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде; осложнения анестезиологического пособия или хирургического лечения; обострение сопутствующего заболевания; развитие острого заболевания; любая другая причина, которая, по мнению лечащего врача или врача-исследователя, препятствует дальнейшему участию пациента в исследовании.

Дизайн исследования был согласован на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО (протокол № 7 от 02 февраля 2017 г.).

Всем больным была проведена видеолaparоскопическая холецистэктомия. Среднее время операции составило 59,23 (48,6; 68,7) мин. Периодический период протекал без хирургических осложнений.

Всем пациентам проводили низкпоточную ингаляционную анестезию севофлураном (севоран, Abbott Laboratories Ltd, Великобритания) до достижения уровня 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация), обеспечивающего необходимый уровень седации, а для потенцирования анальгетического эффекта применяли болюсное введение фентанила  $1,0\text{--}1,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ . С целью миоплегии был применен атракурия безилат (тракриум)  $0,3\text{--}0,6 \text{ мг/кг}$ . Обе группы оперированных пациентов были сопоставимы по потребности в анестетике, наркотических анальгетиках и миорелаксантах.

Набор реагентов S-100-ИФА, НСЕ-ИФА, СРБ-ИФА, IL-6-ИФА предназначен для количественного определения S-100, НСЕ, СРБ, IL-6 в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для этого на I (накануне операции) и II этапах (7-е сут послеоперационного периода) исследования концентрацию S-100, НСЕ, С-реактивного белка (СРБ), IL-6 в исследуемых образцах сыворотки крови определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания S-100, НСЕ, СРБ, IL-6 в калибровочных пробах [8].

Оценку состояния ВПФ проводили на основе нейропсихологического тестирования. С этой целью использовали суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: монреальскую шкалу когнитивной дисфункции (MoCA-тест), батарею лобной дисфункции (FAB) [8]. На основании результатов тестирования определяли уровень ПОКД. Мониторинг состояния ВПФ проводили на двух этапах: I этап – накануне операции, II этап – на 7-е сут послеоперационного периода.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23.0. При анализе количественных данных на первом этапе выполняли оценку нормальности распределения изучаемых параметров с помощью критерия Шапиро – Уилка, равенство дисперсий проверяли критерием Фишера. По результатам оценки распределения выявлено, что оно почти во всех случаях отличается от нормального, поэтому применен непараметрический инструментарий. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Сравнение этапов исследований выполнено с помощью T-критерия Вилкоксона. Описание данных и их дисперсии имело вид:  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  25% и 75% квантили соответственно. Критический уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, для парных сравнений выбран  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнение изучаемых показателей между группами на I этапе исследования не выявило заслуживаю-

щих внимание статистических закономерностей как в отношении уровня мозгоспецифических белков, так и маркеров воспаления, которые находились на уровне референтных значений. При исследовании исходного состояния ВПФ во всех группах выявлены умеренные когнитивные расстройства, которые могли быть потенцированы предстоящим оперативным вмешательством.

Сравнительная оценка динамики уровня мозгоспецифических белков между анализируемыми группами выявила наиболее выраженные изменения показателей на II этапе исследования (табл. 3). В результате проводимой терапии активность NSE во 2-й группе больных на 8,75 мкг/л ( $p < 0,001$ ), а в 3-й группе – на 10,2 мкг/л ( $p < 0,001$ ) были меньше при сопоставлении с группой сравнения. Обращает на себя внимание снижение активности NSE на 1,45 мкг/л ( $p = 0,041$ ) в 3-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой.

Аналогичные изменения зафиксированы и в отношении снижения уровня протеина S-100, который на II этапе исследования на 25,1 нг/л ( $p = 0,009$ ) во 2-й группе и на 35,2 нг/л ( $p < 0,001$ ) в 3-й группе был меньше при сопоставлении с группой сравнения. Уровень протеина S-100 во 2-й группе больных на 10,1 нг/л ( $p = 0,044$ ) превышал значения показателя в 3-й группе.

Таким образом, в результате проводимой терапии как во 2-й группе пациентов (цитофлавин), так и в 3-й группе (целлекс) отмечался меньший уровень мозгоспецифических белков, чем в группе без проведения корректирующей терапии. Наиболее значимое снижение уровня белков, характеризующих мозговое повреждение, отмечалось в результате применения целлекса, что может быть обусловлено нейропротекторными эффектами препарата.

Сравнение уровня маркеров воспаления между группами выявило наиболее выраженные изменения изучаемых показателей на II этапе исследования, когда уровни СРБ во 2-й группе на 3,62 МЕ/л ( $p < 0,001$ ) и на 1,75 МЕ/л в 3-й группе ( $p = 0,008$ ) были больше по сравнению с 1-й группой больных.

Статистически значимых различий уровня маркеров воспаления между 2-й и 3-й группами пациентов не зарегистрировано. Такая же тенденция прослеживалась и в отношении IL-6.

Обращает на себя внимание статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение как уровня IL-6, так и концентрации СРБ между I и II этапами исследования во всех трех анализируемых группах, что может быть следствием перенесенного хирургического вмешательства. Большая выраженность воспалительного ответа во 2-й и 3-й группах больных по сравнению с 1-й могла быть обусловлена проводимыми медикаментозными вмешательствами.

Сравнительная характеристика показателей нейропсихологического тестирования между группами на II этапе исследования выявила положительную динамику в состоянии ВПФ во 2-й и 3-й группах пациентов по сравнению с 1-й. Это подтверждается увеличением суммарной оценки по шкале MoCA во 2-й группе пациентов на 2,5 балла ( $p = 0,004$ ), а в 3-й группе – на 2,6 балла по сравнению с 1-й группой на II этапе исследований ( $p = 0,043$ ). Такая же тенденция отмечалась и при оценке по шкале FAB, которая во 2-й группе больных на 1,55 балла ( $p < 0,001$ ), а в 3-й группе на 1,65 балла ( $p = 0,045$ ) была больше, чем в группе сравнения. При сопоставлении аналогичных показателей между 2-й и 3-й группами пациентов статистически значимых различий не выявлено.

При сопоставлении динамики результатов нейропсихологического тестирования в группах между этапами исследования обнаружено отсутствие статистически значимых изменений в 1-й группе больных, в то же время отмечается значительное улучшение состояния ВПФ во 2-й группе по MoCA тесту ( $p < 0,001$ ) и FAB ( $p < 0,001$ ), а в 3-й группе пациентов – по MoCA ( $p = 0,045$ ).

Следовательно, если в 1-й группе больных сохранялась умеренная когнитивная дисфункция в раннем послеоперационном периоде, то в результате применения как цитофлавина, так и целлекса удалось достичь улучшения состояния ВПФ.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика динамики уровня мозгоспецифических белков между группами

**Table 3.** Comparative characteristics of changes in the level of brain-specific proteins between Groups

Тесты в группах		I этап	II этап	$p$ между этапами
NSE, мкг/л	1-я группа	6,10 (5,53; 7,58)	14,65 (11,65; 18,45)	<b>&lt; 0,001</b>
	2-я группа	5,85 (3,83; 7,90)	5,90 (4,2; 11,1)	0,273
	3-я группа	6,80 (4,23; 9,35)	4,45 (3,55; 7,80)	<b>0,033</b>
		$p_1 = 0,845$ $p_2 = 0,861$ $p_3 = 0,949$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,041$	–
S-100, нг/л	1-я группа	72,75 (64,65; 76,85)	97,95 (82,25–112,93)	<b>&lt; 0,001</b>
	2-я группа	64,75 (48,63; 80,58)	72,85(51,50; 107,50)	<b>&lt; 0,001</b>
	3-я группа	65,05 (44,10; 77,75)	62,75 (48,38–80,10)	0,088
		$p_1 = 0,174$ $p_2 = 0,083$ $p_3 = 0,921$	$p_1 = 0,009$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,044$	–

## Заключение

1. Проведение обоих вариантов медикаментозной терапии сопровождалось снижением уровня мозго-специфических белков. Более выраженный клинический эффект отмечался в 3-й группе больных в результате применения целлекса, что подтверждалось снижением уровня как NSE, так и протеина S-100 и может быть обусловлено более выраженной нейротрофичностью и нейропластичностью препарата.

2. В результате проводимого оперативного лечения во всех группах наблюдалось усиление воспалительного ответа. Его наибольшая степень выраженности во 2-й и 3-й группах больных могла быть потенцирована проводимым медикаментозным вмешательством.

3. Проведение медикаментозной терапии способствовало улучшению состояния ВПФ, устраняя когнитивный дефицит в раннем послеоперационном периоде.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Акименко Т. И., Пшениснов К. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 5–11. doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
2. Ивонова Н. А., Петров К. Б., Филимонов С. Н. Клинический опыт применения препарата Целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом // Медицина в Кузбассе. – 2021. – № 4. – С. 26–31. doi: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.
3. Камчатнов П. Р., Измайлов И. А., Умарова Х. Я. и др. Результаты применения Целлекса у больных ишемическим инсультом // Фарматека. – 2015. – № 19. – С. 52–57. https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32398.
4. Овезов А. М., Князев А. В., Пантелеева М. В. и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 61–66. doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66.
5. Овезов А. М., Котов А. С., Пантелеева М. В. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей школьного возраста // Учебно-методическое пособие. – СПб., 2018. – С. 30.
6. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Князев А. В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 101–105. doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
7. Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 19–28. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
8. Bagnato S., Andriolo M., Boccagni C. et al. Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. – 2020. – Vol. 156, № 37 (2). – P. 423–427. doi: 10.1089/neu.2019.6449.
9. Evered L. A., Silbert B. S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 127, № 2. – P. 496–505. doi: 10.1213/ANE.0000000000003514.
10. Evered L., Silbert B., Knopman D. S. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 // Brit. J. Anaesth. – 2018. – Vol. 121, № 5. – P. e1005–e1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
11. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a metaanalysis of observational studies // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195659. doi: 10.1371/journal.pone.0195659.
12. Ölmeztürk Karakurt T. C., Kuyrukluıldız U., Onk D. et al. Evaluation of the effects of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia on postoperative cognitive recovery // Anaesthesist. – 2022. – Jan 13. English. doi: 10.1007/s00101-021-01083-7.

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Akimenko T.I., Pshenisnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction – is it a problem for the anesthesiologist-intensivist? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 5-11. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
2. Ivonina N.A., Petrov K.B., Filimonov S.N. Clinical experience of using the drug Cellex in patients with vestibular syndrome. *Meditsina v Kuzbasse*, 2021, no. 4, pp. 26-31. (In Russ.) doi: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.
3. Kamchatnov P.R., Izmaylov I.A., Umarova Kh.Ya. et al. Results of use of Cellex in patients with ischemic stroke. *Pharmateka*, 2015, no. 19, pp. 52-57. (In Russ.) https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32398.
4. Ovezov A.M., Knyazev A.V., Panteleeva M.V. et al. Post-operative encephalopathy: pathophysiological and morphological prevention basics in general anesthesia. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 61-66. (In Russ.) doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66.
5. Ovezov A.M., Kotov A.S., Panteleeva M.V. et al. *Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya u detey shkol'nogo vozrasta. Uchebno-metodicheskoye posobiye*. [Postoperative cognitive dysfunction in schoolchildren. Handbook]. St. Petersburg, 2018, pp. 30.
6. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and management. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 101-105. (In Russ.) doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
7. Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu. et al. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 19-28. (In Russ.) https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
8. Bagnato S., Andriolo M., Boccagni C. et al. Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2020, vol. 156, no. 37 (2), pp. 423-427. doi: 10.1089/neu.2019.6449.
9. Evered L.A., Silbert B.S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 2018, vol. 127, no. 2, pp. 496-505. doi: 10.1213/ANE.0000000000003514.
10. Evered L., Silbert B., Knopman D.S. et al. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Brit. J. Anaesth.*, 2018, vol. 121, no. 5, pp. e1005-e1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
11. Liu X., Yu Y., Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a metaanalysis of observational studies. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. e0195659. doi: 10.1371/journal.pone.0195659.
12. Ölmeztürk Karakurt T.C., Kuyrukluıldız U., Onk D. et al. Evaluation of the effects of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia on postoperative cognitive recovery. *Anaesthesist*, 2022, Jan 13, English. doi: 10.1007/s00101-021-01083-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20.  
Тел.: + 7 (3852) 56–69–66.

**Неймарк Михаил Израилевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и клинической фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: mineimark@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9135-6392>

**Шмелев Вадим Валентинович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии, реаниматологии и клинической  
фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: vsh270104@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3246-7935>

**Рахмонов Абдухамит Абдуазизович**

ассистент кафедры анестезиологии,  
реаниматологии и клинической фармакологии  
с курсом ДПО.  
E-mail: abduxamitr@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0915-1350>

**Назарчук Елена Александровна**

врач клинической лаборатории диагностического центра  
Алтайского края.  
656038, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д. 75а.  
Тел.: +7 (3852) 25–04–00.  
E-mail: enazarchuk@dcak.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,  
20, Molodezhnaya St.,  
Barnaul, 656038.  
Phone: + 7 (3852) 56-69-66.

**Mikhail I. Neymark**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology,  
Intensive Care and Clinical Pharmacology Department with  
Professional Development Training Course.  
Email: mineimark@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9135-6392>

**Vadim V. Shmelev**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,  
Intensive Care and Clinical Pharmacology Department with  
Professional Development Training Course.  
Email: vsh270104@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-3246-7935>

**Abdukhamit A. Rakhmonov**

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical  
Pharmacology Department with Professional Development  
Training Course.  
Email: abduxamitr@bk.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-0915-1350>

**Elena A. Nazarchuk**

Physician of Clinical Laboratory  
of Altai Kray Diagnostic Center.  
75a, Komsomolsky Ave., Barnaul, 656038.  
Phone: +7 (3852) 25-04-00.  
Email: enazarchuk@dcak.ru



# Ранние изменения клиничко-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19

К. С. БАХТИЯРОВА, А. О. ПАПОЯН, А. В. АЛЕКСЕЕВ, Д. С. ВИШНЯКОВ, А. А. ГРАЖДАНКИН, И. Р. ГИЛЯЗОВА, А. Х. НАСИБУЛЛИНА, М. В. КИСЛИЦЫНА, А. А. ВАХИТОВА, К. Н. ЗОЛОТУХИН, И. Р. КАБИРОВ, В. Н. ПАВЛОВ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

По данным на 01.12.2021 г., во всем мире выявлено 261 435 768 заболевших COVID-19, из которых 5 207 634 умерли. Выявление маркеров тяжести состояния пациентов на ранних сроках заболевания может облегчить оценку риска неблагоприятного исхода.

**Цель:** сравнить значения лабораторных показателей и их динамику в процессе лечения пациентов с осложненным течением COVID-19.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 56 пациентов, госпитализированных в ковид-госпиталь клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России с 30.09.2021 г. по 15.11.2021 г., осложненное течение заболевания которых вызвало необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Объем лабораторного обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней мочевины и креатинина, печеночных трансаминаз, коагулограмма крови (протромбиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, время свертывания крови).

**Результаты.** В группе пациентов с летальным исходом в день перевода в ОРИТ отмечены лимфоцитопения, эозинопения, повышенные значения креатинина, общего билирубина, трансаминаз, С-реактивного белка, D-димера и ферритина. Также в этот день в анализах мочи у большинства пациентов данной группы в ходе лечения были обнаружены микроскопическая гематурия, протеинурия и цилиндрурия.

**Заключение.** Выявлены критические отклонения в результатах гематологических, биохимических анализов. Особое внимание должно быть уделено таким показателям, как уровень эритроцитов, лимфоцитов, эозинофилов, глюкозы, мочевины, креатинина, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы, С-реактивного белка, D-димера, ферритина.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирус, вирусная пневмония, биомаркеры, прогностическая ценность, тяжесть заболевания

**Для цитирования:** Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В., Вишняков Д. С., Гражданкин А. А., Гилязова И. Р., Насибуллина А. Х., Кислицына М. В., Вахитова А. А., Золотухин К. Н., Кабиров И. Р., Павлов В. Н. Ранние изменения клиничко-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55-62. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62

## Early Changes in Clinical and Laboratory Parameters in Patients Died of COVID-19

K. S. BAKHTIYAROVA, A. O. PAPOYAN, A. V. ALEKSEEV, D. S. VISHNYAKOV, A. A. GRAZHDANKIN, I. R. GILYAZOVA, A. KH. NASIBULLINA, M. V. KISLITSYNA, A. A. VAKHITOVA, K. N. ZOLOTUKHIN, I. R. KABIROV, V. N. PAVLOV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

261,435,768 COVID-19 infections were detected worldwide, of them 5,207,634 deaths were registered. Identifying markers of the patient severity early in the course of the disease can facilitate the assessment of the risk of adverse outcome.

**The objective:** To compare values of laboratory parameters and their changes during treatment of patients with a complicated course of COVID-19 infection.

**Subjects and Methods.** 56 patients were included in the study, all of them were hospitalized to COVID Hospital of the Clinic of Bashkir State Medical University, Russian Ministry of Health, from September 30, 2021 to November 15, 2021, and their complicated course of the disease necessitated transfer to the intensive care unit (ICU). The laboratory evaluation included the following: a general blood and urine counts, blood chemistry including urea and creatinine, liver transaminases, and blood coagulogram (prothrombin time (PTT), prothrombin index (PTI), thrombin time, fibrinogen, and blood clotting time).

**Results.** In the group of patients with a fatal outcome on the day of transfer to ICU, lymphocytopenia, eosinopenia, elevated values of creatinine, total bilirubin, transaminases, C-reactive protein, D-dimer, and ferritin were noted. Also on this day, microscopic hematuria, proteinuria and cylindruria were detected in the urine tests of most patients in this group during treatment.

**Conclusion.** Critical deviations in the results of hematological and biochemical tests were revealed. Particular attention should be paid to such parameters as the level of erythrocytes, lymphocytes, eosinophils, glucose, urea, creatinine, total bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine kinase, C-reactive protein, D-dimer, and ferritin.

**Key words:** COVID-19, coronavirus, viral pneumonia, biomarkers, predictive value, severity

**For citations:** Bakhtiyarova K. S., Papoyan A. O., Alekseev A. V., Vishnyakov D. S., Grazhdankin A. A., Gilyazova I. R., Nasibullina A. Kh., Kislitsyna M. V., Vakhitova A. A., Zolotukhin K. N., Kabirov I. R., Pavlov V. N. Early changes in clinical and laboratory parameters in patients died of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 55-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62

Для корреспонденции:

Бахтиярова Ксения Сергеевна  
E-mail: xeniabah@mail.ru

Correspondence:

Kseniya S. Bakhtiyarova  
Email: xeniabah@mail.ru

Высокий уровень заболеваемости COVID-19, продолжительная нетрудоспособность излечившихся пациентов, развитие тяжелых осложнений, отсутствие методов специфической профилактики осложнений и эффективных средств этиотропного

лечения обуславливают актуальность разработки способов ранней диагностики и прогнозирования тяжелых исходов заболевания [3–11, 17, 34].

По имеющимся статистическим данным, из общего числа госпитализированных пациентов с под-

твержденным диагнозом коронавирусной инфекции около 14% имеют тяжелое течение заболевания и нуждаются в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [25].

Цель: сравнить значения лабораторных показателей и их динамику в процессе лечения пациентов с осложненным течением COVID-19.

## Материал и методы

В период с 30.09.2021 г. по 15.11.2021 г. в COVID-госпиталь клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России госпитализировано 56 пациентов, которые в связи с осложненным течением заболевания были переведены в ОРИТ. Средняя продолжительность госпитализации в данной группе пациентов составила 15 (IQR 8–19) дней, из них 7 (IQR 4–11) дней в ОРИТ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России. Организация сбора и хранения биоматериала была проведена сотрудниками биобанка БГМУ. От всех пациентов, входящих в исследуемую группу, при поступлении в стационар получено согласие на обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет, длительность заболевания на момент поступления в приемное отделение не более 5 сут, отсутствие онкопатологии, а также наличие подтвержденного диагноза COVID-19 методом полимеразной цепной реакции с тяжелым течением инфекции. Степень тяжести заболевания определялась в соответствии с критериями, представленными во временных методических рекомендациях Минздрава России [2].

В 1-ю группу были включены пациенты, впоследствии выписанные с улучшением, из них 7 (35%) пациентов мужского пола, 13 (65%) – женского. Во 2-ю группу вошли пациенты с летальным исходом, из них 9 (25%) пациентов мужского пола, 27 (75%) – женского. Возрастные показатели исследуемых указаны в табл. 1.

Все пациенты получали поддерживающую терапию и противовирусное лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (12-я версия, 21.09.2021 г.), утвержденными Минздравом Рос-

**Таблица 1.** Распределение исследуемой когорты пациентов COVID-госпиталя клиники БГМУ по возрастным категориям

*Table 1.* Distribution of the studied cohort of patients from COVID Hospital of BSMU Clinic by age

Возраст	1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 36
< 40	0	0
41–50	3 (15%)	4 (11,1%)
51–60	5 (25%)	7 (19,4%)
61–70	7 (35%)	11 (30,6%)
71–80	3 (15%)	8 (22,2%)
> 81	2 (10%)	6 (16,7%)

сии [2]. Во всех случаях заболевание начиналось остро, 49 (87,5%) пациентов обратились в госпиталь на 4-е сут болезни. За все время госпитализации 38 (67,9%) пациентов были подключены к искусственной вентиляции легких. Клинические симптомы с учетом тяжести при поступлении представлены в табл. 2.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания групп использовали медиану (IQR) и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью критериев Краскела – Уоллиса или Манна – Уитни (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений). Сравнение категориальных переменных выполняли с использованием теста  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0,05.

## Результаты

Проведен анализ гематологических показателей, зафиксированных в день перевода в ОРИТ для 1-й и 2-й групп. Были замечены существенные отклонения от нормы: эозинопения у пациентов 1-й группы, лимфоцитопения в обеих группах, повышенные уровни креатинина, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка (СРБ), D-димера в группе пациентов с летальным исходом, а также

**Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов исследуемых групп при госпитализации

*Table 2.* Clinical characteristics of patients of the studied groups by admission to hospital

Параметр	1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 36	$p$ , value
Пиретическая лихорадка	16 (80%)	35 (97,2%)	$p < 0,05$
Одышка	9 (45%)	17 (47,2%)	$p > 0,05$
Одышка при нагрузке	17 (85%)	33 (91,7%)	$p > 0,05$
Боль в груди	18 (90%)	34 (94,4%)	$p > 0,05$
Выраженная слабость	19 (95%)	36 (100%)	$p > 0,05$
ОРДС	6 (30%)	25 (69,4%)	$p < 0,01$

критически высокое значение ферритина в обеих группах (табл. 3 и 4).

По результатам показателей общего анализа мочи выявлено небольшое отклонение от нормы в день поступления в приемный покой в 1-й группе пациентов: гематурия – у 3 (15%) пациентов, цилиндрурия – у 2 (10%), протеинурия – у 8 (40%). Во 2-й группе – гематурия у 11 (30,6%) пациентов, цилиндрурия у 9 (25%), протеинурия – у 14 (38,9%) пациентов.

Лабораторные показатели в день перевода в ОРИТ у 1-й группы пациентов: гематурия – у 14 (70%) пациентов, цилиндрурия – у 9 (45%), протеинурия – у 8 (40%). Во 2-й группе пациентов следующие отклонения: гематурия – у 34 (94,4%) пациентов, цилиндрурия – у 28 (77,8%), протеинурия – у 31 (86,1%).

### Обсуждение

Подобные исследования проводились в Китае, которые выявили, что все пациенты с повышенным исходным уровнем креатинина сыворотки переводились в отделение интенсивной терапии и

подвергались искусственной вентиляции легких [1, 6, 8]. Наличие в анамнезе заболеваний почек предполагает высокий риск ухудшения состояния [1, 6, 8, 15, 25].

Лимфоциты играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и воспалительной реакции для защиты организма от вирусных инфекций [30]. Некоторые исследователи предполагают, что одной из типичных характеристик инфекции COVID-19 является снижение количества лимфоцитов, что, в свою очередь, в значительной степени ассоциировано с неблагоприятными исходами [21, 33, 37]. Это можно объяснить тем, что лимфоциты экспрессируют рецептор SARS-CoV-2 ACE2 и, следовательно, подвергаются атаке вирусом в первую очередь [32]. Другая теория заключается в том, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и ИЛ-6, у пациентов с COVID-19 приводит к апоптозу [23]. Таким образом, лимфоцитопения влечет за собой ослабление иммунной системы организма, что приводит к обострениям у пациентов с COVID-19 и неблагоприятным исходам.

**Таблица 3.** Гематологические показатели исследуемой группы пациентов в день госпитализации

*Table 3.* Hematological parameters of the studied group of patients by admission to hospital

Показатель	1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 36	p, value
WBC ( $10^9/l$ )	5,6 (IQR 4,3–9,3)	7,83 (IQR 5,8–9,3)	$p < 0,05$
RBC ( $10^{12}/l$ )	3,8 (IQR 3,4–4,2)	4,41 (IQR 3,9–4,9)	$p > 0,05$
HCT (%)	33,0 (IQR 28,7–37,0)	34,8 (IQR 30,6–38,1)	$p > 0,05$
HGB (г/л)	141,8 (IQR 136,2–147,4)	136,5 (IQR 127,0–146,3)	$p > 0,05$
PLT ( $10^9/l$ )	320,1 (IQR 298,6–357,0)	285,0 (IQR 218,8–344,5)	$p > 0,05$
NEU ( $10^9/l$ )	7,6 (IQR 5,4–8,7)	17,3 (IQR 12,0–24,5)	$p < 0,05$
LYM ( $10^9/l$ )	2,9 (IQR 2,4–3,7)	1,2 (IQR 0,7–1,4)	$p < 0,01$
MON ( $10^9/l$ )	0,5 (IQR 0,31–0,82)	0,3 (IQR 0,20–0,34)	$p > 0,05$
EOS ( $10^9/l$ )	0,06 (IQR 0,046–0,097)	0,017 (IQR 0,01–0,09)	$p < 0,05$
BAS ( $10^9/l$ )	0,045 (IQR 0,019–0,097)	0,035 (IQR 0,018–0,067)	$p > 0,05$
Калий (ммоль/л)	3,95 (IQR 3,6–4,2)	4,5 (IQR 4,2–5,2)	$p > 0,05$
Определение активности щелочной фосфатазы (Ед/л)	180,6 (IQR 112,5–302,2)	156,0 (IQR 123,8–183,0)	$p > 0,05$
Натрий (ммоль/л)	143 (IQR 141–145)	141 (IQR 138–145)	$p > 0,05$
Общий белок (г/л)	38,7 (IQR 33,9–40,3)	52,5 (IQR 46,8–56,9)	$p > 0,05$
Глюкоза (ммоль/л)	5,54 (IQR 4,3–6,1)	8,6 (IQR 7,2–9,7)	$p < 0,05$
Мочевина (ммоль/л)	4,1 (IQR 5,4–6,1)	8,1 (IQR 7,8–9,3)	$p < 0,05$
Креатинин (мкмоль/л)	95,5 (IQR 83,2–112,4)	71,0 (IQR 64,3–84,6)	$p < 0,05$
Общий билирубин (ммоль/л)	6,8 (IQR 5,3–8,4)	23,0 (IQR 21,3–26,1)	$p < 0,01$
Железо (мкмоль/л)	16,4 (IQR 12,6–24,7)	12,9 (IQR 8,7–18,2)	$p > 0,05$
АСТ (ед/л)	8,1 (IQR 6,4–9,2)	30,3 (IQR 21,6–38,2)	$p < 0,01$
АЛТ (ед/л)	8,9 (IQR 6,7–9,4)	26,8 (IQR 19,1–35,0)	$p < 0,01$
ЛДГ (ед/л)	487,5 (IQR 328,0–761,0)	539,5 (IQR 407,5–693,0)	$p > 0,05$
КФН (ед/л)	29,3 (IQR 18,1–65,0)	46,0 (IQR 29,8–76,0)	$p < 0,05$
СРБ (мг/л)	11,4 (IQR 4,1–21,5)	20,0 (IQR 12,3–37,2)	$p < 0,01$
МНО	0,8 (IQR 0,05–1,07)	1,06 (IQR 1,01–1,14)	$p < 0,05$
ПВ (с)	13,1 (IQR 12,2–13,9)	13,0 (IQR 12,6–14,1)	$p > 0,05$
D-димер (нг/мл)	258 (IQR 224–363)	481 (IQR 234–1 056)	$p < 0,01$
Ферритин (мкг/л)	167,8 (IQR 130,5–210,0)	428,0 (IQR 415,3–480,2)	$p < 0,01$

Таблица 4. Гематологические показатели исследуемой группы пациентов в день перевода в ОРИТ

Table 4. Hematological parameters of the studied group of patients on the day of transfer to ICU

Показатель	1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 36	p, value
WBC (10 <sup>9</sup> /л)	8,3 (IQR 6,4–11,5)	19,9 (IQR 14,0–26,4)	p < 0,05
RBC (10 <sup>12</sup> /л)	4,1 (IQR 3,6–4,6)	4,8 (IQR 4,3–5,1)	p > 0,05
HCT (%)	39,3 (IQR 36,1–42,4)	41,9 (IQR 37,8–44,4)	p > 0,05
HGB (г/л)	117,3 (IQR 105,4–125,6)	111,0 (IQR 98,0–121,3)	p > 0,05
PLT (10 <sup>9</sup> /л)	129,1 (IQR 86,4–159,5)	118,0 (IQR 75,3–168,3)	p > 0,05
NEU (10 <sup>9</sup> /л)	3,9 (IQR 2,1–4,7)	4,6 (IQR 3,3–7,2)	p > 0,05
LYM (10 <sup>9</sup> /л)	0,7 (IQR 0,4–0,9)	0,4 (IQR 0,3–0,6)	p < 0,01
MON (10 <sup>9</sup> /л)	1,4 (IQR 0,71–2,6)	1,85 (IQR 1,3–3,5)	p > 0,05
EOS (10 <sup>9</sup> /л)	0,007 (0,003–0,012)	0,003 (IQR 0,002–0,006)	p < 0,05
BAS (10 <sup>9</sup> /л)	0,031 (IQR 0,02–0,068)	0,023 (IQR 0,01–0,032)	p > 0,05
Калий (ммоль/л)	4,0 (IQR 3,8–4,4)	4,9 (IQR 4,4–5,3)	p > 0,05
Определение активности щелочной фосфатазы (Ед/л)	223,7 (IQR 143,4–348,5)	241,3 (IQR 169,5–330,9)	p > 0,05
Натрий (ммоль/л)	142 (139–146)	144 (IQR 142–146)	p > 0,05
Общий белок (г/л)	42,4 (IQR 36,8–49,3)	64,0 (IQR 59,8–68,0)	p < 0,05
Глюкоза (ммоль/л)	9,2 (IQR 7,4–11,8)	14,2 (IQR 9,9–19,4)	p < 0,05
Мочевина (ммоль/л)	12,5 (IQR 8,2–15,6)	26,4 (IQR 16,1–32,5)	p < 0,05
Креатинин (мкмоль/л)	128,1 (IQR 109,3–290,8)	136,6 (IQR 100,8–320,9)	p < 0,05
Общий билирубин (ммоль/л)	19,4 (IQR 14,7–24,3)	34,3 (IQR 29,6–37,8)	p < 0,05
Железо (мкмоль/л)	5,2 (IQR 3,3–9,7)	3,8 (IQR 2,2–7,4)	p > 0,05
АСТ (ед/л)	49,2 (IQR 34,5–72,7)	93,1 (IQR 72,1–130,8)	p < 0,05
АЛТ (ед/л)	41,8 (IQR 37,0–53,4)	128,4 (IQR 92,3–147,3)	p < 0,01
ЛДГ (ед/л)	931,4 (IQR 746,4–1 372,6)	1 155,0 (IQR 879,8–1 978,3)	p > 0,05
КФН (ед/л)	275,1 (IQR 138,0–367,2)	437,0 (IQR 187,0–1 248,0)	p < 0,05
СРБ (мг/л)	32,3 (IQR 22,9–42,8)	90,2 (IQR 74,6–112,0)	p < 0,01
МНО	1,15 (IQR 1,11–1,23)	1,17 (IQR 1,12–1,25)	p < 0,05
ПВ (с)	13,2 (IQR 12,4–14,7)	13,7 (IQR 12,3–14,5)	p > 0,05
D-димер (нг/мл)	627 (IQR 683–895)	4261 (IQR 1 781–7 080)	p < 0,01
Ферритин (мкг/л)	326,0 (IQR 241,5–380,2)	730,6 (IQR 500,0–882,7)	p < 0,05

СРБ представляет собой неспецифический ре-агент острой фазы, индуцируемый IL-6 в печени. Клинически он используется в качестве биомаркера различных воспалительных и инфекционных состояний. Повышенные уровни СРБ коррелируют с уровнем воспаления и тяжестью заболевания, поэтому это важный биомаркер в диагностике и оценке тяжести инфекционных заболеваний [13]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других небольших когортных исследований, которые также выявляют связь между повышенным уровнем СРБ, тяжестью заболевания и степенью поражения легких при COVID-19 [24, 28, 31]. Таким образом, СРБ может выступать в качестве наиболее эффективного и чувствительного биомаркера для прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19.

Наше исследование показало, что повышенный уровень D-димера связан с увеличением риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. Повышенная воспалительная реакция при COVID-19 и гипоксия из-за тяжелой пневмонии в итоге приводят к активации коагуляции и

фибринолиза с последующим гиперкоагуляционным состоянием [19, 22]. Кроме того, предыдущие исследования показывают, что уровни D-димера выше 2,0 мкг/мл при поступлении могут эффективно прогнозировать внутрибольничную смертность пациентов с COVID-19 [36]. Пациенты с более высоким уровнем D-димера, требующие интубации, также были связаны с большей вероятностью развития легочной эмболии после госпитализации. Исследователи из Боливии обнаружили значительно больший уровень D-димера у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с внебольничной пневмонией [35]. Исследование также показало, что повышенный уровень D-димера был связан с маркерами воспаления, особенно с СРБ. В этом исследовании лечение антикоагулянтами приводило к снижению уровней D-димера и СРБ у пациентов с хорошим клиническим прогнозом [35]. В нашем исследовании мы обнаружили, что повышенные значения D-димера связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов и что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 также наблюдаются более высокие уровни СРБ. Данный факт свиде-

тельствует о том, что использование антикоагулянтов и противовоспалительных средств может привести к снижению неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 [35].

В других исследованиях в Китае было выявлено, что пациенты с крайне высоким уровнем D-димера имели более высокую частоту смертности по сравнению с теми, у кого уровень D-димера незначительно отклонялся от референсных значений [3, 11, 16, 29, 36], что также соответствует нашим выводам.

АСТ и АЛТ высвобождаются при повреждении гепатоцитов, что приводит к повышению их уровня в сыворотке, вызывая нарушение функции печени. Исследования показали, что COVID-19 только временно повышает уровни АСТ и АЛТ и что механизм, посредством которого возникает дисфункция печени, скорее всего, связан со вторичным повреждением печени, а не с прямым повреждением [27]. Это вторичное повреждение вызвано несколькими факторами, наиболее важными из которых являются системная воспалительная реакция, наблюдаемая при этом заболевании, и использование гепатотоксических препаратов при лечении пациентов с COVID-19. Согласно первоначальным исследованиям, более чем у трети пациентов были повышены уровни АСТ и АЛТ, это было связано с более длительной госпитализацией [14, 18, 20]. В исследовании, проведенном в Китае, из 417 пациентов с COVID-19 у 76,3% были обнаружены отклонения от нормы в тестах печени, а у 21,5% развилось поражение печени во время госпитализации, которое определялось повышением уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина и гамма-глутамилтрансферазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [12]. Исследование показало, что у пациентов с аномальными тестами печени шансы развития тяжелой пневмонии были значительно выше [26]. Это согласуется с нашим исследованием, которое показывает значительное увеличение уровней АСТ и АЛТ в данной выборке пациентов с COVID-19 и потенциальную возможность того, что эти биомар-

керы можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода.

### Заключение

Исследованные в динамике COVID-19 клинико-лабораторные параметры, характеризующие развитие общетоксического и мочевого синдрома (выраженность протеинурии, гематурии, цилиндрурии), в 1-е сут и в день перевода в ОРИТ коррелируют с тяжестью состояния и клинической симптоматикой. Полученные данные позволяют вывести тенденции критических показателей анализов крови и мочи, которые могут прогнозировать неблагоприятные события и требуют особого внимания при госпитализации.

Тем не менее диагностика по данным методам не может с высокой точностью гарантировать исход у пациента, поскольку ни один из показателей не является патогномичным для прогнозирования тяжелого исхода. В то же время она позволяет сделать суждение о повышении риска перевода в ОРИТ и последующего неблагоприятного исхода, поэтому может быть полезной для первичной оценки исходов заболевания.

Комплекс анализов (RBC, LYM, EOS, глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, КФК, СРБ, D-димер, ферритин) показал свою информативность, но для точной оценки чувствительности и специфичности этих методов требуются дальнейшие исследования. Выраженное и/или сочетанное их изменение позволяет рекомендовать их для первичной оценки рисков летальности и потребности перевода в ОРИТ.

Ограничением исследования является недостаточно большой объем выборки пациентов, для подтверждения наших результатов необходимо объединить их с данными, полученными в других центрах. Также в данном исследовании не изучалась корреляция гендерного признака с летальностью, поскольку преобладающий процент пациентов женского пола.

*Исследование проводилось при поддержке ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России в соответствии с приказом № 218-а от 15.05.2020 г.*

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Прометной Д. В., Миронов П. И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 29–36. doi 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 12 от 21.09.2021). URL: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/>

### REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Prometnoy D.V., Mironov P.I. et al. Predictors of death in severe new coronavirus infection in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 29-36. (In Russ.) doi 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
2. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection COVID-19]. Rev. no. 12 as of 21.09.2021. Available:

- %D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID-19\_V12.pdf (дата обращения 01.12.2021).
3. Давтян П. А., Гумеров Р. М., Загидуллин Ш. З. и др. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S4. – С. 53-58. doi 10.15829/1560-4071-2021-4652.
4. Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С. и др. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 6-17. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
5. Лаврентьева А., Тсотсолис С. Тромбоэмболические осложнения при заболевании COVID-19, коротко об изменениях в рекомендациях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 37-46. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46.
6. Лобзин Ю. В., Вильниц А. А., Костик М. М. и др. Педиатрический мульти-системный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 13-20. – doi 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.
7. Малинина Д. А., Шлык И. В., Полушин Ю. С. и др. Информативность проадренормедулина у больных COVID-19 тяжелого течения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
8. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 17-26. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26.
9. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20-28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
10. Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Липин А. С. и др. Предикторы исхода тяжелой политравмы у детей: ретроспективное когортное мульти-центровое исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 4. – С. 69-78. doi 10.21320/1818-474X-2021-4-69-78.
11. Самородов А. В., Золотухин К. Н., Заболотский Д. В. и др. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
12. Cai Q, Huang D, Yuet H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 566-574. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006.
13. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski P. M. et al. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers // *World J. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 59. doi:10.5492/wjccm.v8.i5.59.
14. Chen N, Zhou M, Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
15. Cheng Y, Luo R, Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // *Kidney Intern.* – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
16. Deng Y, Liu W, Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study // *Chinese Med. J.* – 2020. – Vol. 133, № 11. – P. 1261-1267. doi:10.1097/CM9.0000000000000824.
17. Escalera-Antezana J. P., Lizon-Ferruffino N. F., Maldonado-Alanoca A. et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 35. – P. 101653. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101653.
18. Fan Z, Chen L, Li J. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality // *Clin. Gastroent. Hepat.* – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1561-1566. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002.
19. Garcia-Olivé I, Sintés H, Radua J. et al. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism // *Respir. Med.* – 2020. – Vol. 169. – P. 106023. doi:10.1016/j.rmed.2020.106023.
20. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis // *J. Intens. Care.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 1-10. doi:10.1186/s40560-020-00453-4.
- https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID-19\_V12.pdf (Accessed 01.12.2021).
3. Davtyan P.A., Gumerov R.M., Zagidullin Sh.Z. et al. Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization with COVID-19 pneumonia? *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2021, no. 26, no. S4, pp. 53-58. (In Russ.) doi 10.15829/1560-4071-2021-4652.
4. Kuzovlev A.N., Ermokhina L.V., Melnikova N.S. et al. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 6-17. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
5. Lavrentieva A., Tsotsolis S. Thromboembolic complications in COVID-19 disease, a brief update. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 37-46. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-37-46.
6. Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M. et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infekologii*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 13-20. (In Russ.) doi 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.
7. Malinina D.A., Shlyk I.V., Polushin Yu.S. et al. The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 31-38. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.
8. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G. et al. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 17-26. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26.
9. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G. et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
10. Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Lipin A.S. et al. Predictors of the outcome of severe polytrauma in children: a retrospective cohort multicenter study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2021, no. 4, pp. 69-78. (In Russ.) doi 10.21320/1818-474X-2021-4-69-78.
11. Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotsky D.V. et al. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 6, pp. 39-44. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
12. Cai Q, Huang D, Yuet H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.*, 2020, vol. 73, no. 3, pp. 566-574. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006.
13. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski P.M. et al. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World J. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 8, no. 5, pp. 59. doi:10.5492/wjccm.v8.i5.59.
14. Chen N, Zhou M, Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
15. Cheng Y, Luo R, Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Intern.*, 2020, vol. 97, no. 5, pp. 829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
16. Deng Y, Liu W, Liu K. et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese Med. J.*, 2020, vol. 133, no. 11, pp. 1261-1267. doi:10.1097/CM9.0000000000000824.
17. Escalera-Antezana J.P., Lizon-Ferruffino N.F., Maldonado-Alanoca A. et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med. Infect. Dis.*, 2020, vol. 35, pp. 101653. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101653.
18. Fan Z, Chen L, Li J. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin. Gastroent. Hepat.*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1561-1566. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002.
19. Garcia-Olivé I, Sintés H, Radua J. et al. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respir. Med.*, 2020, vol. 169, pp. 106023. doi:10.1016/j.rmed.2020.106023.
20. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intens. Care*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 1-10. doi:10.1186/s40560-020-00453-4.

22. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis // *J. Thromb. Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 231-241. doi:10.1111/jth.13911.
23. Liao Y. C. et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF- $\alpha$  and results in cell apoptosis through TNF- $\alpha$  // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169, № 8. – P. 4288-4297. doi:10.4049/jimmunol.169.8.4288.
24. Liu F., Li L., Meng D. X. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 // *J. Clin. Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
25. Meijis D. A. M., van Bussel B. C. T., Stessel B. et al. Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment // *Sci. Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1-9. doi.org/10.1038/s41598-021-04531-x.
26. Pantelev V., Nartaylakov M., Mustafin A. et al. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis // *Infez. Med.* – 2019. – Vol. 27, № 4. – P. 422-428.
27. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
28. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
29. Urakov A. L., Bashirova L. I., Mustafin I. G. et al. Thromboelastography as an instrument of preclinical studies of the potential drug // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 105-110. – doi 10.7324/JAPS.2020.10812.
30. Wang F., Hou H., Luo Y. et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness // *JCI insight*. – 2020. – Vol. 5, № 10. – P. e137799. doi:10.1172/jci.insight.137799.
31. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19 // *Medecine et maladies infectieuses*. – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007.
32. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral Sci.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 1-5. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
33. Yang L., Luo W., Zhang Q. et al. Cardamonin inhibits LPS-induced inflammatory responses and prevents acute lung injury by targeting myeloid differentiation factor 2 // *Phytomedicine*. – 2021. – № 153785. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153785.
34. Ye L., Chen X., Wang M. et al. Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced myocardial injury by inhibiting JNK-mediated inflammation // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 143. – P. 112-121. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112121.
35. Yu B., Li X., Chen J. et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 548-557. doi:10.1007/s11239-020-02171-y.
36. Zhang L., Yan X., Fanet Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19 // *J. Thromb. Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1324-1329. doi:10.1111/jth.14859.
37. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 96. – P. 131-135. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.086.
22. Iba T., Levy J.H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J. Thromb. Haemostasis*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 231-241. doi:10.1111/jth.13911.
23. Liao Y.C. et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF- $\alpha$  and results in cell apoptosis through TNF- $\alpha$ . *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 8, pp. 4288-4297. doi:10.4049/jimmunol.169.8.4288.
24. Liu F., Li L., Meng D.X. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virology*, 2020, vol. 127, pp. 104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
25. Meijis D.A.M., van Bussel B.C.T., Stessel B. et al. Better COVID-19 Intensive Care Unit survival in females, independent of age, disease severity, comorbidities, and treatment. *Sci. Reports*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 1-9. doi.org/10.1038/s41598-021-04531-x.
26. Pantelev V., Nartaylakov M., Mustafin A. et al. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis. *Infez. Med.*, 2019, vol. 27, no. 4, pp. 422-428.
27. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 38, no. 1, pp. 1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
28. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
29. Urakov A.L., Bashirova L.I., Mustafin I.G. et al. Thromboelastography as an instrument of preclinical studies of the potential drug. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2020, vol. 10, no. 8, pp. 105-110. doi 10.7324/JAPS.2020.10812.
30. Wang F., Hou H., Luo Y. et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 2020, vol. 5, no. 10, pp. e137799. doi:10.1172/jci.insight.137799.
31. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine Et Maladies Infectieuses*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007.
32. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 1-5. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
33. Yang L., Luo W., Zhang Q. et al. Cardamonin inhibits LPS-induced inflammatory responses and prevents acute lung injury by targeting myeloid differentiation factor 2. *Phytomedicine*, 2021, no. 153785. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153785.
34. Ye L., Chen X., Wang M. et al. Curcumin analogue C66 attenuates obesity-induced myocardial injury by inhibiting JNK-mediated inflammation. *Biomed Pharmacother.*, 2021, vol. 143, pp. 112-121. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112121.
35. Yu B., Li X., Chen J. et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 50, no. 3, pp. 548-557. doi:10.1007/s11239-020-02171-y.
36. Zhang L., Yan X., Fanet Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1324-1329. doi:10.1111/jth.14859.
37. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 96, pp. 131-135. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.086.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.  
Тел.: 8 (347) 272-41-73.

**Бахтиярова Ксения Сергеевна**  
младший научный сотрудник ЦНИЛ.  
E-mail: xeniabah@mail.ru

**Папоян Анушаван Оганесович**  
заведующий отделением урологии клиники.  
E-mail: anara\_74@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Bashkir State Medical University,  
3, Lenina St.,  
Ufa, 450008.  
Phone: +7 (347) 272-41-73.

**Ksenia S. Bakhtiyarova**  
Junior Researcher of Central Research Laboratory.  
Email: xeniabah@mail.ru

**Anushavan O. Papoyan**  
Head of Urology Department of the Clinic.  
Email: anara\_74@mail.ru

**Алексеев Александр Владимирович**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры урологии с курсом ИДПО.  
E-mail: alekseevdl@mail.ru

**Вишняков Дмитрий Сергеевич**

ассистент кафедры патологической анатомии.  
E-mail: nomadsoul84@gmail.com

**Гражданкин Александр Александрович**

заведующий отделением анестезиологии и реанимации,  
ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии  
с курсом ИДПО.  
E-mail: kcanderus@gmail.com

**Гильзова Ирина Ришатовна**

кандидат биологических наук,  
доцент кафедры медицинской генетики  
и фундаментальной медицины ИДПО.  
E-mail: gilyasova\_irina@mail.ru

**Насибуллина Алиса Халисовна**

ассистент кафедры хирургической стоматологии.  
E-mail: alisa.nasibullina.2013@mail.ru

**Кислицына Маргарита Владиславовна**

лаборант-исследователь биобанка.  
E-mail: rita.kislitsyna.2017@mail.ru

**Вахитова Альбина Айваровна**

ординатор кафедры  
урологии с курсом ИДПО.  
E-mail: albinaa.vaxitova@yandex.ru

**Золотухин Константин Николаевич**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры  
анестезиологии с курсом ИДПО.  
E-mail: lkbros5@mail.ru

**Кабиров Ильдар Раифович**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры урологии с курсом ИДПО,  
руководитель биобанка.  
E-mail: ildarkabirov@mail.ru

**Павлов Валентин Николаевич**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий кафедрой урологии  
с курсом ИДПО, ректор.  
E-mail: pavlov@bashgmu.ru

**Aleksandr V. Alekseev**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Urology  
Department with Professional Development Training.  
Email: alekseevdl@mail.ru

**Dmitry S. Vishnyakov**

Assistant of Pathological Anatomy Department.  
Email: nomadsoul84@gmail.com

**Aleksandr A. Grazhdankin**

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department  
with Professional Development Training.  
Email: kcanderus@gmail.com

**Irina R. Gilyazova**

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor  
of Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine  
with Professional Development Training.  
Email: gilyasova\_irina@mail.ru

**Alisa Kh. Nasibullina**

Assistant of Surgical Dentistry Department.  
Email: alisa.nasibullina.2013@mail.ru

**Margarita V. Kislitsyna**

Biobank Researcher and Laboratory Assistant.  
Email: rita.kislitsyna.2017@mail.ru

**Albina A. Vakhitova**

Resident Physician of Urology Department  
with Professional Development Training.  
Email: albinaa.vaxitova@yandex.ru

**Konstantin N. Zolotukhin**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology Department  
with Professional Development Training.  
Email: lkbros5@mail.ru

**Ildar R. Kabirov**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Urology Department  
with Professional Development Training, Head of Biobank.  
Email: ildarkabirov@mail.ru

**Valentin N. Pavlov**

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Urology Department with Professional Development  
Training, Rector.  
Email: pavlov@bashgmu.ru



# Некоторые аспекты функционирования гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Г. Ю. РЫБАКОВ<sup>1</sup>, Е. А. КОНДРАТЬЕВА<sup>1,2,3</sup>, Л. М. ЦЕНЦИПЕР<sup>1</sup>, А. А. ДЕНИСОВА<sup>4</sup>, Н. В. ДРЯГИНА<sup>1</sup>, Н. А. ЛЕСТЕВА<sup>1</sup>, А. О. ИВАНОВА<sup>5</sup>, А. Н. КОНДРАТЬЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Нирова, Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, РФ

<sup>4</sup>Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова, Санкт-Петербург, РФ

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

У пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС) складываются различные варианты патологической организации функций, в том числе вегетативных и гормональных.

**Цель исследования:** определение выраженности пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА), функции гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с ХНС.

**Материал и методы.** В исследование включены 54 пациента с ХНС. Деление на группы проводили в зависимости от результатов обследования по шкале Coma Recovery Scale-Revised (шкале CRS-R), а также расчета CRS-R-индекса. Оценку выраженности ПСГА осуществляли 7 раз в сутки в течение 2 дней. В течение 1-й нед. от момента поступления 7 раз в сутки проводили забор крови для исследования уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола.

**Результаты.** Во всех группах выявляли синдром ПСГА, статистически значимых зависимостей его выраженности от времени суток не выявлено. Не получено достоверных различий уровней АКТГ и кортизола в течение суток.

**Выводы:** синдром ПСГА наблюдается у большинства пациентов с ХНС, у больных с ХНС нарушен суточный ритм секреции АКТГ и кортизола.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение сознания, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, пароксизмальная симпатическая гиперактивность, кортизол, циркадианные ритмы

**Для цитирования:** Рыбаков Г. Ю., Кондратьева Е. А., Ценципер Л. М., Денисова А. А., Дрягина Н. В., Лестева Н. А., Иванова А. О., Кондратьев А. Н. Некоторые аспекты функционирования гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем у пациентов с хроническими нарушениями сознания // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 63-70. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-63-70

## Some Aspects of Pituitary-Adrenal and Autonomic Nervous Systems Functioning in Patients with Chronic Consciousness Disorders

G. YU. RYBAKOV<sup>1</sup>, E. A. KONDRATYEVA<sup>1,2,3</sup>, L. M. TSENTSIPER<sup>1</sup>, A. A. DENISOVA<sup>4</sup>, N. V. DRYAGINA<sup>1</sup>, N. A. LESTEVA<sup>1</sup>, A. O. IVANOVA<sup>5</sup>, A. N. KONDRATYEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Federal Research Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Patients with chronic disorders of consciousness (CDoC) have various variants of the pathological organization of functions including sympathetic hyperactivity and hormonal changes.

**The objective:** to determine the severity of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH), the function of the pituitary-adrenal system in patients with CDoC.

**Subjects and Methods.** 54 patients with CDoC were enrolled in the study. Patients were randomized in the groups depending on assessment on the Coma Recovery Scale-Revised scale and CRS-R index calculation. PSH severity was assessed 7 times a day for two days. During the first week from the moment of admission, blood sampling was performed 7 times a day to study the levels of ACTH and cortisol.

**Results.** PSH syndrome was detected in all groups, there were no significant dependencies of its severity on the time of day. There were no significant differences in the levels of ACTH and cortisol during the day.

**Conclusions:** PSH syndrome is observed in most patients with CDoC. In patients with CDoC, the daily rhythm of ACTH and cortisol secretion are disrupted.

**Key words:** chronic disorders of consciousness, vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, paroxysmal sympathetic hyperactivity, cortisol, circadian rhythms

**For citations:** Rybakov G. Yu., Kondratyeva E. A., Tsentsiper L. M., Denisova A. A., Dryagina N. V., Lesteva N. A., Ivanova A. O., Kondratyev A. N. Some aspects of pituitary-adrenal and autonomic nervous systems functioning in patients with chronic consciousness disorders. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 63-70. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-63-70

Для корреспонденции:  
Ценципер Любовь Марковна  
E-mail: lmt1971@yandex.ru

Correspondence:  
Lyubov M. Tsentsiper  
Email: lmt1971@yandex.ru

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с тяжелым поражением головного мозга различного генеза. Однако у части больных период комы завершается не восстановлением сознания, а выходом в одну из форм хронического нарушения сознания (ХНС) – вегетативное состояние / синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) или состояние минимального сознания (СМС) [4]. Если при ВС/САБ на фоне бодрствования у пациентов отсутствуют признаки осознания себя и окружающего, то при СМС возможны фиксация взора и слежение за предметами (СМС «минус»), а также выполнение простых заданий (СМС «плюс») [4, 13]. У пациентов с ХНС складываются различные варианты патологической организации функций, формируемые как на уровне кортикоспинальных трактов, так и систем регуляции, в том числе вегетативных и гормональных [1, 6, 15, 16, 19]. Одним из наиболее ярких проявлений вегетативной дисфункции является синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (ПСГА), проявляющийся тахикардией, артериальной гипертензией, гипертермией, гипергидрозом, повышением мышечного тонуса [5, 7]. Этот синдром, появляющийся в острой фазе повреждения головного мозга, может длительное время сохраняться при выходе из комы и являться причиной различных осложнений [5, 7, 17, 19].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система способствует регуляции иммунной функции, размножения, роста и метаболизма, а также адаптации во время стресса [8, 9]. В физиологических условиях секреция кортизола происходит эпизодическими всплесками из-за ночного и раннего утреннего пульсирующего увеличения секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, что приводит к суточному изменению концентрации кортизола в плазме [8, 11, 12]. Сама секреция АКТГ индуцируется высвобождением кортикотропин-релизинг гормона, а подавляется кортизолом по принципу обратной связи [11].

«Нормальные» значения кортизола при критических состояниях трудно определить, учитывая их связь с тяжестью заболевания и методами лечения. С течением времени у пациентов в хроническом критическом состоянии пульсирующая секреция гормонов аденогипофиза равномерно снижается как из-за уменьшения гипоталамической стимуляции, так и нарушения циркадианных ритмов в целом [10].

Цель исследования: оценка выраженности ПСГА, функции гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с ХНС.

## Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с ХНС, которые находились на лечении в отделении реани-

мации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Критерии включения: возраст более 18 лет, наличие в анамнезе повреждения головного мозга травматического или нетравматического генеза с исходом в ХНС, продолжительность нарушения сознания от 2 мес. до 2 лет. Критерии исключения: сепсис, терапия глюкокортикостероидами.

В связи с тем что исследуемые параметры не имели возрастных и гендерных различий, деления групп по полу и возрасту не производили.

При неврологическом осмотре пациентов оценивали по шкале CRS-R до постановки окончательного диагноза ВС/САБ, СМС «минус» или СМС «плюс» не менее 5 раз в течение 1-й нед. поступления, для определения в группу выбирали наилучший результат. В зависимости от результатов оценки по шкале CRS-R пациентов разделили на три группы: 1-я группа – ВС/САБ, 2-я группа – СМС «минус», 3-я группа – СМС «плюс». Совместно с исследователями Льежского университета из Coma Science Group для преодоления неточности в оценке уровня сознания и разграничения ВС/САБ и СМС проводили расчет CRS-R-индекса по совместно разработанной с бельгийскими учеными программе XL, позволяющей производить данные расчеты автоматически ([https://github.com/Annen/CRS-R/blob/master/CRS-R\\_index.R](https://github.com/Annen/CRS-R/blob/master/CRS-R_index.R)) [11]. Значения CRS-R-индекса 8,3 и ниже соответствовали критериям диагноза ВС/САБ, показатель от 8,4 до 15 – СМС «минус», более 15 – СМС «плюс».

Результаты разделения пациентов по шкале CRS-R и индексу:

- 1-я группа – 16 пациентов в ВС/САБ (средние значения CRS-R-индекса – 3,1);
- 2-я группа – 19 пациентов в СМС «минус» (средние значения CRS-R-индекса – 11,3);
- 3-я группа – 19 пациентов в СМС «плюс» (средние значения CRS-R-индекса – 46,5).

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам проводили мониторинг систолического, диастолического, среднего артериального давления неинвазивным методом, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), аксиллярной и ректальной температуры. Для оценки степени выраженности ПСГА использовали международную шкалу, принятую в 2014 г., где суммарная оценка в баллах соответствует следующим градациям: 0 – нет признаков ПСГА; 1–5 – легкая степень (1-я степень), 6–7 баллов – умеренная степень выраженности ПСГА (2-я степень), 8 баллов и более – тяжелая степень выраженности ПСГА (3-я степень) [7]. Оценку по шкале ПСГА проводили 7 раз в сутки в течение 2 сут (3 раза в дневные

**Таблица 1. Характеристика пациентов с ХНС**

Table 1. Description of patients with CDoC

Группы	Возраст, М ± m	Мужчины / женщины	Продолжительность нарушения сознания (мес.)	Этиология повреждения головного мозга		
				ЧМТ	гипоксия	ОНМК
1-я группа (n = 16)	43,6 ± 6,1 (min 18, max 82)	9/7	10,2 ± 9,7 (min 1, max 120)	3	8	5
2-я группа (n = 19)	37,8 ± 6,1 (min 18, max 62)	15/4	10,6 ± 6,2 (min 1, max 54)	10	7	2
3-я группа (n = 19)	33,7 ± 4,1 (min 19, max 61)	9/10	5,6 ± 2,6 (min 1, max 26)	14	3	2

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

часы – в 10:00, 13:00 и 20:00 и 4 раза в ночные часы – в 2:00, 3:00, 4:00 и 7:00).

Для оценки гипофизарно-надпочечниковой системы в течение 1-й нед. от момента поступления 7 раз в сутки проводили забор крови для исследования уровней АКТГ и кортизола: в 03:00, 06:00, 08:00, 15:00, 18:00, 21:00 и 24:00. Исследование проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 фирмы DPC (США) с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd (Великобритания) согласно прилагаемым инструкциям. Референсные значения для АКТГ 0–46 пг/мл; для кортизола: утро 5–25 мкг/дл, вечер 2,5–12,5 мкг/дл.

Для статистической оценки параметров распределения количественных переменных, распределенных по нормальному закону, использовалась мера положения – среднее значение, оценивали доверительный интервал для среднего на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Для оценки взаимосвязи количественных показателей использовали корреляционный анализ, при этом меру связи переменных определяли коэффициентом множественной корреляции Пирсона ( $-1 \leq r \leq 1$ ). Описание изменения среднего значения зависимой переменной (CRS-R-индекс) при изменении некоторых независимых переменных производили построением регрессионной модели, для которой значимость коэффициентов уравнения регрессии определялась с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Фишера. Для установления различий между группами использовали t-критерий Стьюдента при равных неизвестных дисперсиях и Уэлча при неравных дисперсиях.

Статистическую обработку проводили с использованием среды разработки Rstudio и программы, используемой для работы с электронными таблицами, – Microsoft Excel.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ на заседании 08-19 от 12.08. 2019 г.

### Результаты

При анализе полученных в ходе исследования данных выявлено, что у обследуемых пациентов наблюдали преимущественно легкую степень ПСГА (от 1 до 5 баллов). Если у пациентов 3-й группы (СМС «плюс») проявления ПСГА были минимальными (до 1,5 балла), то у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) и 2-й группы (СМС «минус») составляли в среднем на 1–2 балла выше. Выраженность ПСГА менялась в дневные и ночные часы, однако статистически значимых зависимостей от времени суток ни в одной группе выявить не удалось.

Средние значения уровней кортизола и АКТГ в исследуемых группах представлены в табл. 2 и 3. Кривые зависимости уровня секреции кортизола от времени у пациентов 2-й и 3-й групп имеют схожий скачкообразный характер, при этом наиболее высокие значения кортизола наблюдали в утренние часы (6 и 8 ч утра).

Отмечена тенденция к увеличению уровня кортизола в вечерние и ночные часы (21:00 и 24:00) у пациентов с более низким значением CRS-R-индекса (ВС/САБ, СМС «минус»).

При этом для пациентов 3-й группы (СМС «плюс») также наблюдали снижение кортизола при

**Таблица 2. Показатели уровней АКТГ**

Table 2. ACTH values

Время	Средние значения уровня АКТГ		
	1-я группа (ВС/САБ)	2-я группа (СМС «минус»)	3-я группа (СМС «плюс»)
3:00	33,814 ± 5,906	33,290 ± 12,537	43,155 ± 24,864
6:00	32,745 ± 6,392	29,171 ± 6,772	38,919 ± 12,159
8:00	31,271 ± 5,758	33,300 ± 6,830	48,800 ± 18,132
15:00	34,571 ± 7,818	32,689 ± 6,814	49,023 ± 24,828
18:00	31,243 ± 7,943	34,550 ± 8,931	34,329 ± 10,796
21:00	38,538 ± 17,250	28,725 ± 6,814	35,386 ± 11,059
24:00	35,552 ± 9,552	29,020 ± 6,830	40,709 ± 18,200

Таблица 3. Показатели уровней кортизола

Table 3. Cortisol values

Время	Средние значения уровня кортизола		
	1-я группа (ВС/САБ)	2-я группа (СМС «минус»)	3-я группа (СМС «плюс»)
3:00	12,963 ± 3,593	12,519 ± 2,426	11,750 ± 2,461
6:00	13,637 ± 1,925	12,789 ± 2,330	13,106 ± 2,127
8:00	15,243 ± 1,418	15,193 ± 2,158	12,916 ± 1,086
15:00	16,258 ± 2,742	13,814 ± 1,745	12,498 ± 1,637
18:00	14,129 ± 3,492	13,505 ± 2,158	11,759 ± 1,756
21:00	11,619 ± 2,779	11,906 ± 1,966	11,451 ± 1,699
24:00	13,629 ± 3,222	10,590 ± 1,872	10,293 ± 1,974

увеличении значения CRS-R-индекса в 18:00. При построении регрессионной модели этот параметр также оказался значим на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ , то есть с доверительной вероятностью более 0,95, использование t-критерия Стьюдента ( $|t_{\text{набл.}}| = 5,522 > t_{\text{крит.}} = 2,073$ ) позволяет установить значимость CRS-R-индекса для прогнозирования уровня кортизола.

На рис. 1 и 2 представлены зависимости значения CRS-R-индекса от уровня кортизола в 21:00 и 24:00 у больных 3-й группы.

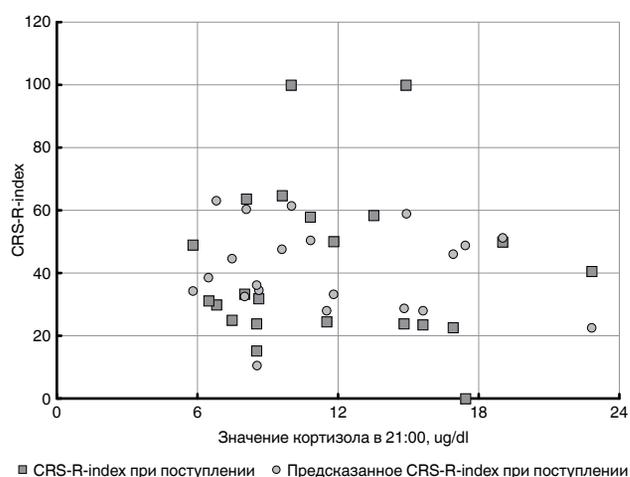
Для пациентов 3-й группы также удалось установить обратную зависимость между уровнем кортизола и значением CRS-R-индекса в 18:00 с помощью корреляции Пирсона ( $r = -0,591$ ) (рис. 3). Для остальных временных интервалов корреляционную зависимость выявить не удалось.

Для пациентов 1-й и 2-й групп не удалось установить ни регрессионных зависимостей, ни корреляционных связей между уровнем кортизола и значением CRS-R-индекса.

Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между CRS-R-индексом при поступлении и уровнем кортизола для пациентов 1-й (ВС/САБ) и 2-й групп (СМС «минус») в утренние часы и обратную связь для пациентов 3-й группы (СМС «плюс») (табл. 4) (корреляционная связь для 2-й группы (8 ч) ( $p < 0,01$ )).

## Обсуждение

Одним из наиболее ярких проявлений формирования патологической интеграции функций у пациентов в коме, а затем и у пациентов в ХНС, является проявление ПСГА. Гиперактивность симпатической системы в ответ на повреждение мозга является одним из проявлений стресс-реакции, которая, порой закрепляясь, становится персистирующим состоянием, теряет свои приспособительные качества и переходит в устойчивое патологическое состояние. Скорее, его можно назвать универсальным способом реализации реакции организма на различные раздражители. Данные о степени выраженности ПСГА и динамике у пациентов с ХНС разнятся [15, 16, 19]. Возможно, это связано с особенностями терапии в различных клиниках. Известно,



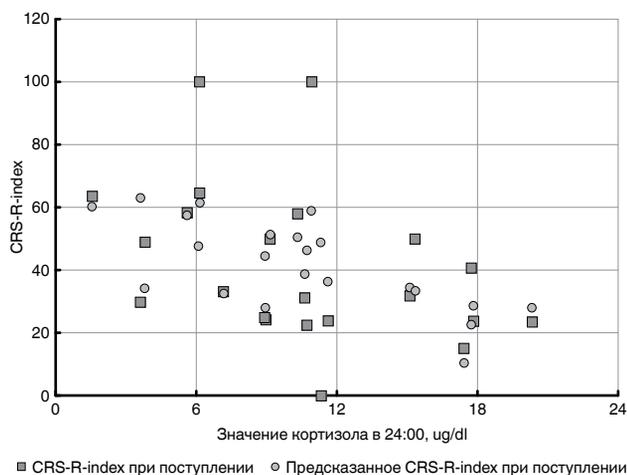
**Рис. 1.** Зависимость значения CRS-R-индекса от уровня кортизола в 21 ч (истинные и предсказанные значения) у больных 3-й группы  
Примечание. Здесь и на рис. 2 и 3 квадратными маркерами отмечены истинные значения CRS-R-индекса в зависимости от уровня кортизола, а круглыми – значения, вычисленные с помощью построенной модели регрессии

**Fig. 1.** Dependence of the CRS-R value on the level of cortisol at 9:00 pm (true and predicted values) in patients of Group 3

Note. Here and in fig. 2 and 3 square markers indicate the true CRS-R values depending on the level of cortisol, and round markers indicate the values calculated using the regression model

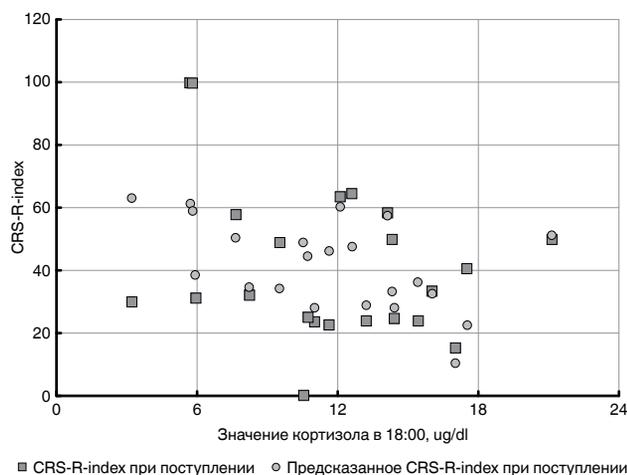
что ПСГА может замедлить процесс восстановления сознания [5]. Нельзя исключить, что именно меньшая выраженность ПСГА у пациентов с СМС «плюс» являлась одним из факторов их выхода на более высокий уровень сознания. С другой стороны, возможно, что появление коркового контроля над подкорковыми структурами способствовало снижению уровня ПСГА.

Регуляция циркадианных ритмов осуществляется преимущественно в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, в нейронах которого работает главный молекулярный осциллятор организма, имеющий в основе транскрипционно-трансляционный механизм [2, 18]. Нарушение ритма секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси имеет сложный, до конца не изученный генез,



**Рис. 2.** Зависимость значения CRS-R-индекса от уровня кортизола в 24 ч (истинные и предсказанные значения) у больных 3-й группы

**Fig. 2.** Dependence of the CRS-R value on the level of cortisol at 00:00 am (true and predicted values) in patients of Group 3



**Рис. 3.** Зависимость значения CRS-R-индекса от уровня кортизола в 18 ч у больных 3-й группы (истинные и предсказанные значения)

**Fig. 3.** Dependence of the CRS-R value on the level of cortisol at 6:00 pm (true and predicted values) in patients of Group 3

связанный как с нарушением циркадианных ритмов, так и прямыми и обратными связями внутри оси [14, 22, 23]. Полученные нами результаты исследования ритмов секреции АКТГ и кортизола подтверждают данные, полученные у пациентов с ХНС и

**Таблица 4.** Коэффициент корреляции Пирсона между CRS-R-индексом и уровнем кортизола в 08:00

**Table 4.** Pearson correlation coefficient between CRS-R-index and cortisol level at 08:00 am

Время	1-я группа	2-я группа	3-я группа
8:00	0,603	0,900	-0,675

хроническим критическим состоянием, о том, что секреция этих гормонов отличается монотонностью [3, 20, 21]. Нормально-высокие или высокие уровни кортизола в вечерние часы могут являться одним из показателей имеющегося у пациентов с ХНС гиперкортицизма. Интересно, что мы не выявили статистически значимой межгрупповой разницы в уровне этих гормонов. Вероятно, это связано с тем, что и тяжесть состояния пациентов была сопоставима. Для первых двух групп отмечена возрастающая зависимость между CRS-R-индексом при поступлении и уровнем кортизола, а для 3-й группы – убывающая. Все эти данные подтверждают формирование особого варианта клеточного и гуморального ответов у больных данной категории, представляющего собой сочетание как саногенетических адаптационных реакций, так и патологических процессов – состояние аллостаза, которое заключалось в устойчивых проявлениях симпатотонии.

Очевидно, что дальнейшее изучение гормонального статуса пациентов с ХНС и его циркадианности является важной задачей для исследователей. Необходимо использование полученных сведений в терапевтических, прогностических, диагностических и реабилитационных целях.

**Выводы**

1. ПСГА различной степени выраженности наблюдается у большинства пациентов с ХНС. У больных в СМС «плюс» его выраженность меньше, чем у пациентов в ВС/САБ и СМС «минус».
2. У больных с ХНС, вне зависимости от его формы (ВС/САБ или СМС), нарушен суточный ритм секреции АКТГ и кортизола.
3. Выявлена прямая связь между CRS-R-индексом, который определяли при поступлении в отделение реанимации РНХИ и уровнем кортизола в утренние часы для пациентов в ВС/САБ и СМС «минус» (1-я и 2-я группы) и обратная связь для пациентов в СМС «плюс» (3-я группа).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01066

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Гречко А. В., Кирычков Ю. Ю., Петрова М. В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга // Вестник интенсивной терапии. – 2018. – № 2. – С. 79–86. doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86.
- Канарский М. М., Штерн М. В., Воробьева И. С. и др. Циркадианные ритмы и хроническое нарушение сознания // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021 – Т. 3, № 4. – С. 340–347. doi: doi.org/10.36425/rehab63225.
- Кондратьева Е. А., Дрягина Н. В., Айбазова М. И. и др. Прогноз исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 16–22. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22.
- Пирадов М. А., Супонева Н. А., Вознюк И. А. и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020 – Т. 14, № 1. – С. 5–16. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
- Ценципер Л. М. Гормональные нарушения у больных в вегетативном состоянии. В кн. Вегетативное состояние. Этиология, патогенез, диагностика под ред. Е. А. Кондратьевой, И. В. Яковенко – СПб ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова», 2014 – Гл. 10. – С. 217–227, ISBN 978-5-225-10023-0.
- Ценципер Л. М., Шевелев О. А., Полушин Ю. С. и др. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности: патофизиология, диагностика и лечение // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2020 – Т. XII, № 4. – С. 59–64.
- Baguley I. J., Perkes I. E., Fernandez-Ortega J. F. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria // J. Neurotrauma. – 2014. – № 31. – P. 1515–1520. doi: 10.1089/neu.2013.3301.
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // Ann. Rev. Physiol. – 2005. – № 67. – P. 259–284.
- Chrousos G. P., Gold P. W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis // JAMA. – 1992. – Vol. 267, № 9 – P. 1244–1252.
- Cruse D., Thibaut A., Demertzi A. et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States // BMC Med. – 2013 – Vol. 24 – P. 11–18. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
- Hellman L., Nakada F., Curti J. et al. Cortisol is secreted episodically by normal man // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1970. – Vol. 30, № 4. – P. 411–422.
- Jitka A., Filippini M. M., Bonin E. et al. Diagnostic accuracy of the CRS-R index in patients with disorders of consciousness // Brain Injury. – Vol. 33, № 11. – P. 1409–1412. doi: 10.1080/02699052.2019.1644376
- Kotchoubey B., Vogel D., Lang S. et al. What kind of consciousness is minimal? // Brain Injury. – 2014. – Vol. 28, № 9 – P. 1156–1163. doi: 10.3109/02699052.2014.920523
- Kovács K. J. CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress // J. Chem. Neuroanat. – 2013. – № 5 (4). – P. 25–33. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.05.003.
- Levy E. R., McVeigh U., Ramsay A. M. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (sympathetic storm) in a patient with permanent vegetative state // J. Palliat. Med. – 2011. – Vol. 14, № 12. – P. 1355–1357. doi: 10.1089/jprm.2010.0444.
- Lucca L. F., Pignolo L., Leto E. et al. Paroxysmal Sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure // J. Neurotrauma. – 2019. – Vol. 36, № 16. – P. 2430–2434. doi: 10.1089/neu.2018.5963.
- Meyfroidt G., Baguley I. J., Menon D. K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injur // Lancet Neurol. – 2017. – № 16. – P. 721–729. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
- Partch C. L., Green C. B., Takahashi J. S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock // Trends Cell Biol. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
- Pignolo L., Rogano S., Quintieri M. et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state // J. Rehabil. Med. – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 502–504. doi: 10.2340/16501977-0981.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness // Crit. Care Clin. – 2002. – № 18. – P. 509–528. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00007-6.
- Grechko A.V., Kiryachkov Yu.Yu., Petrova M.V. Modern aspects of the relationship between the functional state of the autonomic nervous system and clinical and laboratory indices of the body's homeostasis in brain injuries. *Vestnik Intensivnoy Terapii*, 2018, no. 2, pp. 79–86. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86.
- Kanarskiy M.M., Shtern M.V., Vorobieva I.S. et al. Circadian rhythms and chronic consciousness. *Fizicheskaya i Reabilitatsionnaya Meditsina, Meditsinskaya Reabilitatsiya*, 2021, vol. 3, no. 4, pp. 340–347. (In Russ.) doi: doi.org/10.36425/rehab63225.
- Kondratyeva E.A., Dryagina N.V., Aybazova M.I. et al. Prognosis of prolonged disorders of consciousness outcome based on the determination of certain hormones and natriuretic peptide. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, vol. 16, no. 6, pp. 16–22. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22.
- Piradov M.A., Suponeva N.A., Voznyuk I.A. et al. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimentalnoy Nevrologii*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 5–16. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2020.1.1.
- Tsentsiper L.M. *Gormonalnye narusheniya u bolnykh v vegetativnom sostoyanii. V kn. Vegetativnoye sostoyaniye. Etiologiya, patogenez, diagnostika*. [Hormonal disorders in patients in a vegetative state. In: The vegetative state. Etiology, pathogenesis, and diagnosis]. E.A. Kondratyeva, I.V. Yakovenko, eds., SPb FGBU RNKHI Im. Prof. A. L. Polenova Publ., 2014, Ch. 10, pp. 217–227, ISBN 978-5-225-10023-0.
- Tsentsiper L.M., Shevelev O.A., Polushin Yu.S. et al. Syndrome of paroxysmal sympathetic hyperactivity: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Neurokhirurgicheskiy Journal Im. Prof. A.L. Polenova*, 2020, vol. XII, no. 4, pp. 59–64. (In Russ.)
- Baguley I.J., Perkes I.E., Fernandez-Ortega J.F. et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. *J. Neurotrauma*, 2014, no. 31, pp. 1515–1520. doi: 10.1089/neu.2013.3301.
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Ann. Rev. Physiol.*, 2005, no. 67, pp. 259–284.
- Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 1992, vol. 267, no. 9, pp. 1244–1252.
- Cruse D., Thibaut A., Demertzi A. et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med.*, 2013, vol. 24, pp. 11–18. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
- Hellman L., Nakada F., Curti J. et al. Cortisol is secreted episodically by normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, vol. 30, no. 4, pp. 411–422.
- Jitka A., Filippini M.M., Bonin E. et al. Diagnostic accuracy of the CRS-R index in patients with disorders of consciousness. *Brain Injury*, vol. 33, no. 11, pp. 1409–1412. doi: 10.1080/02699052.2019.1644376
- Kotchoubey B., Vogel D., Lang S. et al. What kind of consciousness is minimal? *Brain Injury*, 2014, vol. 28, no. 9, pp. 1156–1163. doi: 10.3109/02699052.2014.920523
- Kovács K.J. CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. *J. Chem. Neuroanat.*, 2013, no. 5 (4), pp. 25–33. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.05.003.
- Levy E.R., McVeigh U., Ramsay A.M. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (sympathetic storm) in a patient with permanent vegetative state. *J. Palliat. Med.*, 2011, vol. 14, no. 12, pp. 1355–1357. doi: 10.1089/jprm.2010.0444.
- Lucca L.F., Pignolo L., Leto E. et al. Paroxysmal Sympathetic hyperactivity rate in vegetative or minimally conscious state after acquired brain injury evaluated by paroxysmal sympathetic hyperactivity assessment measure. *J. Neurotrauma*, 2019, vol. 36, no. 16, pp. 2430–2434. doi: 10.1089/neu.2018.5963.
- Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injur. *Lancet Neurol.*, 2017, no. 16, pp. 721–729. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
- Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.*, 2014, vol. 24, no. 2, pp. 90–99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002.
- Pignolo L., Rogano S., Quintieri M. et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state. *J. Rehabil. Med.*, 2012, vol. 44, no. 6, pp. 502–504. doi: 10.2340/16501977-0981.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin.*, 2002, no. 18, pp. 509–528. doi: 10.1016/s0749-0704(02)00007-6.

21. Van den Berghe G., de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, № 6. – P. 1827–1834. doi: 10.1210/jcem.83.6.4763.
22. Vogel H. P., Kroll M., Fritschka E. et al. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1990. – Vol. 33, № 5. – P. 631–643. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x.
23. Wienczek C., Winkelman Ch. Chronic critical illness prevalence, profile, and pathophysiology // *AACN Advanced Crit. Care.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 44–61. doi: 10.1097/NCL.0b013e3181c6a162.
21. Van den Berghe G., de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, vol. 83, no. 6, pp. 1827-1834 doi: 10.1210/jcem.83.6.4763.
22. Vogel H.P., Kroll M., Fritschka E. et al. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1990, vol. 33, no. 5, pp. 631-643. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x.
23. Wienczek C., Winkelman Ch. Chronic critical illness prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Advanced Crit. Care*, 2010, vol. 21, no. 1, pp. 44-61. doi: 10.1097/NCL.0b013e3181c6a162.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.*

**Рыбаков Геннадий Юрьевич**

*врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации.  
e-mail: genrybakov@gmail.com  
ORCID 0000-0003-1528-0677*

**Кондратьева Екатерина Анатольевна**

*доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.  
E-mail: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0001-6362-6543*

**Ценципер Любовь Марковна**

*доктор медицинских наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ИМО.  
E-mail: lmt1971@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-7527-7707*

**Дрягина Наталья Владимировна**

*кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, старший научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.  
E-mail: nvdryagina@mail.ru  
ORCID 0000-0001-8595-6666*

**Лестева Наталия Александровна**

*кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог, ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.  
E-mail: lestevan@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9341-7440*

**Кондратьев Анатолий Николаевич**

*доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.  
E-mail: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0002-7648-2208*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014.*

**Gennady Yu. Rybakov**

*Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: genrybakov@gmail.com  
ORCID 0000-0003-1528-0677*

**Ekaterina A. Kondratyeva**

*Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.  
Email: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0001-6362-6543*

**Lyubov M. Tsentsiper**

*Doctor of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician, Leading Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute of Medical Education.  
Email: lmt1971@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-7527-7707*

**Natalia V. Dryagina**

*Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Senior Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.  
Email: nvdryagina@mail.ru  
ORCID 0000-0001-8595-6666*

**Natalia A. Lesteva**

*Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician, Leading Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.  
Email: lestevan@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9341-7440*

**Anatoly N. Kondratyev**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.  
Email: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0002-7648-2208*

**Денисова Анастасия Александровна**

ФГБОУ ВО «Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова», кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры прикладной математики.

198035, Санкт-Петербург, ул. Двинская, д. 5/7.

E-mail: a.denisova75@yandex.ru

ORCID 0000-0003-1758-9360

**Anastasia A. Denisova**

Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of Applied Mathematics Department.

5/7, Dvinskaya St., St. Petersburg, 198035.

Email: a.denisova75@yandex.ru

ORCID 0000-0003-1758-9360

**Иванова Алина Олеговна**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»,

младший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: ivanova\_ao93@mail.ru

ORCID 0000-0003-0792-3337

Researcher ID WoS – AAL-4500-2020

Author ID 1045544

РИИЦ SPIN-код 5573-6990

**Alina O. Ivanova**

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Junior Researcher of Department for Gynecology and Endocrinology.

3, Mendeleevskaya Line,

St. Petersburg, 199034.

Email: ivanova\_ao93@mail.ru

ORCID 0000-0003-0792-3337

Researcher ID WoS – AAL-4500-2020

Author ID 1045544

RSCI SPIN-code 5573-6990



## Воспалительный ответ у пациентов со спонтанными внутримозжечковыми кровоизлияниями

Л. М. ЦЕНЦИПЕР<sup>1</sup>, Н. В. ДРЯГИНА<sup>1</sup>, И. С. ТЕРЕХОВ<sup>1</sup>, М. И. АЙБАЗОВА<sup>1</sup>, М. В. РУМЯНЦЕВА<sup>3</sup>, А. Е. ПЕТРОВ<sup>1</sup>, А. О. ПЕТРОВА<sup>2</sup>, А. Н. КОНДРАТЬЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Уровни смертности и инвалидизации при спонтанных внутримозжечковых кровоизлияниях, несмотря на достижения медицины, остаются высокими. Последние десятилетия большое внимание уделяют нейровоспалению как типовому ответу на повреждение головного мозга. Воспаление играет важную роль в острой и хронической фазах течения болезни. Связь между цитокинами плазмы и ликвора, а также факторы, влияющие на их соотношения, в настоящее время окончательно не ясны.

**Цель исследования:** изучить воспалительный ответ на спонтанное внутримозжечковое кровоизлияние.

**Материал и методы.** В исследование включено 59 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет (48 ± 6). Пациенты поступали в отделение реанимации после эпизода спонтанного внутримозжечкового кровоизлияния. Исследовали в плазме крови уровни интерлейкинов-6, -8, -10, TNF-α, С-реактивного белка, лейкоцитов крови, прокальцитонина (полуколичественный метод). В спинномозговой жидкости оценивали: цитоз, белок, уровни глюкозы, лактата, цитокинов (6, 8, 10, TNF-α). Забор крови проводили в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сут.

**Результаты.** Системный воспалительный ответ развивался у всех пациентов с 1-х сут острого повреждения головного мозга. Самый значительный ответ формировался глиальными клетками мозга, что подтверждается высокими уровнями цитокинов в спинномозговой жидкости, в сотни и тысячи раз превышающими уровни цитокинов в крови.

**Заключение.** Уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** внутримозжечковое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, нейровоспаление, цитокины

**Для цитирования:** Ценципер Л. М., Дрягина Н. В., Терехов И. С., Айбазова М. И., Румянцова М. В., Петров А. Е., Петрова А. О., Кондратьев А. Н. Воспалительный ответ у пациентов со спонтанными внутримозжечковыми кровоизлияниями // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 71-78. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-71-78

## Inflammatory Response in Patients with Spontaneous Intracranial Hemorrhages

L. M. TSENTSIPER<sup>1</sup>, N. V. DRYAGINA<sup>1</sup>, I. S. TEREKHOV<sup>1</sup>, M. I. AYBAZOVA<sup>1</sup>, M. V. RUMYANTSEVA<sup>3</sup>, A. E. PETROV<sup>1</sup>, A. O. PETROVA<sup>2</sup>, A. N. KONDRATYEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>North-Western District Scientific and Clinical Center Named after L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Mortality and disability rates in spontaneous intracranial hemorrhages remain high despite medical advances. In recent decades, much attention has been paid to neuroinflammation as a typical response to brain damage. Inflammation plays an important role in the acute and chronic phases of the disease. The relationship between plasma and cerebrospinal fluid cytokines, as well as the factors affecting their ratios, is currently not completely clear.

**The objective** was to study the inflammatory response to spontaneous intracranial hemorrhage.

**Subjects and Methods.** 59 patients aged 18 to 72 years (48 ± 6) were enrolled in the study. Patients were admitted to the intensive care unit after an episode of spontaneous intracranial hemorrhage. The levels of interleukins in blood plasma were studied: 6, 8, 10, TNF-α, C-reactive protein, blood leukocytes, and procalcitonin (by a semi-quantitative method). In the cerebrospinal fluid, the following parameters were evaluated: cytosis, protein, glucose, lactate, cytokines (6, 8, 10, TNF-α). Blood samples were collected on days 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21, 28, 35, and 45.

**Results.** Systemic inflammatory response developed in all patients from the first day of acute brain injury. The most significant response was formed by glial brain cells which was confirmed by high levels of cytokines in the cerebrospinal fluid, hundreds and thousands of times higher than blood levels of cytokines.

**Conclusion.** Levels of pro-inflammatory cytokines are predictors of an unfavorable outcome.

**Key words:** intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, neuroinflammation, cytokines

**For citations:** Tsentsiper L. M., Dryagina N. V., Terekhov I. S., Aybazova M. I., Rumyantseva M. V., Petrov A. E., Petrova A. O., Kondratyev A. N. Inflammatory response in patients with spontaneous intracranial hemorrhages. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 71-78. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-71-78

Для корреспонденции:  
Ценципер Любовь Марковна  
E-mail: lmt1971@yandex.ru

Correspondence:  
Lyubov M. Tsentsiper  
Email: lmt1971@yandex.ru

Несмотря на достижения современной медицины, при всех видах спонтанных внутримозжечковых кровоизлияний (СВЧК) сохраняются высокие уровни смертности и инвалидизации.

Распространенность внутримозжечковых артериальных аневризм в общей популяции колеблется от 1 до 8% [30, 31]. Ежегодно регистрируют 10–28 случаев аневризматических субарахноидальных кровоиз-

лияний (аСАК) на 100 000 населения. Преобладают пациенты в возрасте 40–60 лет. Спонтанные САК в 40% случаев заканчиваются летальным исходом в ближайшее время после разрыва аневризмы, из них 10–15% пациентов погибают до поступления в стационар, до 25% – в течение 1-х сут, до 55% – в первые 30 сут. Смерть наступает как вследствие самого кровоизлияния, так и его осложнений, в частности церебрального вазоспазма [3, 13]; 30% выживших становятся инвалидами [16].

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного и спинного мозга – относительно редко встречающаяся нозологическая форма. Они нередко являются причиной тяжелых неврологических расстройств и летальных исходов. Истинная частота АВМ неизвестна. Благодаря совершенствованию методов диагностики, выявляемость АВМ увеличивается и составляет около 1,3 на 100 000 населения в год [26]. Считается, что до 0,5% населения может быть носителем АВМ. Частота СВЧК вследствие разрыва АВМ составляет 2–3% случаев в год [4, 10]. Глубокий неврологический дефицит и инвалидизация после кровоизлияния отмечаются в 58–81% случаев. Смертность при разрывах АВМ составляет до 29% [8, 11, 19, 22, 24, 32].

В ответ на СВЧК происходит активация вегетативной, эндокринной и иммунной систем, ответственных за поддержание гомеостаза. В многочисленных исследованиях доказано их тесное взаимодействие через активацию выработки нейромодуляторов и нейромедиаторов, таких как норадреналин, нейропептид Y (NPY) и оксид азота, цитокинов, гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [1, 2]. Клеточная гибель при СВЧК происходит не только вследствие кровоизлияния в паренхиму мозга, развития вазоспазма и ишемии, но и запуска процессов апоптоза, в котором одну из ведущих ролей играют провоспалительные цитокины [2, 20].

Воспаление играет важную роль в острой и хронической фазах течения болезни, связанной с аСАК [6, 33]. Механическое повреждение мозга вследствие кровоизлияния, повышения внутричерепного давления, продукты распада гемоглобина активируют клетки глии и запускают нейровоспалительные каскады. Медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ), молекулы адгезии, P- и S-селектины повышаются в пределах нескольких часов после САК [12, 17, 18, 21]. Кроме того, множество клеток проникает в субарахноидальное пространство из крови [9]. Так, макрофаги и нейтрофилы участвуют в фагоцитозе сгустков крови [23]. Пик уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ ) приходится на 5–9-й день с последующим постепенным снижением. Цитокины играют важную роль в течение как острого периода аСАК, так и в развитии более поздних осложнений, таких как констриктивно-стенотическая микроангиопатия (вазоспазм), отсроченная ишемия, нарушения ликвородинамики [7, 25]. Ряд

исследователей полагают, что провоспалительные цитокины оказывают не только отрицательный, но и положительный эффект на течение заболевания, в частности нейропротективный, однако это предположение в настоящее время не доказано [5]. Нейровоспаление играет важную роль в нарушении функции лимфатической системы [14]. Система имеет решающее значение для циркуляции ликвора и интерстициальной жидкости. Нарушения в ее работе могут приводить к нарастанию отека мозга, ликвородинамическим нарушениям [15].

Связь между цитокинами плазмы и ликвора, а также факторы, влияющие на их соотношения, в настоящее время окончательно не ясны. Известно, что в первые 4–5 сут цитокины в ликворе могут в сотни и тысячи раз превышать уровни цитокинов плазмы и крови. К концу 1-й нед. заболевания уровни цитокинов, как правило, снижаются, их повторный подъем связывают как с развитием инфекционных осложнений, так и ишемических процессов [27, 28, 29].

Цель исследования: изучить воспалительный ответ на СВЧК.

### Материал и методы

В исследование включено 59 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет ( $48 \pm 6$ ). Пациенты поступали в отделение реанимации после СВЧК гипертонического генеза, разрыва артериальной аневризмы или АВМ. Уровень сознания оценивался в 5–11 баллов по ШКГ. Оценка по шкале Ханта и Гесса у пациентов с разрывом артериальной аневризмы соответствовала 2–4 баллам. Массивность кровоизлияния – 2–4-й класс по Фишеру. Патологическая организация функций головного мозга являлась показанием к проведению нейровегетативной стабилизации, которую проводили в течение 3–10 сут: опиоидный анальгетик фентанил 0,5–1,0 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>, альфа2-адреноагонист клонидин 0,2–0,5 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>, тиопентал натрия 2–4 мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>.

Разделение пациентов на группы проводилось также в зависимости от этиологии кровоизлияния (аСАК и СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ) и исхода заболевания: благоприятный исход (более 50 баллов по шкале Карновского) и неблагоприятный исход (смерть или глубокая инвалидизация – 50 баллов и менее по шкале Карновского). Подробнее распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

В зависимости от периода заболевания выделено два периода: I период – 1–9 сут заболевания – острейший, II период – 10–28 сут – острый.

Периоперационную антибиотикопрофилактику проводили в течение 24 ч. Дальнейшая антибактериальная терапия была основана на результатах посевов и чувствительности микрофлоры.

Использовали: клинические методы (данные объективного осмотра, оценка по шкалам комы Глазго, Ханта и Гесса, Карновского, Рамсей); дан-

**Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту в 1, 2, 3, 4-й группах**

*Table 1. Distribution of patients in Groups 1, 2, 3, 4 by gender and age*

Группы	Возраст	Мужчины	Женщины
1-я группа (n = 9) – пациенты с аСАН с благоприятным исходом	46 ± 2	5	4
2-я группа (n = 33) – пациенты с аСАН с неблагоприятным исходом	41 ± 8	20	13
3-я группа (n = 6) – пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с благоприятным исходом	46 ± 4	5	1
4-я группа (n = 11) – пациенты с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ с неблагоприятным исходом	51 ± 9	7	4

ные инструментальных методов исследования (ЭКГ, СКТ, МРТ); функционально-динамическое исследование вегетативной нервной системы – индекс Кердо (ИК). Мониторировали: артериальное давление систолическое и диастолическое (мм рт. ст.) (непрямой метод), частоту сердечных сокращений (уд/мин), частоту дыхания, температуру °С (Т°С) аксиллярную и ректальную, их разницу (ΔТ°С).

В плазме крови исследовали уровни: интерлейкинов (ИЛ)-6, -8, -10, TNF-α, С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов (Leu) крови, прокальцитонина полуколичественным методом. В спинномозговой жидкости (СМЖ) оценивали: цитоз, белок, уровни глюкозы, лактата, цитокинов (ИЛ-6, -8, -10, TNF-α). Забор крови проводили в 1, 2, 3, 5, 7, 9, 14, 21 и 28, 35 и 45-е сут. Исследования выполняли при помощи иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 1 000, биохимического анализатора Integra 400 plus, гематологического анализатора Micros 60, анализатора электролитов AVL 9180.

*Статистическая обработка данных.* Статистика представлена в виде среднее значение ± ошибка (M ± m) и медианы (25–75 процентилей). Статистический анализ проводили с использованием непараметрических тестов Манна – Уитни и Манна – Кендалла, статистического теста Мак-Немора. Анализ данных выполняли с использованием специализированного приложения, основанного на Accord.NET Machine Learning библиотеке. Зна-

чение *p* менее 0,05 означает статистическую значимость.

### Результаты

Воспалительный ответ развивался у всех пациентов с 1-х сут острого повреждения головного мозга. Во всех группах выявлено повышение (относительно нормы) температуры, СРБ, уровней лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (*p* < 0,01) (табл. 2, 3). Наиболее существенно (в 10 и более раз) были повышены уровни ИЛ-6 (*p* < 0,01).

У всех пациентов в первом периоде уровни прокальцитонина были ≤ 0,5 нг/мл. Во втором периоде уровень прокальцитонина поднимался хотя бы один раз выше 0,5 нг/мл у 3 (33%) пациентов 1-й группы, у 12 (36%) больных 2-й группы, у 1 (17%) пациента 3-й группы, у 4 (36%) пациентов 4-й группы. Это косвенно подтверждает асептический характер воспалительного ответа.

СРБ в динамике снижался в группах с благоприятным исходом (*p* < 0,05), у больных с неблагоприятным исходом он нарастал (*p* < 0,05).

В динамике уровень ИЛ-6 снижался во всех группах (*p* < 0,05), ИЛ-8 повышался во всех группах (*p* < 0,05), ИЛ-10 снижался у пациентов 1-й группы и повышался в 3-й группе (*p* < 0,05), TNF-α повышался во 2-й и 4-й группах (*p* < 0,05).

У пациентов с благоприятным исходом (1-я и 3-я группы) уровни ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α, ИЛ-10

**Таблица 2. Показатели Т°С, ΔТ°С, лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α в крови у пациентов 1-й и 2-й групп**

*Table 2. Blood levels of T°С, ΔT°С, leukocytes, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α in patients of Groups 1 and 2*

Показатель	1-я группа (n = 9)		2-я группа (n = 33)	
	I период	II период	I период	II период
T, °С	37,4 (37; 37,6)	37,0 (36,6; 37,5)	37,3 (37,0; 38,1)	37,1 (36,7; 37,7)
ΔT, °С	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)
Leu, × 10 <sup>9</sup>	9,4 (6,6; 12)	9,4 (8,7; 11,1)	10,3 (8,6; 12)	8,3 (6,8; 11,1)
СРБ, мг/л	64 (32; 91) *	52 (28; 67) **	48,8 (31,2; 61,7)	61,1 (39,8; 116,9)**
ИЛ-6, пг/мл	25 (16; 25) *	18,4(12,1; 22)*,**	45,6 (21,7; 88,1)	32,2 (19,4; 54,4)
ИЛ-8, пг/мл	13 (4,6; 17,5) *	12 (6,1; 15,2) *	23,5 (15,2; 48)	21,2 (13,4; 37)
ИЛ-10, пг/мл	3,1 (2; 5,2) *	2 (2; 2) *	7,51 (2; 12,7)	8,14 (5,78; 11,6)
TNF-α, пг/мл	9,23 (6,4; 10,03)*	8,08 (4,8; 8,76) *	12,6 (9,44; 16,8)	14,2 (10,3; 19,9)

*Примечание:* данные представлены в виде Ме [25%; 75%]; \* – *p* < 0,05 при сравнении между 1-й и 2-й группами;

\*\* – *p* < 0,05 при сравнении между различными периодами

**Таблица 3.** Показатели T°C, ΔT°C, лейкоцитов, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α в крови у пациентов 3-й и 4-й групп  
**Table 3.** Blood levels of T°C, ΔT°C, leukocytes, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α in patients of Groups 3 and 4

Показатель	3-я группа (n = 6)		4-я группа (n = 11)	
	I период	II период	I период	II период
T, °C	37,6 (37,2; 39,0)	37,2 (36,8; 37,8)	37,5 (37,2; 38,1)	37,0 (36,6; 37,8)
ΔT, °C	0,3 (0,1; 0,4)	0,4 (0,3; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	0,4(0,3;0,5)
Leu, × 10 <sup>9</sup>	9,2 (8,1; 9,3)	10 (7,9; 12,1)	10,1 (8,1; 12,4)	9,8 (7,9; 11,7)
СРБ, мг/л	41 (39; 54) **	23 (12; 37)	39 (36; 47) **	84 (71; 98) *
ИЛ-6, пг/мл	32,5 (11,8; 40,2)*, **	26,3 (8,7; 42,9)	87,5 (41,2; 130)	66 (48,9; 66) *
ИЛ-8, пг/мл	11,6 (9,01; 14,5) *	15,6 (11,9; 15,7)**	20,8 (16,4; 22,5)	21,7 (17,1; 21,7)*, **
ИЛ-10, пг/мл	2 (2,0; 3,4) *	5,08 (2; 7,13) *, **	9,25 (6,48; 10,1)	11,4 (2; 11,4) **
TNF-α, пг/мл	10,2 (7,53; 11,5)	13,5 (10,1; 19,7)	14,0 (10,2; 21,0)	11,5 (10,1; 12,0)

*Примечание:* данные представлены в виде Me [25%; 75%]; \* –  $p < 0,05$  при сравнении между 3-й и 4-й группами;  
 \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении между различными периодами

были ниже, чем при неблагоприятном исходе (2-я и 4-я группы) ( $p < 0,05$ ).

Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в СМЖ у пациентов 2-й и 4-й групп были выше, чем в плазме ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Во всех группах с 5–7-х сут развивались те или иные инфекционные осложнения: трахеобронхит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, менингит, сепсис. Данные представлены в табл. 5. В группах с благоприятным исходом (1-я и 3-я) частота развития таких инфекционных осложнений, как трахеобронхит, пневмония, менингит, была ниже, чем во 2-й и 4-й группах ( $p < 0,05$ ). Менингит чаще развивался у больных с аСАК, возможно, это связано с тем, что пациентам с аСАК чаще и на более длительный период устанавливали вентрикулярные дренажи.

В ходе исследования также было выявлено, что уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 могут являться предикторами исхода заболевания (табл. 6).

При сравнении интенсивности воспалительного ответа между пациентами с СВЧК аневризматиче-

ского и неаневризматического генеза статистически значимой разницы не выявлено.

#### Обсуждение полученных результатов

При оценке реакции организма на СВЧК существуют определенные сложности. Прежде всего это связано с тем, что острый период при кровоизлияниях различной этиологии (артериальные аневризмы, АВМ, гипертонические кровоизлияния) имеет ряд существенных отличий. Так, при разрыве артериальной аневризмы тяжесть состояния определяется как внутричерепной гипертензией, нарушениями ликвородинамики, так и вазоспазмом, отсроченной ишемией мозга. У пациентов с СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ ведущими патологическими симптомами становятся внутричерепная гипертензия, дислокационный синдром.

Воспалительный ответ как типовая реакция развивался во всех исследуемых нами группах с 1-х сут кровоизлияния. Незначительное количество инфекционных осложнений в острейшем периоде, вероятно, объясняется в первую очередь

**Таблица 4.** Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α и ИЛ-10 в крови и СМЖ во 2-й и 4-й группах

**Table 4.** Levels of IL-6, IL-8, TNF-α, and IL-10 in blood and CSF in Groups 2 and 4

Показатель	2-я группа (n = 33)	4-я группа (n = 11)
ИЛ-6, пг/мл – кровь	45,6 (21,7; 88,1) *	87,5 (41,2; 130) *
ИЛ-6, пг/мл – СМЖ	1 906 (1 217; 3 792)	1 738 (189; 46 566) *
ИЛ-8, пг/мл – кровь	23,5 (15,2; 48) *	20,8 (16,4; 22,5)*
ИЛ-8, пг/мл – СМЖ	2 046 (1 511; 3 324)	5 443 (1 788; 13 812)
TNF-α, пг/мл – кровь	12,6 (9,44; 16,8) *	14,0 (10,2; 21,0)
TNF-α, пг/мл – СМЖ	82,6 (39,04; 154,8)	64,9 (40,2; 101,8) *
ИЛ-10, пг/мл – кровь	7,51 (2; 12,7) *	9,25 (6,48; 10,1) *
ИЛ-10, пг/мл – СМЖ	14,3 (9,89; 17,8)	13,6 (2,2; 118)

*Примечание:* данные представлены в виде Me [25%; 75%]; исследования проводили в I периоде; \* –  $p < 0,01$  при сравнении между уровнями интерлейкинов в крови и СМЖ

**Таблица 5. Частота возникновения инфекционных осложнений в 1, 2, 3, 4-й группах**

*Table 5. The incidence of infectious complications in Groups 1, 2, 3, 4*

Показатель	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 6)	4-я группа (n = 11)
Трахеобронхит	5 (55,6%)**	33 (100%)	3 (50%)**	11 (100%)
	38 (90,5%)		14 (82,4%)	
Пневмония	1 (11,1%)**	19 (57,6%)	0**	6 (54,5%)
	20 (47,6%)		6 (35,3%)	
Инфекция МВП	7 (77,8%)	33 (100%)	4 (66,7%)	9 (81,1%)
	40 (95,2%)*		13 (76,5%)	
Менингит	1 (11,1%)**	15 (45,5%)	0**	3 (27,3%)
	16 (38,1%)*		3 (17,7%)	
Сепсис	0**	6 (18,2%)	0	2 (18,2%)
	6 (14,3%)		2 (11,8%)	
Итого (на 1 пациента)	14 (1,56) **	106 (3,21)	7 (1,17) **	31 (2,82)
	120 (2,86)		38 (2,24)	

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  при сравнении между 1, 2, 3, 4-й группами больных; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении групп с различными исходами

**Таблица 6. Предикторы неблагоприятного исхода заболевания**

*Table 6. Predictors of an unfavorable outcome of the disease*

Показатели	аСАК	СВЧК гипертонического генеза или вследствие разрыва АВМ
ИЛ-6	> 34 пг/мл	> 61 пг/мл
ИЛ-8	> 17 пг/мл	> 14,5 пг/мл
ИЛ-10	< 4,8 пг/мл	-

временным фактором. Существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов с 1-х сут заболевания, лейкоцитоз, повышение температуры связаны с асептическим воспалительным ответом организма на повреждение. Самый значительный ответ формируется глиальными клетками мозга, что подтверждается крайне высокими уровнями цитокинов в СМЖ, в сотни и тысячи раз превышающими уровни цитокинов в крови. Присоединение инфекции, дислокация кишечной флоры, развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии происходят, как правило, после 5 сут пребывания пациента в отделении реанимации. В нашем исследовании у больных во втором периоде наблюдения количество инфекционных осложнений было значимо выше, чем в первом.

Высокие уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного исхода. Возможно, их выраженное повышение связано со степенью тяжести повреждения мозга, возможно,

с избыточностью ответа, локальным цитокиновым штормом.

В заключение необходимо подчеркнуть, что роль нейровоспаления в адаптивном ответе на повреждение центральной нервной системы окончательно не изучена. Полученные в экспериментах противоречивые данные о попытках купирования воспалительной реакции создают трудности для поиска новых терапевтических подходов. Безусловно, дальнейшее изучение как общих, так и локальных иммунных процессов будет способствовать улучшению лечения и прогнозирования исходов заболевания.

### Выводы

1. Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, температуры, лейкоцитоз с 1-х сут заболевания связаны с асептическим воспалительным ответом организма на повреждение.
2. Уровни цитокинов в СМЖ после СВЧК в сотни и тысячи раз превышают уровни цитокинов в крови.
3. Уровни провоспалительных ИЛ-6, -8 и противовоспалительного ИЛ-10 в плазме крови в остром периоде заболевания могут быть предикторами исхода заболевания.
4. При сравнении интенсивности воспалительного ответа между пациентами с СВЧК аневризматического и неаневризматического генеза статистически значимой разницы не выявлено.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Immunology*. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
2. Ahn S.-H., Savarraj Jude P. J., Kaushik P. et al. Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage // *J. Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – P. 213 doi: 10.1186/s12974-019-1578-1.
3. Broderick J. P., Brott T. G., Duldner J. E. et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, № 7. – P. 1342–1347. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342.
4. Brown R. D., Wiebers D. O., Torner J. C. et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County Minnesota, 1965 to 1992 // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46, № 4. – P. 949–952. doi: 10.1212/wnl.46.4.949.
5. Chaichana K. L., Pradilla G., Huang J. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurg.* – 2010. – № 73. – P. 22–41. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
6. De Oliveira Manoel A. L., Macdonald R. L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage // *Front Neurol.* – 2018. – P. 292. doi:10.3389/fneur.2018.00292.
7. Fassbender K., Hodapp B., Rossol S. et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – № 70. – P. 534–537. doi: 10.1136/jnnp.70.4.534.
8. Friedlander R. M. Arteriovenous malformations of the brain // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2704–2712. doi:10.1056/NEJMcp067192.
9. Gallia G. L., Tamargo R. J. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28. – P. 750–758. doi: 10.1179/016164106X152025.
10. Gross B. A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118. – P. 437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280.
11. Hartmann Mast H., Mohr J. P., Koennecke H. C. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29, № 5. – P. 931–934. doi: 10.1161/01.str.29.5.931.
12. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2004. – Vol. 25. – P. 141–147. – PMID: 15159698.
13. Hop J. W., Rinkel G. J., Algra A. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. A systematic review // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, № 3. – P. 660–664. DOI: 10.1161/01.str.28.3.660. PMID: 9056628.
14. Iliff J. J., Chen M. J., Plog B. A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosc.* – 2014. – Vol. 34. – P. 16180–16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560.
15. Iliff J. J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4, № 147. – P. 1–11. DOI:10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
16. Johnston S. C., Selvin S., Gress D. R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50. – P. 1413 DOI: 10.1212/wnl.50.5.1413. PMID: 9595997.
17. Kaynar M. Y., Tanriverdi T., Kafadar A. M. et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1030–1036. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
18. Kikuchi T., Okuda Y., Kaito N. et al. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage // *Neurol. Res.* – 1995. – Vol. 17. – P. 106–108. doi: 10.1080/01616412.1995.11740296.
19. Laakso A., Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 1–6. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.012.
20. Lucke-Wold B. P., Logsdon A. F., Manoranjan B. et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review // *J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – P. 497. doi:10.3390/ijms17040497.
21. Mathiesen T., Andersson B., Loftenius A. et al. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 78. – P. 562–567. doi: 10.3171/jns.1993.78.4.0562.
1. Samotrueva M.A., Yasyavskaya A.L., Tsbizova A.A. et al. Neuroimmunoenocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunology*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 49-59. (In Russ.) doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
2. Ahn S.H., Savarraj Jude P.J., Kaushik P. et al. Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage Inflammation in delayed ischemia and functional outcomes after subarachnoid hemorrhage // *J. Neuroinflammation*, 2019, vol. 16, pp. 213. doi: 10.1186/s12974-019-1578-1.
3. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1994, vol. 25, no. 7, pp. 1342-1347. doi: 10.1161/01.str.25.7.1342.
4. Brown R.D., Wiebers D.O., Torner J.C. et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology*, 1996, vol. 46, no. 4, pp. 949-952. doi: 10.1212/wnl.46.4.949.
5. Chaichana K.L., Pradilla G., Huang J. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2010, no. 73, pp. 22-41. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
6. De Oliveira Manoel A.L., Macdonald R.L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol.*, 2018, pp. 292. doi:10.3389/fneur.2018.00292.
7. Fassbender K., Hodapp B., Rossol S. et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001, no. 70, pp. 534-537. doi: 10.1136/jnnp.70.4.534.
8. Friedlander R.M. Arteriovenous malformations of the brain. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, pp. 2704-2712. doi:10.1056/NEJMcp067192.
9. Gallia G.L., Tamargo R.J. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol. Res.*, 2006, vol. 28, pp. 750-758. doi: 10.1179/016164106X152025.
10. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J. Neurosurg.*, 2013, vol. 118, pp. 437-443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280.
11. Hartmann Mast H., Mohr J.P., Koennecke H.C. et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*, 1998, vol. 29, no. 5, pp. 931-934. doi: 10.1161/01.str.29.5.931.
12. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2004, vol. 25, pp. 141-147. PMID: 15159698.
13. Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 3, pp. 660-664. doi: 10.1161/01.str.28.3.660. PMID: 9056628.
14. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosc.*, 2014, vol. 34, pp. 16180-16193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014. PMID: 25471560.
15. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci. Transl. Med.*, 2012, vol. 4, no. 147, pp. 1-11. doi:10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
16. Johnston S.C., Selvin S., Gress D.R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1998, vol. 50, pp. 1413. doi: 10.1212/wnl.50.5.1413. PMID: 9595997.
17. Kaynar M.Y., Tanriverdi T., Kafadar A.M. et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 2004, vol. 101, pp. 1030-1036. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
18. Kikuchi T., Okuda Y., Kaito N. et al. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. *Neurol. Res.*, 1995, vol. 17, pp. 106-108. doi: 10.1080/01616412.1995.11740296.
19. Laakso A., Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2012, vol. 23, no. 1, pp. 1-6. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.012.
20. Lucke-Wold B.P., Logsdon A.F., Manoranjan B. et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review. *J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, pp. 497. doi:10.3390/ijms17040497.
21. Mathiesen T., Andersson B., Loftenius A. et al. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 1993, vol. 78, pp. 562-567. doi: 10.3171/jns.1993.78.4.0562.

22. Miller C. E., Quayyum Z., McNamee P. et al. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 1973–1979. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539528.
23. Pradilla G., Chaichana K. L., Hoang S. et al. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 21. – P. 365–379. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.008.
24. Solomon R. A., Connolly E. S. Arteriovenous malformations of the brain // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 1859–1866. doi: 10.1056/NEJMra1607407.
25. Sozen T., Tsuchiyama R., Hasegawa Y. et al. Immunological response in early brain injury after SAH // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2011. – Vol. 110. – P. 57–61. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1\_10.
26. Stapf C., Mast H., Sciacca R. R. et al. New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 29–33. doi: 10.1161/01.STR.0000068784.36838.19.
27. Van Dijk B. J., Vergouwen M. D., Kelfkens M. et al. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – functional consequences and clinical implications // *Biochim Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862. – P. 492–505. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.013.
28. Van Gijn J., Rinkel G. J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management // *Brain*. – 2001. – Vol. 124. – P. 249–278 DOI: 10.1093/brain/124.2.249.PMID:11157554.
29. Vlachogiannis P., Hillered L., Fattema Khalil F. et al. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid and plasma in patients with severe spontaneous subarachnoid hemorrhage // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 122. – P. e612–e618. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.113.
30. Wiebers D. O., Whisnant J. P., Huston J. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 103–110. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.
31. Wijdicks E. F., Kallmes D. F., Manno E. M. et al. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80. – P. 550–559. doi: 10.4065/80.4.550.
32. Zacharia B. E., Vaughan K. A., Jacoby A. et al. Management of ruptured brain arteriovenous malformations Management of ruptured brain arteriovenous malformations // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 335–342. doi: 10.1007/s11883-012-0257-9.
33. Zheng V. Z., Wong G. K. C. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage. A review // *J. Clin. Neurosci.* – 2017. – Vol. 42. – P. 7–11. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
22. Miller C.E., Quayyum Z., McNamee P. et al. Economic burden of intracranial vascular malformations in adults: prospective population-based study. *Stroke*, 2009, vol. 40, pp. 1973-1979. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.539528.
23. Pradilla G., Chaichana K.L., Hoang S. et al. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2010, vol. 21, pp. 365-379. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.008.
24. Solomon R.A., Connolly E.S. Arteriovenous malformations of the brain. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, pp. 1859-1866. doi: 10.1056/NEJMra1607407.
25. Sozen T., Tsuchiyama R., Hasegawa Y. et al. Immunological response in early brain injury after SAH. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2011, vol. 110, pp. 57-61. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1\_10.
26. Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. New York Islands AVM Study Collaborators. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*, 2003, vol. 34, pp. 29-33. doi: 10.1161/01.STR.0000068784.36838.19.
27. Van Dijk B.J., Vergouwen M.D., Kelfkens M. et al. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – functional consequences and clinical implications. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2016, vol. 1862, pp. 492-505. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.013.
28. Van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 2001, vol. 124, pp. 249-278. doi: 10.1093/brain/124.2.249. PMID:11157554.
29. Vlachogiannis P., Hillered L., Fattema Khalil F. et al. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid and plasma in patients with severe spontaneous subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery*, 2019, vol. 122, pp. e612-e618. doi:10.1016/j.wneu.2018.10.113.
30. Wiebers D.O., Whisnant J.P., Huston J. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003, vol. 362, pp. 103-110. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.
31. Wijdicks E.F., Kallmes D.F., Manno E.M. et al. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, vol. 80, pp. 550-559. doi: 10.4065/80.4.550.
32. Zacharia B.E., Vaughan K.A., Jacoby A. et al. Management of ruptured brain arteriovenous malformations Management of ruptured brain arteriovenous malformations. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 335-342. doi: 10.1007/s11883-012-0257-9.
33. Zheng V.Z., Wong G.K.C. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage. A review. *J. Clin. Neurosci.*, 2017, vol. 42, pp. 7-11. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.*

**Ценципер Любовь Марковна**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИМО, старший научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.*

*E-mail: lmt1971@yandex.ru*

*ORCID 0000-0001-7527-7707*

**Дрягина Наталья Владимировна**

*кандидат медицинских наук, заведующая отделением лабораторной диагностики, старший научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений.*

*E-mail: nvdryagina@mail.ru*

*ORCID: 0000-0001-8595-6666*

**Терехов Игорь Сергеевич**

*врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, младший научный сотрудник*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, 12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014.*

**Lyubov M. Tsentsiper**

*Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute of Medical Education, Senior Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.*

*Email: lmt1971@yandex.ru*

*ORCID 0000-0001-7527-7707*

**Natalia V. Dryagina**

*Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory Diagnostics Department, Senior Researcher of Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.*

*Email: nvdryagina@mail.ru*

*ORCID: 0000-0001-8595-6666*

**Igor S. Terekhov**

*Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department, Junior Researcher*

НИЛ анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: igor\_terekhov@inbox.ru  
ORCID 0000-0002-5446-6274

**Айбазова Медина Исламовна**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации.  
E-mail: Aybazova\_MI@almazovcentre.ru  
ORCID 0000-0002-6280-3832

**Петров Андрей Евгеньевич**

кандидат медицинских наук,  
заведующий нейрохирургическим отделением.  
E-mail: petrov\_ae@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-3112-6584

**Кондратьев Анатолий Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ  
нейропротекции и нейрометаболических нарушений.  
E-mail: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0002-7648-2208

**Румянцева Марина Викторовна**

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический  
центр им. Л. Г. Соколова»,  
врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии и реанимации.  
194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4.  
E-mail: mailto:igor\_terekhov@inbox.ru  
Rumyantseva-MV@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-0640-6357

**Петрова Анна Олеговна**

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук, врач –  
анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии  
и реанимации.  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.  
E-mail: petrova\_ao@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-5425-9814

of Anesthesiology and Intensive Care Research Laboratory.  
Email: igor\_terekhov@inbox.ru  
ORCID 0000-0002-5446-6274

**Medina I. Aybazova**

Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: Aybazova\_MI@almazovcentre.ru  
ORCID 0000-0002-6280-3832

**Andrey E. Petrov**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Neurosurgery Department.  
Email: petrov\_ae@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-3112-6584

**Anatoly N. Kondratyev**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Research  
Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders.  
Email: eak2003@mail.ru  
ORCID 0000-0002-7648-2208

**Marina V. Rumyantseva**

North-Western District Scientific and Clinical Center Named  
after L.G. Sokolov,  
Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department.  
4, Kultury Ave., St. Petersburg, 194291.  
Email: mailto:igor\_terekhov@inbox.ru  
Rumyantseva-MV@yandex.ru  
ORCID: 0000-0002-0640-6357

**Anna O. Petrova**

Almazov National Medical Research Center,  
Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician  
of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.  
Email: petrova\_ao@almazovcentre.ru  
ORCID: 0000-0002-5425-9814



# Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии

К. В. БУДАРОВА<sup>1,2</sup>, А. Н. ШМАКОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница, г. Новосибирск, РФ

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, РФ

**РЕЗЮМЕ** Мониторинг кардиоспецифических маркеров значим при проведении интенсивной терапии.

**Цель:** сравнить диагностическую и прогностическую значимость кардиомаркеров у новорожденных с соматической и хирургической патологией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 76 новорожденных соматического или хирургического профиля в возрасте от 1 до 14 суток. Представлены динамика концентрации кардиомаркеров у новорожденных и их взаимосвязь с данными эхокардиографии, неинвазивными показателями гемодинамики, оценена их прогностическая способность.

**Результаты.** Выявлена ригидность неинвазивных показателей гемодинамики, данных эхокардиографии. В соматической группе регресс NT-проМНУП от 8 307 нг/мл (3 600; 9 000) до 1 717 нг/мл (1 041; 5 011) расценен как маркер разрешения гиперволемии на фоне сердечно-сосудистой дезадаптации. Рост концентрации NT-проМНУП от 4 710 нг/мл (3 400; 6 989) до 7 987 нг/мл (3 397; 9 000) в послеоперационном периоде требует пересмотра программы инфузионной терапии с приоритетом рестрикции объема.

**Выводы.** Стабилизация состояния пациентов в группах сопровождается снижением концентрации маркеров миокардиальной напряженности (МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин Т). Измерение концентрации NT-проМНУП позволяет оценивать перегрузку жидкостью у новорожденных в критическом состоянии.

**Ключевые слова:** новорожденные, транзиторная ишемия миокарда, МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин Т, NT-проМНУП, натрийуретический пептид

**Для цитирования:** Бударова К. В., Шмаков А. Н. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 79-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86

## Significance of Markers of Transient Myocardial Ischemia and Hemodynamic Overload in Critically Ill Neonates

K. V. BUDAROVA<sup>1,2</sup>, A. N. SHMAKOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**ABSTRACT** Monitoring of cardiospecific markers is significant during intensive care.

**The objective:** to compare the diagnostic and prognostic significance of cardiac markers in newborns with somatic and surgical pathology.

**Subjects and Methods.** The study included 76 newborns aged 1 to 14 days with somatic or surgical disorders.

The changes in the concentration of cardiomarkers in newborns and their relationship with echocardiography data and non-invasive hemodynamic parameters are presented, their prognostic ability is assessed.

**Results.** Rigidity of non-invasive hemodynamic parameters, and echocardiography data was revealed.

In the somatic group, regression of NT-proBNP from 8,307 ng/ml (3,600; 9,000) to 1,717 ng/ml (1,041; 5,011) was regarded as a marker of resolution of hypervolemia against the background of cardiovascular maladaptation. The increase in NT-proBNP from 4,710 ng/ml (3,400; 6,989) to 7,987 ng/ml (3,397; 9,000) in the postoperative period requires a revision of the infusion therapy program with the priority of volume restriction.

**Conclusions.** Stabilization of the condition of patients in the groups is accompanied by a decrease in the concentration of markers of myocardial tension (MB-fraction of creatine phosphokinase, troponin T).

Measurement of NT-proBNP concentration allows assessment of fluid overload in critically ill neonates.

**Key words:** newborn, transient myocardial ischemia, creatine kinase MB, troponin T, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide

**For citations:** Budarova K. V., Shmakov A. N. Significance of markers of transient myocardial ischemia and hemodynamic overload in critically ill neonates. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 79-86. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86

*Для корреспонденции:*

Бударова Кристина Владимировна  
E-mail: bcv@yandex.ru

*Correspondence:*

Kristina V. Budarova  
Email: bcv@yandex.ru

Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) в раннем неонатальном периоде редко рассматривается как компонент критических состояний [5]. Оценка миокардиальных дисфункций у новорожденных затруднительна из-за отсутствия диагностических кри-

териев поражения сердечно-сосудистой системы в зависимости от срока гестации, функционирования фетальных коммуникаций и сопутствующей патологии [5, 6]. Мониторинг маркеров кардиальной дисфункции помогает в оценке эффективности про-

водимого лечения в этой группе пациентов, однако носит ориентировочный характер [3]. Комплекс специфических кардиомаркеров у взрослых при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ) включает МВ-фракцию креатинфосфокиназы (КК-МВ), тропонины Т и I (Тр-Т и Тр-I) [12]. Их активность определяется глубиной поражения миокарда (концентрация тропонинов), пролонгированным и рецидивирующим течением ишемии (концентрация КК-МВ) [13]. В работах [4, 5, 14] проведено ранжирование концентраций Тр-I в зависимости от тяжести постгипоксического повреждения миокарда. Данных о динамике концентрации Тр-Т у новорожденных не найдено. Скрытая дисфункция кардиомиоцитов является триггером снижения эффективности сокращения миокарда и толерантности к инфузионной нагрузке, приводя к развитию сердечной недостаточности. Снижение фракции выброса с расширением полостей сердца является поздним признаком декомпенсации кровообращения, тогда как ранние симптомы поражения миокарда чаще остаются нераспознанными [8]. Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) – высокочувствительный маркер дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и застойной сердечной недостаточности (СН) [11], но отсутствует единая точка зрения об уровнях МНУП, характеризующих наличие или отсутствие СН и степень ее развития у новорожденных. По данным И. Н. Масленниковой и др., у здоровых новорожденных концентрация N-концевого пропептида МНУП (NT-проМНУП) при рождении имеет максимальное значение, снижаясь в течение 1-й нед. жизни практически в 2 раза [9]. Значения концентрации NT-проМНУП у новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС) значительно выше, динамика маркера может использоваться в оценке эффективности проводимой терапии [16]. Количество исследований комплекса кардиомаркеров у новорожденных в раннем неонатальном периоде при угрозе развития критического состояния ограничено, отсутствуют данные о хирургической группе пациентов как наиболее уязвимой по развитию кардиальной дисфункции после оперативного лечения.

Цель исследования: сравнить диагностическую и прогностическую значимость кардиомаркеров в плазме крови у новорожденных с соматической и хирургической патологией.

Задачи: определить концентрации NT-проМНУП, КК-МВ, Тр-Т в плазме крови у новорожденных с соматической и хирургической патологией, выявить взаимосвязь между концентрациями кардиомаркеров и данными эхокардиографии (ЭхоКГ), неинвазивными показателями гемодинамики.

## Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование на базе детского отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Государственной

Новосибирской областной клинической больницы с 10.2021 г. по 04.2022 г., одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 1 от 09.03.2021 г.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 1 суток до 14 дней соматического или хирургического профиля, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии в условиях ОРИТ не менее 7 сут. Критерии исключения: пациенты с досуточной летальностью, рефрактерным шоком.

Генеральная совокупность исследовательской выборки до применения критериев исключения составила 76 пациентов, после – 62 пациента, из них 39 мальчиков, 23 девочки. Дети были распределены в две группы в зависимости от наличия хирургического вмешательства. Первая (1-я) ( $n = 34$ ) – новорожденные, которым по экстренным и неотложным показаниям было выполнено хирургическое лечение. Нозологическая характеристика группы: высокая кишечная непроходимость – 10 (29%), низкая – 11 (32%), гастрошизис – 2 (6%), энтероколит IIb стадии по Walsh and Kliegman (1987) – 3 (9%), другие – 8 (24%). Вторая (2-я) представлена новорожденными с соматической патологией ( $n = 28$ ). По нозологии: реализация внутриутробной инфекции (пневмония, энтероколит IIa–b стадии по Walsh and Kliegman) – 13 (46%), врожденная пневмония – 5 (18%), ранний неонатальный сепсис – 3 (11%), церебральная ишемия – 3 (11%), респираторный дистресс-синдром – 4 (14%). Неблагоприятный исход – 4 (6%) ребенка, по 2 пациента в каждой группе. Антропометрические и возрастные показатели в группах сопоставимы (табл. 1). Более 75% детей – со сроком гестации более 36 нед. Течение основного заболевания сопровождалось развитием полиорганной недостаточности (оценка по шкале SOFA новорожденных – Sequential Organ Failure Assessment) [15]: в 1-й группе ведущей была гастроинтестинальная недостаточность, во 2-й группе – сердечно-легочная недостаточность.

На момент начала исследования 45 (73%) новорожденным проводили ИВЛ по алгоритму SIMV/PSV с приоритетными параметрами: PIP 16–22 мм рт. ст., PEEP 4–6 мм рт. ст., Ti:Texr в зависимости от гестационного возраста, целевое  $PCO_2$  42–60 мм рт. ст. (с допущением перmissive гиперкапнии),  $FiO_2$ , достаточное для поддержания  $SpO_2$  92–95%. Остальные 17 (27%) пациентов находились на спонтанном дыхании, из них 10 (15%) проводили подачу кислородно-воздушной смеси для поддержания целевых  $SpO_2$ . К концу исследования ИВЛ была показана 41 (66%) пациенту. На момент начала исследования 12 (19%) пациентов нуждались в инотропной и вазопрессорной поддержке дофамином от 5 до 10 мкг/кг · мин. Объем инфузионной терапии – из расчета физиологической потребности с перерасчетом на сутки жизни до достижения 130–140 мл/кг в сутки с ограничением до 20–40% в зависимости от тяжести сердечно-легочной недостаточности. Использовали изотонические полиионные растворы с переходом на полное/частичное парентеральное

**Таблица 1. Сравнительная характеристика двух групп (Me [25; 75 перцентили])**

*Table 1. Comparative characteristics of two groups (Me [25; 75 percentiles])*

Показатели	Соматическая, n = 28	Хирургическая, n = 34	Критерий Манна – Уитни
Масса тела, г	2 670 [2 400; 3 090]	3 090 [2 530; 3 390]	$p > 0,05$
Срок гестации, нед.	36 [35; 38]	38 [37; 39]	
Возраст, дни	1 [1; 10]	2 [1; 7]	
SOFA 1, б.	4 [3; 8]	3 [2; 4]	
SOFA 3, б.	3 [2; 7]	4 [3; 6]	
ВАП, ч	0 [0; 6], макс. 139	0 [0; 0], макс. 353	
ИВЛ, ч	46 [12; 1 487]	72 [9; 146]	
ВАП, кол-во чел. (этап I / этап III)	6/0	6/1	
ИВЛ, кол-во чел. (этап I / этап III) /	21/12	24/9	

*Примечание:* SOFA 1, 3 – оценка по шкале на этапах исследования; ВАП – вазоактивная поддержка, ИВЛ – искусственная вентиляция легких

питание. Патологические потери компенсировали в режиме экстренной регидратации с параллельной коррекцией электролитных нарушений. В хирургической группе сенсорный блок обеспечен продленной эпидуральной анальгезией 0,2%-ным раствором ропивакаина со скоростью инфузии  $0,2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ . Дополнительно требуемый уровень обезболивания достигали использованием опиоидных анальгетиков. Энтеральное питание вводили по мере разрешения пареза кишечника. Систолическую функцию оценивали по линейным параметрам ЭхоКГ: конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), фракции выброса (ФВ) по Симпсону и фракции укорочения (ФУ) ЛЖ, размеры правого предсердия (ПП). Легочную гипертензию (ЛГ) определяли посредством оценки среднего давления в легочной артерии с интерпретацией по классификации В. И. Бураковского и др. (1975). Всем новорожденным дополнительно к стандартным клиническим исследованиям проводили измерение концентрации кардиомаркеров NT-проМНУП, КК-МВ, Тр-Т в плазме крови методом электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе COBAS H232 (Hitachi, Япония). Забор крови осуществляли на четырех этапах: 0 этап – только в хирургической группе, до оперативного лечения, I этап – 1-е сут, II этап – 3–4-е сут наблюдения, III этап – 7–8-е сут.

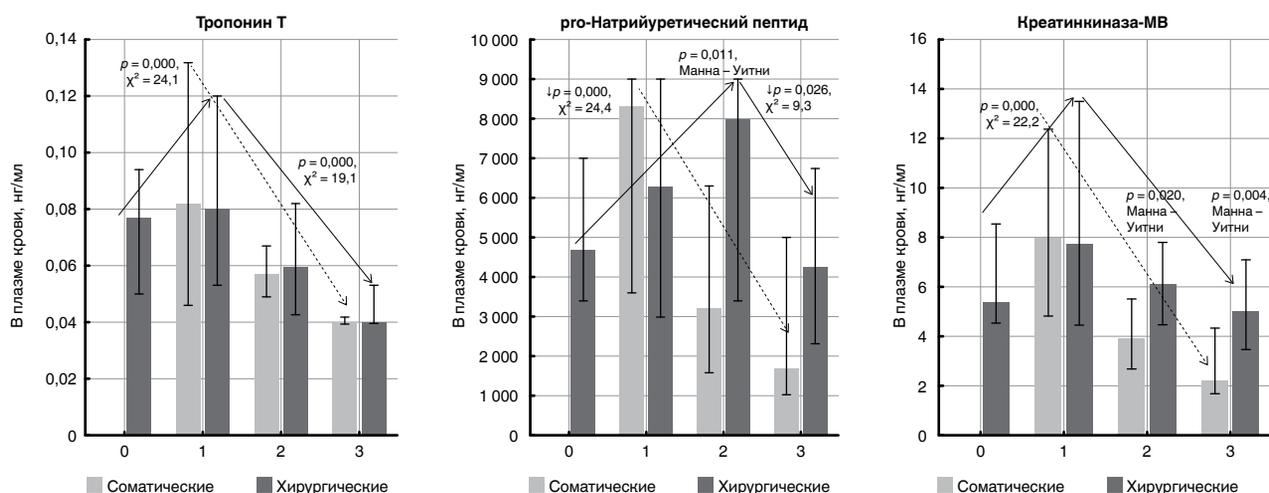
Для статистической обработки данных использовали стандартные пакеты прикладного статистического анализа (SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2007). Показатели представлены в виде: медиана (Me), перцентили Q25–Q75. Проверку нормальности распределения выборок осуществляли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различия для зависимых и независимых величин, не подчинявшихся нормальному распределению, определялась по U-критерию Манна – Уитни, на всех этапах в группах – по критерию  $\chi^2$  Фридмана, межэтапно – по Уилкоксоу. Различия между медианами в сравниваемых группах считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Группировка

показателей выполнена с помощью факторного анализа на основании метода главных компонент, вариант вращения варимакс с нормализацией Кайзера на этапах I и III. Оценивали меру адекватности Кайзера – Майера – Олкина (КМО), значимость критерия сферичности Бартлетта. Прогностическая оценка компонент на этапах проведена с помощью ROC-анализа, расчета площади под ROC-кривой (AUC), доверительного интервала (DI).

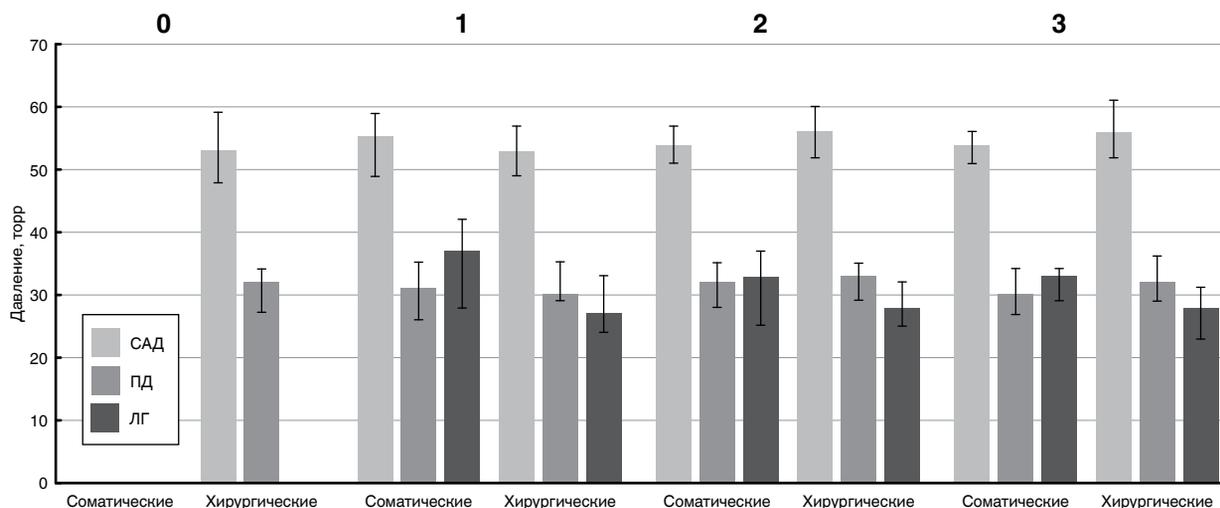
### Результаты

На рис. 1 представлены результаты анализа кардиомаркеров в двух группах на этапах исследования. Значимых межгрупповых отличий концентрации Тр-Т не выявлено. К III этапу исследования в обеих группах установлено значимое снижение показателя. Операционный стресс не оказал значимого влияния на рост показателя в 1-е сут. Отмечен прогрессивный значимый рост NT-проМНУП с пиком на 3-и сут послеоперационного периода в хирургической группе ( $Z = 2,6, p = 0,011$ ). В соматической – выявлено значимое снижение показателя (критерий Уилкоксона,  $p < 0,05$ ). К III этапу исследования концентрация маркера значительно снизилась с этапа поступления в обеих группах (критерий  $\chi^2$  Фридмана). Схожая динамика выявлена у показателя КК-МВ: значимое снижение на всех этапах в соматической группе (критерий Уилкоксона,  $\chi^2$  Фридмана,  $p = 0,0001$ ), а в хирургической – значимый рост в 1-е сут после операции (критерий Уилкоксона,  $Z = 2,7, p = 0,006$ ) с более медленным снижением к 7-м сут, что определило различия в межгрупповом сравнении на этапах II и III.

На всех этапах исследования показатели стабильны (рис. 2), за исключением наметившейся тенденции к снижению давления в легочной артерии в соматической группе к 3-м сут с момента поступления ( $Z = 1,9, p = 0,058$ , критерий Уилкоксона). Частота сердечных сокращений находилась в возрастных границах нормы, без статистической разницы в межгрупповом и межэтапном сравнительном анализе.



**Рис. 1.** Кардиомаркеры в группах на этапах исследования. Критерий Манна – Уитни,  $\chi^2$  Фридмана  
**Fig. 1.** Cardiomarkers in the groups at the stages of the study. Mann–Whitney criterion, Friedman's  $\chi^2$



**Рис. 2.** Расчетные показатели гемодинамики в группах на этапах исследования.  
 Примечание: САД – среднее артериальное давление, ПД – пульсовое давление, ЛГ – давление в легочной артерии

**Fig. 2.** Estimated hemodynamic parameters in the groups at the stages of the study

Note: MAP – mean arterial pressure, PP – pulse pressure, LH – pressure in the pulmonary artery

Исследуемые группы сопоставимы по линейным размерам полостей ПП и ЛЖ, по показателям сократительной функции ЛЖ (табл. 2). В соматической группе выявлено снижение к 3-м сут конечного систолического размера ЛЖ (критерий Уилкоксона  $Z = 1,8$ ,

$p = 0,068$ ) со значимым уменьшением ФВ к 7-м сут от момента поступления (критерий Уилкоксона  $Z = 2$ ,  $p = 0,039$ ). В хирургической группе отмечен недостаточный рост показателя ФВ в послеоперационном периоде на 3-и сут (критерий Уилкоксона  $Z = 1,4$ ,

**Таблица 2.** Линейные размеры сердца и показатели сократительной функции на этапах исследования (данные ЭхоКГ)  
**Table 2.** Heart linear dimensions and of contractile functional indicators at the study stages (ECG data)

Группа	ПП-1	ПП-2	КСР × КДР-1	КСР × КДР-2	КСР × КДР-3	ФУ, ФВ-1	ФУ, ФВ-2	ФУ, ФВ-3
1-я группа	1,3 [1,1; 1,5] 1,4 [1,3; 1,5]	1,4 [1,2; 1,7] 1,5 [1,38; 1,57]	1,51 [1,46; 1,8] 0,97 [0,89; 1,1]	1,46 [1,4; 1,5] 0,89 [0,85; 0,9]	1,5 [1,4; 1,5] 0,93 [0,85; 0,96]	41 [39; 43] 76 [73; 78]	40 [36; 41] 76 [74; 79]	39 [37; 39] 71 [71; 73]
2-я группа	1,3 [1,2; 1,3] 1,4 [1,3; 1,5]	1,4 [1,3; 1,4] 1,35 [1,3; 1,4]	1,63 [1,5; 1,8] 0,92 [0,86; 1,1]	1,54 [1,5; 1,7] 0,9 [0,86; 0,95]	1,6 [1,48; 1,8] 0,95 [0,9; 1,1]	42 [39; 47] 78 [73; 80]	47 [39; 48] 78 [73; 80]	41 [40; 46] 75 [73; 79]

Критерий Манна – Уитни  $p > 0,05$

Примечание: ПП – размеры правого предсердия, КСР × КДР – конечный систолический размер, конечный диастолический размер, ФУ, ФВ – фракции выброса по Симпсону и фракции укорочения левого желудочка

$p = 0,154$ ). Эти изменения определили незначимые отличия в группах ФВ на этапе 1 ( $Z = -1,6, p = 0,095$ , критерий Манна – Уитни) и ФУ на III этапе ( $Z = -1,88, p = 0,06$ , критерий Манна – Уитни).

В табл. 3 и 4 представлены данные после группировки показателей методом факторного анализа. На I этапе выделены 5 компонент в модели (КМО = 0,59,  $p = 0,000$ , совокупность дисперсии

**Таблица 3. Повернутая матрица компонент факторного анализа на I этапе**

Table 3. Rotated matrix of factor analysis components at stage I

Повернутая матрица компонент на I этапе					
	количество компонент				
	1	2	3	4	5
SOFA	<b>0,812*</b>	-0,136	-0,142	-0,104	-
Огр.ФП	<b>0,733*</b>	0,127	-	-0,203	-
Тр-Т	<b>0,663*</b>	-0,173	-0,292	-	-
ЧСС	<b>0,640*</b>	-0,366	-	-	0,134
ЛГ	<b>0,575*</b>	-	0,364	-0,184	-
М тела при рождении	-0,226	<b>0,828*</b>	-	-	-
Срок гестации	-0,271	<b>0,714*</b>	-	-	-0,147
ПП	0,349	<b>0,561*</b>	0,263	0,33	-
Возраст	-0,118	-	<b>0,865*</b>	-	-
САД	-	0,101	<b>0,855*</b>	-	0,118
ПД	-	0,441	<b>0,483*</b>	-0,28	-
ФВ	-0,203	-	-	<b>0,85*</b>	-
ФУ	-0,185	0,155	-	<b>0,843*</b>	-
КСР	-0,137	0,328	-	<b>-0,532*</b>	0,429
КК-МВ	-	0,251	-0,123	0,144	<b>-0,774*</b>
КДР	-0,104	0,608	-	0,143	<b>0,621*</b>
NT-проМНУП	0,497	-0,2	-0,183	-	<b>0,508*</b>

*Примечание:* \* – курсив: значение коэффициента корреляции показателей, входящих в компоненту. SOFA – оценка по шкале на этапах исследования, Огр.ФП – ограничение потребности в жидкости, Тр-Т – тропонин Т, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛГ – давление в легочной артерии, ПП – размеры правого предсердия, САД – среднее артериальное давление, ПД – пульсовое давление, ФВ – фракция выброса по Симпсону, ФУ – фракция укорочения левого желудочка, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы, NT-проМНУП – концентрация N-концевого пропептида МНУП

**Таблица 4. Повернутая матрица компонент факторного анализа на этапе III**

Table 4. Rotated matrix of factor analysis components at stage III

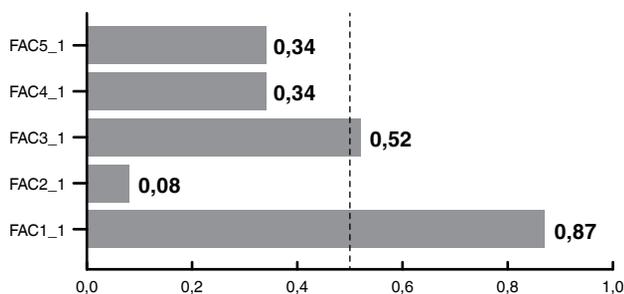
Повернутая матрица компонент на III этапе			
	количество компонент		
	1	2	3
Тр-Т	<b>0,745*</b>	0,113	-
NT-проМНУП	<b>0,697*</b>	0,333	-
ЛГ	<b>0,68*</b>	-	-0,143
ЧСС	<b>0,619*</b>	-0,411	0,323
Огр. ФП	<b>0,522*</b>	-	-0,14
ПП	0,193	<b>0,828*</b>	-0,117
М тела при рождении	-0,124	<b>0,524*</b>	0,39
КСР	-	-	<b>0,822*</b>
КДР	-	0,28	<b>0,817*</b>
САД	-	-0,353	<b>0,404*</b>

*Примечание:* \* – курсив: значение коэффициента корреляции показателей, входящих в компоненту. Тр-Т – тропонин Т, NT-проМНУП – концентрация N-концевого пропептида МНУП, ЛГ – давление в легочной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений, Огр. ФП – ограничение потребности в жидкости, ПП – размеры правого предсердия, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, САД – среднее артериальное давление

65%). Наибольший вклад в дисперсию представлен 1 компонентом, включающей показатель концентрации Тр-Т в комплексе сердечной дисфункции на фоне перестройки системы кровообращения.

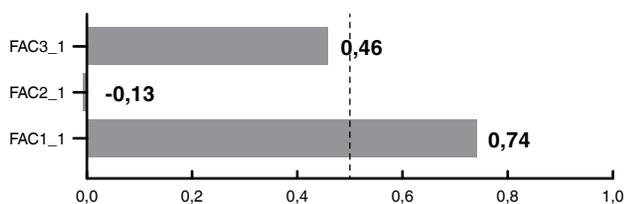
На III этапе выделены 3 компоненты в модели (КМО = 0,56,  $p = 0,000$ , совокупность дисперсии 56%). Наибольший вклад в дисперсию представлен 1 компонентом, отмечен рост коэффициента корреляции Тр-Т по сравнению с этапом I, с вытеснением оценки тяжести полиорганной недостаточности значением NT-проМНУП в компоненте.

Прогностическая способность на этапах компонент проведена методом ROC-анализа. На II и III этапах (1-е и 7-е сут) компонента 1, включающая показатели перегрузки малого круга кровообращения, определила значимый вклад в прогнозирование неблагоприятного исхода: AUC1 = 0,937,  $p = 0,000$ , DI (0,865; 1,009) и AUC3 = 0,9,  $p = 0,000$ , DI (0,742; 1,058) соответственно. Качество моделей представлено на рис. 3 и 4. Остальные компоненты не информативны в прогнозировании исхода.



**Рис. 3.** Качество модели ROC-кривых на I этапе

*Fig. 3. The quality of ROC-curves model at stage I*



**Рис. 4.** Качество модели ROC-кривых на III этапе

*Fig. 4. The quality of ROC-curves model at stage III*

## Обсуждение

Являясь специфическим биомаркером повреждения клеток миокарда, Тр-Т сопоставимо в обеих группах отражает риск миокардиальной дисфункции. Наиболее высокие концентрации определены на I этапе исследования. Операционная травма не повышала показатель. По мере стабилизации состояния пациентов в группах отмечено значимое снижение показателя к 7-м сут (соматическая  $\chi^2 = 24,1$  и хирургическая  $\chi^2 = 19,1$ ,  $p = 0,0001$ ). Концентрация Тр-Т в границах 0,05–0,14 нг/мл в остром периоде трактовалась как маркер транзиторной миокардиальной дисфункции в рамках кардиореспираторной

деадаптации и реализации послеоперационного стресс-ответа с развитием медикаментозной кардиодепрессии [5]. По данным литературы, у недоношенных новорожденных (33–34 нед. гестации) деструктивные изменения в миокарде на фоне ТИМ встречаются в 21,9% случаев, соответствуют концентрации Тр-Т на 7-е сут 0,415 [0,222; 0,639] нг/мл; определение концентрации в 1-е сут неинформативно. В группе доношенных новорожденных [14] уровень Тр-Т в интервале 0–0,1 нг/мл расценивается как нормальный; интервал 0,2–0,4 нг/мл может свидетельствовать о гипоксически-ишемическом повреждении миокарда, выше 0,5 нг/мл – маркер органического повреждения миокарда, ассоциирован с риском летального исхода. У взрослых пациентов отмечено, что повышение уровня тропонинов на ранних стадиях патологических процессов (ОИМ, миокардит и др.) не позволяет дифференцировать необратимое повреждение от обратимого, поскольку концентрация тропонинов на ранних стадиях невысока и может быть связана с их цитозольной фракцией. Кардиомиоциты могут повреждаться при многих физиологических (физическая нагрузка, психоэмоциональные стрессы) и патологических состояниях (миокардиты, сепсис, почечная недостаточность, химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний и др.), которые не ассоциированы с ОИМ, что, с одной стороны, дает дополнительные диагностические возможности, а с другой – может затруднить дифференциальную диагностику ОИМ от данных состояний [8]. Схожая динамическая картина определена у фермента КК-МВ, пиковые концентрации Тр-Т коррелировали с пиковыми уровнями КК-МВ, со значимым отставанием после 3-х сут в хирургической группе с наличием механической деструкции тканей [12]. Нормальные значения концентрации NT-проМНУП у новорожденных не определены по причине изменчивости и высоких значений на 1-й нед. жизни [6]. В нашем исследовании выявлена в группах разнонаправленная динамика маркера в зависимости от патологии. Значимое снижение показателя в соматической группе от максимальных значений на I этапе с медианой 8 307 нг/мл (3 600; 9 000) до приемлемых на III этапе: Me = 1 717 нг/мл (1 041; 5 011). Значимая динамика на этапах в группе ( $\chi^2 = 24,4$ ,  $p = 0,0001$ ) достигалась волемиической рестрикцией, стимуляцией диуреза, разрешением отеочного синдрома (потеря массы тела,  $\chi^2 = 9,11$ ,  $p = 0,028$ ). Тесная корреляционная связь между кардиомаркерами и показателями перегрузки малого и большого кругов кровообращения проявилась на III этапе исследования во 2-й группе (ФУ  $r = -0,920$ ,  $p = 0,014$ ; давление в ЛА  $r = 0,890$ ,  $p = 0,037$ ). В хирургической группе значимый рост маркера определен с поступления: Me 4 710 нг/мл (3 400; 6 989) до 3-х сут послеоперационного периода Me 7 987 нг/мл (3 397; 9 000). Коррекция патологических потерь, непреднамеренная интраоперационная гиперволемиа, медикаментозная вазоплегия, гипоальбу-

минемия в 1-е сут после операции определяли пик маркера к 3-м сут, с терапевтической стабилизацией к 7-м сут ( $\chi^2 = 9,3, p = 0,026$ ). Толерантность к инфузионной терапии определяется зрелостью сердечно-сосудистой системы, функционированием фетальных коммуникаций, тяжестью полиорганной недостаточности [1, 2, 10]. Пациенты хирургической категории в нашем исследовании были уязвимы по всем критериям. В 1-е сут нагрузка на сердечно-сосудистую систему в комплексе органной недостаточности в виде риска ишемии и миокардиальной деструкции значима в прогностической ценности исхода. К 7-м сут акценты смещаются к риску гиперволемии. Д. В. Прометной и др. демонстрируют высокое отношение шансов летального исхода, сопряженное с перегрузкой жидкости на 3-и сут пребывания в ОРИТ: (OR 39,47; 95%CI 1,24–1 253,27), выделяя фазовость изменений: в первые 3 сут приоритетным фактором была гиперволемия, к 7-м сут – задержка элиминации жидкости [10]. Разнонаправленный динамический спектр кардиомаркеров не соответствовал стабильности показателей неинвазивной гемодинамики. Стандарт неинвазивного мониторинга гемодинамики, показатели сократительной функции ЛЖ, линейные размеры сердца на всех этапах исследования значимо не отличались в группах, находясь в допустимых нормативных границах. В ряде исследований отмечено, что повышение концентрации NT-проМНУП появляется в плазме крови раньше, чем становятся заметны клинично-инструментальные признаки дисфункции

ЛЖ и застойной СН [7, 17, 18]. Наши наблюдения подтвердили важность определения NT-проМНУП при высоких рисках волемической перегрузки и значимость этого показателя как раннего признака декомпенсации гемодинамики у новорожденных.

### Выводы

1. Линейные данные ЭхоКГ, показатели сократительной способности миокарда новорожденных в тяжелом состоянии не обладают прогностической ценностью.
2. Определение кардиомаркеров (КК-МВ, Тр-Т) является малоинвазивным и чувствительным методом ранней диагностики миокардиальной напряженности. Тр-Т, регистрируемый на ранних этапах интенсивной терапии, – чувствительный маркер ТИМ у новорожденных в критических состояниях.
3. В соматической группе регресс NT-проМНУП от 8 307 нг/мл (3 600; 9 000) до 1 717 нг/мл (1 041; 5 011) может рассматриваться как специфический маркер разрешения гиперволемического статуса на фоне сердечно-сосудистой дезадаптации.
4. Рост концентрации NT-проМНУП от 4 710 нг/мл (3 400; 6 989) до 7 987 нг/мл (3 397; 9 000) в послеоперационном периоде у новорожденных с хирургической патологией требует пересмотра качественно-количественного состава инфузионной терапии с приоритетом рестрикции объема и достижением снижения концентрации NT-проМНУП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.  
**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Воронцова Н. Ю., Гребенников В. А. и др. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 68–84.
2. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Волемическая поддержка при критических состояниях у детей: Пособие для врачей. – СПб.: изд-во СПбГПМУ, 2019. – 123 с.
3. Балыкова Л. А., Гарина С. В., Назарова И. С. и др. Способ фармакологической коррекции постгипоксической кардиопатии новорожденных детей // Медицинский Совет. – 2018. – № 2. – С. 19–25. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-19-25.
4. Булатов В. П., Фазлеева Л. К., Алиева М. Н. и др. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 98–100.
5. Ваземиллер О. А., Ваганов А. А., Голубенко Н. К. и др. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 38–43. doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-38-43.
6. Виноградова И. В., Иванов Д. О. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 343–347. doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-343-347.
7. Иванов Д. О., Козлова Л. В., Деревцов В. В. и др. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с внутри-

### REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Vorontsova N.Yu., Grebennikov V.A. et al. Recommendations on infusion-transfusion therapy in children undergoing surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 68-84. (In Russ.)
2. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. *Volemicheskaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detey: Posobiye dlya vrachey*. [Volemic support in critical conditions in children. Doctors' Manual]. St. Peterburg, Izdatelstvo SPbGMU Publ., 2019, 123 p.
3. Balykova L.A., Garina S.V., Nazarova I.S. et al. New method of pharmacological correction of post-hypoxic cardiopathy in newborns. *Meditinsky Soviet*, 2018, no. 2, pp. 19-25. (In Russ.) doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-19-25.
4. Bulatov V.P., Fazleeva L.K., Alieva M.N. et al. The state of the myocardium of newborns after perinatal hypoxia and methods for management of posthypoxic heart disease. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2008, vol. 7, no. 5, pp. 98-100. (In Russ.)
5. Vazemiller O.A., Vaganov A.A., Golubenko N.K. et al. Diagnostics of myocardial damage in premature newborns with transient heart disease in the early neonatal period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*, 2019, vol. 64, no. 5, pp. 38-43. (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-38-43.
6. Vinogradova I.V., Ivanov D.O. Transient myocardial ischemia in newborns. *Arterialnaya Gipertenziya*, 2013, vol. 19, no. 4, pp. 343-347. (In Russ.) doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-4-343-347.
7. Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevtsov V.V. et al. Assessment of the cardiovascular system state in newborns with intrauterine growth restriction. *Translyatsionnaya*

- утробной задержкой роста // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 53-63. doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-53-63.
8. Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
  9. Масленникова И. Н., Бокерия Е. Л., Иванец Т. Ю. и др. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорожденных с сердечной недостаточностью // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 16-22.
  10. Прометной Д. В., Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии // General reanimatology. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 12-26. doi:10.15360/1813-9779-2019-1-12-26.
  11. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 117-127. doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-117-127.
  12. Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В. Высококчувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590.
  13. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 66-75. doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414.
  14. Шилко В. И., Галышева Н. В., Николина Е. В. Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 2. – С. 13-17.
  15. Шмаков А. Н., Кохно В. Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). – Новосибирск. – 2007. – 168 с.
  16. Cantinotti M., Walters H.L., Crocetti M. et al. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? // *Cardiol. Young.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 424-437. doi: 10.1017/S1047951114002133.
  17. Irmak K., Tuten N., Karaoglu G. et al. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, № 8. – P. 1249-1254. doi: 10.1080/14767058.2019.1632285.
  18. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Guidel. Standards.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39. doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.
  19. Meditsina, 2016, vol. 3, no. 5, pp. 53-63. (In Russ.) doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-53-63.
  20. Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in heart failure: current and future. *Kardiologia*, 2021, vol. 61, no. 5, pp. 4-16. (In Russ.) doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
  21. Maslennikova I.N., Bokeria E.L., Ivanets T.Yu. et al. Experience of the natriuretic peptide use in the complex diagnosis and treatment of newborns with heart failure. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 16-22. (In Russ.)
  22. Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Fluid overload as a predictor of lethal outcome in critically ill children. *General Reanimatology*, 2019, vol. 15, no. 1, pp. 12-26. (In Russ.) doi:10.15360/1813-9779-2019-1-12-26.
  23. Saperova E.V., Vakhlova I.V. A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice. *Patologiya Kровоobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 117-127. (In Russ.) doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-117-127.
  24. Chauhin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 2590. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2590.
  25. Chauhin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V. et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologia*, 2019, vol. 59, no. 11, pp. 66-75. (In Russ.) doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414.
  26. Shilko V.I., Galysheva N.V., Nikolina E.V. Quantitative determination of the cardiomarker troponin I in the diagnosis of posthypoxic myocardial damage in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatryi*, 2009, vol. 2, pp. 13-17. (In Russ.)
  27. Shmakov A.N., Kokhno V.N. *Kriticheskie sostoyaniya novorozhdennykh (tekhnologiya distantsionnogo konsultirovaniya i evakuatsii)*. [Newborns in critical state (the technology of distant consulting and evacuation)]. Novosibirsk, 2007, 168 p.
  28. Cantinotti M., Walters H.L., Crocetti M. et al. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol. Young.* 2015, vol. 25, no. 3, pp. 424-437. doi: 10.1017/S1047951114002133.
  29. Irmak K., Tuten N., Karaoglu G. et al. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2021, vol. 34, no. 8, pp. 1249-1254. doi: 10.1080/14767058.2019.1632285.
  30. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Guidel. Standards*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 1-39. doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130.

**Шмаков Алексей Николаевич**

доктор медицинских наук,  
врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: shmakov1948@inbox.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6041-7607>

**Бударова Кристина Владимировна**

кандидат медицинских наук,  
врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: bcv@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9265-978X>

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

State Novosibirsk Regional Clinical Hospital Novosibirsk  
130, Nemirovicha-Danchenko St.,  
Novosibirsk, 630008.

**Aleksey N. Shmakov**

Doctor of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: shmakov1948@inbox.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6041-7607>

**Kristina V. Budarova**

Candidate of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: bcv@yandex.ru  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9265-978X>



# Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA

П. И. МИРОНОВ<sup>1</sup>, А. У. ЛЕКМАНОВ<sup>2</sup>, В. Р. АМИРОВА<sup>3</sup>, Р. Г. ИДРИСОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>Республиканский клинический перинатальный центр, г. Уфа, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка применимости шкалы nSOFA в качестве предиктора неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных.

**Методы.** Дизайн – ретроспективное обсервационное исследование. В разработку включено 109 новорожденных с гестационным возрастом  $\leq 32$  нед. беременности (масса тела при рождении 1 071 (772–1 451) г, гестационный возраст 29 (26–32) нед.; 22 (20,4%) пациента умерли. Показатели nSOFA определяли на основании данных первых 72 ч после рождения, для анализа использовали пиковое значение. Неблагоприятный исход определялся смертью.

**Результаты.** Оценка nSOFA  $> 3$  была связана с отношением шансов = 2,5 (ДИ 1,39–4,64,  $p = 0,002$ ) для неблагоприятного исхода. Площадь под кривой ROC составила 0,796 (95%-ный ДИ = 0,763–0,827).

**Заключение.** Шкала nSOFA представляет собой адекватный инструмент измерения тяжести органной дисфункции и прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных вне зависимости от этиологии заболевания.

**Ключевые слова:** оценка органной дисфункции, преждевременные роды, неонатальная интенсивная терапия

**Для цитирования:** Миронов П. И., Лекманов А. У., Амирова В. Р., Идрисова Р. Г. Оценка тяжести органной дисфункции и прогнозирование исходов у недоношенных новорожденных на основе шкалы nSOFA // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 87–92. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92

## Assessment of Severity and Prediction of Outcomes in Premature Newborns Based on the nSOFA Scale

P. I. MIRONOV<sup>1</sup>, A. U. LEKMANOV<sup>2</sup>, V. R. AMIROVA<sup>3</sup>, R. G. IDRISOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University Ufa, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Republican Clinical Perinatal Center, Ufa, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the applicability of the nSOFA scale as a predictor of an unfavorable outcome in premature newborns.

**Subjects.** The study was designed as retrospective and observational. The study enrolled 109 newborns with a gestational age of  $\leq 32$  weeks of pregnancy (birth weight 1,071 (772–1,451) g, gestational age 29 (26–32) weeks, 22 (20,4%) patients died. nSOFA scores were determined based on the first 72 hours after birth, and a peak values were used for analysis. Death was considered an unfavorable outcome.

**Results.** The nSOFA score  $> 3$  was associated with a odds ratio = 2.5 (CI 1.39–4.64,  $p = 0.002$ ) for an unfavorable outcome. The area under the ROC curve was 0.796 (95% CI = 0.763–0.827).

**Conclusion.** The nSOFA scale is an acceptable tool for measuring the severity of organ dysfunction and predicting mortality in premature newborns, regardless of the etiology of the disease.

**Key words:** assessment of organ dysfunction, premature birth, neonatal intensive care

**For citations:** Mironov P. I., Lekmanov A. U., Amirova V. R., Idrisova R. G. Assessment of severity and prediction of outcomes in premature newborns based on the nSOFA scale. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P.87-92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-87-92

Для корреспонденции:  
Миронов Петр Иванович  
E-mail: mironovpi@mail.ru

Correspondence:  
Petr I. Mironov  
Email: mironovpi@mail.ru

Оценка тяжести заболевания у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении остается сложной проблемой, так как летальность у больных данного контингента даже в развитых странах может достигать 11% [9]. Для прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных был разработан ряд формализованных балльных оценочных систем, наиболее часто используемыми из которых в настоящее время являются шкала индекса клинического риска младенцев (CRIB II), шкала оценки острого состояния новорожденного (SNAP II) и система оценки тяжести органной дисфункции (NEOMOD) [1]. Эти шкалы основаны на анализе

ряда клинических и биохимических параметров вскоре после рождения [8]. Однако их способность прогнозировать летальность, согласно последним данным, по-видимому, является не совсем точной [1, 7].

В последнее время необходимость в согласованном определении неонатального сепсиса привела к разработке шкалы последовательной оценки органной недостаточности у новорожденных (nSOFA) [16]. Было показано, что неонатальная SOFA предсказывает смертность у недоношенных детей с поздним началом сепсиса [3, 6]. В недавней большой многоцентровой когорте недоношенных пациентов

с некротическим энтероколитом повышенные показатели pSOFA предсказывали смерть или необходимость хирургического вмешательства [11, 13]. Однако недостаточно информации о возможном применении pSOFA в раннем неонатальном периоде, особенно в течение первых 72 ч после рождения. Более того, ранние серьезные осложнения, приводящие к дисфункции органов у недоношенных с очень низкой массой тела, встречаются часто, но необязательно могут быть вызваны системным воспалением или сепсисом [5, 10, 12]. Это в основном острые сердечно-респираторные нарушения (респираторный дистресс-синдром (РДС) и его осложнения – легочная гипертензия, легочное кровотечение; гипотензия, требующая вмешательства; гемодинамически значимый персистирующий артериальный проток), перинатальная асфиксия и внутрижелудочковые кровотечения [4, 14]. Необходимость в регулярной оценке дисфункции органов, связанная со смертностью и/или заболеваемостью, пока еще не полностью признается в отделениях интенсивной терапии новорожденных [6]. Хотя уже есть мнение, что шкала pSOFA может предоставить стандартизированный алгоритм оценки, связанный с летальностью и/или заболеваемостью у недоношенных детей, и это необходимо подтвердить проспективными исследованиями [6, 15, 16].

Цель: оценка применимости шкалы органной дисфункции pSOFA в течение 72 ч после родов в качестве предиктора неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных новорожденных.

## Материал и методы

*Пациенты и сбор данных.* Ретроспективное observational исследование проведено в Республиканском перинатальном центре Республики Башкортостан (г. Уфа). Проанализированы данные за период с января 2021 г. по март 2022 г. Критериями включения были преждевременные роды в гестационном возрасте  $\leq 32$  нед. Критерии исключения – пациенты с врожденными пороками развития. Впоследствии пациенты с неполными медицинскими записями и неизвестным исходом госпитализации (выписка  $> 36$  нед.) также были исключены.

Исходом госпитализации было либо выживание, либо смерть. Оценка pSOFA была рассчитана на основании медицинских записей после поступления в отделение интенсивной терапии ежедневно в течение первых 72 ч после рождения. В качестве анализируемой величины использовали максимальное значение баллов за рассматриваемый период.

*Поддержка дыхания и кровообращения.* РДС лечили в соответствии с отечественными рекомендациями и Европейскими консенсусными принципами по лечению РДС [2, 14]. У пациентов со спонтанными дыхательными усилиями для стабилизации в родильном отделении использовали постоянное положительное давление в носовых дыхательных путях (NCPAP). Заместительную терапию сурфактантами

проводили в соответствии с протоколом раннего спасения. Недостаточность NCPAP определялась при потоке вдыхаемого кислорода ( $\text{FiO}_2$ ) выше 0,3 у младенцев  $\leq 26$  нед. беременности и выше 0,4 у младенцев  $> 26$  нед. беременности [14]. У пациентов с искусственной вентиляцией легких или применением кислородной терапии стандартный диапазон насыщения кислородом составлял 87–95%. Попытка экстубации рассматривалась при среднем давлении в дыхательных путях менее 8 мбар и  $\text{FiO}_2$  менее 0,4.

*Статистический анализ.* Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0.0.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Демографические данные пациентов и клинические характеристики представлены в виде средних и межквартильных диапазонов для непрерывных переменных. Для сравнения переменных использовали U-тест Манна – Уитни и значения хи-квадрат. Двусторонние значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Для идентификации факторов риска вычисляли отношение шансов (OR). Дискриминационную способность оценочной системы pSOFA оценивали с помощью ROC-анализа.

## Результаты

Из 129 новорожденных, соответствующих критериям включения, 20 было исключено, так как они соответствовали критериям исключения. В исследование было включено 109 детей (медиана массы тела при рождении 1 171 (772–1 451) г., медиана срока беременности 29 (26–32) нед.). Летальность составила 20,4% (22 пациента). Медиана постнатального возраста на момент смерти составила 7 дней (95%-ный ДИ 4–18). Двое (1,90%) пациентов умерли в течение первых 72 ч вследствие тяжелой сердечно-респираторной недостаточности в ранние сроки после рождения. После 1-й нед. основными причинами смерти были ранний (6 случаев, 5,5%) и поздний сепсис (5 случаев, 4,6%), тяжелая пневмония (4 случая, 3,7%) и осложнения РДС – внутрижелудочковое кровоизлияние (3 случая, 2,8%) и легочная гипертензия (2 случая – 1,8%).

Демографические данные и перинатальные переменные в зависимости от госпитального исхода представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что погибшие пациенты имели статистически значимо более низкую массу тела и гестационный возраст. Среди них чаще встречались новорожденные с экстремально низкой массой тела. Им чаще проводили инвазивную искусственную вентиляцию легких, и у них чаще развивался ранний сепсис.

Пиковые значения pSOFA в первые 72 ч (исходя из 3 измерений, по одному за 24 ч) после рождения значительно различались между умершими и выжившими новорожденными (табл. 2).

Данные табл. 2 позволяют отметить, что средний балл по шкале pSOFA был статистически значимо

**Таблица 1.** Клинико-демографические показатели исследуемых новорожденных

*Table 1.* Clinical and demographic parameters of the studied newborns

Показатели	Выжившие, n = 87	Погибшие, n = 22	p
Масса тела, г	1334,2 ± 97,0	959,8 ± 23	p < 0,01
Гестационный возраст, нед.	31,1 ± 0,7	27,3 ± 0,3	p < 0,05
Масса тела менее 1 000 г, n, %	10, 11,5%	18, 81,8%	$\chi^2 = 41,9, p < 0,001$
Женский пол, n, %	37, 42,3%	10, 45,5%	$\chi^2 = 0,06, p = 0,90$
Инвазивная ИВЛ, n, %	61, 56,5%	22	$\chi^2 = 7,07, p = 0,008$
<b>Диагноз</b>			
Ранний сепсис, n, %	5, 5,7%	6, 27,3%	$\chi^2 = 6,75, p = 0,011$
Поздний сепсис, n, %	8, 9,2%	5, 22,7%	$\chi^2 = 1,90, p = 0,168$
Врожденная пневмония, n, %	27, 31%	4, 18,2%	$\chi^2 = 0,86, p = 0,353$
РДС, n, %	47, 54%	7, 31,8%	$\chi^2 = 2,6, p = 0,102$

**Таблица 2.** Сравнение оценок по шкале nSOFA у погибших и выживших новорожденных

*Table 2.* Comparison of nSOFA scores in deceased and surviving newborns

Показатели nSOFA	Выжившие, n = 87	Погибшие, n = 22	p
0-1 балл, n	75	1	$\chi^2 = 51,7, p = 0,001$
2 балла, n	5	3	$\chi^2 = 3,8, p = 0,052$
3 балла, n	2	8	$\chi^2 = 20,5, p = 0,001$
4 балла, n	4	4	$\chi^2 = 2,98, p = 0,08$
5 баллов и более	1	6	$\chi^2 = 15,8, p = 0,001$
Среднее значение	0,53 ± 0,01	3,8 ± 0,1	p < 0,001

выше у умерших пациентов, а вероятность смерти появлялась у пациентов с 3 баллами по шкале nSOFA (отношение шансов по риску развития летального исхода составляет 2,02). У новорожденных с оценкой в 1 балл вероятность выздороветь почти в 7 раз выше, чем в общей популяции исследуемых больных (OR = 6,66).

Логистическая регрессия выявила значительную взаимосвязь неблагоприятного госпитального исхода массы тела при рождении и максимального показателя nSOFA в течение 72 ч после рождения (табл. 3). Оценка > 3 баллов по шкале была связана с OR 2,5 (95%-ный ДИ 1,39–4,64, p = 0,002) для неблагоприятного исхода.

Площадь под ROC-кривой (AUC ROC) для риска от nSOFA > 3 баллов составила 0,796 (95%-ный ДИ = 0,763–0,827). Чувствительность 67% и специфичность 80% с положительным прогностическим значением в 57% и отрицательной прогностической

ценностью в 86%. Таким образом, наши данные позволяют утверждать, что гибель недоношенных новорожденных связана с дисфункцией органов, оцениваемой по шкале nSOFA (рис.).

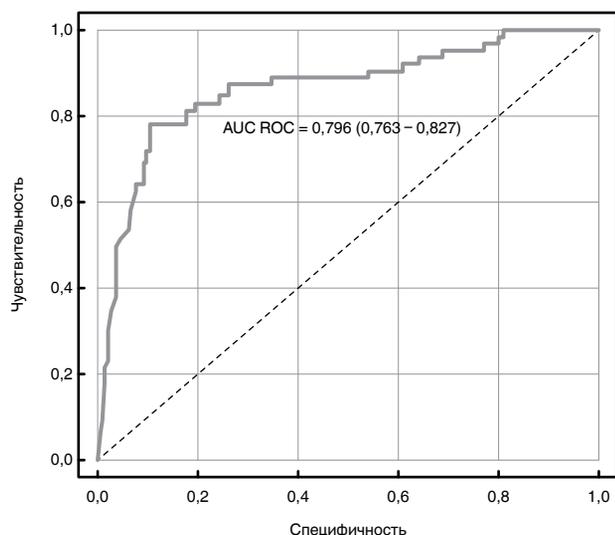
### Обсуждение

Оценка nSOFA представляет собой попытку представить дисфункцию органов в качестве шкалы, которая может быть подходящей для недоношенных детей. Наше исследование показало, что оценка nSOFA в течение первых 72 ч после рождения может быть полезным инструментом для выявления повышенного риска гибели пациента. Мы определили пороговое значение, несколько отличающееся от предыдущего исследования N. Fleiss et al. (2 балла) [6]. В цитируемом исследовании умершие пациенты, в отличие от выживших, отличались прогрессированием органной дисфункции, выраженными

**Таблица 3.** Определение взаимосвязи между экстремально низкой массой тела и оценкой по nSOFA у исследуемых новорожденных на основе множественной логистической регрессии

*Table 3.* Determination of the relationship between extremely low body weight and nSOFA assessment in the studied newborns based on multiple logistic regression

Переменные	95%-ный доверительный интервал для OR			
	OR	нижняя граница	верхняя граница	p
Масса тела < 1 000 г	0,997	0,996	0,998	< 0,001
nSOFA ≥ 3 баллов	2,51	1,43	4,36	0,02
nSOFA > 5 баллов	20,83	4,01	91,54	< 0,001



**Рис.** Площадь под кривой операционных характеристик при оценке риска развития летального исхода у исследуемых новорожденных для шкалы nSOFA

**Fig.** The area under the curve of operational characteristics in assessing the risk of death in the studied newborns for the nSOFA scale

дыхательным и гемодинамическим компонентами оценки по nSOFA [6]. По нашим данным, оценка nSOFA в 3 балла и более была связана с увеличением вероятности неблагоприятного исхода в 2,5 раза. Среди исследуемых нами больных погибшие пациенты, по-видимому, с большей вероятностью страдали от прогрессирующей органной дисфункции с пиковыми показателями примерно через 24 ч после рождения.

Таким образом, результаты проведенного исследования подчеркивают ценность стандартизированного мониторинга развития и прогрессирования дисфункции органов на основе шкалы nSOFA для прогнозирования летальности у недоношенных

детей. Она, по-видимому, обладает достаточными свойствами для оценки тяжести различных неонатальных заболеваний, а не только позднего сепсиса. Эта шкала, как отмечалось в недавнем мультицентровом исследовании J. L. Wynn et al. [15], не только проста в использовании, но и применима на ранних стадиях после рождения, полезна у различных категорий недоношенных новорожденных и надежна с точки зрения прогнозирования смертности, хотя полученная в нашей работе ее дискриминационная способность (AUC ROC = 0,80) оказалась ниже, чем в исследовании J. L. Wynn et al. (AUCROC = 0,88) [15]. Сторонники nSOFA уже предлагают и внедряют оценку дисфункции органов в электронные медицинские карты пациентов отделений интенсивной терапии, чтобы обеспечить возможность проспективного исследования валидности nSOFA в практике неонатальной интенсивной терапии [6].

Данное исследование имеет несколько ограничений. Это прежде всего гетерогенность исследуемой популяции пациентов и ее наблюдательный характер. Кроме того, на оценки nSOFA могли повлиять особенности нашего Центра в отношении респираторной поддержки пациентов. Различия в ее тактике могут существенно повлиять на динамику тяжести состояния недоношенных детей [12]. Мы также не сравнивали дискриминационную способность шкалы nSOFA с другими часто используемыми системами оценки тяжести органной дисфункции у недоношенных новорожденных, в частности шкалой NEOMOD.

## Вывод

Шкала nSOFA представляет собой адекватный инструмент измерения тяжести органной дисфункции и прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела вне зависимости от этиологии заболевания.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. - 320 с.
2. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клинические рекомендации РАСПМ под ред. акад. РАН Н. Н. Володина. - М., 2016. - 48 с.
3. Миронов П. И., Лекманов А. У. Оценка валидности шкалы nSOFA у новорожденных с сепсисом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2021. - Т. 18, № 2. - С. 56-61. doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
4. Bonamy A. K. E., Zeitlin J., Piedvache A. et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions // Arch. Dis. Child.-Fetal. Neonatal. Ed. - 2018. - Vol. 104. - P. 36-45. doi: 10.1136/archdischild-2017-313697.
5. Flannery D. D., Edwards E. M., Puopolo K. M. et al. Early-onset sepsis among very preterm infants // Pediatrics. - 2021. - Vol. 148. - P. e2021052456. doi: 10.1542/peds.2021-052456.

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnye i prognosticheskie shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. [Assessment and prognostic scales in critical medicine]. St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2015, 320 p.
2. *Vedeniye novorozhdenykh s respiratornym distress-sindromom. Klinicheskiye rekomendatsii RASPM*. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Guidelines of Russian Association of Prenatal Medicine Specialists]. Acad. RAS N.N. Volodin, eds., Moscow, 2016, 48 p.
3. Mironov P.I., Lekmanov A.U. Evaluation of the validity of the nSOFA score in newborns with sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 56-61. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-56-61.
4. Bonamy A.K.E., Zeitlin J., Piedvache A. et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.*, 2018, vol. 104, pp. 36-45. doi: 10.1136/archdischild-2017-313697.
5. Flannery D.D., Edwards E.M., Puopolo K.M. et al. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics*, 2021, vol. 148, pp. e2021052456. doi: 10.1542/peds.2021-052456.

6. Fleiss N., Coggins S. A., Lewis A. N. et al. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection // *JAMA Netw. Open.* – 2021. – Vol. 4. – P. e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
7. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: Review of various neonatal illness scoring systems // *J. Matern. Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 31. – P. 1373–1380. doi: 10.1080/14767058.2017.1315665.
8. Harsha S. S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9. – P. 10–12. doi: 10.7860/JCDR/2015/14848.6677.
9. Horbar J. D., Edwards E. M., Greenberg L. T. et al. Variation in performance of neonatal Intensive Care Units in the United States // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171. – P. e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
10. Klingenberg C., Kornelisse R. F., Buonocore G. et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship // *Front. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.
11. Lewis A. N., de la Cruz D., Wynn J. L. et al. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with necrotizing enterocolitis // *Neonatology.* – 2022. – Vol. 119. – P. 334–344. doi: 10.1159/000522560.
12. Martherus T., Oberthuer A., Dekker J. et al. Comparison of two respiratory support strategies for stabilization of very preterm infants at birth: a matched-pairs analysis // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 3. doi: 10.3389/fped.2019.00003.
13. Schindler T., Koller-Smith L., Lui K. et al. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: A population-based retrospective cohort study // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1–9. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.
14. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update // *Neonatology.* – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432–450. doi: 10.1159/000499361.
15. Wynn J. L., Mayampurath A., Carey K. et al. Multicenter validation of the neonatal sequential organ failure assessment score for prognosis in the neonatal intensive care unit // *J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 236, № 9. – P. 297–300. e291. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.037.
16. Wynn J. L., Polin R. A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // *Pediatr. Res.* – 2019. – Vol. 88, № 1. – P. 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.
6. Fleiss N., Coggins S.A., Lewis A.N. et al. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection. *JAMA Netw. Open*, 2021, vol. 4, pp. e2036518. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36518.
7. Garg B., Sharma D., Farahbakhsh N. Assessment of sickness severity of illness in neonates: Review of various neonatal illness scoring systems. *J. Matern. Neonatal Med.*, 2017, vol. 31, pp. 1373-1380. doi: 10.1080/14767058.2017.1315665.
8. Harsha S.S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in predicting mortality and morbidity in NICU. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015, vol. 9, pp. 10-12. doi: 10.7860/JCDR/2015/14848.6677.
9. Horbar J.D., Edwards E.M., Greenberg L.T. et al. Variation in performance of neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.*, 2017, vol. 171, pp. e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
10. Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G. et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr.*, 2018, vol. 6, pp. 285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.
11. Lewis A.N., de la Cruz D., Wynn J.L. et al. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Neonatology*, 2022, vol. 119, pp. 334-344. doi: 10.1159/000522560.
12. Martherus T., Oberthuer A., Dekker J. et al. Comparison of two respiratory support strategies for stabilization of very preterm infants at birth: a matched-pairs analysis. *Front. Pediatr.*, 2019, vol. 7, pp. 3. doi: 10.3389/fped.2019.00003.
13. Schindler T., Koller-Smith L., Lui K. et al. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: A population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr.*, 2017, vol. 17, pp. 1-9. doi: 10.1186/s12887-017-0810-3.
14. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update. *Neonatology*, 2019, vol. 115, no. 4, pp. 432-450. doi: 10.1159/000499361.
15. Wynn J.L., Mayampurath A., Carey K. et al. Multicenter validation of the neonatal sequential organ failure assessment score for prognosis in the neonatal intensive care unit. *J. Pediatr.*, 2021, vol. 236, no. 9, pp. 297-300. e291. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.037.
16. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr. Res.*, 2019, vol. 88, no. 1, pp. 85-90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Миронов Петр Иванович**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

E-mail: mironovpi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

**Лекманов Андершан Умарович**

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»,

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста

НИИ клинической хирургии.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

E-mail: aulek@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>

ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр»,  
450092, г. Уфа, ул. Авроры, д. 16.

**Амирова Виктория Радековна**

доктор медицинских наук,

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

**Petr I. Mironov**

Bashkir State Medical University,

Doctor of Medical Sciences,

Professor of Anesthesiology and Intensive

Care Department with Professional Development Training.

3, Lenina St., Ufa, 450000.

Email: mironovpi@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

**Andershan U. Lekmanov**

Pirogov Russian National Research Medical University,

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Chief Researcher of Pediatric Surgery Department,

Clinical Surgery Research Institute.

1, Ostrovityanova St.,

Moscow, 117997.

Email: aulek@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>

Republic Clinical Perinatal Center,

16, Avrory St., Ufa, 450092.

**Viktoriya R. Amirova**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician

*заместитель главного врача по педиатрии.*

*E-mail victoria\_amirova@mail.ru*

*<https://orcid.org/0000-0001-8693-9526>*

**Идрисова Розалия Гирфановна**

*заведующая отделением неонатальной реанимации.*

*E-mail: [rosa.idrisova2016@yandex.ru](mailto:rosa.idrisova2016@yandex.ru)*

*<https://orcid.org/0000-0002-6825-2293>*

*for Pediatrics.*

*Email victoria\_amirova@mail.ru*

*<https://orcid.org/0000-0001-8693-9526>*

**Rozaliya G. Idrisova**

*Head of Neonatal Intensive Care Department.*

*Email: [rosa.idrisova2016@yandex.ru](mailto:rosa.idrisova2016@yandex.ru)*

*<https://orcid.org/0000-0002-6825-2293>*

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>

# Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов

Д. Г. БАЛАХНИН, И. И. ЧЕРМНЫХ, А. А. ИВКИН, Д. В. БОРИСЕНКО, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Острое повреждение почек (ОПП), связанное с кардиохирургией (КХ-ОПП), – распространенное осложнение кардиохирургических операций, являющееся результатом воздействия на пациента сложной комбинации факторов в периоперационном периоде. Современные диагностические критерии ОПП могут недооценивать частоту развития этого осложнения в связи с рядом особенностей кардиохирургических пациентов. Внедрение в клиническую практику новых диагностических биомаркеров повреждения почек показало перспективность выявления пациентов на ранних стадиях развития КХ-ОПП. Точная и своевременная идентификация пациентов с высоким риском развития КХ-ОПП также может позволить проводить комплексные вмешательства для его предотвращения. После выявления КХ-ОПП лечение ограничивается симптоматической терапией.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, кардиохирургия, искусственное кровообращение

**Для цитирования:** Балахнин Д. Г., Чермных И. И., Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Григорьев Е. В. Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 93-101. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101

## The Issue of Acute Kidney Injury in Patients after Cardiac Surgery

D. G. BALAKHNIN, I. I. CHERMNYKH, A. A. IVKIN, D. V. BORISENKO, E. V. GRIGORYEV

Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Cardiac surgery associated acute kidney injury (CSA-AKI) is a common complication of cardiac surgery resulting from the patient's exposure to a complex combination of factors in the perioperative period. Current diagnostic criteria for AKI may underestimate the incidence of this complication due to certain specific features of cardiac surgery patients. The introduction of new diagnostic biomarkers of kidney injury into clinical practice has shown the prospective of identifying patients in the early stages of CSA-AKI development. Accurate and timely identification of patients at high risk of developing CSA-AKI can also allow performing comprehensive interventions to prevent it. When diagnosed, CSA-AKI management limited to symptomatic treatment.

**Key words:** acute kidney injury, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

**For citations:** Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A., Borisenko D. V., Grigoryev E. V. The issue of acute kidney injury in patients after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P.93-101. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101

Для корреспонденции:

Ивкин Артем Александрович  
E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence:

Artem A. Ivkin  
Email: aai-tema@mail.ru

Острое повреждение почек является одним из наиболее серьезных осложнений послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) [45], поскольку сама технология экстракорпоральной оксигенации является фактором риска ОПП [42]. По статистике, частота ОПП в крупных региональных центрах может достигать более 20% от всех госпитализаций. Кроме того, если изучаются узкоспециализированные отделения медицинских учреждений, такие как отделения интенсивной терапии, кардиохирургии, онкологии и центры трансплантации, частота ОПП может достигать 50% и более [24, 34, 39]. Частота развития послеоперационной почечной дисфункции в кардиохирургии (КХ-ОПП), по данным разных исследований, составляет от 8,9 до 39% [18]. В среднем КХ-ОПП наблюдается практически у каждого пятого пациента и составляет около 22% [42].

При возникновении почечного повреждения у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения, также возрастает частота развития экстраренальных осложнений [14], что приводит к более тяжелому течению послеопераци-

онного периода. Так, в группе пациентов с КХ-ОПП летальность может увеличиваться в 8 раз в сравнении с пациентами без послеоперационной дисфункции почек [18]. Кроме того, известно, что у этих пациентов сокращается продолжительность жизни и снижается ее качество [23].

В данном обзоре мы обсудим эпидемиологию и факторы риска КХ-ОПП. Также рассмотрим его патофизиологию и клиническое течение. Кроме того, будут представлены диагностические инструменты: биомаркеры ОПП, возможности инструментальной интраоперационной оценки функции почек. Наконец, будут описаны данные исследований, направленных на профилактику или лечение КХ-ОПП у пациентов, перенесших операцию на сердце.

**Факторы риска КХ-ОПП.** Патофизиология КХ-ОПП по-прежнему остается изученной не полностью в связи с множеством вариантов патогенетических путей его развития и их взаимодействия, сложностью контроля и профилактики [25]. КХ-ОПП может быть вызвано множеством факторов (табл. 1). Основными предоперационными факторами, повышающими вероятность развития КХ-ОПП в послеоперационном периоде, являются:

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с послеоперационным КХ-ОПП

Table 1. Factors associated with postoperative CSA-AKI

Предоперационные факторы	Немодифицируемые	Пол, возраст, коморбидность (АГ, ХОБЛ, ХБП, СД, ожирение, состояния, связанные с гипоперфузией почек, кардиохирургическое вмешательство в анамнезе)
	Модифицируемые	Прием иАПФ, БРА, НПВП, нефротоксичных АБП; использование рентген-контрастных препаратов
Интраоперационные факторы	Факторы, связанные с процедурой ИК: длительность искусственного кровообращения, асептическое воспаление, гипероксия, гемодилюция, гемолиз, реперфузионный синдром и некоторые другие	
	Нефротоксичные лекарственные средства (рентген-контрастные вещества, петлевые диуретики, иАПФ, БРА, НПВП); использование вазоактивных препаратов	
Послеоперационные факторы	Нефротоксичные лекарственные средства (рентген-контрастные вещества, петлевые диуретики, иАПФ, БРА, НПВП); состояния, связанные с гипоперфузией почек	

*Примечание:* АГ – артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АБП – антибактериальные препараты, ИК – искусственное кровообращение

мужской пол, старший возраст, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение), кардиохирургическое вмешательство в анамнезе [17]. Кроме того, использование некоторых лекарственных препаратов перед вмешательством является самостоятельным независимым фактором риска развития послеоперационной почечной дисфункции.

Распространенными группами препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и петлевые диуретики. Известно, что их прием ассоциирован с более частым развитием КХ-ОПП [28]. Также большинству пациентов этой категории проводятся исследования с использованием рентген-контрастных веществ, токсическое действие которых на почки хорошо изучено. Наконец, пациентам могут назначаться антибактериальные препараты, обладающие нефротоксическим эффектом (аминогликозиды, ванкомицин). Каждый из этих препаратов по отдельности может не вызывать ОПП, но кумулятивная нефротоксичность экспоненциально связана с общим количеством нефротоксичных агентов [8].

Методики открытых хирургических вмешательств на сердце с использованием процедуры ИК характеризуются рядом особенностей, которые способны провоцировать повреждение почек или затрудняют его диагностику.

Инициация ИК требует обязательного заполнения всех контуров экстракорпоральной циркуляции, оксигенатора и выносных фильтров раствором первичного заполнения, который, как правило, представляет собой коллоидно-кристаллоидную смесь с опциональным добавлением различных лекарственных средств, но единого мнения относительно оптимального раствора нет [32]. Объем раствора первичного заполнения отличается в зависимости от модели используемого оксигенатора и в среднем при использовании у взрослых паци-

ентов составляет около 1 л. Кроме того, пациенты получают внутривенные инфузии, объем которых отличается в зависимости от внутренних протоколов ИК, используемых в каждом отдельном медицинском центре. Таким образом, перегрузка жидкостью у кардиохирургических пациентов является довольно распространенным явлением, которое неизбежно возникает при проведении процедуры ИК. Гемодилюция не позволяет обеспечить адекватную и своевременную диагностику темпа прироста концентрации сывороточного креатинина и приводит к недооценке частоты развития КХ-ОПП, особенно субклинической, и к позднему началу нефроспецифической терапии [19].

Технология ИК подразумевает контакт крови пациента с чужеродной поверхностью контуров экстракорпоральной циркуляции. В результате этого взаимодействия происходит несколько разнонаправленных изменений гомеостаза: изменение качественного и количественного состава лейкоцитов (лимфопения, появление активированных форм нейтрофилов и лимфоцитов), изменение цитокинового профиля, активация системы комплемента. Данные изменения суммарно формируют ССВО после ИК с последующей вазоплегией и развитием почечной дисфункции [9].

В дальнейшем запускается компенсаторный противовоспалительный синдром, который приводит к повышению частоты послеоперационных инфекционных осложнений, лечение которых также может изменять характеристики перфузии почек или оказывать непосредственное нефротоксическое действие. Следовательно, стерильный ССВО на ИК и нестерильный ССВО вследствие послеоперационной депрессии иммунитета [48] независимо друг от друга влияют на функции почек и могут приводить к развитию КХ-ОПП.

Процедура ИК, вне зависимости от типа используемых насосов (роликовых или центрифужных), приводит к гемолизу [26], который играет важную роль в развитии КХ-ОПП [44]. Высвобождающийся

при гемолизе свободный гемоглобин (fHb) переходит в окисленную форму, которая быстро реагирует с эндогенным оксидом азота (NO), формируя метгемоглобин (Met-Hb). Последний приводит не только к прямому канальцевому повреждению, но также к вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции вследствие потребления NO [38], которые впоследствии могут приводить к ишемическому повреждению почечных клубочков [15].

Наконец, процедура ИК невозможна без подачи кислорода в контур аппарата ИК через оксигенатор. Фракция кислорода в подаваемой смеси варьируется и зависит от индивидуальных особенностей пациента, степени гемодилюции, концентрации Hb в крови, скорости утилизации O<sub>2</sub> и некоторых других факторов. Оптимальная стратегия оксигенирования крови во время процедуры ИК не разработана, исследования по поиску порогового уровня напряжения кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>), не приводящего к гипероксии, продолжаются. Механизм гипероксической травмы хорошо понятен и объясняется прямым цитотоксическим эффектом формирующихся активных форм кислорода в условиях относительной недостаточности функции глутатиона и других антиоксидантных ферментов, митохондриальной дисфункцией. Деградация эндотелиального гликокаликса под действием активированных нейтрофилов также приводит к нарушению утилизации активных форм кислорода за счет потери супероксиддисмутазы [20, 33]. Повышенные уровни активных форм кислорода вызывают сократительную дисфункцию миоцитов (оглушение миокарда) [50], сосудистую дисфункцию, некроз, повышение уровня апоптоза. Также в недавнем исследовании было продемонстрировано, что PaO<sub>2</sub> выше 150 мм рт. ст. в течение часа значимо увеличивало частоту развития КХ-ОПП [5].

Такие факторы, как длительность ИК, длительность пережатия аорты, пульсирующий кровоток, гипотермия, по результатам различных исследований, также влияют на развитие КХ-ОПП, что от-

части объясняется более длительной экспозицией вышеперечисленных факторов [11, 36, 47].

Таким образом, каждый из вышеописанных факторов может изолированно приводить к развитию КХ-ОПП, а, учитывая их одновременное воздействие на пациента во время процедуры ИК, развитие КХ-ОПП практически неизбежно (рис.).

**Диагностика КХ-ОПП.** Существуют несколько общепризнанных методик диагностики острого почечного повреждения, основанных на снижении скорости почасового диуреза, а также на изменениях лабораторных показателей, которые характеризуют эффективность почечной элиминации продуктов клеточного метаболизма (сывороточный креатинин). Каждый из критериев является самостоятельным, что может вызывать затруднения в интерпретации наличия и стадии почечного повреждения. Наиболее современной и значимой шкальной методикой оценки степени ОПП является KDIGO, однако более ранние шкалы для диагностики ОПН и/или ее риска AKIN и RIFLE не утратили своей актуальности и также продолжают встречаться в некоторых исследованиях [21, 49].

Концентрация креатинина в сыворотке крови является малочувствительным индексом. Отчетливое нарастание уровня сывороточного креатинина происходит тогда, когда глобальная функциональная способность почек уменьшается примерно вдвое. Поэтому указанные методы шкальной оценки почечной функции позволяют сделать заключение об уже сформировавшемся почечном повреждении, не оставляя возможности для своевременного профилактического воздействия, которое позволило бы уменьшить частоту и выраженность периоперационного почечного повреждения. Кроме того, особенности кинетики креатинина в организме таковы, что рост его концентрации существенно (более чем на сутки) запаздывает вслед за внезапным снижением СКФ. При этом наиболее медленный рост сывороточного креатинина происходит у пациентов с исходно сниженной функцией почек, что может

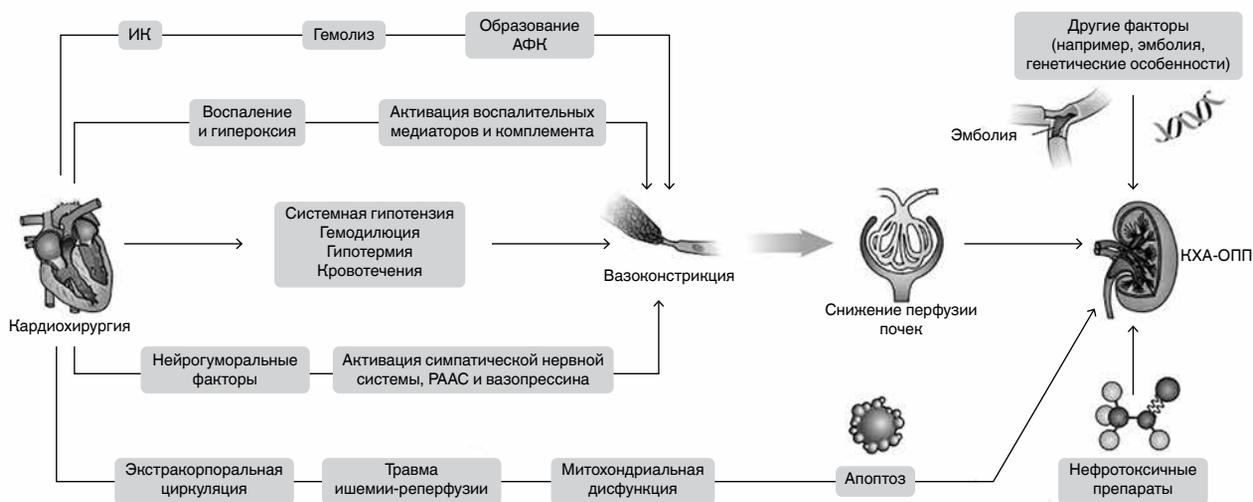


Рис. Общая схема развития КХ-ОПП

Fig. The diagram of CSA-AKI development

создать проблемы в диагностике ОПП у больных с ХБП или в дифференциальной диагностике ОПП и ХБП [3].

Наряду с клинико-лабораторными методами диагностики ОПП, существует ряд инвазивных и неинвазивных инструментальных способов мониторинга почечной функции. Например, NIRS (near infrared spectroscopy) позволяет оценить качество перфузии почечной паренхимы, в частности, у детей [35]. Также следует отметить возможность УЗИ-оценки почечного кровотока в режиме реального времени, однако этот способ сопряжен с трудностями в обеспечении акустического окна для проведения исследования, требует определенного опыта у специалиста функциональной диагностики, характеризуется высоким уровнем временных и материальных затрат [7]. Разработан способ фиброоптического исследования напряжения кислорода в моче. Технология подразумевает введение датчика в мочевого пузыря через установленный уретральный катетер и предоставляет возможность онлайн-оценки почечной функции в течение периода оперативного вмешательства. Метод представляется перспективным, но требует материальных затрат, дополнительной нагрузки на персонал, а также имеет ограничения к применению у пациентов детского возраста. Альтернативным методом оценки напряжения кислорода в моче является использование анализатора газов крови, что характеризуется простотой, относительной дешевизной и доступностью [4].

Помимо клинико-лабораторных и инструментальных методов оценки функции почек, разрабатываются способы диагностики ОПП, основанные на изменениях концентрации маркеров почечного повреждения. Наиболее хорошо изученными из них являются нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), цистатин С, молекула почечного повреждения (kidney injury molecule, KIM), тканевый ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP), печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты (liver-type fatty acid binding protein, L-FABP) и некоторые другие.

Исследования показывают, что изменения их концентрации коррелируют с выраженностью ОПП и в некоторых случаях указывают на развитие почечного повреждения раньше других методов. Однако существуют сложности, связанные с использованием указанных маркеров для диагностики ОПП: например, выраженная зависимость от времени отбора проб крови у некоторых из них, также имеются указания на большую чувствительность в предикции ОПП у детей и некоторых других маркеров. Существование таких особенностей у остальных маркеров остается неясным и требует дальнейших исследований и валидации [10, 12, 30, 31, 37].

В целом диагностика КХ-ОПП мало отличается от диагностики ОПП, возникшего по другим причинам. Разработано множество способов диагностики ОПП, основанных на клинических и лабораторных данных, инструментальных методах и их комбинациях (шкальные методы оценки), однако использование различных определений может привести к различиям в распространенности и прогнозе КХ-ОПП [45].

Анализируя клиническую значимость шкальных методик оценки повреждения почек, разные авторы получают противоречивые данные. По мнению некоторых из них, используемая ранее классификация RIFLE в контексте риска ОПН (RIFLE-R) (табл. 2) является более полезной и прогностически более значимой, поскольку классификация KDIGO приводит к тому, что большое количество пациентов классифицируются как имеющие ОПП, что зачастую может не иметь клинического значения. Критерии AKIN не особенно полезны после операций на сердце, поскольку они могут пропускать значительное количество случаев КХ-ОПП [40]. В то же время другие авторы приходят к выводу о том, что критерии KDIGO, напротив, отличаются слабой чувствительностью и «упускают» часть пациентов в субклинической фазе ОПП [2].

Для диагностики КХ-ОПП, требующего диализа, наиболее подходящей является шкала клиники Кливленда (табл. 3). Она может быть применена на предоперационном этапе и предусматривает

**Таблица 2. Критерии RIFLE для диагностики ОПП**

**Table 2. RIFLE criteria for diagnosis of AKI**

Класс	СКФ	Диурез
Риск (R)	Увеличение уровня креатинина* в 1,5 раза или снижение СКФ > 25%	< 0,5 мл · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> в течение 6 ч
Повреждение (I)	Увеличение уровня креатинина* в 2 раза или снижение СКФ > 50%	< 0,5 мл · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> в течение 12 ч
Недостаточность (F)	Увеличение уровня креатинина* в 3 раза или снижение СКФ > 75%, если исходный уровень креатинина ≥ 353,6 мкмоль/л – увеличение уровня креатинина на > 44,2 мкмоль/л	< 0,3 мл · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> в течение 12 ч или анурия в течение 12 ч
Утрата почечной функции (L)	Полная утрата функции почек > 4 нед.	
Терминальная стадия болезни почек (E)	Полная утрата функции почек > 3 мес.	

*Примечание:* \* – по сравнению с базальным уровнем

**Таблица 3.** Шкала клиники Кливленда по оценке риска КХ-ОПП

Table 3. Cleveland Clinic risk score for CSA-AKI

Фактор риска	Баллы
Женский пол	1
Хроническая сердечная недостаточность	1
Фракция выброса левого желудочка < 35%	1
Предоперационное использование внутриаортального баллонного контрпульсатора	2
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Инсулин-зависимый сахарный диабет	1
Кардиохирургическая операция в анамнезе	1
Экстренное вмешательство	2
Изолированная клапанная операция	1
Коронарное шунтирование + клапанная операция	2
Другие кардиохирургические вмешательства	2
Предоперационный креатинин от 106 до 186 мкмоль/л	2
Предоперационный креатинин более 186 мкмоль/л	5

критерии, которые легко доступны при стандартной предоперационной подготовке [1]. Она может предсказать, какие пациенты подвержены риску не только необходимости диализа, но и менее тяжелых форм КХ-ОПП [22].

В зависимости от суммы баллов по шкале клиники Кливленда выделяют четыре категории пациентов по вероятности развития КХ-ОПП, требующей диализа в послеоперационном периоде.

В первой категории сумма баллов была менее 2, этим пациентам почти не требовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ) после кардиохирургического вмешательства. Вторая категория пациентов имела сумму баллов в пределах 3–5, у этих пациентов ЗПТ применяли примерно в 3% случаев. Третья категория пациентов имела 6–8 баллов, у них частота применения ЗПТ составляла примерно 10% случаев. Четвертая категория пациентов имела сумму баллов более 9, и в этой категории больных ЗПТ проводили почти в 20% случаев [41].

Центральное венозное давление (ЦВД) является одним из клинических показателей, который независимо указывает на возможность развития КХ-ОПП в послеоперационном периоде. Например, сообщалось, что ЦВД, превышающее 14 мм рт. ст. при поступлении в отделение интенсивной терапии после операции на сердце, было связано с увеличением вероятности КХ-ОПП на 92% [29]. Другие авторы сообщили, что ЦВД, превышающее 9 мм рт. ст. после операции, было связано с увеличением на 30% вероятности КХ-ОПП [46].

Микроскопия мочи является еще одним потенциальным методом диагностики КХ-ОПП. Известно, что клетки канальцевого эпителия почек и гиалиновые цилиндры в образце мочи, обнаруженные с помощью микроскопии, являются высокоспецифичными для ранней диагностики КХ-ОПП [13]. Также низкий предоперационный pH мочи ( $\leq 5,5$ ) приводит к тяжелому острому повреждению почек и увеличивает частоту заболеваемости и смертности

после изолированного аортокоронарного шунтирования [43].

**Профилактика КХ-ОПП.** Одним из основных направлений профилактики ОПП является разработка тактики диагностических и лечебных мероприятий в группе высокого риска. Это связано с тем, что на сегодняшний день нет специфических препаратов, позволяющих останавливать развитие ОПП. Выявление пациентов высокого риска, раннее начало целенаправленной терапии, возможно, будет способствовать улучшению результатов лечения [16].

При высоком риске ОПП целесообразны следующие мероприятия:

- Прекращение действия всех возможных нефротоксичных агентов.
- Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления.
- Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга.
- Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи.
- Избегание гипергликемии.
- Рассмотрение возможности применения альтернативных (нерентгеноконтрастных) методов диагностики.
- Попытки минимизировать объем праймингового раствора.
- Контроль за степенью гемолиза и раннее воздействие на него.
- Попытки минимизировать объем контура экстракорпоральной циркуляции крови с целью снижения выраженности ССВО.
- Поддержание минимального достаточного напряжения  $O_2$  в крови с целью снижения оксидативной травмы.

**Лечение КХ-ОПП.** Ведение пациентов с КХ-ОПП требует комплексного подхода, который включает раннюю диагностику, мониторинг функции почек, а также профилактические и терапевтические вмешательства. Среди медикаментозных

средств, направленных на поддержание и восстановления функции почек, можно отметить применение статинов, натрия гидрокарбоната, диуретиков; с целью поддержания достаточного среднего артериального давления рекомендуется использовать препараты вазопрессина, избегать растворы гидроксипропилкрахмала и желатина для корректирования жидкостного баланса в периоперационном периоде [6, 27]. В случаях развития тяжелого повреждения почек требуется проведение ЗПТ.

### Заключение

КХ-ОПП остается важным осложнением кардиохирургических вмешательств с использованием ИК.

Патогенез КХ-ОПП является многофакторным и по-прежнему не до конца изучен, в связи с чем специфические методы, позволяющие снизить частоту его развития, до сих пор не разработаны. Существующие методы диагностики КХ-ОПП, как правило, позволяют установить факт случившегося повреждения почечной паренхимы в послеоперационном периоде, поэтому часть функции почек неизбежно утрачивается и оказывает влияние на последующее качество жизни пациента даже спустя многие годы после открытого кардиохирургического вмешательства. Профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты и выраженности КХ-ОПП, неспецифичны и проводятся в рамках общих подходов к профилактике повреждения почек.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: Прогностическая диагностика в предоперационном периоде // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 40–51.
2. Полушин Ю. С., Соколов Д. В., Молчан Н. С. и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – С. 38–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47.
3. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Дегтерева О. А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 9–18.
4. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? // Egypt. J. Anaesthesia. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 43–49. DOI: 10.1080/11101849.2021.187868.
5. Bae J., Kim J., Lee S. et al. Association between intraoperative hyperoxia and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study // J. Cardiothor. Vasc. Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 8. – P. 2405–2414. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.054.
6. Bailey M., McGuinness S., Haase M. et al. Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis // Anesthesiology. – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 294–306. doi: 10.1097/ALN.0000000000000547.
7. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker // J. Clin. Anesth. – 2020. – Vol. 61, № 109626. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109626.
8. Coleman M. D., Shaefi S., Sladen R. N. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery // Current opinion in anaesthesiology. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 70–76.
9. Datt V., Wadhwa R., Sharma V. et al. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management // J. Card. Surg. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 3749–3760. doi: 10.1111/jocs.15805.
10. Erstad B. L. Usefulness of the biomarker TIMP-2•IGFBP7 for acute kidney injury assessment in critically ill patients: a narrative review // Ann. Pharmacother. – 2022. – Vol. 56, № 1. – P. 83–92. doi: 10.1177/10600280211005425.
11. Fu H. Y., Chou N. K., Chen Y. S. et al. Risk factor for acute kidney injury in patients with chronic kidney disease receiving valve surgery with cardiopulmonary bypass // Asian J. Surg. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 229–234. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.05.024.
12. Geng J., Qiu Y., Qin Z., Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis // J. Transl. Med. – 2021. – Vol. 19, № 105. doi: 10.1186/s12967-021-02776-8.

### REFERENCE

1. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Dyakova M.L. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery: Predictive diagnosis in the preoperative period. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 40–51. (In Russ.)
2. Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 38–47. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47.
3. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Degtereva O.A. et al. Problems of diagnosis and stratification of the severity of acute kidney injury. *Nephrologiya*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 9–18. (In Russ.)
4. Abosamak M.F., Lippi G., Benoit S.W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? *Egypt. J. Anaesthesia*, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 43–49. doi: 10.1080/11101849.2021.187868.
5. Bae J., Kim J., Lee S. et al. Association between intraoperative hyperoxia and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study. *J. Cardiothor. Vasc. Anesth.*, 2021, vol. 35, no. 8, pp. 2405–2414. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.054.
6. Bailey M., McGuinness S., Haase M. et al. Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 2, pp. 294–306. doi: 10.1097/ALN.0000000000000547.
7. Cherry A.D., Hauck J.N., Andrew B.Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. *J. Clin. Anesth.*, 2020, vol. 61, no. 109626. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109626.
8. Coleman M.D., Shaefi S., Sladen R.N. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2011, vol. 24, no. 1, pp. 70–76.
9. Datt V., Wadhwa R., Sharma V. et al. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management. *J. Card. Surg.*, 2021, vol. 36, no. 10, pp. 3749–3760. doi: 10.1111/jocs.15805.
10. Erstad B.L. Usefulness of the biomarker TIMP-2•IGFBP7 for acute kidney injury assessment in critically ill patients: a narrative review. *Ann. Pharmacother.*, 2022, vol. 56, no. 1, pp. 83–92. doi: 10.1177/10600280211005425.
11. Fu H.Y., Chou N.K., Chen Y.S. et al. Risk factor for acute kidney injury in patients with chronic kidney disease receiving valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian J. Surg.*, 2021, vol. 44, no. 1, pp. 229–234. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.05.024.
12. Geng J., Qiu Y., Qin Z., Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *J. Transl. Med.*, 2021, vol. 19, no. 105. doi: 10.1186/s12967-021-02776-8.

13. Goldani J. C., Poloni J. A., Klaus F. et al. Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *J. Brasil. Nefrol. : orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 18–23. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133.
14. Griffin B. R., Teixeira J. P., Ambruso S. et al. Stage 1 acute kidney injury is independently associated with infection following cardiac surgery // *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 161, № 4. – P. 1346–1355.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.004.
15. Hu J., Rezoagli E., Zadek F. et al. Free hemoglobin ratio as a novel biomarker of acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial // *Anesth. Analg.* – 2021. – Vol. 132, № 6. – P. 1548–1558. doi:10.1213/ANE.0000000000005381.
16. Ichai C., Vinsonneau C., Souweine B., et al. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN). Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies) // *Ann. Intens. Care.* – 2016. – Vol. 6, № 48. doi: 10.1186/s13613-016-0145-5.
17. Jiang W., Shen B., Wang Y. et al. Potentially modifiable predictors for renal replacement therapy in patients with cardiac surgery associated-acute kidney injury: a propensity score-matched case-control study // *Brazil. J. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 33–40. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0206.
18. Jiang W., Teng J., Xu J. et al. Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury // *J. Am. Heart Association.* – 2016. – Vol. 5, № 8. P. e003754. doi: 10.1161/JAHA.116.003754.
19. Jin J., Xu J., Xu S. et al. Hemodilution is associated with underestimation of serum creatinine in cardiac surgery patients: a retrospective analysis // *BMC Cardiovasc. Disorders.* – 2021. – Vol. 21, № 61. doi:10.1186/s12872-021-01879-w.
20. Jordan J., Zhao Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischaemia – reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 860–878.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. – 2012. – Issue 1. – P. 1–126.
22. Kiers H. D., van den Boogaard M., Schoenmakers M. C. et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant. : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 345–351. doi: 10.1093/ndt/gfs518.
23. Kubo I., Izawa K. P., Kajisa N. et al. Impact of cardiac surgery-associated acute kidney injury on activities of daily living at discharge in elderly cardiac surgery patients // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1553–1562. doi: 10.31083/j.rcm2204160.
24. Malhotra R., Bouchard J., Mehta R. L. Community- and hospital-acquired acute kidney injury. In: *Critical Care Nephrology* (third edn) Elsevier, Philadelphia, PA. – 2019. – P. 75–80.
25. Massoth C., Zarbock A., Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery // *Crit. Care Clinics.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 267–278. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.009.
26. Mlejnsky F., Klein A.A., Lindner J. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy // *Perfusion.* – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 520–528. doi:10.1177/0267659114553283.
27. Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D., et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 35. – P. 75–83. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011.
28. Omiya H., Takatori M., Yunoki K. et al. Factors for acute kidney injury following total arch replacement and association with temperature management during cardiopulmonary bypass: a single-center retrospective observational study // *Acta Med. Okayama.* – 2021. – Vol. 75, № 5. – P. 585–593. doi: 10.18926/AMO/62771.
29. Palomba H., de Castro I., Neto A. L. et al. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score // *Kidney Internat.* – 2007. – Vol. 72, № 5. – P. 624–631.
30. Paniagua-Sancho M., Quiros Y., Casanova A. G. et al. Urinary Plasminogen Activator Inhibitor-1: A Biomarker of Acute Tubular Injury // *Am. J. Nephrology.* – 2021. – Vol. 52, № 9. – P. 714–724. doi: 10.1159/000518455.
31. Parikh C. R., Liu C., Mor M. K. et al. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial // *Am. J. Kidney Dis. : the official journal of the National Kidney Foundation.* – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 187–194. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.011.
13. Goldani J.C., Poloni J.A., Klaus F. et al. Urine microscopy as a biomarker of Acute Kidney Injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J. Brasil. Nefrol. Orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 18–23. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0133.
14. Griffin B.R., Teixeira J.P., Ambruso S. et al. Stage 1 acute kidney injury is independently associated with infection following cardiac surgery. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 2021, vol. 161, no. 4, pp. 1346–1355.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.004.
15. Hu J., Rezoagli E., Zadek F. et al. Free hemoglobin ratio as a novel biomarker of acute kidney injury after on-pump cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.*, 2021, vol. 132, no. 6, pp. 1548–1558. doi:10.1213/ANE.0000000000005381.
16. Ichai C., Vinsonneau C., Souweine B., et al. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN). Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann. Intens. Care*, 2016, vol. 6, no. 48. doi: 10.1186/s13613-016-0145-5.
17. Jiang W., Shen B., Wang Y. et al. Potentially modifiable predictors for renal replacement therapy in patients with cardiac surgery associated-acute kidney injury: a propensity score-matched case-control study. *Brazil. J. Cardiovasc. Surg.*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 33–40. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0206.
18. Jiang W., Teng J., Xu J. et al. Dynamic predictive scores for cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J. Am. Heart Association*, 2016, vol. 5, no. 8, pp. e003754. doi: 10.1161/JAHA.116.003754.
19. Jin J., Xu J., Xu S. et al. Hemodilution is associated with underestimation of serum creatinine in cardiac surgery patients: a retrospective analysis. *BMC Cardiovasc. Disorders*, 2021, vol. 21, no. 61. doi:10.1186/s12872-021-01879-w.
20. Jordan J., Zhao Z., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischaemia – reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.*, 1999, vol. 43, no. 4, pp. 860–878.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2012, issue 1, pp. 1–126.
22. Kiers H.D., van den Boogaard M., Schoenmakers M.C. et al. Comparison and clinical suitability of eight prediction models for cardiac surgery-related acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant. : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2013, vol. 28, no. 2, pp. 345–351. doi: 10.1093/ndt/gfs518.
23. Kubo I., Izawa K.P., Kajisa N. et al. Impact of cardiac surgery-associated acute kidney injury on activities of daily living at discharge in elderly cardiac surgery patients. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 22, no. 4, pp. 1553–1562. doi: 10.31083/j.rcm2204160.
24. Malhotra R., Bouchard J., Mehta R.L. Community- and hospital-acquired acute kidney injury. In: *Critical Care Nephrology* (third edn) Elsevier, Philadelphia, PA, 2019, pp. 75–80.
25. Massoth C., Zarbock A., Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery. *Crit. Care Clinics*, 2021, vol. 37, no. 2, pp. 267–278. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.009.
26. Mlejnsky F., Klein A.A., Lindner J. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*, 2015, vol. 30, no. 7, pp. 520–528. doi:10.1177/0267659114553283.
27. Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D., et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J. Crit. Care*, 2016, vol. 35, pp. 75–83. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011.
28. Omiya H., Takatori M., Yunoki K. et al. Factors for acute kidney injury following total arch replacement and association with temperature management during cardiopulmonary bypass: a single-center retrospective observational study. *Acta Med. Okayama*, 2021, vol. 75, no. 5, pp. 585–593. doi: 10.18926/AMO/62771.
29. Palomba H., de Castro I., Neto A.L. et al. Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS score. *Kidney Internat.*, 2007, vol. 72, no. 5, pp. 624–631.
30. Paniagua-Sancho M., Quiros Y., Casanova A.G. et al. Urinary Plasminogen Activator Inhibitor-1: A Biomarker of Acute Tubular Injury. *Am. J. Nephrology*, 2021, vol. 52, no. 9, pp. 714–724. doi: 10.1159/000518455.
31. Parikh C.R., Liu C., Mor M.K. et al. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial. *Am. J. Kidney Dis. : the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 187–194. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.011.

32. Protsyk V., Rasmussen B. S., Guarracino F. et al. Fluid management in cardiac surgery: results of a survey in European Cardiac Anesthesia Departments // *J. Cardioth. Vasc. Anesth.* – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 1624–1629.
33. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischaemia // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, № 17. – P. 1896–1906.
34. Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury in critical care. In: *Critical Care Nephrology*, ed. Elsevier, Philadelphia, PA. – 2019. – P. 65–75.
35. Ruf B., Bonelli V., Balling G. et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study // *Crit. Care.* – 2015. – Vol. 19, № 27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.
36. Serraino G. F., Provenzano M., Jiritano F. et al. Risk factors for acute kidney injury and mortality in high risk patients undergoing cardiac surgery // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 5. P. e0252209. doi: 10.1371/journal.pone.0252209.
37. Souza M. F. S., Penha J. G., Maeda N. Y. et al. Postoperative pulmonary hemodynamics and systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects // *Mediat. Inflamm.* – 2022. – Article ID 3977585. <https://doi.org/10.1155/2022/3977585>.
38. Spina S., Lei C., Pinciroli R., et al. Hemolysis and kidney injury in cardiac surgery: the protective role of nitric oxide therapy // *Seminars in nephrology.* – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 484–495.
39. Srisawat N., Kulvichit W., Mahamitra N., et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study // *Nephrol. Dial. Transplant.: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* – 2020 – Vol. 35, № 10. – P. 1729–1738. DOI:10.1093/ndt/gfz087.
40. Sutherland L., Hittesdorf E., Yoh N. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions // *Nephrology (Carlton, Vic.).* – 2020. Vol. 25, № 3. – P. – 212–218. doi: 10.1111/nep.13669.
41. Thakar C. V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J. Am. Society of Nephrology.* – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 162–168.
42. Tseng P. Y., Chen Y. T., Wang C. H. et al. Prediction of the development of acute kidney injury following cardiac surgery by machine learning // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 478. doi: 10.1186/s13054-020-03179-9.
43. Tumer N. B., Tekeli K. A., Gunaydin, S. Preoperative urinary pH is associated with acute kidney injury after cardiac surgery in non-diabetic patients // *Heart Surg. Forum.* – 2019. – Vol. 22, № 6. – P. 456–461. <https://doi.org/10.1532/hstf2509>.
44. Vermeulen W. I. C., de Wit N. C., Sertorio J. T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front. Physiology.* – 2014. – Vol. 5, № 340.
45. Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 12. – P. 153–166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477.
46. Williams J. B., Peterson E. D., Wojdyla D. et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? // *J. Crit. Care* 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1006–1010.
47. Wittlinge, T., Maus M., Kutschka I. et al. Risk assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *J. Cardioth. Surg.* – 2021. – Vol. 16, № 4.
48. Xu P. X., Lou J. S., Miao C. H. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of monocytes from septic patients with compensatory anti-inflammatory response syndrome // *J. Infect.* – 2012. – Vol. 65, № 5. – P. 380–391.
49. Yaqub S., Hashmi S., Kazmi M. K. et al. A Comparison of AKIN, KDIGO, and RIFLE definitions to diagnose acute kidney injury and predict the outcomes after cardiac surgery in a south asian cohort // *Cardioren. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 29–38. doi: 10.1159/000523828.
50. Young R. W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery // *J. Extra-Corpor. Technol.* – 2012. – Vol. 44, № 4. – P. 241–249.
32. Protsyk V., Rasmussen B.S., Guarracino F. et al. Fluid management in cardiac surgery: results of a survey in European Cardiac Anesthesia Departments. *J. Cardioth. Vasc. Anesth.*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 1624-1629.
33. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischaemia. *Circulation*, 2007, vol. 116, no. 17, pp. 1896-1906.
34. Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury in critical care. In: *Critical Care Nephrology*, ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019, pp. 65-75.
35. Ruf B., Bonelli V., Balling G. et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Crit. Care*, 2015, vol. 19, no. 27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.
36. Serraino G.F., Provenzano M., Jiritano F. et al. Risk factors for acute kidney injury and mortality in high risk patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, pp. e0252209. doi: 10.1371/journal.pone.0252209.
37. Souza M.F.S., Penha J.G., Maeda N.Y. et al. Postoperative pulmonary hemodynamics and systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing surgery for congenital heart defects. *Mediat. Inflamm.*, 2022, article ID 3977585. <https://doi.org/10.1155/2022/3977585>.
38. Spina S., Lei C., Pinciroli R., et al. Hemolysis and kidney injury in cardiac surgery: the protective role of nitric oxide therapy. *Seminars in Nephrology*, 2019, vol. 39, no. 5, pp. 484-495.
39. Srisawat N., Kulvichit W., Mahamitra N., et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2020, vol. 35, no. 10, pp. 1729-1738. doi:10.1093/ndt/gfz087.
40. Sutherland L., Hittesdorf E., Yoh N. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 2020, vol. 25, no. 3, pp. 212-218. doi: 10.1111/nep.13669.
41. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Society of Nephrology*, 2005, vol. 16, no. 1, pp. 162-168.
42. Tseng P.Y., Chen Y.T., Wang C.H. et al. Prediction of the development of acute kidney injury following cardiac surgery by machine learning. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 478. doi: 10.1186/s13054-020-03179-9.
43. Tumer N.B., Tekeli K.A., Gunaydin, S. Preoperative urinary pH is associated with acute kidney injury after cardiac surgery in non-diabetic patients. *Heart Surg. Forum*, 2019, vol. 22, no. 6, pp. 456-461. <https://doi.org/10.1532/hstf2509>.
44. Vermeulen W.I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front. Physiology*, 2014, vol. 5, no. 340.
45. Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, 2019, vol. 12, pp. 153-166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477.
46. Williams J.B., Peterson E.D., Wojdyla D. et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, no. 6, pp. 1006-1010.
47. Wittlinge, T., Maus M., Kutschka I. et al. Risk assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *J. Cardioth. Surg.*, 2021, vol. 16, no. 4.
48. Xu P.X., Lou J.S., Miao C.H. et al. Gene expression profiling reveals the defining features of monocytes from septic patients with compensatory anti-inflammatory response syndrome. *J. Infect.*, 2012, vol. 65, no. 5, pp. 380-391.
49. Yaqub S., Hashmi S., Kazmi M.K. et al. A Comparison of AKIN, KDIGO, and RIFLE definitions to diagnose acute kidney injury and predict the outcomes after cardiac surgery in a south asian cohort. *Cardioren. Med.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 29-38. doi: 10.1159/000523828.
50. Young R.W. Hyperoxia: a review of the risks and benefits in adult cardiac surgery. *J. Extra-Corpor. Technol.*, 2012, vol. 44, no. 4, pp. 241-249.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.  
Тел.: 8 (3842) 64–46–24.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kuzbass Cardiology Center,  
6, Sosnovo Rd,  
Kemerovo, 650002.  
Phone: +7 (3842) 64–46–24.

**Балахнин Дмитрий Геннадьевич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.  
E-mail: balakhnindm@mail.ru

**Чермных Илья Игоревич**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.  
E-mail: i@chermnykh.ru

**Ивкин Артем Александрович**

младший научный сотрудник лаборатории  
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии  
критических состояний НИИ КПССЗ.  
E-mail: aai-tema@mail.ru

**Борисенко Дмитрий Викторович**

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.  
E-mail: DBorisenko1@yandex.ru

**Григорьев Евгений Валерьевич**

доктор медицинских наук,  
профессор РАН, заместитель директора  
по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com

**Dmitry G. Balakhnin**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department, Kuzbass Cardiology Center.  
Email: balakhnindm@mail.ru

**Ilya I. Chermnykh**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department, Kuzbass Cardiology Center.  
Email: i@chermnykh.ru

**Artem A. Ivkin**

Junior Researcher of Laboratory of Anesthesiology,  
Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions,  
Kuzbass Cardiology Center.  
Email: aai-tema@mail.ru

**Dmitry V. Borisenko**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Department, Kuzbass Cardiology Center.  
Email: DBorisenko1@yandex.ru

**Eugeny V. Grigoryev**

Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS,  
Deputy Director for Research and Medical Activities,  
Kuzbass Cardiology Center.  
Email: grigoriev@hotmail.com



# Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адъювантной терапии сепсиса и септического шока

Л. Л. ПЛОТКИН<sup>1,2</sup>, В. А. АРТАМОНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, РФ

<sup>2</sup>Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ влияния аскорбиновой кислоты или ее комбинации с глюкокортикоидами и тиамином на клинические исходы у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

**Материалы и методы.** Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки и ограничен опубликованными статьями с 1 января 2008 г. по 1 марта 2022 г. Критериями выбора были наблюдательные исследования у пациентов старше 18 лет с септическим шоком, если в них представлены данные о применении аскорбиновой кислоты в виде монотерапии или в сочетании с гидрокортизоном и тиамином.

**Заключение.** В обзор включены 18 публикаций, из них 3 метаанализа, посвященных применению аскорбиновой кислоты или ее сочетанию с гидрокортизоном и тиамином у пациентов в программе адъювантной терапии сепсиса и септического шока. В 11 исследованиях доказана клиническая эффективность. Однако 7 публикаций не показало глобальных изменений в исходах терапии сепсиса и септического шока по сравнению с базовой терапией. В настоящее время существует необходимость дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, аскорбиновая кислота, глюкокортикоиды, тиамин

**Для цитирования:** Плоткин Л. Л., Артамонов В. А. Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адъювантной терапии сепсиса и септического шока // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 102-110. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110

## Analysis of Efficacy of Ascorbic Acid, Hydrocortisone and Thiamine as a Part Adjuvant Therapy of Sepsis and Septic Shock

L. L. PLOTKIN<sup>1,2</sup>, V. A. ARTAMONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to analyze efficacy of ascorbic acid or its combination with glucocorticoids and thiamine on clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock.

**Subjects and Methods.** The literature search was carried out in the database of MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library systems. It is limited to published articles from January 1, 2008 to March 1, 2022. The selection criteria were observational studies in patients over 18 years of age with septic shock, if they provide data on the use of ascorbic acid in the form of monotherapy or in combination with hydrocortisone and thiamine.

**Conclusion.** The review includes 18 publications, including 3 meta-analyses on the use of ascorbic acid or its combination with hydrocortisone and thiamine in patients in the adjuvant therapy program for sepsis and septic shock. Clinical efficacy has been proven in 11 studies. However, 7 publications did not show global changes in the outcomes of sepsis and septic shock therapy compared to basic therapy. Currently, there is a need for further research.

**Key words:** sepsis, septic shock, ascorbic acid, glucocorticoids, thiamine

**For citations:** Plotkin L. L., Artamonov V. A. Analysis of efficacy of ascorbic acid, hydrocortisone and thiamine as a part adjuvant therapy of sepsis and septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 102-110. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110

Для корреспонденции:

Плоткин Леонард Львович  
E-mail: plotcin@yandex.ru

Correspondence:

Leonard L. Plotkin  
Email: plotcin@yandex.ru

Интерес к применению аскорбиновой кислоты (АК) не нов, но недавно получил второе дыхание [23]. АК – водорастворимый витамин С. Механизм действия АК связывают со следующими полезными эффектами: 1) активные метаболиты АК включаются в перенос молекул водорода, улучшая тканевое дыхание; 2) она улучшает утилизацию глюкозы в цикле Кребса (снижает концентрацию лактата и пирувата); 3) поддерживает в гемоглобине уровень двухвалентного железа; 4) предохраняет от окисления и повышает синтез катехоламинов; 5) повышает синтез белка, особенно кровяных тканей организма; 6) стимулирует активность дыхательных

ферментов печени (цитохром Р 450, никотинамиддениндинуклеотидфосфат (НАДФ), С-редуктазу); 7) усиливает метаболизм холестерина, мобилизуя его из стенок сосудов; 8) увеличивает синтез стероидных гормонов; 9) вызывает гипергликемию.

При вирусных и бактериальных инфекциях резко возрастает захват АК лейкоцитами на протяжении 3 нед. от начала заболевания. При этом уровень АК в крови снижается. Однако профилактическое применение АК перорально оказалось неэффективно [1]. Это связано с тем, что только 16% ее всасывается в кишечнике, особенно если уровень АК в крови достаточный. Приматы не способны

синтезировать АК в печени. Этот факт объясняет, что в случае развития критического состояния ее запасы в организме резко уменьшаются. В исследовании A. C. Carr et al. (2017) авторы установили, что 75% тяжелобольных пациентов имели уровень витамина С в плазме крови значительно ниже нормы [4]. Более того, в отдельных исследованиях было показано, что при развитии критического состояния происходит значительное потребление внутриклеточного и плазменного количества АК [2, 32]. Степень и распространенность дефицита витамина С были наиболее выражены у пациентов с сепсисом. Несколько исследований показали, что применение АК у больных сепсисом ассоциируется с улучшением результатов лечения. Механизм действия АК до конца не ясен, и его чаще связывают со стимуляцией коры надпочечников. Дополнительные доказательства подтверждают эту концепцию существованием прямой корреляции между уровнем АК и уровнем кортизола, а также между дефицитом АК и уменьшенной реакцией кортизола после психологического или физического стресса. Поэтому была сформулирована гипотеза о недостаточном синтезе кортизола у пациентов с сепсисом и с дефицитом АК и закономерности ухудшения исходов в этой субпопуляции больных [12, 31]. Кроме того, как антиоксидант, АК является донатором электронов, который непосредственно нейтрализует свободные радикалы, предотвращает образование новых свободных радикалов через свое подавляющее влияние на оксидазы НАДФ. Антиоксидантный эффект АК проявляется в уменьшении эндотелиальной проницаемости микро- и макрососудов, а также ослаблении клеточного апоптоза при критических состояниях [2, 30, 38, 41]. Более того, АК имеет некоторое влияние на иммунную систему, включающее регулирование функции макрофагов, снижение медиаторов воспаления и даже прямое бактериостатическое действие при ее высоких концентрациях [40]. Наконец, АК необходима для поддержания уровня эндогенных вазопрессоров и, соответственно, нормальной реакции сосудов на вазопрессорное воздействие [30].

Септический шок является одной из наиболее частых причин летального исхода у пациентов в критическом состоянии. В зависимости от уровня экономического развития страны этот показатель колеблется от 15 до 70%. Наряду с базисной терапией септического шока (Sepsis bundle) [19], в последнее время наблюдается значительный интерес к «метаболической терапии» как дополнительной терапии сепсиса и септического шока, и в этом процессе используется комбинация, состоящая из витамина С, глюкокортикоидов и витамина В<sub>1</sub> или одного из этих компонентов. Тестированию подверглись различные комбинации АК, глюкокортикоидов и витамина В<sub>1</sub>. В итоге исследователи пришли к выводу, что доказательная база для этого метода лечения сложна и не поддается обобщению с помощью простого стандартного попарного метаанализа

[3]. Этот факт потребовал дальнейшего изучения эффективности АК или ее комбинации с глюкокортикоидами и тиамином.

Цель обзора: оценить, действительно ли АК или ее сочетанное применение с глюкокортикоидами и витамином В<sub>1</sub> улучшает клинические исходы у пациентов с сепсисом и септическим шоком путем сравнения эффектов от различных режимов терапии.

### Материалы и методы

Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки и ограничен опубликованными статьями с 1 января 2008 г. по 1 марта 2022 г. Критериями выбора были наблюдательные исследования у пациентов старше 18 лет с сепсисом и септическим шоком, если в них представлены данные о применении АК в виде монотерапии или в сочетании с гидрокортизоном и тиамином. Кроме того, должны быть приведены сведения о частоте и смертности от септического шока, а также объеме и эффективности интенсивной терапии. Для оценки частоты указанных событий исследования должны были быть с числом пациентов более 40, а для оценки смертности – с числом пациентов более 15. Тезисы докладов, обзоры, систематические обзоры и исследования, индексируемые в виде тематических отчетов, редакционных статей и писем, были исключены. За диагностические критерии септического шока (SEPSIS 3) приняты: артериальная гипотензия, потребность в применении вазопрессоров, увеличение уровня лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [35]. Все включенные в обзор публикации были разделены на две группы. В первую группу включены исследования, доказывающие эффективность применения АК и ее сочетания с другими адъювантами, вторая группа – публикации, в которых эффект от их применения не получен.

### Результаты и обсуждение

В результате поиска было найдено 22 публикации, посвященные применению АК и ее комбинации с другими адъювантами у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Из них 15 исследований и 3 метаанализа соответствовали критериям включения.

*1. Исследования, подтверждающие эффективность применения АК или ее сочетания с глюкокортикоидами и тиамином*

В 2018 г. J. Li опубликовал метаанализ исследований, посвященных применению АК у пациентов с септическим шоком [20]. В работе проведен анализ результатов трех публикаций, указывающих на благоприятное влияние АК на исходы и течение септического шока [8, 24, 42]. Объединенный анализ всех трех исследований выявил заметное сокращение показателя смертности в случае применения АК (ОШ = 0,17; 95%-ный ДИ 0,07–0,40;  $p < 0,001$ ), при этом отмечено отсутствие суще-

ственной разнородности между приведенными исследованиями ( $I^2 = 0$ ;  $p = 0,40$  для  $Q$  Кокрана). Во всех трех исследованиях проводилась оценка длительности периода госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Результаты исследований Р. Marik et al. (2018) и М. Н. Zabet et al. (2016) были включены в мета-анализ. Исследование А. А. Fowler et al. (2014) было исключено, поскольку не предусматривало ни одного стандарта отклонения (SD) для прямого анализа или медианы для оценки SD. Анализ показал снижение длительности госпитализации в ОРИТ, но статистической значимости не достигнуто (стандартизованная средняя разница (SMD) =  $-0,30$ , 95%-ный ДИ  $-0,83-0,23$ ;  $p = 0,27$ ). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значимой ( $I^2 = 42,3\%$ ;  $p = 0,19$  для  $Q$  Кокрана). Во всех приведенных исследованиях оценивалась продолжительность применения вазопрессоров. Объединенный анализ показал значительное сокращение продолжительности введения вазопрессора в группе с витамином С (SMD =  $-1,57$ , 95%-ный ДИ от  $-2,03$  до  $-1,11$ ;  $p < 0,001$ ). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значительной ( $I^2 = 15,0\%$ ;  $p = 0,28$  для  $Q$  Кокрана).

Особо хочется выделить исследование, результаты которого опубликованы Р. Marik et al. в журнале *Chest* (2017) [25]. Этой группой авторов проведено ретроспективное исследование у пациентов с септическим шоком, которым в комплекс интенсивной терапии была включена комбинация АК, тиамин и гидрокортизона (основная группа). В течение 7-месячного периода был проведен анализ выживания этих больных, длительности применения вазопрессоров, длительности госпитализации в ОРИТ, потребности в заместительной почечной терапии, оценки по шкале SOFA (каждые 24 ч), динамики уровня прокальцитонина в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию. В каждую из групп включено по 47 пациентов, без различий в базовых характеристиках и получавших базовую интенсивную терапию. В основной группе больных в качестве адьювантной терапии применяли АК в дозе 1,5 г каждые 6 ч (6 г/сут в течение 4 сут), гидрокортизон по 50 мг каждые 6 ч в течение 7 дней, а также тиамин по 200 мг каждые 12 ч в течение 4 сут. АК применяли в виде инфузии в течение 30–60 мин, в 100 мл 5%-ного раствора декстрозы или 0,9%-ного раствора хлористого натрия. Тиамин растворяли в 50 мл указанных растворов и вводили в течение 30 мин. В результате исследования отмечено снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5% (4 из 47) по сравнению с 40,4% (19 из 47) в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Склонность скорректированного шанса летальности у пациентов, получавших АК, составила 0,13 (95%-ный ДИ 0,04–0,48;  $p = 0,002$ ). Длительность госпитализации в ОРИТ в группах сравнения статистически значимо не отличалась и составляла соответственно 4 (3–5) и 4 (3–10) дня. Авторами получены ста-

тистически значимые данные об уменьшении сроков применения вазопрессоров в основной группе до  $18,3 \pm 9,8$  ч в сравнении с контрольной группой  $54,9 \pm 28,4$  ч ( $p < 0,001$ ). Потребность в заместительной почечной терапии составила в основной группе 10% (3/31), а в контрольной – 33% (11/33). Статистически значимо изменялась и дельта значений шкалы SOFA в течение 72 ч от начала терапии ( $4,8 \pm 2,4$  против  $0,9 \pm 2,7$  балла), а также дельта уровня прокальцитонина (86,4 против 33,9 нг/мл). В обсуждении этой статьи отмечено, что ни у одного пациента в группе, где применяли адьювантную терапию витаминами С и  $B_1$  в сочетании с гидрокортизоном, не отмечено развития полиорганной недостаточности, а четыре смерти в этой группе были связаны с основной патологией. Три недорогих препарата показали безопасность их применения и выраженный клинический эффект. Особенность этой публикации была в том, что, несмотря на довольно большое количество исследований по отдельному применению АК, тиамин и гидрокортизона, в нем эти препараты применялись в комбинации.

Еще один обзор из США, в котором доказывается эффективность применения комбинации АК, тиамин и гидрокортизона у пациентов с септическим шоком, был опубликован А. Moskowitz et al. в 2018 г. [27]. В данной работе приводится биологическое обоснование применения комбинации этих препаратов, а также современная клиническая оценка их эффективности. Каждый компонент этой комбинации, пишут авторы, недавно был оценен индивидуально у больных септическим шоком. Предварительное экспериментальное рандомизированное исследование установило, что обеспечение тиамин животным с септическим шоком и повышенной лактатной дисфункцией органа (особенно почек) с потенциально высоким уровнем смертности коррелировало с исходно низким уровнем тиамин [5, 26]. Традиционная парадигма дисфункции органов при сепсисе основывается на снижении системного сосудистого сопротивления (вазоплегии), приводящей к уменьшенной перфузии органов и в конечном счете к снижению доставки кислорода. Однако многочисленные исследования показали, что дисфункции органов могут возникнуть у пациентов с сепсисом и септическим шоком даже при отсутствии снижения перфузии [15, 17, 21]. В частности, при гистопатологическом анализе органов после смерти от сепсиса часто не удается выявить ишемические повреждения органов. Речь идет о механизмах, объединенных термином «митохондриальная недостаточность». Тиамин (витамин  $B_1$ ) является водорастворимым витамином, который служит ключевым компонентом ряда клеточных метаболических процессов. В своей фосфорилированной форме пиррофосфата тиамин, тиамин выступает как кофактор пируватдегидрогеназного фермента, необходимого для преобразования пирувата в ацетил-коэнзим А в цикле Кребса. Когда уровня тиамин недостаточно, пируват не в состоянии быть

преобразованным в ацетил-кофермент А, что при нарушении аэробного дыхания и принудительной смене к анаэробному пути приводит к повышенной концентрации лактата в сыворотке крови. Тиамин также играет роль в метаболизме аминокислот разветвленной цепи и является критическим компонентом пентозофосфатного пути. Синдром дефицита тиамин (бери-бери) имеет ряд сходных симптомов с сепсисом, в том числе в развитии периферической вазодилатации, сердечной дисфункции и повышенного уровня лактата [22]. Дефицит тиамин не редкость в популяции больных в критическом состоянии и может быть связан с увеличением смертности [5, 22]. Коррекция дефицита тиамин у таких больных уменьшает риск развития органных дисфункций [5, 28]. В единственном рандомизированном исследовании тиамин у 88 пациентов с септическим шоком была показана достоверно более быстрая 72-часовая динамика уровня лактата в группе пациентов, которым корригировали уровень тиамин в сравнении с контрольной группой [5]. Более того, ретроспективный анализ, проведенный А. Moskowitz et al. (2017) [26], показал улучшение исходов почечной дисфункции у пациентов с сепсисом, которым вводили тиамин, в сравнении с группой плацебо.

Подобно тиамину, синдром дефицита АК (цинга) имеет ряд сходств с клинической картиной сепсиса, а именно: недомогание, нарушение свертывания крови и повреждение эндотелия. Кроме того, было отмечено, что у пациентов с сепсисом и низкой концентрацией АК в плазме и спинномозговой жидкости чаще диагностировались проявления энцефалопатии [10].

Высокие дозы АК, которые были использованы в работах [8, 25, 42], не проявили побочных эффектов, а именно увеличения экскреции оксалатов и образования почечных конкрементов. Более того, доказано, что ключевой точкой, приводящей к образованию оксалатов, является недостаточность тиамин. Он регулирует уровень ферментов, которые способствуют полной катализации глиооксилатов. Другие потенциальные неблагоприятные последствия больших доз витамина С, включающие боль в животе, вздутие живота, увеличение абсорбции железа, гемолиз у пациентов с дефицитом фермента G6PD, ложные отрицательные результаты фекального анализа на скрытую кровь [18], ложное повышение показателя уровня глюкозы [36], не отмечены. Нормальный плазменный уровень витамин С составляет около 60 мкмоль/л (дефицит менее 20 мкмоль/л, острый дефицит менее 11 мкмоль/л). В исследованиях у пациентов ОРИТ было показано, что при введении АК в дозе  $66 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  в течение 24 ч ожоговым больным и  $200 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$  пациентам с сепсисом в течение 4 сут достигается концентрация АК в плазме до 600 мкмоль/л на 1-й день терапии и 5 700 мкмоль/л на 4-й день от ее начала [30, 39]. У пациентов с септическим шоком хорошо переносится доза 200 мг/кг в сутки [8]. Огромные дозы ви-

тамина С (1 500 мг/кг в сутки 3 раза еженедельно) у онкологических больных не продемонстрировали побочных эффектов [11]. Образование оксалатов в почках – процесс длительный и занимает несколько месяцев. В основном камнеобразование описано у больных с гематохроматозами, которое и связано с окислением железа. Таким образом, ни в одном из исследований не было указаний на образование камней в почках после кратковременного применения больших доз АК.

Физиологическая основа для включения гидрокортизона в комбинацию с АК и тиамин заключается в потенциальном синергизме между АК и гидрокортизоном. АК восстанавливает функцию глюкокортикоидных рецепторов и стимулирует синтез самих гормонов в коре надпочечников [29].

В дополнение к исследованию Р. Marik et al. в публикации из Кореи сравнивали 53 пациентов с тяжелой пневмонией, получивших в дополнение к основной терапии комбинацию АК, тиамин и гидрокортизона. В результате было получено снижение показателя госпитальной летальности (ОШ = 0,15; 95%-ный ДИ 0,04–0,56) при сопоставлении с группой плацебо [14].

А. Spoelstra-de Man et al. (2019) в своей публикации приводят результаты исследования CITRIS-ALI, которое показало снижение смертности на 16,5% в группе, где применяли АК по сравнению с плацебо, а основная конечная точка delta SOFA, оцениваемая через 96 ч, была отрицательной, что подтверждает перспективность адьювантных высоких доз для внутривенного введения АК у пациентов с септическим шоком [37].

Цель общенационального популяционного исследования S. Y. Jung et al. (Корея) состояла в том, чтобы определить, может ли витамин С применяться отдельно в течение более 5 дней или в комбинации с кортикостероидами и/или тиамин и было ли это связано со снижением смертности в популяции больных сепсисом. В исследование было включено 384 282 взрослых пациентов с сепсисом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с января 2017 г. по декабрь 2019 г. Первичным исходом была госпитальная смертность, а ключевым вторичным исходом – 90-дневная смертность. В результате было сформировано две группы. В 1-й группе пациенты ( $n = 36\,327$ ) получали АК, во 2-й группе ( $n = 347\,955$ ) витамин С не применяли. Госпитальная смертность была ниже на 0,9% в 1-й группе (17,1% против 18,0%; 95%-ный ДИ – от -1,3 до -0,5%;  $p < 0,001$ ), разница значимая, но крайне небольшая. Однако смертность снизилась в большей степени у пациентов, которые получали АК более 5 дней (по сравнению с 1–2 или 3–4 днями) (15,8% против 18,8% против 18,3%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, применение АК было связано с меньшей госпитальной летальностью у больных пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, пневмонией, мочеполовой инфекцией, септическим шоком и искусственной вентиляцией легких. Аналогич-

ные результаты получены при оценке показателя 90-дневной смертности [13].

В марте 2022 г. были опубликованы результаты исследования J.-R. Lavillegrand et al. В проспективное исследование были включены 40 пациентов с септическим шоком. Оценка по шкале SOFA составила 11 [8–14], по шкале SAPS II – 66 [54–79], а стационарная смертность составила 33%. Прикроватно перфузию периферической ткани измеряли с помощью кожно-микроваскулярной реактивности в ответ на ионофорез ацетилхолина в области предплечья до и через 1 ч после внутривенного введения АК (40 мг/кг). Доза норадреналина не изменялась в течение изучаемого периода. Половина этих пациентов имела дефицит витамина С при включении в исследование. Применение витамина С улучшило микрососудистую реактивность (AUC 2263 [430–4 246] против 5 362 [1 744–10 585] UI,  $p = 0,0004$ ). Кроме того, применение витамина С уменьшило выраженность цианотичной пятнистости (синдрома Марика) ( $p = 0,06$ ), время наполнения кожи кончиков пальцев (синдром Гведела) ( $p = 0,0003$ ) и коленных капилляров (3,7 [2,6–5,5]) против 2,9 [1,9–4,7] с,  $p < 0,0001$ ), а также градиент температуры от центра к периферии (6,1 [4,9–7,4] против 4,6 [3,4–7,0] °C,  $p < 0,0001$ ). Положительные эффекты АК наблюдались как у пациентов с дефицитом витамина С, так и без него. Таким образом, применение АК у больных септическим шоком улучшало состояние перфузии периферических тканей и микрососудистую реактивность независимо от уровня витамина С в плазме [16].

*II. Исследования, не подтверждающие эффективность применения АК или ее сочетания с глюкокортикоидами и тиаминном*

Энтузиазм к применению АК в сочетании с глюкокортикоидами и тиаминном в клинических условиях возрос после публикации P. Marik et al. (2017) [11]. Однако реакция на это исследование была неоднозначна. Одна часть врачей поддержала включение этих адьювантов в лечения сепсиса, другая выступила за более строгое тестирование комбинации этих препаратов [7, 23]. Аргументы за применение заключались в биологической обоснованности достижения быстрого эффекта при относительно низкой стоимости вмешательства. Аргументы против заключались в факте долголетней истории изучения сепсиса, когда эффективность некоторых препаратов, на которые возлагали надежды, не оправдалась после строгих научных исследований. Еще одним аргументом было малое количество исследований и не доказанный до конца профиль безопасности этих препаратов. Этот факт подтверждает опубликованное в 2019 г. исследование T. G. Shin et al. [34]. Авторы сравнили 28-дневную и госпитальную смертность между пациентами, получавшими внутривенное лечение АК (3 г/12 ч или 1,5 г/6 ч) и тиаминном (200 мг/12 ч) в первые 6 ч после диагностики септического шока. Исследование носило ретроспективный характер и

проводилось с июля до декабря 2017 г. ( $n = 229$ ), а контрольная группа пациентов набиралась с октября 2015 г. по июнь 2017 г. ( $n = 915$ ) с использованием склонности оценки соответствия. Результат показал отсутствие различий между показателями 28-дневной смертности (18,3% против 17,5%;  $p = 0,76$ ) и госпитальной летальности (16,6% против 18,3%;  $p = 0,55$ ). Следует отметить, что в субпопуляции больных с низким уровнем альбумина (менее 30 г/л) и оценкой по шкале SOFA более 10 баллов применение АК продемонстрировало более низкие показатели 28-дневной смертности.

Целью международного метаанализа, опубликованного в 2022 г., было сравнить эффективность применения АК и ее комбинации с гидрокортизоном и тиаминном на показатель долгосрочной смертности в сравнении с аналогичным показателем у больных, получавших стандартную терапию септического шока [9]. Поиск публикаций был проведен в MEDLINE, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials и WHO-ICTRP. Несколько независимо выбранных рецензентов отобрали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивали применение очень высоких доз витамина С (более 12 г/сут), высокие дозы витамина С (менее 12, но более 6 г/сут) и низкие дозы витамина С (менее 6 г/сут) в сочетании с гидрокортизоном (менее 400 мг/сут) и тиаминном  $V_1$ . Первичным исходом была долгосрочная смертность (90-дневная и в течение 1 года), вторичными исходами – тяжесть органной дисфункции в течение 72 ч, время до прекращения введения вазопрессоров и продолжительности пребывания в ОРИТ. Критериям включения соответствовали 43 РКИ (10 257 пациентов). В результате не было получено значимых различий в показателях долгосрочной смертности между пациентами опытной группы, где применяли АК и ее сочетание с другими адьювантами, и пациентами контрольной группы, получавшими обычную терапию (10 РКИ, 7 096 пациентов, степень значимости от умеренной до очень низкой). Авторы не нашли никаких доказательств того, что витамин С или  $V_1$  влияют на проявление органной дисфункции или продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Добавление глюкокортикоидов к другим видам лечения сократило продолжительность действия вазопрессоров (-29,8 ч [95%-ный ДИ от -44,1 до -15,5]) и время пребывания в ОРИТ (-1,3 дня [95%-ный ДИ от -2,2 до -0,3]). Авторы пришли к выводу, что «метаболическая реанимация» витамином С, глюкокортикоидами, витамином  $V_1$  или комбинацией этих препаратов не была значимо связана со снижением долгосрочной смертности [9].

Еще один метаанализ четырех РКИ (940 пациентов), проведенный R. Shi и H. Tie (2020), показал, что сочетанное применение АК, тиамина и гидрокортизона не оказывает никакого влияния на смертность (ОР = 0,92, 95%-ный ДИ 0,69–1,24;  $p = 0,59$ ; I<sup>2</sup> = 0%, PH = 0,69), в то время как отмечено ста-

статистически значимое уменьшение выраженности органических нарушений (дельта SOFA) ( $OR = 1,02$ ; 95%-ный ДИ от  $-1,31$  до  $-0,73$ ;  $p < 0,001$ ) [33].

Международные рекомендации по диагностике, лечению сепсиса и септического шока (SSC, 2021) также не рекомендуют применение АК у пациентов с сепсисом и септическим шоком (слабая рекомендация, низкое качество доказательств) [6]. Обновленный анализ, проведенный авторами, включал семь РКИ (416 тяжелобольных). Использование витамина С не снизило смертность по сравнению с обычной терапией ( $OR = 0,79$ ; 95%-ный ДИ  $0,57-1,1$ , низкое качество).

Одна из самых обсуждаемых последних публикаций – работа P. Rosengrave et al. (2022), которая была направлена на определение влияния внутривенного введения АК на потребность в применении вазопрессоров и исходы у пациентов с септическим шоком [32]. Это было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 40 пациентов с септическим шоком, которые были рандомизированы (1 : 1) для получения АК внутривенно (в дозе 25 мг/кг массы тела каждые 6 ч) или плацебо (внутривенно 5%-ный раствор декстрозы) до 96 ч лечения или до смерти, или выписки. Первичной конечной точкой была потребность в введении вазопрессоров (доза и продолжительность), а вторичные исходы включали оценку органной недостаточности (SOFA), продолжительности пребывания в ОРИТ и больнице, а также смертность. Кроме того, были собраны образцы крови для определения кинетики АК и концентрации воспалительных маркеров. Результаты исследования показали, что средняя концентрация АК в плазме была низкой в начале исследования (9,2 [4,4–12,0] мкмоль/л) и увеличивалась до 408 (227–560) мкмоль/л через 72 ч от начала терапии. Средняя продолжительность внутривенной инфузии вазопрессоров в группе витамина С составила 48 ч (95%-ный ДИ 35–62), а в группе плацебо – 54 ч (95%-ный ДИ 41–62) ( $p = 0,52$ ). Оценка по шкале SOFA была сопоставима между двумя группами ( $p > 0,05$ ). Медиана продолжительности пребывания в ОРИТ в исследуемой группе составила 3,8 (2,2–9,8) дня по сравнению с 7,1 (3,1–20,0) дня в группе плацебо ( $p = 0,12$ ). Медиана продолжительности пребывания в стационаре для группы, где применяли АК, составила 18 (11–35) дней по

сравнению с 22 (10–52) дня для группы плацебо ( $p = 0,65$ ). Смертность была сопоставима между двумя группами ( $p > 0,05$ ). Маркеры воспаления и количество нейтрофилов были повышены в группе, где применяли витамин С, по сравнению с плацебо в течение 72 ч от начала лечения ( $p = 0,01$ ). Концентрации С-реактивного белка и миелопероксидазы были повышены в начале исследования, однако в обеих группах были сопоставимы с течением времени ( $p > 0,05$ ). Таким образом, исследование P. Rosengrave et al. показало, что внутривенное введение АК не приводит к значительному снижению средней дозы или продолжительности инфузии вазопрессоров. Поэтому требуется дальнейшее исследование, которое учитывало бы потенциальное влияние времени вмешательства, дозы и продолжительности и могло предоставить более точные доказательства эффективности применения АК и ее сочетания с другими адьювантами [32].

### Заключение

1. Адьювантная терапия (гидрокортизон, АК, тиамин) в настоящее время получила биологическое и клиническое обоснование как «метаболическая реанимация» у больных с септическим шоком.
2. В отдельных публикациях и метаанализах доказана клиническая эффективность применения АК или ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином, в частности снижение показателя долгосрочной летальности [8, 13, 14, 20, 22, 24–27, 37, 42].
3. Имеются исследования, в которых эффект от введения АК зависит от ее дозы, продолжительности введения, субпопуляции пациентов (например, абдоминальный сепсис [42]).
4. Однако опубликовано не меньшее количество исследований, доказывающих отсутствие эффекта от применения АК или ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином [3, 7, 9, 23, 32–34].
5. Некоторые исследования также подчеркивают довольно негативную роль добавления тиамина [42].
6. Учитывая необходимость индивидуальной терапии (каждому больному – свою терапию) и гетерогенность больных сепсисом и септическим шоком, в настоящее время необходимы исследования с целью выделить субпопуляции больных, у которых применение АК и ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином было бы наиболее эффективным.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. – Л.: Медицина, 1987. – 496 с.
2. Amrein K., Oudemans-van Straaten H. M., Berger M. M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D // *Int. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 1940–1944. doi: 10.1007/s00134-018-5107-y.

### REFERENCES

1. Markova I.V., Kalinicheva V.I. *Pediatricheskaya Farmacologiya*. [Pediatric Pharmacology]. Leningrad, Meditsina Publ., 1987, 496 p.
2. Amrein K., Oudemans-van Straaten H.M., Berger M.M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Int. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 4, pp. 1940-1944. doi: 10.1007/s00134-018-5107-y.

3. Carr A. C. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, №1. – P. 265–274. doi: 10.1186/s13054-019-2538-y.
4. Carr A. C., Rosengrave P. C., Bayer S. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 300–312. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y.
5. Donnino M. W., Andersen L. W., Chase M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 360–367. doi: 10.1097/CCM.0000000000001572.
6. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Int. Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
7. Faust J. The skeptics guide to EM, 2017. Podcast. Available from: cocktailfor-sepsis // Accessed June 28 2018. <http://thesgem.com/2017/04/sgem174-dont-believe-the-hype-vitamin-c>.
8. Fowler A. A., Syed A. A., Knowlson S. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis // *J. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 32–38. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
9. Fujii T., Salanti G., Belletti A. et al. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis // *Int. Care Med.* – 2022. – Vol. 48. – P. 16–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06558-0>.
10. Hager D. N., Hooper M. H., Bernard G. R. et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Trials.* – 2019. – Vol. 20. – P. 197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.
11. Hoffer L. J., Levine M., Assouline S. et al. Phase I clinical trial of i. v. ascorbic acid in advanced malignancy // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1969–1974. doi: 10.1093/annonc/mdn377.
12. Hooper M. H., Carr A., Marik P. E. The adrenal-vitamin C axis: from fish to guinea pigs and primates // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 29–36. doi: 10.1186/s13054-019-2332-x.
13. Jung S. Y., Lee M. T., Baik M. S. et al. Vitamin C for  $\geq 5$  days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 56–64. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03872-3>.
14. Kim W.-Y., Jo E.-J., Eom J. S. et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity scorebased analysis of a before-after cohort study // *J. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 47. – P. 211–218. doi:10.1186/s13613-020-00748-7.
15. Langenberg C., Bagshaw S. M., May C. N. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. R38. doi: 10.1186/cc6823. Epub 2018 Mar 6.
16. Lavillegrand J.-R., Raia L., Urbina T. et al. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03891-8>.
17. Legrand M., Dupuis C., Simon C. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study // *JAMA.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. R278. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
18. Levine M., Rumsey S. C., Daruwala R. et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake // *JAMA.* – 2009. – Vol. 281, № 15. – P. 1415–1423. doi: 10.1001/jama.281.15.1415.
19. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update // *Int. Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
20. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 258–265. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
21. Maiden M. J., Otto S., Brealey J. K. et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 6. – P. 692–700. doi: 10.1164/rccm.201511-2285OC.
22. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 1062–1066. doi: 10.21037/jtd.2016.04.32.
23. Mallema H. The Marik protocol: have we found a “cure” for severe sepsis and septic shock? 2017. Available from: found-a-cure-for-severe-sepsis-and-septic-shock // Accessed June 28 2018. <http://rebelem.com/the-marik-protocol-have-we>.
3. Carr A.C. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 265–274. doi: 10.1186/s13054-019-2538-y.
4. Carr A.C., Rosengrave P.C., Bayer S. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 300–312. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y.
5. Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, no. 2, pp. 360–367. doi: 10.1097/CCM.0000000000001572.
6. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Int. Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
7. Faust J. The skeptics guide to EM, 2017. Podcast. Available from: cocktailfor-sepsis. Accessed June 28 2018. <http://thesgem.com/2017/04/sgem174-dont-believe-the-hype-vitamin-c>.
8. Fowler A.A., Syed A.A., Knowlson S. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J. Transl. Med.*, 2014, vol. 12, pp. 32–38. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
9. Fujii T., Salanti G., Belletti A. et al. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Int. Care Med.*, 2022, vol. 48, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06558-0>.
10. Hager D.N., Hooper M.H., Bernard G.R. et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*, 2019, vol. 20, pp. 197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.
11. Hoffer L.J., Levine M., Assouline S. et al. Phase I clinical trial of i. v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann. Oncol.*, 2008, vol. 19, pp. 1969–1974. doi: 10.1093/annonc/mdn377.
12. Hooper M.H., Carr A., Marik P.E. The adrenal-vitamin C axis: from fish to guinea pigs and primates. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 29–36. doi: 10.1186/s13054-019-2332-x.
13. Jung S.Y., Lee M.T., Baik M.S. et al. Vitamin C for  $\geq 5$  days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 56–64. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03872-3>.
14. Kim W.-Y., Jo E.-J., Eom J.S. et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity scorebased analysis of a before-after cohort study. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 211–218. doi:10.1186/s13613-020-00748-7.
15. Langenberg C., Bagshaw S.M., May C.N. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit. Care*, 2018, vol. 12, no. 2, R38. doi: 10.1186/cc6823. Epub 2018 Mar 6.
16. Lavillegrand J.-R., Raia L., Urbina T. et al. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03891-8>.
17. Legrand M., Dupuis C., Simon C. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *JAMA*, 2016, vol. 17, no. 6, pp. R278. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
18. Levine M., Rumsey S.C., Daruwala R. et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA*, 2009, vol. 281, no. 15, pp. 1415–1423. doi: 10.1001/jama.281.15.1415.
19. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Int. Care Med.*, 2018, vol. 44, pp. 925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
20. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 258–265. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
21. Maiden M.J., Otto S., Brealey J.K. et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, no. 6, pp. 692–700. doi: 10.1164/rccm.201511-2285OC.
22. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 6, pp. 1062–1066. doi: 10.21037/jtd.2016.04.32.
23. Mallema H. The Marik protocol: have we found a “cure” for severe sepsis and septic shock? 2017. Available from: found-a-cure-for-severe-sepsis-and-septic-shock. Accessed June 28 2018. <http://rebelem.com/the-marik-protocol-have-we>.

24. Marik P. E., Hooper M. H. Doctor-your septic patients have scurvy! // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
24. Marik P.E., Hooper M.H. Doctor-your septic patients have scurvy! *Crit. Care.* 2018, vol. 22, no. 1, pp. 23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
25. Marik P. E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study // *Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
25. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 6, pp. 1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
26. Moskowitz A., Andersen L. W., Cocchi M. N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 737–741. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-656BC.
26. Moskowitz A., Andersen L.W., Cocchi M.N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 737-741. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-656BC.
27. Moskowitz A., Andersen L. W., Huang D. T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 238–244. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
27. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 238-244. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
28. Nuzzo E., Berg K. M., Andersen L. W. et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in the peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis. A prospective observational trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 11. – P. 1662–1668. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
28. Nuzzo E., Berg K.M., Andersen L.W. et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in the peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis. A prospective observational trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 11, pp. 1662-1668. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
29. Okamoto K., Tanaka H., Makino Y. et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPCK1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) - 2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redoxdependent mechanism // *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 56, № 1. – P. 79–86.
29. Okamoto K., Tanaka H., Makino Y. et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPCK1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) - 2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redoxdependent mechanism. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, vol. 56, no. 1, pp. 79-86.
30. Oudemans-van Straaten H. M., Spoelstra-de Man A. M. et al. Vitamin C revisited // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 460–467. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
30. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M. et al. Vitamin C revisited. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 460-467. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
31. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 304–347. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 304-347. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Rosengrave P., Spencer E., Williman J. et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 26–36. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03900-w>.
32. Rosengrave P., Spencer E., Williman J. et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 26-36. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03900-w>.
33. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 431–438. doi.org/10.1186/s13054-020-03153-5.
33. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 431-438. doi.org/10.1186/s13054-020-03153-5.
34. Shin T. G., Kim Y.-J., Ryoo S. M. et al. Early Vitamin C and Thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – P. 102–112. <https://doi.org/10.3390/jcm8010102>.
34. Shin T.G., Kim Y.-J., Ryoo S.M. et al. Early Vitamin C and Thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, pp. 102-112. <https://doi.org/10.3390/jcm8010102>.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
36. Spoelstra-de Man A. M. E., Elbers P. W. G., Oudemans-Van Straaten H. M. Vitamin C: should we supplement? // *Curr. Opin Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 248–255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510.
36. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans-Van Straaten H.M. Vitamin C: should we supplement? *Curr. Opin Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 248-255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510.
37. Spoelstra-de Man A., Oudemans-van Straatenand H. M., Berger M. M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 425. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
37. Spoelstra-de Man A., Oudemans-van Straatenand H.M., Berger M.M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 425. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
38. Stoppe C., Lee Z. Y., Ortiz L. et al. The potential role of intravenous vitamin C monotherapy in critical illness // *J. PEN J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2022. – P. 56–62. doi:10.5223/pghn.2022.21.1.12.
38. Stoppe C., Lee Z.Y., Ortiz L. et al. The potential role of intravenous vitamin C monotherapy in critical illness. *J. PEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2022, pp. 56-62. doi:10.5223/pghn.2022.21.1.12.
39. Tanaka H., Matsuda T., Miyagantani Y. et al. Reduction of resuscitation fluidvolumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: arandomized, prospective study // *Arch Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 326–331. doi: 10.1001/archsurg.135.3.326.
39. Tanaka H., Matsuda T., Miyagantani Y. et al. Reduction of resuscitation fluidvolumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: arandomized, prospective study. *Arch Surg*, 2000, vol. 135, pp. 326-331. doi: 10.1001/archsurg.135.3.326.
40. Victor V. V., Guayerbas N., Puerto M. et al. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock // *Immunopharmacology.* – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 89–101. doi: 10.1016/s0162-3109(99)00162-9.
40. Victor V.V., Guayerbas N., Puerto M. et al. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology*, 2000, vol. 46, no. 1, pp. 89-101. doi: 10.1016/s0162-3109(99)00162-9.
41. Wu F., Tysl K., Wilson J.X. iNOS expression requires NADPH oxidasedependent redox signaling in microvascular endothelial cells // *J. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 217, № 1. – P. 207–214. doi: 10.1002/jcp.21495.
41. Wu F., Tysl K., Wilson J.X. iNOS expression requires NADPH oxidasedependent redox signaling in microvascular endothelial cells. *J. Cell Physiol.*, 2008, vol. 217, no. 1, pp. 207-214. doi: 10.1002/jcp.21495.
42. Zabet M. H., Mohammadi M., Ramezani M. et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock // *J. Res. Phar. Pract.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 94–100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.
42. Zabet M.H., Mohammadi M., Ramezani M. et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Phar. Pract.*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 94-100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,  
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.

**Плоткин Леонард Львович**

доктор медицинских наук, ведущий реаниматолог.  
E-mail: plotcin@yandex.ru

**Артамонов Владимир Александрович**

врач высшей категории,  
анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: shokalenko\_n@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,  
70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048.

**Leonard L. Plotkin**

Doctor of Medical Sciences, Leading Emergency Physician.  
Email: plotcin@yandex.ru

**Vladimir A. Artamonov**

Physician of Superior Merit,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: shokalenko\_n@mail.ru

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

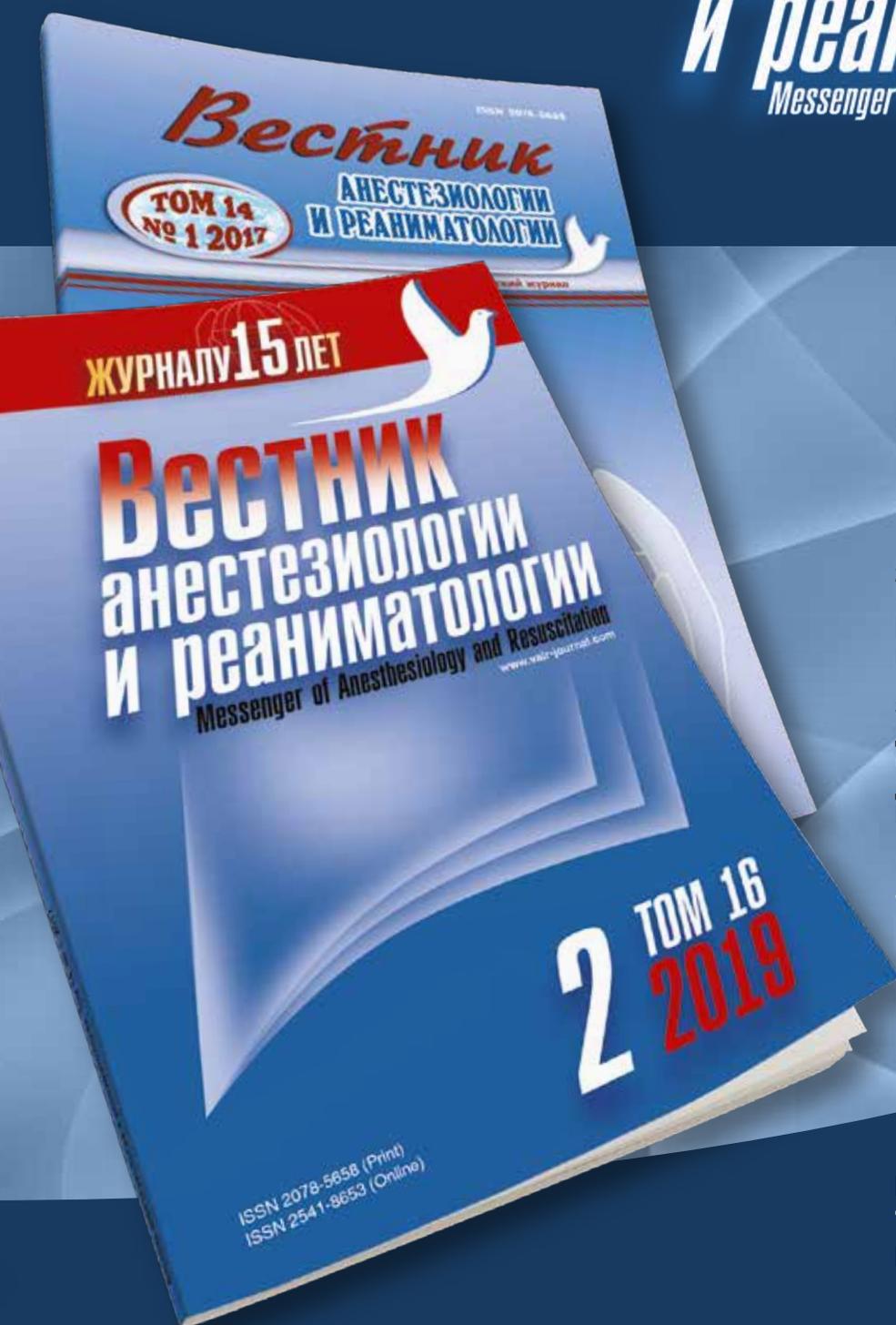
Научно-практический  
журнал

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



# Вестник анестезиологии и реаниматологии

*Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*



Оформить подписку  
можно следующими  
способами:

1. Через ГК «Урал-Пресс»  
индекс – 20804
2. На сайте объединенного каталога  
«Пресса России»  
<http://www.ppressa-rf.ru>  
индекс – 20804
3. В отделе подписки издательского  
дома «НЬЮ ТЕРРА»  
(по безналичному расчету  
для предприятий и организаций)  
E-mail: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

[www.vair-journal.com](http://www.vair-journal.com)

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»  
Тел. +7 (499) 665-28-01,  
E-mail: [anna@fiot.ru](mailto:anna@fiot.ru)

